***Original Research***

# KEPATUHAN TERHADAP FARMAKOTERAPI SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK AWAL PADA DIABETES MELITUS TIPE 2: STUDI POTONG LINTANG PERILAKU TERAPI DAN BIOMARKER KREATININ SERUM

## PHARMACOTHERAPY ADHERENCE AS AN EARLY PROGNOSTIC FACTOR IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A CROSS-SECTIONAL STUDY OF THERAPEUTIC BEHAVIOR AND SERUM CREATININE BIOMARKERS

*Rizal[1]*, Leony Latusuai[1], Wulan Panduwi Melasari[2]*

*[1]Poltekkes Kemenkes Maluku, Ambon, Indonesia, 97233*
*[2]Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia 20222*

**E-mail: apt.klin.rizal@gmail.com*

Diterima: 29 Juni 2026 Direvisi: 29 Oktober 2026 Disetujui: 06 November 2026

## Abstrak

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) telah menjadi masalah kesehatan global dan terus meningkat prevalensinya selama satu dekade terakhir, terutama di negara berpenghasilan menengah dan rendah. Hiperglikemia kronis berkontribusi terhadap progresifitas nefropati diabetik melalui berbagai mekanisme seperti pembentukan *advanced glycation end* (AGEs), stres oksidatif, aktivasi protein kinase C (PKC), serta perubahan hemodinamika intrarenal. Untuk perlindungan terhadap gangguan fungsi ginjal, terapi farmakologis perlu ditaati dalam jangka panjang dan menjadi prasyarat untuk kontrol glikemik guna menghindari terjadinya kerusakan mikrovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kepatuhan penggunaan obat anti-diabetes terhadap kreatinin serum yang diindikasikan oleh fungsi ginjal pada pasien DMT2. Desain penelitian yaitu analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel diambil menggunakan teknik *consecutive sampling* pada pasien DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi. Kepatuhan diukur menggunakan kuesioner *Diabetes Medication Adherence Scale (DMAS)*, sedangkan kadar kreatinin serum diperiksa menggunakan metode Jaffe kinetik terkalibrasi. Analisis statistik dilakukan dengan Data dianalisis secara statistik menggunakan uji *Chi-Square*. Mayoritas responden menunjukkan tingkat kepatuhan yang bervariasi dengan proporsi tertentu mengalami kadar kreatinin tidak normal. Analisis menunjukkan adanya kecenderungan hubungan antara ketidakpatuhan dan peningkatan kadar kreatinin, meskipun signifikansi statistik bergantung pada batas kemaknaan yang digunakan. Faktor usia, durasi diabetes, dan komorbiditas turut memengaruhi hasil. Kepatuhan penggunaan obat berpotensi berperan dalam menjaga fungsi ginjal pada pasien DM tipe 2. Meskipun desain potong lintang tidak dapat memastikan kausalitas, temuan ini mendukung pentingnya intervensi peningkatan kepatuhan sebagai bagian dari strategi pencegahan komplikasi ginjal pada populasi DM.

**Kata Kunci: Diabetes Mellitus Tipe 2, Kepatuhan Obat, Kreatinin Serum, Nefropati Diabetik, *Cross-Sectional Studi*, Fungsi Ginjal**

## Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2) is a major global health problem whose prevalence has increased substantially over the past decade, particularly in low- and middle-income countries. Chronic hyperglycemia contributes to the pathogenesis of diabetic nephropathy through multiple mechanisms, including the formation of advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress, activation of protein kinase C (PKC), and intrarenal hemodynamic alterations. Adherence to pharmacological therapy is crucial for long-term glycemic control and the prevention of microvascular complications, including renal impairment. The objective of this study was to assess the association between adherence to anti-diabetic medication and serum creatinine levels as an indicator

of renal function in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. This study employed an analytic observational design with a cross-sectional approach. A total of 30 participants were selected through simple random sampling from 127 registered DMT2 patients in the working area of Nania Primary Health Center, Ambon City. Medication adherence was assessed using the Diabetes Medication Adherence Scale (DMAS), while serum creatinine levels were measured using an IDMS-calibrated kinetic Jaffe method. Chi-Square test was used to statistically analyze the data. The majority of participants demonstrated varying levels of adherence, with a proportion exhibiting abnormal serum creatinine levels. A trend toward an association between non-adherence and elevated creatinine levels was observed (p = 0.068), although statistical significance was not reached. Age, diabetes duration, and comorbidities influenced outcomes. Medication adherence shows a biologically plausible protective trend toward preservation of renal function in patients with DMT2, although statistical significance was not achieved. These findings highlight the clinical importance of adherence-enhancing interventions as part of strategies to prevent diabetic nephropathy.
**Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Medication Adherence, Serum Creatinine, Diabetic Nephropathy, Cross-Sectional Study, Renal Function**

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) menjadi salah satu prioritas kesehatan global yang paling mendesak dalam dekade terakhir. Dalam 10–15 tahun terakhir, jumlah individu yang terdiagnosis DMT2 terus meningkat secara konstan di berbagai bagian dunia. Proporsi ini telah dilaporkan meningkat secara bertahap di negara berpenghasilan menengah dan rendah (LMICs), seperti yang terjadi di India, Brasil, Türkiye, dan Aljazair, secara alami mengikuti tren proses transisi epidemiologis seiring dengan urbanisasi, peningkatan obesitas, perubahan pola diet, serta peningkatan aktivitas fisik (1–5). Sebaliknya, meskipun insidensi telah stabil atau menurun di beberapa negara Eropa berpenghasilan tinggi, prevalensi masih terus meningkat karena penuaan populasi yang berdampingan dengan epidemi dan meningkatnya angka harapan hidup pada penderita diabetes tipe 2 (5,6). Temuan ini sejalan dengan laporan *Global Burden of Disease* (GBD) yang menyatakan bahwa DMT2 telah menjadi salah satu penyebab utama beban penyakit kronis global.

Faktor risiko utama meningkatnya prevalensi DMT2 adalah penuaan populasi, meningkatnya prevalensi obesitas/kelebihan berat badan, gaya hidup sedenter, serta perubahan lingkungan sosial-ekonomi yang menyertai urbanisasi (3,5,7). Selain itu, terdapat variasi regional yang signifikan. Kelompok populasi rentan, menunjukkan prevalensi dan beban DMT2 yang jauh lebih tinggi dibanding populasi umum (8). Fenomena lain yang mengkhawatirkan adalah pergeseran usia onset DMT2 ke kelompok usia lebih muda (*early-onset/youth-onset* T2D), yang dikaitkan dengan epidemi obesitas anak dan faktor sosial demografis. Youth-onset T2D dilaporkan memiliki perjalanan penyakit lebih agresif serta risiko komplikasi mikrovaskular yang lebih cepat (2,9–11).

Meskipun tren global menunjukkan pola umum peningkatan prevalensi, perbandingan antarnegara dipengaruhi oleh heterogenitas metode surveilans, perbedaan definisi diabetes, serta variasi sistem registri nasional (6,12,13). Beberapa negara melaporkan penurunan insiden namun peningkatan prevalensi, yang mencerminkan peningkatan deteksi dan perpanjangan survival pasien diabetes.

Salah satu komplikasi paling signifikan dari DMT2 adalah nefropati diabetik, yang merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronis (CKD) secara global. Hubungan antara hiperglikemia kronis dan nefropati diabetik melibatkan mekanisme patofisiologis yang kompleks, multipel, dan saling berinteraksi. Secara hemodinamik, hiperglikemia awal memicu hiperfiltrasi glomerulus dan peningkatan tekanan intraglomerular, yang menyebabkan cedera mekanik pada struktur glomerulus dan memicu albuminuria (14–16). Seiring waktu, perubahan ini

menyebabkan ekspansi mesangial, penebalan membran basalis glomerulus (*GBM thickening*), serta cedera podosit.

Pada tingkat molekuler, hiperglikemia kronis meningkatkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs) melalui glikosilasi nonenzimatik. AGEs berikatan dengan reseptor RAGE dan mengaktivasi jalur proinflamasi dan profibrotik yang mempercepat kerusakan glomerulus serta fibrosis interstisial (14,15). Selain itu, peningkatan stres oksidatif dan disfungsi mitokondrial menghasilkan produksi reactive oxygen species (ROS) berlebih yang merusak sel endotel dan podosit. Aktivasi jalur protein kinase C (PKC), peningkatan flux jalur poliol dan hexosamine, serta aktivasi faktor transkripsi proinflamasi seperti NF-κB memperkuat proses inflamasi kronis dan fibrogenesis ginjal (14–16).

Kerusakan podosit dan gangguan integritas filtrasi glomerulus menyebabkan proteinuria yang selanjutnya memperburuk cedera tubulointerstisial. Pada tahap lanjut, aktivasi mediator profibrotik seperti TGF-β mendorong fibrosis interstisial dan sklerosis glomerulus, yang secara progresif menurunkan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan mengarah pada CKD stadium lanjut hingga *end-stage renal disease* (ESRD) (14,15).

Meskipun hubungan hiperglikemia kronis dengan nefropati diabetik konsisten dalam literatur, kontribusi relatif masing-masing jalur patogenetik dapat bervariasi menurut fenotipe pasien, durasi penyakit, komorbiditas (misalnya hipertensi dan obesitas), serta faktor genetik dan epigenetik. Heterogenitas regional dalam beban CKD juga mencerminkan variasi akses layanan kesehatan dan kualitas pengendalian faktor risiko (5,14,15). Selain itu, beberapa analisis registri nasional menunjukkan kemungkinan under-recognition atau under-reporting CKD pada pasien T2D, sehingga beban penyakit yang sebenarnya mungkin lebih tinggi dari estimasi resmi (17).

Dalam konteks klinis dan kebijakan kesehatan, peningkatan prevalensi DMT2 dan kontribusinya terhadap CKD menuntut pendekatan pencegahan yang komprehensif. Pengendalian faktor risiko populasi seperti obesitas dan inaktivitas fisik diperkirakan dapat menurunkan prevalensi DMT2 di masa depan (1,3,5). Di tingkat klinis, pencegahan nefropati diabetik memerlukan kontrol glikemik jangka panjang, pengendalian tekanan darah, manajemen lipid, serta deteksi dini gangguan ginjal melalui skrining albuminuria dan estimasi GFR (14–16).

Secara keseluruhan, bukti epidemiologis dan mekanistik menunjukkan bahwa peningkatan prevalensi DMT2 secara global berkontribusi besar terhadap beban CKD, dan hiperglikemia kronis memicu nefropati diabetik melalui jalur patofisiologis multipel yang saling berinteraksi. Oleh karena itu, pemahaman komprehensif terhadap tren epidemiologi dan mekanisme biologis DMT2 menjadi landasan penting dalam merumuskan strategi pencegahan dan pengendalian komplikasi ginjal pada populasi berisiko.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan cross-sectional untuk menilai hubungan antara kepatuhan penggunaan obat anti-diabetes dan kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di wilayah kerja Puskesmas Nania, Kota Ambon. Total 127 populasi pasien, dipilih 30 responden menggunakan simple random sampling. Kriteria inklusi meliputi pasien DM tipe 2 yang menjalani terapi ≥3 bulan dan bersedia menandatangani informed

consent, sedangkan pasien dengan gagal ginjal stadium akhir, kondisi akut yang memengaruhi kreatinin, atau data tidak lengkap dikecualikan.

Kepatuhan diukur menggunakan DMAS yang memenuhi standar validitas dan reliabilitas (12,18,19), sedangkan kreatinin diperiksa dengan metode Jaffe kinetik terkalibrasi IDMS (20,21). Penelitian telah memperoleh persetujuan etik Nomor DP.04.03/6.2/3448/2024. Analisis dilakukan secara deskriptif, uji *Chi-square* dengan batas signifikansi $p < 0,05$.

## HASIL

**Tabel 1.** Distribusi Karakteristik Demografis

| Karakteristik | | Jumlah (N) | Persen (%) |
|---|---|---|---|
| — Jenis Kelamin | Laki-laki | 10 | 33,3 % |
| | Perempuan | 20 | 66,7 % |
| — Usia | ≥ 60 tahun | 12 | 40,0 % |
| | < 60 tahun | 18 | 60,0 % |
| — Pendidikan | Dasar | 12 | 40,0 % |
| | Lanjutan | 18 | 60,0 % |
| — Pekerjaan | Bekerja | 10 | 33,3 % |
| | Tidak Bekerja | 20 | 66,7 % |
| — IMT | Obesitas | 1 | 3,3 % |
| | Tidak Obesitas | 29 | 96,7 % |
| Perokok aktif | Ya | 4 | 13,3 % |
| | Tidak | 26 | 86,7 % |
| Lama menderita DM | ≥ 5 tahun | 8 | 26,7 % |
| | < 5 tahun | 22 | 73,3 % |
| Glukosa Darah Sewaktu | Tidak normal | 19 | 63,3 % |
| | Normal | 11 | 36,7 % |
| Komplikasi | Ada | 17 | 56,7 % |
| | Tidak Ada | 13 | 43,3 % |
| Kepatuhan penggunaan obat | Tidak Patuh | 17 | 56,7 % |
| | Patuh | 13 | 43,3 % |
| Kadar Kreatinin | Tidak Normal | 10 | 33,3% |
| | Normal | 20 | 66,7% |

**Tabel 5.** Hubungan Kepatuhan Penggunaan Obat dengan Kadar Kreatinin Serum

| | | Kadar Kreatinin | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Normal n (%) | Tidak normal n (%) | Nilai P |
| Kepatuhan | Patuh | 11 (36,7%) | 2 (6,7%) | **0,068** |
| | Tidak Patuh | 9 (30,0%) | 8 (26,7%) | |
| | Total | 20 (66,7%) | 10 (33,3%) | |

## PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara kepatuhan penggunaan obat antidiabetik dengan kadar kreatinin serum sebagai indikator fungsi ginjal pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2). Hasil penelitian menunjukkan adanya kecenderungan arah hubungan yang konsisten secara biologis, namun tidak mencapai signifikansi statistik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok pasien yang patuh terhadap terapi memiliki proporsi kreatinin tidak normal yang lebih rendah dibandingkan kelompok tidak patuh, meskipun nilai $p \geq 0,05$. Secara statistik, hasil ini tidak cukup kuat untuk menolak hipotesis nol. Namun demikian, secara klinis arah hubungan tersebut sejalan dengan mekanisme biologis nefropati diabetik.

Secara patofisiologis, hiperglikemia kronis memicu aktivasi berbagai jalur yang berkontribusi terhadap kerusakan ginjal, termasuk pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi reseptor RAGE, stres oksidatif, aktivasi protein kinase C (PKC), serta inflamasi kronis (7,22,23). Kepatuhan terhadap terapi antidiabetik berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi paparan hiperglikemia kronis, sehingga secara teoritis dapat memperlambat progresi nefropati diabetik.

Beberapa studi intervensional menunjukkan bahwa peningkatan kepatuhan melalui telemonitoring, edukasi terstruktur, dan intervensi berbasis digital berhubungan dengan perbaikan HbA1c (24,25). Dalam analisis sekunder studi REACH, terdapat sinyal protektif terhadap laju penurunan eGFR pada subkelompok pasien dengan albuminuria, meskipun tidak signifikan secara statistik (26). Hal ini menunjukkan bahwa efek renoprotektif mungkin memerlukan waktu observasi lebih panjang atau ukuran sampel lebih besar untuk dapat terdeteksi secara signifikan.

Selain itu, perubahan kadar kreatinin dan eGFR merupakan outcome yang relatif lambat berubah. Studi dengan desain potong lintang atau durasi pengamatan pendek cenderung sulit mendeteksi perbedaan bermakna pada parameter ginjal dibandingkan parameter surrogate seperti HbA1c (27). Oleh karena itu, temuan non-signifikan namun menunjukkan kecenderungan arah yang konsisten tetap memiliki relevansi klinis, terutama bila didukung oleh plausibilitas biologis.

Hubungan antara kepatuhan dan fungsi ginjal pada pasien DMT2 sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor perancu yang dapat mengaburkan estimasi efek sebenarnya. Usia merupakan determinan utama penurunan fungsi ginjal fisiologis. Lansia mengalami penurunan GFR alami serta perubahan massa otot yang memengaruhi kadar kreatinin serum (28,29). Tanpa penyesuaian terhadap usia dan massa otot, interpretasi kadar kreatinin dapat bias. Jenis kelamin juga berpengaruh karena perbedaan massa otot dan metabolisme kreatinin. Oleh sebab itu, penggunaan estimasi eGFR yang terstandarisasi menjadi penting dalam analisis fungsi ginjal (22).

Durasi diabetes dan kontrol glikemik (HbA1c) merupakan prediktor kuat nefropati diabetik (23,30–32). Pasien dengan durasi penyakit lebih lama memiliki risiko kerusakan ginjal lebih tinggi terlepas dari tingkat kepatuhan saat ini. Selain itu, hipertensi merupakan faktor risiko independen progresi CKD sehingga kepatuhan terhadap antihipertensif turut memengaruhi outcome ginjal (33). Beberapa agen seperti SGLT2 inhibitor, ACE inhibitor, dan ARB memiliki efek renoprotektif independen dari kontrol glukosa (34,35). Apabila kelompok patuh lebih banyak menggunakan agen tersebut, maka efek yang diamati dapat merupakan kombinasi dari kepatuhan dan efek farmakologis spesifik (confounding by indication). Asupan protein,

hidrasi, serta aktivitas fisik memengaruhi kadar kreatinin serum (28,36). Dehidrasi akut dapat meningkatkan kreatinin sementara tanpa mencerminkan kerusakan struktural ginjal.

Metode pemeriksaan kreatinin (Jaffe dan enzimatik), kalibrasi laboratorium, serta faktor pra-analitik seperti penundaan pengolahan sampel dapat memengaruhi hasil (20,37). Selain itu, kreatinin dipengaruhi oleh determinan non-GFR sehingga penggunaan cystatin C atau kombinasi eGFRcr-cys dapat meningkatkan akurasi estimasi fungsi ginjal (38). Intervensi peningkatan kepatuhan, seperti edukasi diabetes terstruktur (DSME), telemonitoring, dukungan farmasis, dan reminder digital, terbukti meningkatkan kepatuhan dan memperbaiki kontrol glikemik (24,25,39). Perbaikan HbA1c dan tekanan darah berhubungan dengan perlambatan progresi nefropati diabetik.

Selain melalui jalur glikemik, kepatuhan terhadap terapi renoprotektif seperti *SGLT2 inhibitor* dan *RAAS blocker* secara langsung menurunkan laju penurunan eGFR (34,35). Oleh karena itu, peningkatan kepatuhan memiliki potensi proteksi ganda melalui kontrol metabolik dan melalui efek farmakologis langsung pada ginjal.

Meskipun hubungan dalam penelitian ini tidak signifikan secara statistik, kecenderungan arah yang konsisten dengan mekanisme biologis mendukung pentingnya intervensi peningkatan kepatuhan sebagai strategi preventif nefropati diabetik. Intervensi kepatuhan relatif aman, berbiaya moderat, dan memiliki manfaat tambahan pada kontrol glikemik dan kardiovaskular. Prioritas klinis perlu diberikan pada pasien usia lanjut dan dengan durasi diabetes lama, pasien dengan kontrol glikemik buruk, pasien dengan komorbid hipertensi, dan pasien dengan kepatuhan rendah berdasarkan evaluasi rutin.

Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain kohort prospektif atau randomized controlled trial dengan follow-up minimal 3–5 tahun untuk mengevaluasi eGFR slope atau penurunan ≥40% eGFR sebagai endpoint utama (27). Pengukuran kepatuhan sebaiknya multimodal (self-report tervalidasi dan data refill farmasi) serta disertai penyesuaian kovariat komprehensif. Penggunaan biomarker tambahan seperti albuminuria, KIM-1, atau NGAL dapat meningkatkan sensitivitas deteksi perubahan ginjal dini (7,40).

## KESIMPULAN

Kepatuhan penggunaan obat dan kadar kreatinin serum menunjukkan kecenderungan protektif yang konsisten secara biologis namun belum signifikan secara statistik. Temuan ini kemungkinan dipengaruhi oleh ukuran sampel, durasi pengamatan, serta berbagai faktor perancu klinis dan metodologis. Literatur mendukung bahwa peningkatan kepatuhan berpotensi memperlambat progresi nefropati diabetik melalui perbaikan kontrol metabolik dan penggunaan terapi renoprotektif. Oleh karena itu, intervensi peningkatan kepatuhan tetap relevan secara klinis dan layak dikembangkan dalam penelitian longitudinal berskala lebih besar.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimaksih kepada Poltekkes Kemenkes Maluku dan Pemerintah Daerah Kota Ambon yang telah menyediakan fasilitas dan izin penelitian yang diperlukan.

**DAFTAR RUJUKAN**


1. Anakök GA, Awad SF, Çağlayan Ç, Huangfu P, Abu-Raddad LJ, Ünal B, et al. Impact of Trends and Gender Disparity in Obesity on Future Type 2 Diabetes in Turkey: A Mathematical Modelling Analysis. BMJ Open. 2022. doi:10.1136/bmjopen-2021-053541
2. Belhadj M, Malek R, Baghous H, Boukheloua M, Arbouche Z, Nouri N, et al. Perspectives of Type 2 Diabetes Mellitus Management in Algeria: A Comprehensive Expert Review. Front Clin Diabetes Healthc. 2025. doi:10.3389/fcdhc.2025.1495849
3. Leitão Moreira PV, Costa Neta A da, Leite Ferreira FE, de Araújo JM, de Rodrigues RE, Formiga Lima RL, et al. Predicting the Prevalence of Type 2 Diabetes in Brazil: A Modeling Study. Front Public Health. 2024. doi:10.3389/fpubh.2024.1275167
4. Mohan V, Pradeepa R. Epidemiology of Type 2 Diabetes in India. Indian J Ophthalmol. 2021. doi:10.4103/ijo.ijo_1627_21
5. Satman İ, Bayirlioglu S, Okumuş F, Erturk N, Yemenici M, CİNEMRE S, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye. Eur J Epidemiol. 2023. doi:10.1007/s10654-022-00960-8
6. Fagherazzi G, Sérusclat P, Roux B, Bretin O, Casarotto E, Rabiéga P, et al. Nationwide Trends in Type 1 and Type 2 Diabetes in France (2010–2019): A Population-Based Study Using a Machine Learning Classification Algorithm. Diabetes Ther. 2025. doi:10.1007/s13300-025-01781-0
7. Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y, et al. Global Epidemiology of Type 2 Diabetes in Patients With NAFLD or MAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis. BMC Med. 2024. doi:10.1186/s12916-024-03315-0
8. Hare MJ, Zhao Y, Guthridge S, Burgess P, Barr E, Ellis E, et al. Prevalence and Incidence of Diabetes Among Aboriginal People in Remote Communities of the Northern Territory, Australia: A Retrospective, Longitudinal Data-Linkage Study. BMJ Open. 2022. doi:10.1136/bmjopen-2021-059716
9. Carlsson S, Andersson T, Jansson S, Nyström T, Rolandsson O, Wei Y. Increasing Incidence of Early-Onset Type 2 Diabetes in Sweden 2006–2021. Eur J Public Health. 2025. doi:10.1093/eurpub/ckaf114
10. Guo Z, Ji W, Yan M, Zou X, Chen T, Bai F, et al. Global, Regional, and National Burden of Diabetes in Women of Childbearing Age, 1990–2021: A Systematic Analysis From the Global Burden of Disease Study 2021. Front Glob Women Health. 2025. doi:10.3389/fgwh.2025.1528661
11. Perng W, Conway R, Mayer-Davis EJ, Dabelea D. Youth-Onset Type 2 Diabetes: The Epidemiology of an Awakening Epidemic. Diabetes Care. 2023. doi:10.2337/dci22-0046
12. Kaleta M, Leutner M, Thurner S, Endel G, Kiss N, Robausch M, et al. Trends in Diabetes Incidence in Austria 2013–2017. Sci Rep. 2023. doi:10.1038/s41598-023-35806-0
13. Kibret KT, Backholer K, Peeters A, Tesfay FH, Nichols M. Burdens of Non-Communicable Disease Attributable to Metabolic Risk Factors in Australia, 1990–2019: Joinpoint Regression Analysis of the Global Burden of Disease Study. BMJ Open. 2023. doi:10.1136/bmjopen-2022-071319
14. Guo JJ, Liu Z, Wang P, Wu H, Fan K, Jin J, et al. Global, Regional, and National Burden Inequality of Chronic Kidney Disease, 1990–2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Front Med. 2025. doi:10.3389/fmed.2024.1501175
15. Junejo S, Chen M, Ali MU, Ratnam S, Malhotra DV, Gong R. Evolution of Chronic Kidney Disease in Different Regions of the World. J Clin Med. 2025. doi:10.3390/jcm14124144
16. Ling J, Koye DN, Buizen L, Khunti K, Montvida O, Paul SK. Temporal Trends in Co-morbidities and Cardiometabolic Risk Factors at the Time of Type 2 Diabetes Diagnosis in The <scp>UK</Scp>. Diabetes Obes Metab. 2021. doi:10.1111/dom.14323
17. Ladányi E, Salfer B, Balla J, Kárpáti I, Reusz G, Szabó L, et al. Deficiencies in the Recognition and Reporting of Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; A Hungarian Nationwide Analysis. Int J Public Health. 2023. doi:10.3389/ijph.2023.1606151
18. Anshari AF, Ichsan B, Cholisoh Z. Hubungan Kepatuhan Minum Obat Terhadap HbA1C Dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Di RSI Purwodadi. JPSCR J Pharm Sci Clin Res. 2023. doi:10.20961/jpscr.v8i3.73753

19. Firdiawan A, Andayani TM, Kristina SA. Hubungan Kepatuhan Pengobatan Terhadap Outcome Klinik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Medication Adherence Rating Scale-5 (MARS-5). Maj Farm. 2021. doi:10.22146/farmaseutik.v17i1.48053
20. Abenavoli C, Provenzano M, Ksiazek SH, Hu L, Cuna V, Manna GL, et al. Role of Estimated Glomerular Filtration Rate in Clinical Research: The Never-Ending Matter. Rev Cardiovasc Med. 2024. doi:10.31083/j.rcm2501001
21. Banne A, Era DP, Andrianur F. The Relationship Between Lifestyle and Ureum Creatinine Levels in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients at Kudungga Hospital, East Kutai. Formosa J Sci Technol. 2023. doi:10.55927/fjst.v2i9.5944
22. Duvnjak LS, Božičević S, Lovrenčić MV. Diagnostic Challenges of Diabetic Kidney Disease. Biochem Medica. 2023. doi:10.11613/bm.2023.030501
23. Jung I, Nam S, Lee DY, Park SY, Yu JH, Seo JA, et al. Association of Succinate and Adenosine Nucleotide Metabolic Pathways With Diabetic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2024. doi:10.4093/dmj.2023.0377
24. Lee CS, Tyagi S, Eileen Koh YL, Gong P, Ang SB, Koh GC, et al. Health Outcomes of Telemonitoring of Patients With Type-2 Diabetes Mellitus: One-Year Results From a Randomized Controlled Trial (Optimizing Care of Patients via Telemedicine in Monitoring and aUgmenting Their Control of Diabetes Mellitus). J Telemed Telecare. 2024. doi:10.1177/1357633x241261733
25. Tan NC, Tyagi S, Lee CS, Eileen Koh YL, Shawn Goh KL, Gong P, et al. Effectiveness of an Algorithm-Driven Home Telemonitoring System on the Metabolic Control and Self-Care Behaviour of Asian Adults With Type-2 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. J Telemed Telecare. 2023. doi:10.1177/1357633x231203490
26. Roddy MK, Mayberry LS, Nair D, Cavanaugh KL. Exploring mHealth Potential to Improve Kidney Function: Secondary Analysis of a Randomized Trial of Diabetes Self-Care in Diverse Adults. BMC Nephrol. 2022. doi:10.1186/s12882-022-02885-6
27. Provenzano M, Hu L, Abenavoli C, Cianciolo G, Coppolino G, Nicola LD, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate in Observational and Interventional Studies in Chronic Kidney Disease. J Nephrol. 2024. doi:10.1007/s40620-024-01887-x
28. Bartholomae E, Knurick J, Johnston CS. Serum Creatinine as an Indicator of Lean Body Mass in Vegetarians and Omnivores. Front Nutr. 2022. doi:10.3389/fnut.2022.996541
29. Groothof D, Shehab NBN, Post A, B. Gans RO, L. Bakker SJ, Erler NS. Rounding Creatinine, Cystatin C or Both: Impact on Discordance Group Assignment and GFR-estimating Equation Performance. Nephrol Dial Transplant. 2023. doi:10.1093/ndt/gfad224
30. khan S, Srinivas Nayak SP, Sen S, Kumar D, Verma VK, Patel D, et al. Diabetic Kidney Disease: Risk Factors, Challenges and Opportunities in the Era of Precision Medicine. Int J Biol Pharm Sci Arch. 2023. doi:10.53771/ijbpsa.2023.5.2.0027
31. Rizal R, Hariawan H. Efek Antidiabetik Oral Monoterapi dan Kombinasi Terhadap HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Nania Kota Ambon. Vol. 9. 2025;9(1).
32. Rizal R, Shafiyyah SS. Perbandingan Kadar Serum Kreatinin Dengan Lama Menderita Penyakit pada Pasien Diabetes Melitus. J Kesehat Tambusai. 2024;5(4).
33. Jo W, Koh ES, Chung S. Therapeutic Roles of Thiazides and Loop Diuretics in Blood Pressure Control and Renal Protection Against Chronic Kidney Disease. Clin Hypertens. 2023. doi:10.1186/s40885-023-00238-5
34. Ngai A, Baig A, Zia MA, Arca-Contreras K, Haque N, Livetsky V, et al. Comparative Evaluation of ARB Monotherapy and SGLT2/ACE Inhibitor Combination Therapy in the Renal Function of Diabetes Mellitus Patients: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study. Int J Mol Sci. 2025. doi:10.3390/ijms26157412
35. Nielsen SF, Duus CL, Buus NH, Bech JN, Mose FH. Effects of Empagliflozin in Type 2 Diabetes With and Without Chronic Kidney Disease and Nondiabetic Chronic Kidney Disease: Protocol for 3 Crossover Randomized Controlled Trials (SiRENA Project). Jmir Res Protoc. 2024. doi:10.2196/56067
36. Bawazir A, Topf JM, Hiremath S. Protein Restriction in CKD: An Outdated Strategy in the Modern Era. Braz J Nephrol. 2025. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2024-po03en

37. Kesuma S, Eka Farpina EF, Sultan S. Evaluasi Pemeriksaan Kreatinin Dengan Penundaan 12 Jam Pada Pasien Diabetes Melitus. J Sains Dan Kesehat. 2024. doi:10.57151/jsika.v3i1.264
38. Thanh Tran TT, Ha TY, Phan N, Lê VM, Nguyen HT. Detection of Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Type 2 Diabetes by Cystatin C-Based Equations. World J Nephrol. 2024. doi:10.5527/wjn.v13.i4.95761
39. Syikir M, Suherman S, Astuti A, Niar N, Kiki KS. Diabetes Self Management Education (DSME) Berbasis Health Coaching (HC) Pada Pasien Diabetes Mellitus Type II : Systematic Review. J Pendidik Dan Teknol Kesehat. 2024. doi:10.56467/jptk.v7i1.123
40. Catanese L, Siwy J, Mischak H, Wendt R, Beige J, Rupprecht H. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023. doi:10.3390/ijms24119156