

Hubungan kontrol glikemik dengan petanda gangguan ginjal dini pada pasien diabetes melitus tipe 2



Hadian Widyatmojo,^{1*} Indranila Kustarini Samsuria,¹ Ria Triwardhani²

ABSTRACT

Background: Glycemic control in type 2 diabetes mellitus (DM) which can be assessed by examination of fasting blood sugar (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) is thought to be associated with renal complications. Several markers can be used to assess the rate of damage to early kidney function, such as serum creatinine, urine creatinine albumin ratio (uACR), and serum cystatin C. The relationship of glycemic control with early kidney disorder markers in type 2 DM patients still shows controversial results.. The aim of the study to investigate the relationship between glycemic control (FBG and HbA1c) with early kidney disorder markers (serum creatinine, uACR, and cystatin C) in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: Analytic observational study with cross sectional approach conducted in April - June 2019 involved 34 type 2 DM patients in Karang Ayu Health Center who met the inclusion and exclusion criteria. Examination of GDP levels using the hexokinase method, HbA1c levels using the HPLC method, serum creatinine using the Jaffe method, uACR is

calculated based on the ratio between urine albumin and creatinine, and cystatin C levels using the ELISA method. Statistical tests using Spearman's non-parametric correlation with $p < 0.05$ were considered significant.

Results: The mean \pm SD FBG and HbA1c levels were 130.41 ± 39.37 mg/ \dL and $8.21 \pm 1.65\%$. Median (minimum-maximum) serum creatinine levels, uACR and serum cystatin C were 0.63 (0.35-2.79) mg/dL, 16.55 (4.1-29.8) mg/g and 0.72 (0.46 - 1.22) mg/L. The correlation of FBG levels with serum creatinine, uACR, and serum cystatin C were ($r = 0.016$; $p = 0.927$), ($r = 0.293$; $p = 0.092$), and ($r = 0.334$; $p = 0.053$). The relationship of HbA1c with serum creatinine, uACR, and cystatin C was ($r = 0.120$; $p = 0.495$), ($r = 0.326$; $p = 0.059$); and ($r = 0.505$; $p = 0.002$).

Conclusions: There is no relationship between FBG with serum creatinine, uACR, and cystatin C. The HbA1c value is positively related to cystatin C but not related to serum creatinine and uACR in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: FBG, HbA1c, Creatinine, uACR, Cystatin C, Type 2 Diabetes mellitus.

Cite This Article: Widyatmojo, H., Samsuria, I.K., Triwardhani, R. 2020. Hubungan kontrol glikemik dengan petanda gangguan ginjal dini pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Intisari Sains Medis* 11(2): 476-480. DOI: [10.15562/ism.v11i2.609](https://doi.org/10.15562/ism.v11i2.609)

ABSTRAK

Latar belakang: Kontrol glikemik pada diabetes melitus tipe 2 (DM) yang dapat dinilai dengan pemeriksaan gula darah puasa (GDP) dan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) diduga berhubungan dengan komplikasi nefropati. Beberapa petanda dapat digunakan untuk menilai kerusakan fungsi ginjal dini, misalnya kreatinin serum, rasio albumin kreatinin urin (uACR), dan *cystatin C* serum. Hubungan kontrol glikemik dengan petanda gangguan ginjal dini pada pasien DM tipe 2 masih menunjukkan hasil yang kontroversial. Mengetahui hubungan antara kontrol glikemik (GDP dan HbA1c) dengan petanda gangguan ginjal dini (Kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C*) pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang dilakukan pada bulan April - Juni 2019 melibatkan 34 pasien DM tipe 2 di Puskesmas Karang Ayu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan kadar GDP menggunakan metode heksokinase, kadar HbA1c menggunakan metode HPLC, kreatinin

