

RESISTENSI INSULIN DAN DISFUNGSI SEKRESI INSULIN SEBAGAI FAKTOR PENYEBAB DIABETES MELITUS TIPE 2

RESISTANCE OF INSULIN AND DISFUNCTION OF INSULIN SECRETION AS FACTORS WHICH DIABETES MELITUS TYPE 2

Al Azhar Muhammad

Jurusan Keperawatan Politeknik Kesehatan Kemenkes Ternate

Email: alazharmuhammad08@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang : Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis penyakit DM yang terbanyak, penyebabnya faktor resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin. Resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin mengakibatkan Hiperglikemia yang berujung pada DM tipe 2. Hiperglikemia mengakibatkan gangguan mikrovaskuler pada retina, glomerulus ginjal dan saraf perifer, bahkan gangguan pada makrovaskuler seperti aterosklerosis, penyakit arteri koronaria dan stroke. Pengelompokan resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin harus melalui pemeriksaan genotip, hal ini memerlukan biaya dan fasilitas yang memadai. Peneliti mengkaji berdasarkan terapi yang diberikan untuk mengklasifikasikan resistensi insulin atau disfungsi sekresi insulin. Tujuan : Mengkaji Resistensi Insulin dan Disfungsi sekresi insulin sebagai faktor penyebab DM tipe 2 di Kota Ternate. Metode : Tehnik purposive sampling sesuai dengan kriteria penelitian yang berjumlah 78 orang. Hasil penelitian diperoleh dan dianalisis dengan uji frekuensi untuk membandingkan subjek resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin. Hasil : Usia 50-60 tahun presentasi terbesar (50%), lama sakit 1-6 tahun dengan presentasi 76,9%, jenis terapi yang diberikan antidiabetik golongan Sulfonilurea (Glimepiride) dan Biguanid (Metformin) memiliki presentasi yang tertinggi (60,3%). Kesimpulan : Resistensi Insulin dan Disfungsi sekresi insulin sebagai faktor penyebab DM tipe 2 di Kota Ternate.

Kata Kunci : Resistensi Insulin, Disfungsi sekresi insulin dan Diabetes Melitus tipe 2

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus type 2 is the most common type of DM disease, the cause of insulin resistance factor and the dysfunction of insulin secretion. Insulin resistance and insulin secretion dysfunction result in hyperglycemia leading to type 2 diabetes. Hyperglycemia results in microvascular disorders of the retina, renal glomeruli and peripheral nerves, even macrovascular disorders such as atherosclerosis, coronary artery disease and stroke. The classification of insulin resistance and insulin secretion dysfunction should be through genotypic examination, this is it needed adequate costs and facilities. The investigators studied based on the therapy given to classify insulin resistance or insulin secretion dysfunction. The purpose of this study to examine Insulin Resistance and Dysfunction of insulin secretion as a factor of DM type 2 in Ternate City. The method of this study in using technique purposive sampling according to research criteria which amounted 78 people. The results were obtained and analyzed by frequency test to compare subjects of insulin resistance and insulin secretion dysfunction. Results: Age 50-60 years on the presentation (50%), duration of illness 1-6 years with 76.9% presentation, type of therapy given antidiabetic Sulfonylurea group (Glimepiride) and Biguanid (Metformin) had the highest presentation (60.3 %). Conclusion: Insulin Resistance and Dysfunction of insulin secretion as a factor of causes of DM type 2 in Ternate City.

Keywords : Insulin Resistance, Insulin secretion dysfunction and Diabetes Mellitus type 2.

