

Hubungan antara Kadar HbA1C dan Kadar Serum Kreatinin dengan Kejadian Hipertensi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Darmayu Ponorogo

Erizal Zaininda Denta Utama

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah
Surakarta

Raafika Studiviani Dwi Binuko

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar HbA1c dan kadar serum kreatinin dengan kejadian hipertensi pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Darmayu Ponorogo. Penelitian menggunakan desain korelasi dan jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional dengan jumlah sampel sebanyak 95 responden. Data kadar HbA1c dan serum kreatinin diukur menggunakan metode laboratorium standar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi positif yang signifikan antara tingkat HbA1c dan kejadian hipertensi pada pasien Diabetes Melitus tipe 2. Namun, tidak terdapat korelasi signifikan antara kadar serum kreatinin dengan kejadian hipertensi pada populasi ini. Temuan ini dapat menjadi panduan dalam manajemen dan pencegahan komplikasi hipertensi pada pasien Diabetes Melitus tipe 2.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu tantangan utama dalam bidang kesehatan global. Secara global, prevalensi diabetes melitus pada kelompok usia 20-79 tahun pada tahun 2021 diestimasikan mencapai 536,6 juta orang, dan diproyeksikan akan terus meningkat hingga 783,2 juta orang pada tahun 2045. Hal ini berarti lebih dari setengah miliar atau 10,5% orang dewasa di dunia saat ini mengidap penyakit ini. Dalam konteks prevalensi diabetes melitus, peningkatan relatif terbesar diperkirakan terjadi di negara-negara berpenghasilan menengah, seperti di Indonesia (Sun et al., 2022). Pada tahun 2017, International Diabetes Federation (IDF) mengestimasi bahwa pengeluaran tahunan untuk merawat diabetes mencapai angka US\$ 850 miliar. Data ini menggambarkan bagaimana dampak diabetes memiliki implikasi yang signifikan terhadap aspek sosial dan ekonomi masyarakat, serta mengancam produktivitas dan perekonomian suatu negara, khususnya di wilayah negara-negara dengan tingkat pendapatan yang lebih rendah dan menengah. Terlebih, Indonesia menempati peringkat ke-7 dari 10 negara dengan penderita diabetes terbanyak (Infodatin, 2020). Oleh karena itu, dapat diperkirakan bahwa Indonesia memiliki kontribusi besar terhadap prevalensi kasus diabetes di wilayah Asia Tenggara.

Angka kejadian diabetes melitus di Indonesia pada tahun 2021 mencapai 19,5 juta dan diprediksi akan meningkat menjadi 28,5 juta pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2021). Menurut Risesdas tahun 2018 Provinsi Jawa Timur menduduki peringkat keenam dari total 34 provinsi di Indonesia dalam hal prevalensi diabetes melitus tertinggi, mencapai 2%. Angka ini lebih tinggi daripada rata-rata nasional yang sebesar 1,5% (Risesdas, 2018). Secara berdasarkan wilayah, Kabupaten Ponorogo juga termasuk dalam kategori kabupaten dengan tingkat kasus Diabetes Melitus yang signifikan. Pada tahun 2020, tercatat sekitar 15.397 kasus Diabetes Melitus

di kabupaten tersebut, Dengan 7.642 kasus pada pria dan 7.755 kasus pada wanita (Dinas Kesehatan Provisin Jawa Timur, 2021).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah bentuk paling umum dari DM, terhitung lebih dari 90% dari semua kasus diabetes di seluruh dunia (Zheng, Ley and Hu, 2018). Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolisme yang beragam, yang utamanya ditandai oleh tingkat glukosa darah yang tinggi dan persisten. Penyebab utama diabetes ini melibatkan ketidaknormalan dalam sekresi insulin, respons insulin, atau seringkali kombinasi dari keduanya (Roden and Shulman, 2019). Pasien DMT2 rentan terhadap penyakit makrovaskular (stroke, penyakit pembuluh darah perifer, dan penyakit arteri koroner) dan mikrovaskular (nefropati, neuropati, dan retinopati) komplikasi diabetes berupa makroangiopati dan mikroangiopati sebagian besar disebabkan oleh pembuluh darah dan dipengaruhi oleh berbagai komponen seperti hipertensi (Cole and Florez, 2020).

Hipertensi adalah kondisi ketika tekanan dalam pembuluh darah terlalu tinggi, yakni 140/90 mmHg atau lebih tinggi. Diperkirakan ada sekitar 1.28 miliar orang dewasa berusia 30-79 tahun di seluruh dunia yang menderita hipertensi, dengan sebagian besar tinggal di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah (World Health Organization, 2023). Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia mencapai 34,11%. Sementara itu di Provinsi Jawa Timur, angka prevalensi hipertensi sedikit lebih tinggi, yaitu sekitar 36,32%. Hipertensi telah dikonfirmasi sebagai faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular, yang sering dikaitkan dengan diabetes melitus. Studi terbaru mengenai prevalensi hipertensi pada diabetes melitus tipe 2 mencatat angka 70,5% (Naseri, Esmat and Bahee, 2022). Adanya hipertensi bersama dengan diabetes melitus meningkatkan komplikasi dan peningkatan dalam kematian terkait penyakit kardiovaskular (Ohishi, 2018).

Hipertensi berkaitan erat dengan diabetes melitus. Koeksistensi hipertensi dengan diabetes dikaitkan dengan peningkatan 6 kali lipat dalam risiko kejadian penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan subjek yang sehat. Pada tahap awal diabetes, baik hiperglikemia maupun hiperinsulinemia dapat meningkatkan remodeling vaskular. Perkembangan bertahap dari renovasi pembuluh darah menyebabkan peningkatan resistensi arteri perifer dan pada akhirnya berkontribusi terhadap hipertensi (Ohishi, 2018). Temuan ini menunjukkan bahwa kontrol glikemik untuk pencegahan komplikasi diabetes melitus penting untuk dilakukan.

Dari berbagai parameter untuk glikemik pada pasien DMT2, hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) adalah gold standard untuk estimasi kontrol glikemik (Bin Rakhis et al., 2022). Pada penderita DMT2, kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) secara rutin diukur. Nilai HbA1c tidak hanya mencerminkan kontrol glikemik, tetapi juga merupakan faktor utama dalam menentukan risiko komplikasi pada DMT2 (Alzahrani et al., 2019). Tingginya HbA1c dalam pemeriksaan dapat menjadi indikasi kontrol glikemik yang buruk pada pasien diabetes mempengaruhi perkembangan komplikasi seperti nefropati diabetik. Pada kondisi nefropati diabetik, tekanan glomerulus meningkat dan laju filtrasi glomerulus mengalami penurunan. Tekanan glomerulus yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Dimana kerusakan ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus dapat ditandai dengan meningkatnya kadar serum kreatinin (Ohishi, 2018).

Kreatinin adalah hasil metabolisme kreatin dan fosfokreatinin. Kreatinin dikeluarkan secara konstan oleh tubuh dan akan mengalami proses biosintesis awal di ginjal yang dibantu oleh asam amino arginin dan glisin untuk diubah menjadi kreatinin. Kreatin yang sudah diubah menjadi kreatinin tidak akan digunakan kembali oleh tubuh dan sebagian besar diekskresi ginjal. Oleh karena itu, apabila ginjal mengalami kerusakan, reabsorpsi dan filtrasi kreatinin akan berkurang sehingga kadar serum kreatinin meningkat (Al-Rawaf, Gabr and Alghadir, 2019).

Berbagai sumber literatur menunjukkan adanya perbedaan dalam hasil penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Farasat et al. (2015) di Pakistan menunjukkan adanya korelasi signifikan antara HbA1c dengan kreatinin dengan p-value 0.257. Hal ini juga sejalan dengan studi yang dilakukan

oleh Zulfian et al. (2021) di Bandar Lampung yang juga menunjukkan adanya hubungan positif antara HbA1c dengan kreatinin dengan p-value <0.05 . Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Nabila, Wahab and Tursinawati (2022) menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan di antara kedua variabel tersebut dengan p-value 0.228.

Sementara itu, penelitian yang dilakukan di Brazil (Bergonsi de Farias et al., 2021), Korea (Jung et al., 2018), Belgia (Camara et al., 2014), dan China (Wei, 2019; Huang et al., 2023) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan terhadap HbA1c dengan hipertensi pada pasien diabetes melitus tipe 2, dengan p-value <0.05 . Sedangkan, penelitian yang dilakukan di Indonesia (Sugondo et al., 2019) menunjukkan tidak adanya asosiasi signifikan antara HbA1c dan hipertensi. Selaras terhadap hubungan HbA1c dan hipertensi, penelitian oleh Bagheri et al. (2019) menunjukkan korelasi signifikan antara kreatinin dan hipertensi, dengan p-value <0.001 . Terlebih, penelitian mengenai hubungan kadar HbA1c dengan kadar kreatinin serum masih jarang dilakukan di Jawa Timur. Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka penulis ingin mengetahui “Hubungan antara Kadar HbA1c dan Kadar Serum Kreatinin dengan Kejadian Hipertensi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Darmayu Ponorogo”.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu korelasi yang bertujuan untuk melihat adanya hubungan HbA1c dan kreatinin terhadap hipertensi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan menggunakan jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional, yaitu penelitian yang menekankan waktu pengukuran atau observasi data variabel bebas dan variabel terikat hanya satu kali pada satu saat (Sastroasmoro and Ismael, 2014).

Populasi dari penelitian ini yaitu seluruh pasien rawat jalan dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 yang juga menderita hipertensi. Populasi aktual dalam penelitian ini adalah pasien rawat jalan diabetes melitus tipe 2 yang juga menderita hipertensi pada bulan April-Juni di Rumah Sakit Umum Darmayu Ponorogo. Sementara jumlah sampel yang dibutuhkan sebanyak 95 responden.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus - September 2023 di Rumah Sakit Umum Darmayu Ponorogo, Jawa Timur. Responden dalam penelitian merupakan pasien rawat jalan Diabetes Melitus tipe 2 yang juga mempunyai hipertensi serta melakukan pemeriksaan pada bulan April - Juni 2023. Total responden berjumlah 208 pasien yang berusia diatas 30 tahun. Karakteristik responden dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel dibawah.

	f (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	83 (39,9)
Perempuan	125 (60,1)
HbA1c	
Terkontrol	27 (13,0)
Tidak terkontrol	181 (87,0)
Kreatinin	
Normal	57 (27,4)
Tidak normal	151 (72,6)
Tekanan Darah	
Normal	73 (35,1)
Hipertensi	135 (64,9)

Table 1. Karakteristik Responden

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa responden laki-laki berjumlah 83 pasien (39,9%) dan responden perempuan berjumlah 125 pasien (60,1%). Hasil pemeriksaan HbA1c pada 27 pasien (13%) termasuk ke dalam kategori terkontrol, sedangkan 181 pasien (87%) termasuk ke dalam kategori tidak terkontrol. Nilai kreatinin pada 57 pasien (27,4%) termasuk dalam kategori normal, dan 151 pasien lainnya (72,6%) termasuk dalam kategori tidak normal. Hasil pemeriksaan tekanan darah pada pasien didapatkan 135 pasien (64,9%) berada dalam rentang normal dan 73 pasien (35,1%) berada dalam rentang tinggi atau hipertensi.

	f (%)	Tekanan Darah		p-value
		Normal	Hipertensi	
HbA1c				
Terkontrol	27 (13)	10 (12,6)	17 (87,4)	0,821(1)
Tidak Terkontrol	181 (87)	63 (13,7)	118 (86,3)	
Kreatinin				
Normal	57 (27,4)	25 (34,2)	32 (23,7)	0,104 (1)
Tidak Normal	151 (72,6)	48 (65,8)	103. (6,3)	

103. Korelasi HbA1c dan Kreatinin pada Pasien DM Tipe 2 dengan Hipertensi *signifikansi pada p value < 0,05; (1) Uji Chi Square

Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan atau korelasi yang signifikan antara tekanan darah dengan HbA1c ($p = 0,821$). Serupa dengan ini, korelasi antara tekanan darah dengan kreatinin menunjukkan hasil analisis Chi Square yang tidak signifikan.

PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi Responden

Distribusi jenis kelamin di dominasi oleh perempuan dengan total 125 responden. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa perempuan memiliki resiko lebih tinggi terkena DM (Diabetes Mellitus) dan hipertensi. Perempuan cenderung memiliki kadar Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki yang bertanggung jawab dalam resiko DM (Ciarambino et al., 2022). Sementara itu pada hipertensi, faktor hormon pada perempuan terlebih saat masa kehamilan dan menopause atau berat badan berlebih yang terkait dengan hipertensi banyak ditemukan pada perempuan (Azzez, et al., 2019).

Dua puluh tujuh pasien mempunyai kadar HbA1c yang terkontrol, dan 181 lainnya memiliki kadar HbA1c tidak terkontrol. Hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa factor seperti kepatuhan terhadap diet dan insulin, control rutin, jumlah dosis insulin per hari, dan Indeks Masa Tubuh (IMT). Kepatuhan terhadap diet yang ditentukan dan rejimen insulin dapat berkontribusi pada control glikemik yang lebih baik dan menurunkan HbA1c. Selain itu, pasien yang melakukan tindak lanjut rutin dengan penyedia layanan kesehatan cenderung memiliki control glikemik yang lebih baik dan tingkat HbA1c yang lebih rendah. Dosis insulin per hari pasien DM juga dapat mempengaruhi kadar HbA1c mereka. Pasien yang menerima dosis empat atau lebih insulin per hari cenderung memiliki control glikemik yang lebih baik dan HbA1c yang lebih rendah (Andrade et al., 2017). Selanjutnya Indeks Masa Tubuh pasien DM yang normal atau IMT yang lebih rendah menunjukkan control glikemik yang lebih baik (Rakhis et al., 2022).

Kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 yang juga menderita hipertensi merupakan biomarker penyakit ginjal diabetik. Sebuah study retrospective follow-up di Ethiopia menemukan bahwa penggandaan kreatinin serum merupakan biomarker penting dan predictor penyakit ginjal diabetik pada pasien diabetes (Netere & Sendekie, 2022). Pada responden penelitian ini didapatkan data bahwa 57 pasien (27,4%) termasuk dalam kategori normal, dan 151 pasien lainnya (72,6%) termasuk dalam kategori tidak normal.

Tekanan darah pada pasien dengan DM tipe dua dan hipertensi memungkinkan untuk mencapai rentang normal. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, antara lain diet dan gaya hidup yang tepat dengan menaati anjuran dokter, keadaan per individu yang berbeda dimana setiap individu dapat merespon diabetes dan hipertensi secara berbeda. Beberapa individu mungkin secara alami mempunyai control tekanan darah yang lebih baik dibandingkan dengan individu lain (Aronow & Shamliyan, 2018). Pada penelitian ini didapatkan bahwa 135 pasien (64,9%) berada dalam rentang normal dan 73 pasien (35,1%) berada dalam rentang tinggi atau hipertensi.

HbA1c dengan Tekanan Darah pada Pasien DM Tipe 2 dengan Hipertensi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa HbA1c tidak memiliki hubungan yang signifikan ($p= 0,821$) terhadap tekanan darah yang dimiliki pasien DM tipe 2 dengan hipertensi. Sejalan dengan penelitian yang dilaksanakan di Jepang dengan menganalisis data dari 3.395 pasien DM tipe 2 yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c pasien DM dengan tekanan darah yang dimiliki pasien tersebut. Penelitian ini mengidentifikasi beberapa factor terkait yang mempengaruhi tekanan darah yang tidak terkontrol pada pasien DM, yakni usia lanjut, durasi DM yang lebih lama, IMT yang tinggi, dan kebiasaan merokok (Hu et al., 2016). Di sisi lain, penelitian oleh Wei (2019) menunjukkan hasil adanya hubungan yang signifikan antara HbA1c dengan tekanan darah. Penelitian ini menggarisbawahi dua alasan yaitu adanya tekanan darah yang tinggi akan merusak lapisan endotel dan menyebabkan kerusakan vasodilator yang bergantung pada Nitric Oxide, melemahnya angiotasis, dan peningkatan tekanan darah. Serta insulin dapat mempercepat reabsorpsi air dan natrium di tubulus distal ginjal sehingga akan menginduksi peningkatan volume darah dan merangsang system saraf simpatis insulin yang berakhir dengan vasokonstriksi perifer dan peningkatan tekanan darah melalui katekolamin (Wei, 2019). Penelitian oleh Huang et al., 2023 menemukan hubungan yang signifikan antara HbA1c dengan kejadian hipertensi di komunitas China ($p< 0,001$). Hasil ini menekankan adanya hubungan yang signifikan terlebih pada kelompok perempuan, pendidikan rendah, dan kelompok bukan obesitas (Huang et al., 2023). Adanya perbedaan temuan dalam penelitian ini dapat dikarenakan oleh perbedaan karakteristik responden.

Hubungan HbA1c dengan pengendalian tekanan darah bersifat kompleks dan multifactorial. Terdapat banyak factor yang dapat terlibat dalam korelasi diantara keduanya. Resistensi insulin dan hyperinsulinemia pada pasien diabetes diduga terlibat dalam perkembangan hipertensi melalui jalur yang berbeda. Keterkaitan yang kompleks pada tingkat patofisiologi ini memungkinkan kontribusi dalam kurangnya korelasi yang signifikan antara HbA1c dengan tekanan darah pada beberapa pasien. Kepatuhan terhadap perubahan gaya hidup dan pola makan serta factor genetik juga dapat mempengaruhi pengendalian tekanan darah secara independent dari tingkat HbA1c sehingga menurunkan korelasi yang signifikan antara HbA1c dengan tekanan darah pasien DM tipe 2.

Kreatinin dengan Tekanan Darah pada Pasien DM tipe 2 dengan Hipertensi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden dalam penelitian memiliki kadar kreatinin serum dalam rentang tidak normal sejumlah 151 responden dimana 103 diantaranya tercatat memiliki tekanan darah tinggi atau hipertensi. Analisis korelasi dengan menggunakan Uji Chi Square menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara serum kreatinin dengan tekanan darah pada penderita DM tipe 2 dengan hipertensi ($p= 0,104$). Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Kestenbaum et al (2008) yang menyatakan dalam penelitiannya dengan 2767 partisipan arteroskeloris bahwa terdapat peningkatan kejadian hipertensi sebanyak 16% dengan kadar kreatinin yang meningkat. Namun hasil analisis statistika tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ($p= 0,192$). Penelitian ini menekankan bahwa Cystatin C lebih memungkinkan menjadi faktor yang berhubungan dengan kejadian hipertensi (Kestenbaum et al., 2008). Sementara itu, temuan dalam penelitian Indriani et al (2020) mengenai korelasi antara albumin

kreatinin dan hipertensi pada DM tipe 2 menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kreatinin dengan tekanan darah. Penelitian ini menggunakan dua kelompok yakni kelompok DM dengan hipertensi dan DM tanpa hipertensi. Kelompok DM dengan hipertensi menunjukkan kadar kreatinin yang lebih tinggi dengan nilai $p = <0,001$. Peningkatan rasio albumin-kreatinin dikaitkan dengan peningkatan resiko diabetik neuropati yang perlahan akan mengakibatkan penyakit ginjal tahap akhir (Indriani et al., 2020).

Penelitian oleh Collard et al (2018) yang dilaksanakan di Kanada dengan menggunakan data dari 10251 responden DM tipe 2 menemukan adanya peningkatan serum kreatinin pada responden yang mengonsumsi anti-hipertensi atau sedang dalam Blood Pressure Therapy. Penelitian ini menemukan bahwa peningkatan awal kreatinin $>30\%$ selama terapi antihipertensi dikaitkan dengan outcome klinis yang kurang baik, namun tidak meningkatkan resiko terhadap kardiovaskuler dan ginjal pada responden yang menerima anti-hipertensi secara intensif dibandingkan dengan responden yang menerima anti-hipertensi standar. Peningkatan awal $>30\%$ yang terjadi bersamaan dengan penurunan tekanan darah tidak secara langsung menurunkan efektivitas kerja dari anti-hipertensi yang diberikan pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini menekankan untuk pemantauan tekanan darah secara intensif pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi untuk menurunkan resiko terjadinya diabetik neuropati yang diakibatkan salah satunya oleh peningkatan serum kreatinin pada pasien DM tipe 2 (Collard et al., 2018).

Peningkatan kreatinin pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi dapat mengindikasikan adanya masalah pada fungsi ginjal. Terdapat beberapa faktor yang dapat berpengaruh dalam peningkatan serum kreatinin pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi diantaranya kerusakan pembuluh darah yang membuat pasokan darah ke ginjal menurun dan menurunkan kerja ginjal dalam menyaring kreatinin, adanya glomerulosklerosis yang membuat laju filtrasi ginjal menurun, dan proteinuria atau adanya protein dalam urin yang juga dapat menyebabkan peningkatan kreatinin (Netere & Sendekie, 2022).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti di atas maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara HbA1c dengan tekanan darah pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 dengan Hipertensi dan juga tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar kreatinin dengan tekanan darah pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 dengan Hipertensi

Dengan dilaksanakannya penelitian ini diharapkan adanya peningkatan kesiapan dan rancangan dalam memberikan pemahaman dan edukasi kepada masyarakat kelompok DM tipe 2 dengan hipertensi dalam mengontrol gula darah dan kreatinin. Sementara bagi peneliti selanjutnya, Diharapkan dapat memberikan intervensi dalam mengontrol gula darah dan kreatinin bagi kelompok penderita DM tipe 2 dengan hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrade, C. S., Ribeiro, G. S., Santos, C. A. S. T., Neves, R. C. S., & Moreira, E. D. (2017). Factors associated with high levels of glycated haemoglobin in patients with type 1 diabetes: a multicentre study in Brazil. *BMJ open*, 7(12), e018094.
- Aronow, W. S., & Shamliyan, T. A. (2018). Blood pressure targets for hypertension in patients with type 2 diabetes. *Annals of translational medicine*, 6(11)
- Azeez, O., Kulkarni, A., Kuklina, E. V., Kim, S. Y., & Cox, S. (2019). Peer reviewed: hypertension and diabetes in non-pregnant women of reproductive age in the United States. *Preventing Chronic Disease*, 16.

Ciarambino, T., Crispino, P., Leto, G., Mastrolorenzo, E., Para, O., & Giordano, M. (2022). Influence of gender in diabetes mellitus and its complication. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 8850.

Collard, D., Brouwer, T. F., Peters, R. J., Vogt, L., & van den Born, B. J. H. (2018). Creatinine rise during blood pressure therapy and the risk of adverse clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of the ACCORD-BP randomized controlled trial. *Hypertension*, 72(6), 1337-1344.

Huang, X., Qin, C., Guo, X., Cao, F., & Tang, C. (2023). Association of hemoglobin A1c with the incidence of hypertension: A large prospective study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1098012

Hu, H., Hori, A., Nishiura, C., Sasaki, N., Okazaki, H., Nakagawa, T., ... & Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. (2016). HbA1c, blood pressure, and lipid control in people with diabetes: Japan epidemiology collaboration on occupational health study. *PLoS One*, 11(7), e0159071. — HbA1c tidak signifikan

Indriani, V., Siswandari, W., Samudro, P., & Inayati, N. S. (2020). Correlation between albumin creatinine ratio and hypertension in type 2 diabetes. *JHeS (Journal of Health Studies)*, 4(1), 1-6.

Kestenbaum, B., Rudser, K. D., De Boer, I. H., Peralta, C. A., Fried, L. F., Shlipak, M. G., & Siscovick, D. S. (2008). Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Annals of internal medicine*, 148(7), 501-508.

Netere, A. K., & Sendekie, A. K. (2022). Time to doubling of serum creatinine in patients with diabetes in Ethiopian University Hospital: Retrospective follow-up study. *Plos one*, 17(9), e0274495.

Rakhis Sr, S. A. B., AlDuwayhis, N. M., Aleid, N., AlBarrak, A. N., & Aloraini, A. A. (2022). Glycemic control for type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Cureus*, 14(6)

Wei, F. (2019). Correlation between glycosylated hemoglobin level of patients with diabetes and cardiovascular disease. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(2), 454. — Hb1Ac signifikan

Ahmad, J. (2015) 'Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective.', *Diabetes & metabolic syndrome*, 9(4), pp. 343-58. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.008>.

Al-Rawaf, H.A., Gabr, S.A. and Alghadir, A.H. (2019) 'Molecular Changes in Diabetic Wound Healing following Administration of Vitamin D and Ginger Supplements: Biochemical and Molecular Experimental Study', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, pp. 1-13. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/4352470>.

Alzahrani, S.H., Baig, M., Aashi, M.M., Al-shaibi, F.K., Alqarni, D.A. and Bakhamees, W.H. (2019) '<p>Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: a retrospective study</p>', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 12, pp. 1639-1644. Available at: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S222271>.

American Diabetes Association (2021) '6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021.', *Diabetes care*, 44(Suppl 1), pp. S73-S84. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>.

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI (2018) Laporan Nasional RISKESDAS Dalam Angka.

- Bagheri, B., Radmard, N., Makrani, A. and Rasouli, M. (2019) 'Serum Creatinine and Occurrence and Severity of Coronary Artery Disease', *Medical Archives*, 73(3), p. 154. Available at: <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.154-156>.
- Banday, M.Z., Sameer, A.S. and Nissar, S. (2020) 'Pathophysiology of diabetes: An overview', *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), pp. 174-188. Available at: https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20.
- Bergonsi de Farias, C., Coelli, S., Satler, F., Brondani, L., Zelmanovitz, T. and Silveiro, S.P. (2021) 'Glycated Hemoglobin and Blood Pressure Levels in Adults With Type 2 Diabetes: How Many Patients Are on Target?', *Canadian Journal of Diabetes*, 45(4), pp. 334-340. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.10.002>.
- Camara, S., Bouenizabila, E., Hermans, M.P., Ahn, S.A. and Rousseau, M.F. (2014) 'Novel determinants preventing achievement of major cardiovascular targets in type 2 diabetes', *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 8(3), pp. 145-151. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.037>.
- Ceriello, A. and Prattichizzo, F. (2021) 'Variability of risk factors and diabetes complications', *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), p. 101. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4>.
- Cole, J.B. and Florez, J.C. (2020) 'Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications', *Nature Reviews Nephrology*, 16(7), pp. 377-390. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>.
- Delacroix, S. and Chokka, R.G. (2014) 'Hypertension: Pathophysiology and Treatment', *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 05(06). Available at: <https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000250>.
- Dinas Kesehatan Provisin Jawa Timur (2021) *Profil Kesehatan 2021*.
- Farasat, T., Sharif, S., Naz, S. and Fazal, S. (2015) 'Significant association of serum creatinine with HbA1C in impaired glucose tolerant Pakistani subjects', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(4). Available at: <https://doi.org/10.12669/pjms.314.7063>.
- Farmaki, P., Damaskos, C., Garmpis, N., Garmpi, A., Savvanis, S. and Diamantis, E. (2021) 'Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus', *Current Cardiology Reviews*, 16(4), pp. 249-251. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573403X1604201229115531>.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolaza, H. and Martín, C. (2020) 'Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), p. 6275. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- Gilstrap, L.G., Chernew, M.E., Nguyen, C.A., Alam, S., Bai, B., McWilliams, J.M., Landon, B.E. and Landrum, M.B. (2019) 'Association Between Clinical Practice Group Adherence to Quality Measures and Adverse Outcomes Among Adult Patients With Diabetes.', *JAMA network open*, 2(8), p. e199139. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9139>.
- Haile, K. and Timerga, A. (2020) '<p>Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabetic Patients at Jimma University Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia</p>', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 13, pp. 4589-4597. Available at: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S283171>.
- Harreiter, J. and Roden, M. (2023) 'Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)', *Wiener klinische Wochenschrift*, 135(S1), pp. 7-17. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>.

Huang, X., Qin, C., Guo, X., Cao, F. and Tang, C. (2023) 'Association of hemoglobin A1c with the incidence of hypertension: A large prospective study', *Frontiers in Endocrinology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1098012>.

International Diabetes Federation (2021) *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Accessed: 22 September 2023).

Jung, J.Y., Oh, C.-M., Ryoo, J.-H., Choi, J.-M., Choi, Y.-J., Ham, W.T. and Park, S.K. (2018) 'The influence of prehypertension, hypertension, and glycated hemoglobin on the development of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES)', *Endocrine*, 59(3), pp. 593-601. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1530-7>.

Kashani, K., Rosner, M.H. and Ostermann, M. (2020) 'Creatinine: From physiology to clinical application', *European Journal of Internal Medicine*, 72, pp. 9-14. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.025>.

Kawasoe, S., Maruguchi, Y., Kajiya, S., Uenomachi, H., Miyata, M., Kawasoe, M., Kubozono, T. and Ohishi, M. (2017) 'Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes.', *BMC pharmacology & toxicology*, 18(1), p. 23. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0125-x>.

Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A.L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H., Müller-Wieland, D., Nauck, M.A., Reuter, H.-M. and Siegel, E. (2019) 'Therapy of Type 2 Diabetes', *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), pp. S73-S92. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-1018-9106>.

Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A. and Manolis, A. (2020) 'The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus', *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), pp. 104-109. Available at: <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>.

Maddatu, J., Anderson-Baucum, E. and Evans-Molina, C. (2017) 'Smoking and the risk of type 2 diabetes', *Translational Research*, 184, pp. 101-107. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.02.004>.

Nabila, L., Wahab, Z. and Tursinawati, Y. (2022) Correlation between HbA1C and Serum Creatinine Levels of Javanese Ethnicity Type 2 Diabetes Mellitus Patients, *International Seminar of Community Health and Medical Sciences*.

Naseri, M.W., Esmat, H.A. and Bahee, M.D. (2022) 'Prevalence of hypertension in Type-2 diabetes mellitus', *Annals of Medicine & Surgery*, 78. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103758>.

Nuroini, F. and Wijayanto, W. (2022) 'GAMBARAN KADAR UREUM DAN KREATININ PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIS DI RSU WIRADADI HUSADA', *Journal of Health Sciences and Research*, 4(2), pp. 538-545. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.35971/jjhsr.v4i2.13199>.

Ohishi, M. (2018) 'Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology', *Hypertension Research*, 41(6), pp. 389-393. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>.

Perkeni (2021) *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*.

Bin Rakhis, S.A., AlDuwayhis, N.M., Aleid, N., AlBarrak, A.N. and Aloraini, A.A. (2022) 'Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review.', *Cureus*, 14(6), p. e26180. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.26180>.

Roden, M. and Shulman, G.I. (2019) 'The integrative biology of type 2 diabetes.', *Nature*, 576(7785), pp. 51-60. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>.

Sanchez-Rangel, E. and Inzucchi, S.E. (2017) 'Metformin: clinical use in type 2 diabetes', *Diabetologia*, 60(9), pp. 1586-1593. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>.

Sastroasmoro, S. and Ismael, S. (2014) *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis* (Edisi 5).

Seravalle, G. and Grassi, G. (2016) 'Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome.', *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 23(3), pp. 175-9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4>.

Sherwani, S.I., Khan, H.A., Ekhzaimy, A., Masood, A. and Sakharkar, M.K. (2016) 'Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients.', *Biomarker insights*, 11, pp. 95-104. Available at: <https://doi.org/10.4137/BMI.S38440>.

Sola, D., Rossi, L., Schianca, G.P.C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Corlianò, F., Fra, G.P., Bartoli, E. and Derosa, G. (2015) 'State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice', *Archives of Medical Science*, 4, pp. 840-848. Available at: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>.

Sugiyono (2016) *Metode penelitian pendidikan : pendekatan kuantitatif, kualitatif, dan R&D*.

Sugondo, A.T., Ardiany, D., Nuswantoro, D. and Notopuro, P.B. (2019) 'Relationship between HbA1c Levels with eGFR and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Department of Internal Medicine Dr. Soetomo General Hospital Surabaya', *Biomolecular and Health Science Journal*, 2(2), p. 117. Available at: <https://doi.org/10.20473/bhsj.v2i2.14956>.

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., Stein, C., Basit, A., Chan, J.C.N., Mbanya, J.C., Pavkov, M.E., Ramachandaran, A., Wild, S.H., James, S., Herman, W.H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E.J. and Magliano, D.J. (2022) 'IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, p. 109119. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.

Supriyono Pangribowo (2020) 'Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Mellitus', *Infodatin* [Preprint].

Tonneijck, L., Muskiet, M.H.A., Smits, M.M., van Bommel, E.J., Heerspink, H.J.L., van Raalte, D.H. and Joles, J.A. (2017) 'Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment.', *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 28(4), pp. 1023-1039. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>.

Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N.A., Poulter, N.R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G.S., Tomaszewski, M., Wainford, R.D., Williams, B. and Schutte, A.E. (2020) '2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines', *Hypertension*, 75(6), pp. 1334-1357. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.

Wei, F. (2019) 'Correlation between glycosylated hemoglobin level of patients with diabetes and cardiovascular disease', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(2). Available at: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.2.589>.

World Health Organization (WHO) (2023) *Hypertension*. Available at: <https://www.who.int/news->



room/fact-sheets/detail/hypertension (Accessed: 22 September 2023).

Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. and Zhang, W. (2014) 'Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention', *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), pp. 1185–1200. Available at: <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>.

Zheng, Y., Ley, S.H. and Hu, F.B. (2018) 'Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications', *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), pp. 88–98. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.

Zulfian, Anggunan, Syuhada and Sukma, V. (2021) Hubungan Kadar HbA1c dengan Kadar Kreatinin Serum Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Husada, Bandar Lampung Tahun 2022 *Medula* |. Available at: <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.250>.