serum menggunakan metode Jaffe, uACR dihitung berdasarkan rasio antara albumin dan kreatinin urin, dan kadar *Cystatin C* menggunakan metode ELISA. Uji statistik menggunakan korelasi non parametrik Spearman dengan $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil: Rerata \pm SD kadar GDP dan HbA1c adalah $130,41 \pm 39,37$ mg/dL dan $8,21 \pm 1,65\%$. Median (minimum-maksimum) kadar kreatinin serum, uACR dan *cystatin C* serum berturut-turut adalah $0,63$ (0,35-2,79) mg/dL, $16,55$ (4,1-29,8) mg/g, dan $0,72$ (0,46 - 1,22) mg/L. Korelasi kadar GDP dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* serum adalah ($r = 0,016$; $p = 0,927$), ($r = 0,293$; $p = 0,092$), dan ($r = 0,334$; $p = 0,053$). Hubungan HbA1c dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* adalah ($r = 0,120$; $p = 0,495$), ($r = 0,326$; $p = 0,059$); dan ($r = 0,505$; $p = 0,002$).

Simpulan: Tidak terdapat hubungan antara GDP dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C*. Nilai HbA1c berhubungan positif sedang dengan *cystatin C* namun tidak berhubungan dengan kreatinin serum dan uACR pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: GDP, HbA1c, Kreatinin, uACR, *Cystatin C*, DM tipe 2.

Cite Pasal Ini: Widyatmojo, H., Samsuria, I.K., Triwardhani, R. 2020. Hubungan kontrol glikemik dengan petanda gangguan ginjal dini pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Intisari Sains Medis* 11(2): 476-480. DOI: [10.15562/ism.v11i2.609](https://doi.org/10.15562/ism.v11i2.609)

¹Bagian Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Bagian Patologi Klinis Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, Indonesia

*korespondensi: Hadian Widyatmojo, Bagian Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia
hadianwidyatmojo@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia kronik yang memerlukan pemantauan yang ketat oleh karena komplikasi yang dapat terjadi, salah satunya nefropati.^{1,2} Nefropati diabetikum memiliki beberapa faktor risiko salah satunya hiperglikemia.³ Kondisi hiperglikemia kronik akan memicu pembentukan *advanced glycosylation end-product* (AGE) dan sitokin proinflamasi (TNF α , TGF β , dan IL-6) yang menyebabkan kerusakan pada jaringan, salah satunya ginjal.⁴ Pemeriksaan gula darah puasa (GDP) dan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) merupakan pemeriksaan laboratorium yang digunakan sebagai diagnosis dan monitoring DM. Kadar HbA1c di darah tergantung dari usia sel darah merah, oleh karena itu, selain sebagai penegakkan diagnosis, pemeriksaan HbA1c digunakan untuk monitoring bulanan tatalaksana DM tipe 2, sedangkan GDP digunakan untuk monitoring harian.^{2,5} Kreatinin merupakan zat metabolisme otot yang disekresikan secara konstan oleh tubuh setiap hari, oleh karenanya dapat digunakan sebagai salah satu petanda kerusakan ginjal.⁶ Pemeriksaan uACR merupakan salah satu pemeriksaan untuk menilai adanya mikroalbuminuria atau makroalbuminuria pada penderita DM.⁷ Albumin merupakan salah satu protein dengan berat molekul kecil yang digunakan sebagai petanda adanya kondisi nefropati pada DM.⁸ *Cystatin C* merupakan petanda fungsi ginjal dengan berat molekul kecil (12,8 kDa) dan nilai isoelektrik yang tinggi sehingga memudahkan *cystatin C* melewati glomerulus pada kondisi kerusakan minimal. *Cystatin C* dipercaya merupakan petanda yang lebih baik dari kreatinin.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Zhou *et al.* menunjukkan bahwa *cystatin C* merupakan prediktor signifikan nefropati pada pasien DM.¹⁰