Sekretariat

Editorial: Kampus FKM UNISMUH PALU - Palu 94118,

Sulawesi Tengah, Indonesia

Telp/HP: +6281245936241, Fax (0451) 425627

E-mail: jurnal.mppki@gmail.com

OJS: <http://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/PJKM>

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin dan atau keduanya (ADA, 2015). Hiperglikemia kronik pada penderita DM dapat mengakibatkan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Gangguan sekresi insulin dapat mengakibatkan hiperglikemia yang berdampak pada risiko gangguan mikrovaskuler misalnya terjadi pada retina, glomerulus ginjal dan syaraf perifer maupun gangguan makrovaskuler seperti aterosklerosis, penyakit arteri koronaria dan stroke (ADA, 2014). Jumlah penderita DM menurut *International Diabetes Federation* (IDF) dalam WHO (645^o), terdapat 382 juta orang yang hidup dengan diabetes pada tahun 2013 dan diperkirakan pada tahun 2035 jumlah penderita DM meningkat menjadi 592 juta orang dan diperkirakan dari 382 juta orang tersebut, 175 juta di antaranya belum terdiagnosa sehingga terancam berkembang progresif menjadi komplikasi tanpa disadari dan tanpa pencegahan (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2014). Penderita DM setiap tahun mengalami peningkatan pada semua kelompok umur dan diperkirakan pada tahun 2014 sebanyak 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes dibandingkan 108 juta orang pada tahun 1980, dimana kenaikan populasi penderita DM sebanyak dua kali lipat terutama di negara berkembang dibandingkan dengan negara berpendapatan tinggi. DM juga mengakibatkan kematian sebanyak 1,5 juta jiwa pada tahun 2012 dengan meningkatkan risiko penyakit seperti kardiovaskuler dan lainnya (WHO, 2016).

Di Indonesia jumlah penderita DM pada tahun 2000 sebanyak 8,4 juta dan diperkirakan meningkat sebanyak 21,3 juta pada tahun 2030. Jumlah tersebut menempatkan Indonesia pada peringkat ke-4 jumlah penderita DM tertinggi di dunia setelah India, Cina dan Amerika (Wild *et al.*, 2004).

Peningkatan angka kejadian Diabetes melitus disebabkan penyakit multifaktor terkait genetik, faktor perilaku (Olokoba *et*

al., 6456) dan faktor lingkungan (Sunita, 6459). Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang banyak melibatkan gen (*Polygenic*) pada patofisiologinya, perubahan struktur pada gen yang mengkode kanal ion menyebabkan disfungsi atau gangguan sekresi insulin. Sekresi insulin oleh sel beta pankreas tergantung tiga faktor utama yaitu kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *voltage-sensitive Calcium Channels* sel beta pankreas (Merentek, 2006). Obesitas juga mengakibatkan gangguan sekresi insulin mengakibatkan hiperglikemia yang berujung pada diabetes melitus (Evllyaouglu *et al.*, 2011).

Resistensi insulin merupakan suatu kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target dalam kondisi normal merespon aktivitas hormon insulin. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya obesitas. Pada individu obesitas dapat menimbulkan resistensi insulin melalui peningkatan produksi asam lemak bebas, akumulasi asam lemak bebas di jaringan akan menginduksi resistensi insulin terutama pada hati dan otot. Mekanisme induksi resistensi insulin oleh asam lemak terjadi karena akibat kompetisi asam lemak dan glukosa untuk berikatan dengan reseptor insulin. Oksidasi asam lemak menyebabkan peningkatan asetil koA pada mitokondria dan inaktivasi enzim piruvat dehidrogenase, mekanisme ini akan menginduksi peningkatan asam sitrat intraselular yang menghambat akumulasi fosfo-fruktokinase dan glukosa-6 fosfat menyebabkan akumulasi glukosa interseluler dan mengurangi pengambilan glukosa dari ekstrasel. Resistensi insulin menyebabkan penggunaan glukosa yang dimediasi oleh insulin di jaringan perifer menjadi berkurang. Kekurangan insulin atau resistensi insulin menyebabkan kegagalan fosforilasi kompleks *Insulin Receptor Substrat* (IRS), penurunan translokasi *glucose transporter-4* (GLUT-4) dan penurunan oksidasi glukosa sehingga glukosa tidak dapat masuk kedalam sel dan terjadi kondisi hiperglikemia yang mengakibatkan diabetes melitus. Resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin mengakibatkan diabetes melitus tipe 2 (Sulistyoningrum, 2010).

Pengobatan pada Penderita DM tipe 2 merupakan pilihan terakhir ketika pengelolaan non farmakologis gagal

dilakukan, pengobatan diberikan setelah 4-8 minggu upaya diet dan olah raga dilakukan namun kadar glukosa tetap diatas 200 mg% dan HbA1c diatas 8% (Fatimah, 2015). Penderita DM yang gagal mengendalikan glukosa darah maka dipertimbangkan untuk pemberian terapi berupa obat antidiabetik oral (OAD) dan insulin atau keduanya (Badan POM RI, 2010).

Menurut Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (2010) terdapat enam golongan obat antidiabetika oral yaitu golongan sulfonilurea, biguanid, analog meglitid, Penghambat alfa glukosidase, golongan Tiazolidindion dan penghambat dipeptidil peptidase tipe 4. Jenis obat antidiabetik oral yang dipakai berdasarkan golongannya adalah golongan sulfonilurea (glimepirid) dan biguanid (metformin).

Golongan obat sulfonilurea berfungsi untuk menstimulasi sel beta pankreas agar mensekresi insulin yang tersimpan di sel beta pankreas, sedangkan golongan biguanid merupakan obat yang kerjanya terutama menurunkan kadar glukosa darah dengan menekan produksi glukosa yang diproduksi hati dan mengurangi resistensi insulin serta cocok bagi penderita DM tipe 2 dengan obesitas karena dapat menurunkan berat badan (Badan POM RI, 2010).

Penyebab penyakit DM tipe 2 dapat disebabkan oleh oleh faktor genetik, lingkungan dan perilaku. Penelitian secara genetik telah banyak dilakukan dengan pemeriksaan pada genotip namun penelitian seperti ini memerlukan biaya yang cukup besar. Penelitian pada fenotip dengan mengamati perubahan secara klinis pada penderita DM tipe 2 berupa Poliuria, Polifagia dan Polidipsi dengan gejala lain DM tipe 2 telah banyak dilakukan. Pada penelitian ini peneliti tertarik untuk melakukan studi tentang Resistensi insulin dan Disfungsi sekresi insulin pada penderita DM tipe 2 di Kota Ternate dengan mengamati Terapi yang di berikan pada penderita DM tipe 2 untuk mengklasifikasikan penderita kedalam kelompok Resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin berdasarkan pengobatan yang diberikan.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian kuantitatif dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah teknik purposive sampling (Sastroasmoro dan Ismael, 2011). Prosedur penelitian telah mendapatkan rekomendasi dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Tanjungkarang dengan no 215/EC/KEP/-TJK/XI/2017.

Subjek dalam penelitian ini berjumlah 78 orang, yang direkrut dari penderita DM tipe 2 yang berobat di UPTD Diabetes Center Kota Ternate (Dahlan MS, 2013).

Analisis hasil penelitian dilakukan uji frekuensi dan membandingkan data subjek resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek dalam penelitian ini meliputi variabel Usia, lama sakit, Indeks Masa Tubuh (IMT), Kadar glukosa darah sewaktu (GDS), dan terapi yang diberikan. Usia penderita dikategorikan dalam lima kelompok, pada penelitian ini usia 50-60 Tahun dengan frekuensi 39 dan prosentase 50%. Lama sakit pada subjek penelitian yang tertinggi pada 1-6 tahun dengan frekuensi 60 orang dan prosentase 76,9%. Pada Indeks Masa Tubuh (IMT) terdapat pada level normal (18,5-24,9) dengan frekuensi 33 dan prosentase 42,3%. Terapi yang dikombinasikan antara Metformin dan Glimepiride dengan frekuensi 47 orang dan prosentase 60,3%. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