Hiperglikemia memiliki korelasi dengan gangguan fungsi ginjal pada DM tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan kadar GDP dan HbA1c sebagai petanda status glikemik dengan kadar kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* serum sebagai petanda gangguan ginjal dini pada pasien DM tipe 2.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan belah lintang yang dilakukan di Puskesmas Karangayu, Kota Semarang pada bulan April – Juni 2019. Penelitian mengikutsertakan 34 penderita DM tipe 2 dengan usia 45-65 tahun dan onset DM tipe 2 kurang dari 10 tahun, tidak ada keluhan saat penelitian dan suhu tubuh dalam batas normal. Pasien dengan anemia, leukositosis, riwayat

keganasan, riwayat penyakit jantung, dan konsumsi obat kortikosteroid dieksklusi pada penelitian ini. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* terhadap pasien poliklinik prolans yang bersedia ikut serta dalam penelitian dengan memberikan *informed consent*. Penelitian ini juga sudah mendapatkan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro, nomor: No.220/EC/KEPK/FK-UNDIP/V/2019.

Pemeriksaan GDP menggunakan metode heksokinase, HbA1c dilakukan menggunakan metode *high performance liquid chromatography* (HPLC), kreatinin serum diperiksa menggunakan metode Jaffe, uACR dinilai menggunakan rasio antara albumin dan kreatinin urin menggunakan urin sewaktu, sedangkan pemeriksaan *cystatin C* dilakukan dengan metode *enzyme linked immunoabsorbent assay* (ELISA) yang keseluruhannya telah dikaliberasi dan dilakukan pemantapan mutu harian yang terdokumentasi. Uji normalitas data menggunakan *Saphiro-Wilk*, sedangkan uji korelasi pada variabel menggunakan uji non parametrik *Spearman*. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 16.0. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

HASIL

Hasil penelitian dari 34 subyek penelitian, terdiri dari 23 subyek penelitian berjenis kelamin perempuan (67,6%) dan 11 subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki (32,4%). Rentang usia subyek penelitian secara keseluruhan adalah 46-65 tahun dengan rerata usia $55,66 \pm 6,36$ tahun, dengan nilai tengah usia 56 tahun. Data ditampilkan sebagai nilai rerata \pm SB (Simpang baku/Standar deviasi), dan nilai median (minimum – maksimum). Data karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Hubungan antara kadar GDP dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* menggunakan uji korelasi non parametrik *Spearman*. Hasil uji hubungan antara GDP dengan kreatinin serum, uACR dan *cystatin C* masing-masing didapatkan $r=0,016$; $p=0,927$, $r=0,293$; $p=0,092$, dan $r=0,334$; $p=0,053$. Uji hubungan antara GDP dengan petanda gangguan ginjal dini didapatkan simpulan tidak terdapat hubungan. Hasil uji korelasi GDP dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* dapat dilihat pada tabel 2.

Hubungan antara nilai HbA1c dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* serum menggunakan uji korelasi non parametrik *Spearman*. Hasil uji hubungan antara kadar HbA1c dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* serum diperoleh masing-masing $r=0,120$; $p=0,495$, $r=0,326$; $p=0,059$; dan $r = 0,505$; $p = 0,002$, artinya terdapat

Tabel 1 Data karakteristik dasar penelitian

Karakteristik	n	%	Rerata ± SB	Median (min – maks)
Jenis kelamin				
Laki-laki	11	32,4		
Perempuan	23	67,6		
Usia (tahun)			54,03 ± 10,28	56,5 (46 – 65)
IMT (kg/m²)			26,65 ± 3,94	25,76 (17,31 – 36,33)
GDP (mg/dL)			130,41 ± 39,37	114 (85-230)
HbA1c (%)			8,21 ± 1,65	8,35 (5,7 – 12,9)
Kreatinin (mg/dL)			0,75 ± 0,47	0,63 (0,35 - 2,79)
uACR (mg/g)			16,84 ± 8,09	16,55 (4,1 – 29,8)
Cystatin C (mg/L)			0,74 ± 0,14	0,72 (0,46 – 1,22)

SB: simpang baku, min: minimum, maks: maksimum, IMT: indeks massa tubuh, GDP:Gula darah puasa, uACR: *urine Albumin creatinine ratio*.

Tabel 2 Hubungan GDP dengan petanda gangguan ginjal dini

Parameter	GDP		Keterangan
	p	r	
Kreatinin serum	0,927	0,016	Tidak signifikan
uACR	0,092	0,293	Tidak signifikan
<i>Cystatin C</i>	0,053	0,334	Tidak signifikan

Tabel 3 Hubungan HbA1c dengan petanda gangguan ginjal dini

Parameter	HbA1c		Keterangan
	p	r	
Kreatinin serum	0,495	0,120	Tidak signifikan
uACR	0,059	0,326	Tidak signifikan
<i>Cystatin C</i>	0,002	0,505	Signifikan, positif sedang

hubungan positif sedang antara HbA1c dengan *cystatin C* serum, sedangkan antara HbA1c dengan petanda lain tidak berhubungan. Uji hubungan antara HbA1c dengan kreatinin serum, uACR, dan *cystatin C* serum pada pasien DM tipe 2 dapat dilihat pada tabel 3.

PEMBAHASAN

Jenis kelamin pada subyek penelitian terdiri dari 23 berjenis kelamin perempuan (67,6%) dan 11 laki-laki (32,4%) dengan rerata usia 55,66 ± 6,36 tahun dan rentang usia 46-65 tahun. Data ini sesuai dengan Riskesdas 2018 yang melaporkan prevalensi penderita DM lebih tinggi pada perempuan (1,8%) dibandingkan laki-laki (1,2%) dengan rentang usia terbanyak penderita pada usia 45-64 tahun.¹¹ Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya DM tipe 2. Data di Amerika Serikat (AS) menunjukkan usia diatas 45 tahun memiliki kecenderungan menderita DM 8 kali lipat (20%) lebih

tinggi dibandingkan usia 18-44 tahun (2,4%).¹² Peningkatan prevalensi DM tipe 2 pada usia lanjut berhubungan dengan terjadinya penurunan fungsi sel β pankreas yang memproduksi insulin didalam tubuh sehingga mempengaruhi kemampuan ambilan glukosa ke dalam jaringan.¹³

Indeks massa tubuh (IMT) pada subyek penelitian memiliki rerata 26,65±10,28 kg/m² dengan median 25,76 kg/m², nilai minimum 17,31 kg/m² dan maksimum 36,33 kg/m². Menurut klasifikasi WHO, rerata IMT pada penelitian ini masuk dalam kategori *overweight*.¹⁴ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mihardja, *et al.* dimana kondisi *overweight* dan obesitas memiliki prevalensi tinggi menderita DM tipe 2 (68,4%).¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Ganz, *et al.* menyebutkan peningkatan IMT meningkatkan risiko terjadinya DM tipe 2.¹⁶ Peningkatan IMT pada DM dapat menyebabkan dan memperberat resistensi insulin. Jaringan adiposa yang berlebih berkontribusi dalam peningkatan asam lemak

dalam darah yang akan menyebabkan akumulasi lemak di otot dan hati, serta peningkatan diasilgliserol yang akan mengaktifkan protein kinase C (PKC) yang menghambat sinyal insulin seluler. Efek merugikan dari beberapa sitokin seperti TNF α dan IL6 yang diproduksi secara berlebihan oleh jaringan adiposa dan berkurangnya produksi adiponektin adalah mekanisme yang dapat meningkatkan terjadinya DM tipe 2.^{17,18}

Pada subyek didapatkan kadar GDP meningkat dengan rerata $130,41 \pm 39,37$ mg/dL, yang menunjukkan bahwa kontrol harian tidak dalam kondisi baik, sedangkan parameter petanda gangguan ginjal dini masih dalam rentang normal. Hasil penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara GDP dengan petanda gangguan ginjal dini pada DM tipe 2. Hal ini dapat disebabkan oleh karena pada subyek masih belum terjadi gangguan ginjal yang berat.