	Variabel	Frekuensi	Prosentase	Valid Prosentase
Usia	50-60 Tahun	39	50,0	50,0
Lama Sakit	1-6 Tahun	60	76,9	76,9
IMT	Normal (18,5-24,9)	33	42,3	42,3
GDS	>180 mg/dL	47	60,3	60,3
Terapi	Metformin & Glimepiride	47	60,3	60,3

Dalam penelitian ini dilakukan observasi tentang pemberian obat antidiabetik oral dan diklasifikasikan berdasarkan fungsinya. Hubungan antara pemberian terapi dengan lama sakit menunjukkan bahwa pemberian obat Metformin dan Glimepirid yang tertinggi pada lama sakit 1-6 Tahun dengan frekuensi 38 orang dan besaran prosentase 80,9% sedangkan terendah pada lama sakit 19-24 Tahun dengan frekuensi 1 dan prosentase 2,1%. Data hubungan pemberian terapi terhadap lama sakit dapat dilihat pada Tabel 2.

kan Kurus, Obesitas, Berat Badan lebih dan Normal. Hubungan antara pemberian terapi dengan IMT menunjukkan bahwa pemberian obat Metformin dan Glimepirid yang tertinggi pada IMT Obesitas (>27) dengan frekuensi 21 orang dan besaran prosentase 44,7% sedangkan hubungan pemberian terapi dengan IMT yang terendah pemberian terapi Metformin dan Glimepiride pada IMT Kurus (<18,5) dengan frekuensi 1 dan prosentase 2,1%. Data hubungan pemberian terapi terhadap IMT dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Prosentase Pemberian Terapi antidiabetik terhadap lama sakit

Terapi		lama Sakit (Thn)					Total
		25-28	19-24	13-18	7-12	1-6	
Glimepiride	n	1	0	1	2	10	14
	%	7,1	0	7,1	14,3	71,4	100
Metformin	n	0	0	0	5	12	17
	%	0	0	0	29,4	70,6	100
Metformin & Glimepiride	n	0	1	2	6	38	47
	%	0	2,1	4,3	12,8	80,9	100
	n	1	1	3	13	60	78
	%	1,3	1,3	3,8	16,7	76,9	100

Pemeriksaan kadar glukosa darah yang dilakukan adalah mengukur kadar glukosa darah sewaktu, terdapat kadar glukosa darah > 180 mg/dL dengan prosentase 47 orang dan prosentase sebesar 60,3%. Selanjutnya untuk terapi yang diberikan pada subjek dalam penelitian ini terbanyak adalah terapi Metformin (Biguanid) dan Glimepiride (Sulfonylurea). Hubungan antara pemberian terapi terhadap indeks masa

Hubungan antara pemberian terapi terhadap kadar glukosa darah yang dikategorikan berdasarkan < 180 gr/dL dan > 180 gr/dL. Hubungan antara pemberian terapi dengan kadar glukosa darah menunjukkan bahwa pemberian obat Metformin dan Glimepirid yang tertinggi pada kadar glukosa darah >180gr/dL dengan frekuensi 33 orang dan besaran prosentase 70,2% sedangkan terendah pemberian terapi Glimepiride pada kadar glukosa darah >180gr/dL dengan frekuensi 5 dan

Tabel 3. Prosentase Pemberian Terapi antidiabetik terhadap IMT

Terapi		IMT			Total	
		Kurus (<18,5)	obesitas (>27)	BB Lebih (>25-27)		Normal (18,5-24,9)
Glimepiride	n	0	4	0	10	14
	%	0	28,6	0	71,4	100
Metformin	n	0	6	4	7	17
	%	0	35,3	23,5	41,2	100
Metformin & Glimepiride	n	1	21	9	16	47
	%	2,1	44,7	19,1	34,0	100
	n	1	31	13	33	78
	%	1,3	39,7	16,7	42,3	100

tubuh (IMT) yang dikategorikan berdasar-

prosentase 35,7%. Data hubungan pemberian

terapi terhadap kadar glukosa darah sewaktu (GDS) dapat dilihat pada Tabel 4.

mengakibatkan DM tipe 2 (Aschroft *et al.*, 2004).

Data penelitian pada pemberian terapi

Tabel 4. Prosentase Pemberian Terapi antidiabetik terhadap GDS

Terapi		GDS		Total
		<180	>180	
Glimepiride	n	9	5	14
	%	64,3	35,7	100
Metformin	n	8	9	17
	%	47,1	52,9	100
Metformin & Glimepiride	n	14	33	47
	%	29,8	70,2	100
	n	31	47	78
	%	39,7	60,3	100

Pada penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa usia 50-60 Tahun merupakan jumlah kategori usia yang terbesar pada penderita DM tipe 2 dengan frekuensi 39 orang dan persentase 50%. Menurut Kirkman MS *et al.*, (2012). Proses penuaan lebih dikaitkan dengan perubahan fungsi tubuh terutama organ pankreas yang mendorong terjadi epidemi diabetes. Faktor usia mengakibatkan penurunan aktivitas elektrik pada kanal sel beta pankreas yang sensitif ATP sehingga mempengaruhi proses sekresi insulin dan terjadi peningkatan kadar glukosa darah / hiperglikemia yang berujung pada DM tipe 2 (Aschroft *et al.*, 2004). Data penelitian menunjukkan variabel lama sakit dan kadar glukosa darah yang meningkat / hiperglikemia terjadi peningkatan, lama sakit 1-6 tahun memiliki frekuensi sebanyak 60 orang dengan presentase 76,9% dan kadar glukosa darah sewaktu sebagai salah satu indikator pasien DM tipe 2 terjadi peningkatan dimana variabel >180 mg/dL memiliki frekuensi 47 orang dengan presentase 60,3%. Individu yang memiliki riwayat hiperglikemia yang lama serta memiliki Indeks Masa Tubuh baik normal maupun lebih (obesitas) berkontribusi pada Diabetes Melitus tipe 2 (Kwon Y *et al.*, 2017).

Gangguan aktivitas listrik sel β pankreas dapat disebabkan oleh faktor usia dan perubahan pada tingkat pengatur kanal kalium di Pankreas seperti peningkatan rantai panjang Acyl CoA. Selain itu usia dan obesitas dapat mengakibatkan resistensi insulin yang dapat bersamaan dengan penurunan sekresi insulin sehingga

yang tertinggi adalah pemberian terapi kombinasi yakni Metformin dan Glimepiride dengan frekuensi sebanyak 47 orang yang memiliki presentasi 60,3%. Selain itu, korelasi antara pemberian terapi dengan lama sakit menunjukkan bahwa lama sakit 1-6 Tahun dengan pemberian obat Metformin dan Glimepiride memiliki frekuensi yang tinggi sebesar 38 orang dengan presentase 80,9%. Hubungan pemberian terapi dengan indeks masa tubuh yang tertinggi dengan frekuensi 21 orang dan presentase sebesar 44,7%. Presentase pemberian terapi dengan kadar glukosa darah menunjukkan pemberian terapi Metformin dan Glimepiride tertinggi pada individu dengan GDS >180 gr/dL dengan frekuensi 33 orang dan presentase 70,2%. Menurut BPOM RI (2010), Pemberian terapi dilakukan bila pelaksanaan diet dan aktivitas fisik yang dilakukan minimal 3 bulan namun hasil glukosa darah > 200 mg/dL atau HbA_{1c} diatas 8%. Pemberian terapi pada disfungsi sekresi insulin dengan golongan Sulfonilurea (glimepiride) yang bekerja menstimulasi sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan atau pasien yang masih memiliki kemampuan untuk mensekresi insulin. Sedangkan pada resistensi insulin dengan pemberian obat golongan biguanid (Metformin) yang bertujuan mengurangi resistensi insulin. Metformin dapat dikombinasikan dengan golongan sulfenilurea (glimepiride) dimana metformin dapat mencegah hipoglikemia atau penambahan berat badan, sehingga pemberian terapi kombinasi didapatkan

hasil yang signifikan, pada penelitian ini dimana IMT pada partisipan berada pada normal (18,5-24,9) dengan frekuensi 33 orang dengan presentase 42,3%. Berdasarkan data penelitian dimana pemberian terapi antidiabetik oral yang diberikan berupa Glimpiride sebagai pengobatan yang bertujuan untuk mensekresi insulin oleh sel beta pankreas, sehingga kemungkinan responden penelitian belum mengalami kerusakan organ pankreas, sehingga kombinasi pengobatan antara Metformin dan Glimpiride yang sangat tinggi dapat disimpulkan bahwa disfungsi sekresi insulin dan resistensi insulin merupakan faktor penyebab pada penderita DM tipe 2 di Kota Ternate.

KESIMPULAN DAN SARAN

Resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin sebagai penyebab DM tipe 2 di Kota Ternate. Saran penelitian selanjutnya tentang diet dan aktivitas fisik untuk mencegah hiperglikemia yang berujung DM tipe 2 sebelum dilakukan pemberian terapi oral antidiabetik.

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association, 2014, Standards of Medical Care In Diabetes-2014, Diabetes Care, Vol 37 Suppl 1
American Diabetes Association, 2015, Standar of Medical Care in Diabetes-2015, Diabetes Care, Vol 38 Suppl 1
American Diabetes Association, 2016, Standar of Medical Care in Diabetes-2016: Abridge for Primary Care Providers, Diabetes Care, 39 Suppl 1, S1-S12
Ashcroft FM, 2005, ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion, JCI, 115 : 2047-58.
Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI, 2010, Info POM, Vol 11 No 5, Jakarta
Dahlan MS, 2013, Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Salemba Medika, Jakarta.
Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI, 2005, Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus.
Evliyaoglu O, Sancaktar E, Sogut E, Basarali MK, Uzuncan N, dan Karaca B, 2011, Association of a single nucleotide poly-

morphism in the SUR1 gene with type 2 diabetes and obesity in Turkish patients, J Clin Exp Invest, 2 (2): 161-67
Fatimah RN, 2015, Review Artikel : Diabetes Melitus tipe 2, J Majority, 4:93-101
Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, and Huang ES et al, 2012, Diabetes in older Adults, Diabetes Care, Vol 35 ; 2650-2664.
Merentek E, 2006, Resistensi Insulin pada Diabetes Mellitus tipe 2, Poliklinik Endokrin Metabolik, Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Gowa, Makassar.
Kemenkes RI, 2015, Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014, Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.
Muhammad AA, 2015, Sulfonylurea Receptor-1 dan Potassium Inwardly-Rectifying Channel Sub Family J Member 11 Sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 pada Etnik Ternate, Tesis, Tidak dipublikasi.
Murray RK, Granner DK & Rodwell VW, 2009, Biokimia Harper, ed. 27, EGC, Jakarta.
Sastroasmoro S dan Ismael S, 2011, Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis, Ed 2, CV Sagung Seto, Yogyakarta.
Sulistyoningrum E, 2010, Tinjauan Molekular dan Aspek Klinis Resistensi Insulin, Mandala of Health, Vol 4 No 2
Sunita R, Sadewa AH dan Farmawati A, 2015, Lower HOMA- β values are detected among individuals with variant of E23K polymorphism of potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11 (KCNJ11) gene, Egyptian J Med Hum Gen. 16: 227-31.
Wild S, Roglic G, Green A, Sicre R, dan King H, 2004, Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030, Diabetes Care, 27: 1047-53. World Health Organization, 2016, World Health Day 2016 : Global Report on Diabetes.
World Health Organization, 2016, World Health Day 2016 : Global Report on Diabetes.