Pada subyek didapatkan nilai HbA1c meningkat dengan rerata $8,21 \pm 1,65\%$ yang menandakan kontrol glikemik yang buruk. Nilai HbA1c hanya berhubungan signifikan dengan kadar *cystatin C* serum dengan nilai $p=0,002$ dan $r=0,505$. Hasil ini menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang buruk dapat meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal dini pada DM tipe 2. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh El-Kafrawy, *et al.* dimana didapatkan HbA1c memiliki korelasi sedang dengan *cystatin C* dengan $p=0,000$ dan $r=0,56$.¹⁹ Penelitian lain oleh Cheng, *et al.* menyimpulkan bahwa nilai HbA1c secara independen berkaitan dengan progresifitas status ginjal pada pasien DM.²⁰

Hemoglobin terglisosilasi (HbA1c) terbentuk dari kondensasi glukosa dengan residu *N-terminal valine* setiap rantai β pada HbA untuk membentuk *schiff base* yang tidak stabil. *Schiff base* yang terbentuk kemudian mengalami *Amadori rearrangement* untuk membentuk ketoamin yang stabil yaitu HbA1c, oleh karena itu HbA1c merupakan indikator penting kontrol glikemik jangka panjang yang merefleksikan kondisi glukosa darah dua sampai tiga bulan sebelumnya dan memiliki korelasi dengan risiko komplikasi kronik pada DM tipe 2.²¹

Peningkatan glukosa akan mengaktifkan jalur sinyal seluler seperti diasilgliserol-PKC, AGEs dan stres oksidatif yang merupakan kunci dalam terjadinya kerusakan glomerulus pada DM.²² *Advanced glycation end products* (AGEs) merupakan hasil glikasi protein ireversibel. Produk AGEs yang sudah terbentuk akan merusak sel dengan memodifikasi atau merusak fungsi protein intraseluler dan ekstraseluler, misalnya AGEs memodifikasi kolagen tipe IV yang menyebabkan peningkatan permeabilitas membran basal glomerulus. Peningkatan

AGEs juga akan menyebabkan peningkatan kepadatan dan ekspansi matriks ekstraseluler di ginjal.²³ Matriks ekstraseluler merupakan perubahan morfologis utama yang menyebabkan penebalan membran basalis dan perluasan matriks mesangial glomerulus, hal ini menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan kebocoran albumin.^{24,25}

Cystatin C diproduksi konstan oleh sel berinti, difiltrasi oleh glomerulus dan di metabolisme oleh tubulus proksimal. *Cystatin C* merupakan biomarker endogen untuk menilai gangguan fungsi ginjal oleh karena memiliki korelasi dengan LFG dan albuminuria.²⁵⁻²⁷ Penelitian lain menyebutkan bahwa *cystatin C* serum merupakan petanda awal kerusakan ginjal pada pasien DM.²⁷⁻²⁹

Sebagai parameter kontrol glikemik, peningkatan HbA1c menggambarkan kondisi hiperglikemik kronik. Hubungan antara peningkatan HbA1c dengan kerusakan ginjal menandakan kondisi hiperglikemik yang terus berlangsung. Kadar HbA1c digunakan sebagai petanda kontrol glikemik yang berperan dalam komplikasi kronik pada DM tipe 2 dan *cystatin C* sebagai petanda awal gangguan ginjal pada DM tipe 2.

SIMPULAN

Penelitian ini membuktikan adanya hubungan positif sedang bermakna antara kadar HbA1c dengan kadar *cystatin C* serum pada pasien diabetes melitus tipe 2. Hiperglikemia yang dinilai dengan HbA1c merupakan faktor risiko terhadap gangguan ginjal dini yang dapat dinilai dengan *cystatin C* serum pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini tidak membedakan subyek pria dan wanita, serta tidak melakukan pemeriksaan urinalisis untuk melihat adanya kelainan fungsi tubulus yang dapat berpengaruh pada petanda gangguan ginjal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat suatu konflik kepentingan dalam publikasi dari artikel ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari pemerintah maupun lembaga swasta lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI; 2015.
2. Papatheodoru K, Papanas N, Banach M, Papazoglu D, Edmonds M. Complications of diabetes. *J of Diabetes Res.* 2016;1(2):1-3.
3. Dabla P. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2010;1(2): 48-56.

4. World Health Organization. Use of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2011.
5. Suryaatmadja M. Pemeriksaan kadar HbA1c untuk diagnosis prediabetes. In: Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2013. Jakarta: FKUI;2013. P.57-69.
6. Deepa K, Manjunatha G, Oinam S, Devaki R, Bhavna N, Asha P, et al. Serum urea, creatinine in relation to fasting plasma glucose levels in type 2 diabetes. *Int J Pharm Bio Sci.* 2011;1(1):279-83.
7. Bloomgarden Z. Diabetic nephropathy. *Diabetes care.* 2005;28(1):745-51.
8. Eddy A. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):277-81.
9. Bassiouny K, Khalil H, Abed-Elmaghed W, El-Halfawey H. Serum cystatin c as an early and efficacious biomarker of diabetic nephropathy. *American Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2015, 5(5): 246-252.
10. Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical utility of serum cystatin c in predicting diabetic nephropathy among diabetes mellitus patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41:919-928.
11. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riskesmas 2018.* Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
12. Selvin E, Parrinello C. Age-related differences in glycaemic control in diabetes. *Diabetologia.* 2013; 56(12):1-5.
13. Lee P, Halter J. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults:clinical considerations. *Diabetes Care.* 2017;40(4):444-452.
14. World Health Organization. Appropriate body-mass index for Asian population and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363(1):157-163.
15. Mihardja L, Soetrisno U, Soegondo S. Prevalence and clinical profile of diabetes mellitus in productive aged urban Indonesians. *J Diabetes Investig.* 2014;5(5):507-512.
16. Ganz M, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Mete H. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case control study nested in an electronic health records system in the united states. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2014;50(6):1-8.
17. Day C, Bailey C. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2011;11(2):55-61.
18. Pedrini M. Human Triglyceride-rich lipoproteins impair glucose metabolism and insulin signalling in IL 6 skeletal muscle cells independently of non esterified fatty acid levels. *Diabetologia.* 2010;48(4):756-66.
19. El-Kafrawy N, Shohaib A, El-Deen S, El Babbary H, Seleem A. Evaluation of serum cystatin c as an indicator of early renal function decline in type 2 diabetes. *Menoufia Med J.* 2014;27(2):60-65.
20. Cheng D, Fei Y, Liu Y, Li J, Xue Q, Wang X. HbA1c variability and the risk of renal status progression in diabetes mellitus: A Meta Analysis. *PLoS One.* 2014;9(12):1-13.
21. Sherwani S, Khan H, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar M. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insight.* 2016;11(7):95-104.
22. Sulaiman M. Diabetic nephropathy:recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11(7):1-5.
23. Toth-Manikowski S, Atta M. Diabetic kidney disease:- Pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes res* 2015;5(5):1-16.
24. Kolset S, Reinholdt F, Jenssen T. Diabetic nephropathy and extracellular matrix. *J Histochem Cytochem.* 2012;60(12):976-986.
25. Jeon Y, Kim M, Kang S. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin Lab.* 2013;59(11):1221-1229.
26. Futrakul N, Futrakul P. Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney disease. *Renal Failure.* 2017;39(1):505-511.
27. Gamayanti K, Ratnasari N, Bhargah A. Pola penggunaan insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di poli penyakit dalam RSUD Negara Periode Juli – Agustus 2018. *Intisari Sains Medis.* 2019;9(3):68-73. DOI:10.15562/ism.v9i3.306
28. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, Yuwono J, Bhargah V, Prabawa IPY, Manuaba IBAP, Rina IK. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:149-157. doi: 10.2147/VHRM.S209830. PMID: 31239693; PMCID: PMC6560183.
29. Pertiwi GAR, Aryawangsa AAN, Prabawa IPY, Manuaba IBAP, Bhargah A, Budiana IPG. Factor associated with visit-to-visit variability of blood pressure in hypertensive patients at primary health care service, Tabanan, Bali, Indonesia. *FMCH.* 2018;6(4):191-199. DOI: <https://doi.org/10.15212/FMCH.2018.0124>.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution