

Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Populasi Asia: A systematic Review

Rosfiah A. Salasa¹, Hamidah Rahman¹, dan Andiani¹✉

¹ Universitas Muhammadiyah Maluku Utara., Jl. KH. Ahmad Dahlan 100, Ternate, 97719, Indonesia.

Email : hamidahrahman@umm.ac.id

✉ Korespondensi : Hamidah Rahman, Universitas Muhammadiyah Maluku Utara,
Email : hamidahrahman@umm.ac.id

ABSTRAK.

Diabetes mellitus adalah penyakit kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan produksi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Diabetes melitus (DM) tipe 2 dikenal juga sebagai non-insulin dependent yaitu diabetes yang disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk secara efektif menggunakan insulin. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa faktor risiko terjadinya DM tipe 2 yaitu varian genetik (genetic varian), lingkungan (environment) dan oleh interaksi gen-lingkungan (gene-environment interaction). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendata dan mengetahui faktor risiko kejadian DM tipe 2 pada populasi Asia dengan menggunakan jenis penelitian kajian sistematik (systematic review). Publikasi yang dikaji berupa hasil penelitian yang diperoleh dari lembaga pengindeks Pubmed dengan batasan waktu publikasi 5 tahun terakhir. Dari hasil penelitian ini diperoleh sebanyak 561 artikel tentang faktor risiko DM tipe 2 pada populasi Asia yang kemudian disaring dan dieliminasi dengan beberapa alasan hingga diperoleh 72 artikel yang dinilai layak untuk dikaji. Dari hasil kajian ini diketahui bahwa faktor risiko DM tipe 2 pada populasi Asia secara garis besar yaitu karena varian genetik (genetic varian), faktor lingkungan (environment) dan adanya interaksi antara gen-lingkungan (gene-environment interaction). Terdapat 24 varian genetik yang dilaporkan pada populasi Asia sebagai gen yang rentan terhadap DM tipe 2. Terdapat pula beberapa faktor lingkungan sebagai faktor risiko DM tipe 2 antara lain gaya hidup (lifestyle) dan profil antropometri. Interaksi antara gen-lingkungan juga sebagai faktor risiko terjadinya DM tipe 2, sebagai contoh antara lain interaksi antara gen dengan obesitas dan interaksi antara gen dengan merokok. Secara keseluruhan hasil kajian sistematik ini bermanfaat untuk mengetahui faktor risiko kejadian DM tipe 2 yang dapat dimodifikasi sehingga pencegahan kejadian DM tipe 2 dapat dilakukan.

Keywords: *Diabetes mellitus tipe 2, faktor risiko, kajian sistematik*

I. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat cacat dalam produksi dan aksi insulin atau keduanya (American Diabetes Association, 2013). Penderita DM tipe 2 tidak menghasilkan cukup insulin atau kekurangan insulin atau memiliki sel-sel tubuh yang tidak dapat menggunakan insulin dengan benar atau disebut sebagai resistensi insulin. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel-sel di pankreas yang berfungsi untuk mengontrol kadar gula darah. Resistensi insulin terkait dengan faktor genetik, obesitas, gaya hidup tidak sehat dan faktor penuaan. Konsumsi makanan tinggi energi dan aktivitas fisik merupakan prediktor penting obesitas dan DM tipe 2 (Dendup et al., 2018).

Diabetes mellitus diklasifikasikan sebagai DM tipe 1 yang juga dikenal sebagai diabetes tergantung insulin atau diabetes onset anak. DM ini ditandai oleh kurangnya produksi insulin. DM tipe 2 dikenal sebagai non-insulin dependent adalah diabetes yang disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk secara efektif menggunakan insulin yang mengarah pada peningkatan berat badan dan penurunan aktivitas fisik, sedangkan diabetes kehamilan didefinisikan sebagai hiperglikemia yang ditemukan untuk pertama kalinya selama kehamilan (Idris et al., 2017).

Penderita DM meningkat dengan cepat di seluruh dunia sehingga menimbulkan tantangan sosio-ekonomi dan kesehatan yang sangat besar. Jumlah orang dengan diabetes diperkirakan meningkat lebih dari 415 juta pada tahun 2015 menjadi 642 juta pada tahun 2040. DM tipe 2 yang ditandai dengan kadar gula darah yang berlebihan diderita sekitar 90% dari kasus DM. DM tipe 2 dapat

menyebabkan kerusakan parah pada sistem tubuh seperti ginjal, mata, dan jantung, serta sistem vaskular (Dendup et al., 2018). Secara global, sekitar satu dari sebelas orang dewasa adalah penderita DM dan 90% menderita DM tipe 2. Kawasan Asia adalah sebagai episentrum epidemi DM tipe 2 (Zheng et al., 2017).

Sekitar 60% populasi penderita DM di dunia berada di kawasan Asia. Dari 10 negara dengan populasi diabetes terbesar di dunia, separuhnya berada di kawasan Asia, yaitu di China dengan prevalensi 12% (Wang et al., 2017), India dengan prevalensi 8,3%, Jepang dengan prevalensi 7,7%, Bangladesh dengan prevalensi 6,8% (International Diabetes Federation, 2017) dan Indonesia dengan prevalensi 2,6% (Sasongko et al., 2017). Di China, diperkirakan bahwa 12% orang dewasa menderita diabetes dan setengahnya adalah prediabetic. Saat ini, data nasional untuk negara Asia tentang Retinopati Diabetik (DR) di negara-negara Asia terbatas karena kurangnya penelitian berbasis populasi besar dan perbedaan dalam metodologi penelitian, namun laporan yang tersedia di wilayah ini menunjukkan bahwa tingkat prevalensinya sebesar 43,1% (Wang et al., 2017).

Indonesia adalah negara terpadat ke-4 di dunia dengan 230 juta penduduk dari berbagai etnis dan juga negara terbesar ke-5 yang berkaitan dengan jumlah penderita diabetes. Survei Kesehatan Dasar Nasional Indonesia tahun 2013 mengidentifikasi bahwa 2,6% penduduk Indonesia atau sekitar 6,5 juta menderita diabetes. Jumlah orang dewasa dengan diabetes di Indonesia diproyeksikan meningkat menjadi 21 juta pada 2025. Menurut Riset Kesehatan Dasar Nasional (2013), Yogyakarta menduduki peringkat pertama di Indonesia dalam hal prevalensi diabetes pada populasi orang dewasa (Sasongko et al., 2017), sedangkan untuk Provinsi Maluku Utara menunjukkan prevalensi DM mencapai 1,2 % yang terdiagnosis oleh dokter atau tenaga kesehatan dan 2,2 % yang terdiagnosis oleh dokter atau tenaga kesehatan disertai gejala. Jika ditilik dari kelompok umur terbanyak yang menderita DM terdapat pada kelompok umur > 55 tahun dengan 4,8% dan penderita terbanyak adalah dengan jenis kelamin perempuan yaitu 1,7% sedangkan laki-laki sebesar 1,4% (Kemenkes RI, 2014).

Penyebab kejadian DM disebut sebagai faktor risiko. Faktor risiko DM dapat dikelompokkan menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah ras dan etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan DM, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lebih dari 4000 gram, riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah yaitu kurang dari 2500 gram (Kemenkes RI, 2014). Faktor risiko yang dapat dimodifikasi erat kaitannya dengan perilaku hidup yang kurang sehat, yaitu berat badan lebih, obesitas abdominal atau sentral, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak sehat atau tidak seimbang, riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Gula Darah Puasa (GDP) terganggu, dan merokok (Kemenkes, 2014). Secara umum faktor-faktor risiko kejadian DM tipe 2 pada populasi Asia yang telah dilaporkan dari beberapa hasil penelitian adalah faktor lingkungan, faktor genetik dan interaksi antara faktor lingkungan dan genetik (Abdullah et al., 2017; Papier et al., 2017).

Penelitian dalam berbagai bidang telah memanfaatkan metode penelitian systematic review untuk menjelaskan suatu permasalahan, termasuk dalam bidang kesehatan. Hal ini disebabkan karena penelitian tunggal tidaklah cukup untuk memberikan masukan bagi perbaikan kebijakan. Agar hasil-hasil penelitian kesehatan dapat dimanfaatkan untuk masukan kebijakan, maka diperlukan sintesis beberapa hasil penelitian dan pengemasan hasil penelitian dalam format actionable messages yaitu pesan yang dapat ditindaklanjuti. Dengan melakukan sintesis hasil-hasil penelitian melalui pendekatan systematic review dan menyajikannya dalam bentuk actionable messages, maka fakta yang lebih komprehensif dan berimbang dapat disuguhkan kepada penentu kebijakan (Siswanto, 2010). Systematic review juga merupakan metode penting dalam merangkum berbagai hasil penelitian kualitatif guna menyajikan fakta yang komprehensif dan berimbang kepada penentu kebijakan sehingga dapat membantu menentukan arah kebijakan terutama kebijakan dalam mengurangi kejadian penyakit DM.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi faktor-faktor risiko kejadian DM khususnya pada populasi Asia dan menganalisis faktor risiko terhadap kejadian DM pada populasi Asia serta untuk memperoleh informasi tentang manajemen pencegahan DM di beberapa negara kawasan Asia..

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode kajian sistematik (systematic review) untuk mengumpulkan, mengidentifikasi, mengevaluasi dan menginterpretasi faktor-faktor risiko kejadian

DM tipe 2 pada populasi atau ras Asia. Informasi penelitian diperoleh dengan memanfaatkan fasilitas mesin pencari pubmed sebagai pengindeks jurnal yang memuat publikasi (research articles) dari hasil penelitian tentang faktor risiko kejadian DM tipe 2 pada populasi ras Asia. Batasan waktu publikasi lima tahun terakhir. Sistematika penelitian dengan menggunakan metode kajian sistematik mengikuti cara seperti yang ditentukan oleh PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review) seperti yang dituliskan pada gambar 1.

Analisis data diawali dengan mengikuti tahapan metode PRISMA meliputi identifikasi, screening, kelayakan dari artikel yang akan dianalisis. Artikel-artikel yang memenuhi kriteria akan dikaji untuk mendata faktor risiko DM tipe 2 pada populasi Asia. Seluruh faktor risiko yang ditemukan dalam publikasi laporan hasil penelitian akan didata dan disajikan disertai penjelasan dalam bentuk naratif. Penarikan kesimpulan dilakukan setelah diperoleh data faktor risiko terkait kejadian DM tipe 2 pada populasi Asia.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari berbagai laporan hasil penelitian dalam 5 tahun terakhir telah dilaporkan faktor risiko DM tipe 2 pada populasi Asia yang secara garis besar dibedakan menjadi 3 faktor risiko yaitu faktor varian genetik (*genetic varian*), faktor lingkungan (*environment*) dan faktor interaksi antara gen-lingkungan (*gene-environment interaction*). Selanjutnya dari hasil kajian sistematik terhadap publikasi yang ditemukan maka diuraikan beberapa determinan faktor risiko DM tipe 2 yaitu:

3.1. Determinan Diabetes Mellitus Tipe 2 Berdasarkan Varian Genetik

Sejumlah hasil studi telah melaporkan bahwa terdapat kaitan antara varian genetik tertentu dengan kejadian DM tipe 2 (Chen *et al.*, 2014). Melalui *Genome-wide association studies (GWAS)* telah dilaporkan banyak varian genetik yang rentan dan berpotensi sebagai faktor genetik pada penyakit tertentu termasuk pada DM tipe 2. *GWAS* adalah suatu metode

pendekatan dalam menganalisis urutan genetik untuk menentukan alel yang berkorelasi dengan suatu penyakit atau sifat. Sebelumnya metode penelitian ini telah banyak melaporkan gen yang rentan terhadap DM 2 pada populasi Eropa, meskipun demikian untuk populasi Asia juga telah ditemukan gen yang rentan terhadap DM tipe 2 yaitu KCNQ1, TCF7F2, UBE2E2, C2CD4A-C2CD4B, CDKN2B, PPARG, FTO dan lain-lain (Chen *et al.*, 2014; Abdullah *et al.*, 2015). Dari hasil kajian sistematik ini diketahui bahwa untuk populasi Asia terdapat beberapa gen yang rentan terhadap risiko DM tipe 2, antara lain gen MRF2 / ARID5B, CREB1, gen MPO dan lain-lain. Kesemua gen ini adalah bagian dari *SNP (Single Nucleotide Polymorphism)* atau polimorfisme nukleotida tunggal. *SNP* adalah salah satu bentuk variasi materi genetik yang ditunjukkan oleh perbedaan materi nukleotida tunggal yaitu adenine, timin, guanine, sitosin di dalam susunan rangkaian basa DNA.

Gen MRF2/ARID5B dilaporkan rentan terhadap DM tipe 2 pada populasi Cina Utara yang terdeteksi menderita DM tipe 2 baru melalui mekanisme regulasi adipogenesis. Adipogenesis adalah proses metabolisme lemak dan dikaitkan dengan terjadinya resistensi insulin. Kerentanan gen ini sebesar (OR=1,421; 95% CI) dibandingkan populasi normal (Sun *et al.*, 2017). Populasi di China yang lain yaitu Uyghur merupakan populasi minoritas dan terisolir di China memiliki gen rentan terhadap DM tipe 2 yaitu CAPN 10 (OR= 2,24; 95% CI), APM1 (OR= 0,59; 95% CI) dan FUT6 (OR= 0,57; 95% CI). CAPN 10 dan APM1 adalah gen yang meregulasi sensitifitas insulin, sedangkan FUT6 adalah enzim yang mengkatalisis reaksi-reaksi inversi (Zhao *et al.*, 2016). Gen lain yang rentan DM tipe 2 pada populasi Uyghur adalah KCNQ1 (OR= 0,79; 95% CI) dan gen ini meregulasi sekresi sel pankreas (Ma *et al.*, 2015).

Beberapa gen lain yang dilaporkan rentan terhadap DM tipe 2 pada populasi China adalah gen UBE2E2 (OR= 1,14; 95% CI) diekspresikan di pankreas yang berfungsi mengatur biosintesis dan sekresi insulin serta signaling sel β pancreas. Gen CREB1 (OR= 2,38; 95% CI) berperan penting dalam regulasi glukoneogenesis, metabolisme lemak dan jalur signal insulin (Xu *et al.*, 2018). Gen VDR diekspresikan pada sejumlah jaringan termasuk pada jaringan yang terlibat dalam meregulasi metabolisme glukosa yaitu pada otot dan sel pankreas. Kerentanan gen VDR pada populasi China Han terhadap DM tipe 2 (OR= 1,16; 95% CI) (Jia *et al.*, 2015). Gen yang terlibat pada stress oksidatif juga dilaporkan oleh peneliti China adalah gen yang rentan terhadap DM tipe 2 yaitu MPO (OR= 1,56; 95% CI). Stress oksidatif menghasilkan radikal bebas yang dapat menyebabkan resistensi insulin di hati, otot

dan jaringan adiposa (Liu *et al.*, 2018). Kerentanan gen lainnya terhadap DM tipe 2 pada populasi China yang dilaporkan adalah gen IL-10 (OR= 1,34; 95% CI) (Dong *et al.*, 2016), gen TCF7L2 (OR= 2,31; 95% CI) (Jia *et al.*, 2015), gen KIF6 (OR= 1,33; 95%) (Wu *et al.*, 2014), RASGRP1 (OR= 1,36; 95% CI) (Li *et al.*, 2015), gen XBP1 sebagai faktor transkripsi yang melindungi sel β pancreas dan mengatur keseimbangan glukosa (Liu *et al.*, 2016). Gao *et al.* (2016) melaporkan gen KCNQ1 adalah gen yang rentan untuk DM tipe 2 pada populasi China Han (OR= 1,54; 95% CI).

Pada populasi Korea dilaporkan gen PXA4 secara bermakna rentan terhadap peningkatan risiko DM tipe 2 (OR=1,40; 95% CI) dengan mekanisme penurunan C-peptida. Gen ini disebutkan sebagai gen yang spesifik untuk etnik Korea (Kwak *et al.*, 2018). Pada populasi Malaysia dilaporkan setidaknya ada 8 gen yang rentan terhadap DM tipe 2 yaitu CDKN2B, GCK-YKT6, TCF7L2, FTO, MC4R, ADCY5, PPARG (Abdullah *et al.*, 2015) dan ABCA1 (Haghvirdizadeh *et al.*, 2015). Pada umumnya gen-gen ini terlibat pada jalur biologis yang mempengaruhi patofisiologi diabetes, fungsi sel β -pankreas, kemampuan insulin, pemanfaatan glukosa, kadar asam lemak dan obesitas (Abdullah *et al.*, 2014).

Populasi Asia lainnya yang terlaporkan adalah India sebanyak 2 publikasi dengan 3 gen yang dilaporkan rentan terhadap DM tipe 2 yaitu TCF7L2 (OR= 2,10; 95% CI) dan SLC30A8 (OR=0,90; 95% CI) (Khan *et al.*, 2015) serta PPAR γ 2 (OR=3,20; 95% CI) (Majid *et al.*, 2017). TCFL2 adalah faktor transkripsi yang mengatur metabolisme glukosa sedangkan SLC30A8 berperan penting pada transport Zn dari sitoplasma ke insulin intraselular yang mengatur maturasi, penyimpanan dan sekresi insulin dari sel β pankreas (Khan *et al.*, 2015). Gen PPAR γ 2 terlibat dalam metabolisme lipid yang akan mempengaruhi resistensi insulin (Majid *et al.*, 2017).

Peneliti dari Saudi Arabia melaporkan ada 8 gen yang rentan terhadap DM tipe 2 pada populasi timur tengah yaitu Arab Saudi yang memiliki kemiripan dengan yang dilaporkan pada populasi Asia lainnya, akan tetapi terdapat 2 gen yang spesifik rentan terhadap DM tipe 2 pada populasi ini yaitu HNF4A (OR=1,27; 95% CI) dan HMG20A (OR=1,14; 95% CI). Kerentanan gen ini karena terlibat pada pengaturan level gula puasa (Al-Daghri *et al.*, 2013).

Berdasarkan hasil telaah pembahasan artikel yang direview, diketahui bahwa gen yang dilaporkan rentan terhadap DM tipe 2 dikategorikan sebagai gen terlibat dalam metabolisme glukosa, antara lain mengatur keseimbangan glukosa dan mengatur level glukosa, mengatur metabolisme insulin, sensitivitas dan resistensi insulin, mengatur kerja sel β -pankreas, dan terlibat dalam metabolisme lemak.

3.2. Determinan Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Faktor Lingkungan

Faktor risiko DM tipe 2 yang disebabkan oleh pengaruh lingkungan telah dilaporkan oleh banyak peneliti. Dari hasil kajian sistematik ini diketahui bahwa paling tidak terdapat 9 kelompok faktor risiko DM tipe 2 dari faktor lingkungan, yaitu gangguan pada profil kimia darah (Guo *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2014; Akter *et al.*, 2016; Leng *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2017; Urano *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Yamaguchi *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2018), diet atau asupan zat nutrisi yang salah (Akter *et al.*, 2017; Hong *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2017; Shan *et al.*, 2018), gaya hidup (*lifestyle*) yang buruk (Sakurai *et al.*, 2013; Lou *et al.*, 2015; Papier *et al.*, 2017), profil antropometri yang bermasalah (Lim *et al.*, 2013; Heianza *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2014; Cho *et al.*, 2015; Chun *et al.*, 2015; Xue *et al.*, 2015; Lv *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016; Akter *et al.*, 2017; Papier *et al.*, 2017; Son *et al.*, 2017; Yokomichi *et al.*, 2017), kondisi gangguan/penyakit lain (Lee *et al.*, 2013; Feng *et al.*, 2014; Abraham *et al.*, 2015; Akter *et al.*, 2017; Subekti *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Yamaguchi *et al.*, 2017), gangguan sistem reproduksi (Yang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2018), riwayat DM dalam keluarga (Vijayakumar *et al.*, 2017), jenis pekerjaan sehari-hari (Gao *et al.*, 2017), dan faktor risiko lain yaitu kondisi pendapatan dalam keluarga dan kondisi iklim saat lahir (Papier *et al.*, 2017; Si *et al.*, 2017).

Asam urat merupakan produk oksidasi akhir pada metabolisme purin manusia dan biasanya digunakan sebagai indeks klinis untuk menilai fungsi ginjal dan asam urat (Leng *et al.*, 2017). Dari hasil analisis ada hubungan positif antara serum asam urat dan risiko DM tipe 2 dan prediabetes pada postpartum 1 sampai 5 tahun di antara wanita China dengan riwayat DM gestasional yang dikaitkan dengan Indeks Massa Tubuh sebagai faktor risiko yang kuat untuk DM tipe 2 dan prediabetes. Ditemukan juga korelasi yang signifikan antara kadar asam urat dan BMI ((Leng *et al.*, 2017). Kemudian hiperurisemia juga dilaporkan sebagai faktor risiko DM tipe 2 yang didefinisikan sebagai kadar asam urat $\geq 7,0$ mg/dL pada pria dan $\geq 6,5$ mg/dL pada wanita. Hiperurisemia adalah prediktor independen yang kuat dari DM tipe 2 onset baru yang menunjukkan implikasi substansial untuk

korelasi antara kadar asam urat dan resistensi insulin atau sensitivitas insulin. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar asam urat yang lebih tinggi dikaitkan dengan insiden yang lebih tinggi dari diabetes mellitus tipe 2 pada populasi Asia. Secara substansial hiperurisemia mungkin terlibat dalam resistensi insulin dan fungsi sel- β pankreas. Konsentrasi asam urat yang lebih tinggi mempengaruhi sensitivitas insulin karena asam urat yang tinggi dapat memicu terjadinya diabetes sedangkan asam urat yang rendah menyebabkan menurunnya sekresi insulin (Choi *et al.*, 2018).

Diet berperan penting dalam pengendalian maupun perkembangan DM tipe 2. Hal ini terbukti dari laporan penelitian yang menyebutkan bahwa komposisi zat gizi misalnya magnesium sangat penting sebagai kofaktor untuk enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan telah menerima perhatian yang cukup untuk potensi dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mencegah diabetes tipe 2 (Zhang *et al.*, 2017). Demikian juga halnya dengan asupan folat yang lebih tinggi dapat dikaitkan dengan risiko diabetes. Hubungan antara asupan folat dan risiko DM tipe 2 berbeda menurut jenis kelamin. Asupan folat lebih tinggi pada pria daripada wanita, namun tidak ditegaskan mengapa hubungan antara asupan folat sebagai risiko DM tipe 2 berbeda menurut jenis kelamin, namun hal ini mungkin dapat dijelaskan oleh tingginya serum Hcy serta konsentrasi folat dalam serum dan vitamin B12 yang lebih rendah pada pria daripada wanita pada orang dewasa Korea (Hong *et al.*, 2017).

3.3. Determinan Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Interaksi Gen-Lingkungan

DM tipe 2 adalah penyakit multikompleks yang dapat diakibatkan oleh faktor genetik dan lingkungan atau interaksi antara genetik dan lingkungan (Li *et al.*, 2014; Xiao *et al.*, 2016; Abdullah *et al.*, 2017). Dari hasil penelitian ini didapatkan 9 artikel yang melaporkan faktor risiko interaksi genetik-lingkungan terhadap DM tipe 2, meskipun terdapat 1 jurnal yang gagal menunjukkan ada interaksi genetik-lingkungan terhadap DM tipe 2 pada populasi Malaysia (Abdullah *et al.*, 2017). Terdapat 5 artikel yang melaporkan interaksi gen-lingkungan pada beberapa populasi di China dan 3 artikel yang melaporkan terhadap populasi di Korea.

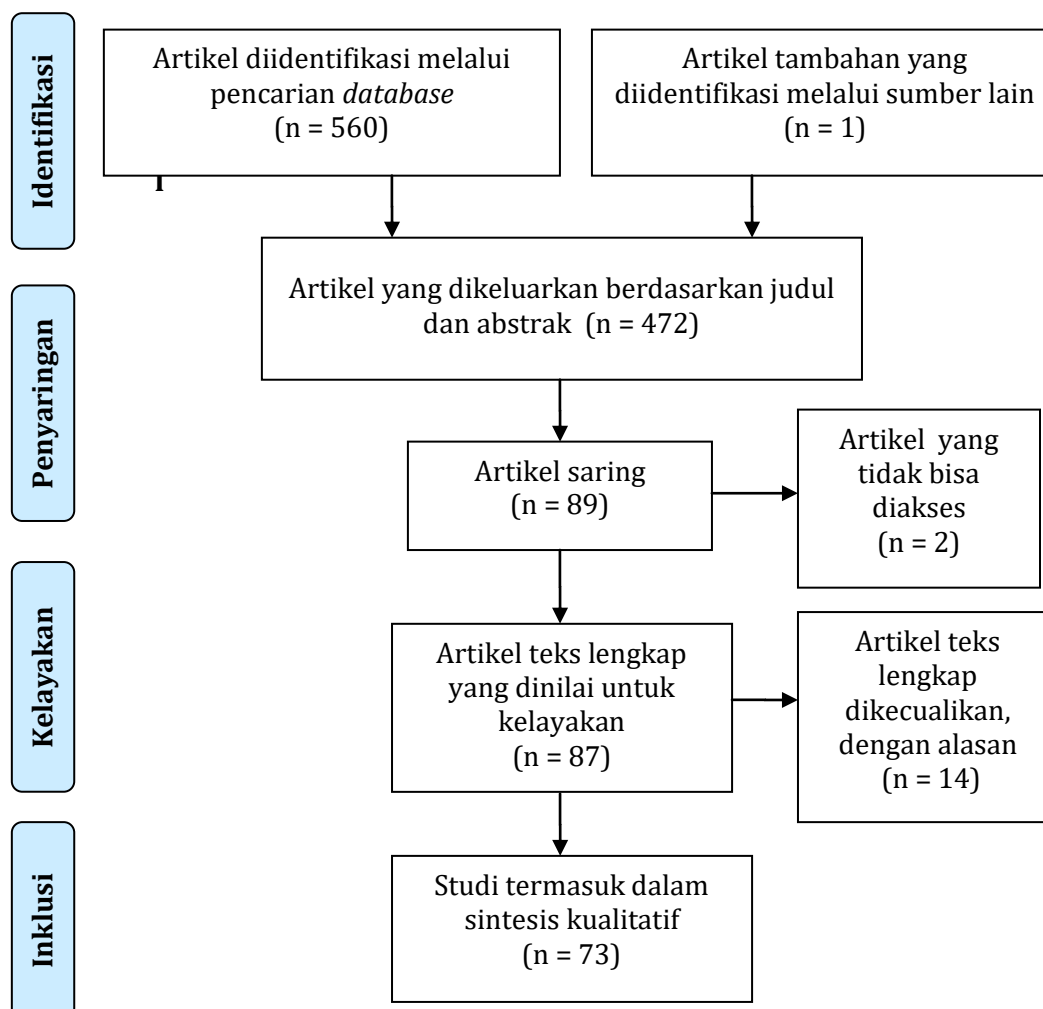
Pada populasi China dilaporkan ada kerentanan terhadap DM tipe 2 pada interaksi antara gen GCG-merokok (OR= 1,17; 95% CI). GCG adalah gen yang rentan terhadap DM tipe 2 yang terlibat pada metabolisme energi dan merokok adalah faktor risiko independen resistensi insulin (OR= 2,8; 95% CI). (Li *et al.*, 2014). Zheng *et al.* (2015) melaporkan gen PEPD (peptidase D) dengan risiko DM tipe 2. Enzim yang dikodekan oleh PEPD berperan pada metabolisme kolagen yang mengatur fungsi sel β -pankreas dan terlibat dalam patogenesis DM tipe 2 (OR= 0,46; 95% CI). Interaksi gen ini dengan asam lemak omega-3 yang tinggi dapat menghapus risiko genetik sehingga sangat penting untuk meningkatkan asupan asam lemak omega-3 untuk mencegah risiko DM tipe 2 pada orang dengan *carrier* gen tersebut.

Interaksi genetik-lingkungan juga diteliti pada populasi Uyghur di China, bahwa gen FTO rentan terhadap DM tipe 2 dan terdapat interaksi FTO-TG-HDL-riwayat diabetes dalam keluarga pada pathogenesis DM tipe 2 (Xiao *et al.*, 2016). Peneliti China yang lain, yaitu Zhang *et al.* (2017) mengaitkan gen LRP5 yang berperan pada metabolisme glukosa dan kolesterol berinteraksi dengan subjek yang obesitas dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 4,17 kali dibandingkan dengan faktor risiko yang berdiri sendiri. Obesitas menyebabkan resistensi insulin. Penelitian Cao *et al.* (2018) juga melaporkan interaksi antara gen CIMP-obesitas dan diketahui interaksi hanya teramati pada wanita (OR= 1,29; 95% CI), sehingga diduga bahwa faktor gender sebagai faktor lingkungan terhadap risiko DM tipe 2. Penumpukan jaringan adiposa berkaitan dengan terjadinya resistensi insulin dan risiko DM tipe 2 lebih besar pada wanita karena adanya perbedaan distribusi lemak antara pria dan wanita serta perbedaan hormonal (Cao *et al.*, 2018).

Pada populasi Korea ditemukan 3 artikel yang melaporkan interaksi genetik-lingkungan terhadap risiko DM tipe 2. Penelitian Park, Kim dan Kang (2017) mengaitkan interaksi gen PGC-1 α dan asupan energi dengan risiko DM tipe 2. PGC-1 α adalah faktor pengatur metabolisme energi dan glukosa. Polimorfisme PGC-1 α mempengaruhi sensitivitas insulin, produksi glukosa hepar dan sekresi insulin yang dirangsang glukosa. Dilaporkan populasi Korea dengan alel minor PGC-1 α rs10517030 (OR= 1,297; 95% CI), rs10517032 (OR= 1,272; 95% CI) dan rs10212638 (OR= 1,350; 95% CI) memiliki risiko yang lebih besar untuk

DM tipe 2. Asupan energi yang rendah lebih protektif terhadap perkembangan DM tipe 2 pada subjek *carrier* dominan alel tersebut.

Besi merupakan nutrisi penting bagi manusia dan merupakan kofaktor untuk berbagai fungsi metabolisme, namun kadar zat besi yang berlebihan membantu memproduksi dan memperkuat radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan termasuk sel β -pankreas yang rentan terhadap stres oksidatif (Kim *et al.*, 2017). Gen JMJD1C rentan terhadap DM tipe 2 serta status zat besi berhubungan dengan kejadian diabetes tipe 2 pada wanita. JMJD1C mungkin terkait dengan serum *sex hormone-binding globulin* (SHBG) dan tingkat Kadar androgen serum yang dapat mempengaruhi patogenesis diabetes tipe 2. Hasil penemuan ini melaporkan bahwa interaksi antara JMJD1C-status zat besi rentan terhadap DM tipe 2 pada wanita (Kim *et al.*, 2017). PPARD adalah gen yang rentan terhadap DM tipe 2 pada populasi Korea. Pada hiperglikemia menghasilkan ROS termasuk MDA sebagai hasil peroksidasi lipid. MDA telah dilaporkan sebagai biomarker utama dari kerusakan lipid yang diperantarai radikal bebas dan stres oksidatif. Dilaporkan ada interaksi antara PPARD-MDA dan dapat dimanfaatkan sebagai biomarker untuk hiperglikemia dan stress oksidatif (Kim *et al.*, 2018).



Gambar 1. Diagram alir metode penelitian *systematic review* menggunakan PRISMA (Moher *et al.*, 2009)

Pada tahap penelitian *systematic review* ini ada beberapa artikel publikasi yang tidak dimasukkan pada proses review dengan pertimbangan isi teks tidak sesuai dengan tujuan penelitian, hasil penelitian meragukan, faktor risiko adalah faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, isi artikel membedakan faktor risiko antara laki-laki dan perempuan, hanya melihat metilasi DNA pada ekspresi gen dan bukan melihat faktor risik, hanya membuktikan interaksi antara asam lemak dan varian dari inflamasi pada diabetes tipe 2 bukan faktor risiko, hanya menguji asupan kopi dan bukan faktor risiko, populasi tidak memenuhi syarat.

IV. PENUTUP

Berdasarkan hasil penelusuran kajian sistematik dengan menelaah publikasi dalam 5 tahun terakhir diketahui bahwa faktor risiko DM tipe 2 pada populasi Asia secara garis besar dikelompokkan menjadi tiga faktor risiko, yaitu faktor risiko varian genetik, lingkungan dan faktor interaksi gen-lingkungan. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit multifaktorial, yang dapat disebabkan oleh berbagai interaksi seperti faktor varian genetik, lingkungan dan interaksi gen-lingkungan. Faktor lingkungan yang tidak mendukung dapat berpengaruh terhadap perilaku gaya hidup yang tidak sehat seperti diet, aktivitas fisik, asupan makanan dan minuman, merokok, minum alkohol, perawatan medis dan yang lainnya. Perilaku gaya hidup yang tidak sehat tersebut dapat menyebabkan berbagai gangguan metabolisme dalam tubuh sehingga menyebabkan kerusakan gen terkait DM tipe 2. Kerusakan gen mengakibatkan dua penyebab utama DM yang ditandai terjadinya resistensi insulin dan disfungsi sel β -pankreas yang mempengaruhi produksi insulin..

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah N., Murad N.A., Attia J., Oldmeadow C., Haniff E M., Syafruddin S. E., Abd Jalal N., Ismail N., Ishak M., Jamal R., Scott RJ., dan Holiday EG., 2015, Characterizing the Genetic Risk for Type 2 Diabetes in a Malaysian Multi-ethnic Cohort, *Diabetic Medicine* 32(10), 1377-1384.
- Abdullah N., Murad N.A., Haniff E.M., Syafruddin S., Attia J., Oldmeadow C., Kamaruddin M.A., Abd Jalal N., Ismail N., Ishak M., Jamal R., Scott RJ., dan Holiday EG., 2017, Predicting Type 2 Diabetes Using Genetic and Environmental Risk Factors in a Multi-ethnic Malaysian Cohort, *Public Health* 149, 31-38.
- Abraham S., Shah N.G., Roux A.D., Hill-Briggs F., Seeman T., Szklo M., Szklo M., Schreiner PJ., Golden SH., 2015, Trait Anger But Not Anxiety Predicts Incident Type 2 Diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Psychoneuroendocrinology* 60, 105-113.
- Akter S., Kurotani K., Kashino I., Goto A., Mizoue T., Noda M., Sawada N., dan Tsugane S., 2016, High Dietary Acid Load Score Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Men: The Japan Public Health Center-based Prospective Study, *The Journal of Nutrition* 146(5), 1076-1083.
- Akter S., Kurotani K., Sato M., Hayashi T., Kuwahara K., Matsushita Y., Nakagawa T., Konishi M., Honda T., Yamamoto S., Hayashi T., Noda M., dan Mizoue T., 2017, High Serum Phospholipid Dihomo-g-Linoleic Acid Concentration and Low D5-Desaturase Activity Are Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes among Japanese Adults in the Hitachi Health Study, *The Journal of Nutrition* 148(8), 1558-1566.
- Al-Daghri N.M., Alkharfy K.M., Alokail M.S., Alenad A.M., Al-Attas O.S., Mohammed A. K., Sabico S., Albagha O.M., 2013, Assessing the Contribution of 38 Genetic Loci to the Risk of Type 2, *Clinical Endocrinology* 80(4), 532-537.
- American Diabetes Association, 2013, Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*, Vol.36, available at: <https://scihub.tw/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jjns.12208>, diakses pada 30 April 2018.
- Bai H., Jing D., Guo A., dan Yin S., 2014, Association Between Interleukin 10 Gene Polymorphisms and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in a Chinese Population, *Journal of International Medical Research* 42(3), 702-710.
- Cao Y., Wang T., Wu Y., Juan J., Qin X., Tang X., Wu T., dan Hu Y., 2018, Opposite Genetic Effects of CMIP Polymorphisms on the Risk of Type 2 Diabetes and Obesity: A Family-Based Study in China, *International Journal of Molecular Sciences* 19(4), doi.org/10.3390/ijms19041011.

- Cho N.H., Oh T.J., Kim K.M., Choi S.H., Lee J.H., Park K.S., 2015, Neck Circumference and Incidence of Diabetes Mellitus Over 10 Years in the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES), *Scientific Reports* 15, doi: 10.1038/srep18565.
- Choi B.G., Kim D.J., Baek M.J., Ryu Y.G, Kim S.W., Lee M.W., Rha S.-W., 2018, Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 45(6), 499-506.
- Chun H., Suh E., Byun A.R., Park H.R., dan Shim K.W., 2015, Epicardial Fat Thickness is Associated to Type 2 Diabetes Mellitus in Korean Men: a Cross-Sectional Study, *Cardiovascular Diabetology* 14(46), doi: 10.1186/s12933-015-0210-7.
- Dendup T., Feng X., Clingan S., dan Astell-Burt, T., 2018, Environmental Risk Factors for Developing Type 2: A systematic Review, *International Journal of Environmental Environmental Research and Public Health* 15(78), doi: 10.3390/ijerph15010078.
- Feng, D., Liu T., Wang H., Karp E., Ling W., dan Chen W.-Q., 2014, Mediation Role of C-Reactive Protein on the Association between Smoking Quantity and Type 2 Diabetes in Current Chinese Smokers, *Journal of Diabetes Research*, doi: 10.1155/2014/171538.
- Gao K., Ren Y., Wang J., Liu Z., Li J., Li L, Wang B., Li H., Wang Y., Cao Y., Ohno K., Zhai R., dan Liang Z., 2017, Interactions Between Genetic Polymorphisms of Glucose Metabolizing Genes and Smoking and Alcohol Consumption in the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 42(12), 1316-1321.
- Gao K., Wang J., Li L., Zhai Y., Ren Y., You H., Wang B., Wu X., Li J., Li J., Liu Z., Li X., Huang Y., Luo X-P., Hu D., Ohno K., dan Wang C., 2016, Polymorphisms in Four Genes (KCNQ1 rs151290, KLF14 rs972283, GCKR rs780094 and MTNR1B rs10830963) and Their Correlation with Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese in Henan Province, China, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13(3), doi: 10.3390/ijerph13030260.
- Gao S., Zhao D., Qi Y., Wang M., Zhao F., Sun J., Liu J., 2017, The Association between Serum Ferritin Levels and the Risk of New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: A 10-year Follow-up of the Chinese Multi-Provincial Cohort Study, *Diabetes Research and Clinical Practice* 130, 154-162.
- Gao Y., Xie X., Wang S.-X., Li H., Tang H.-Z., Zhang J., Yao H., 2017, Effects of Sedentary Occupations on Type 2 Diabetes and Hypertension in Different Ethnic Groups in North West China, *Diabetes & Vascular Disease Research* 14(4), 372-375.
- Guo X., Zhou D., An P., Wu Q., Wang H., Wu A., Mu M., Zhang D., Zhang Z., Wang H., He L., Liu Y., dan Wang F., 2013, Associations Between Serum Hepcidin, Ferritin and Hb Concentrations and Type 2 Diabetes Risks in a Han Chinese Population, *British Journal of Nutrition* 110(12), doi: 10.1017/S0007114513001827.
- Haghvirdizadeh P., Ramachandran V., Etemad A., Heidari F., Ghodsian N., Ismail N.B., dan Ismail P., 2015, Association of ATP-Binding Cassette Transporter A1 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus among Malaysians, *Journal of Diabetes Research*, doi:10.1155/2015/289846.
- Heianza, Y., Kato K., Kodama S., Ohara N., Suzuki A., Tanaka S., Hanyu O., Sato K., dan Sone H., 2014, Risk of the Development of Type 2 Diabetes in Relation to Overall Obesity, Abdominal Obesity and the Clustering of Metabolic Abnormalities in Japanese Individuals: Does Metabolically Healthy Overweight Really Exist? The Niigata Wellness Study, *Diabetic Medicine* 32(5), 665-672.

- Hong S.M., Woo H.W., Kim M.K., Kim S.Y., Lee Y.H., Shin D.H., Shin M.H., Chun B.Y., dan Choi B.Y., 2017, A Prospective Association between Dietary Folate Intake and Type 2 Diabetes Risk Among Korean Adults Aged 40 Years or Older: the Korean Multi-Rural Communities Cohort (MRCohort) Study, *British Journal of Nutrition* 118(12), 1078-1088.
- Idris H., Hasyim H., dan Utama F., 2017, Analysis of Diabetes Mellitus Determinants in Indonesia: A Study from the Indonesian Basic Health Research 2013, *Acta Medica Indonesiana* 49(4), 291-298.
- International Diabetes Federation, 2017, IDF Diabetes Atlas, available at: https://www.google.co.id/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiLprnj8PdAhVVTn0KHTVVar4QFjAHegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fcomponent%2Fattachments%2F%3Ftask%3Ddownload%26id%3D267&usg=AOvVaw2Pp6vT2_voqn4dHmAq3BBc, diakses pada 24 September 2018.
- Jia H., Li Q., dan Lv L., 2016, Association Between Transcription Factor 7-like 2 Genetic Polymorphisms and Development of Type 2 Diabetes In A Chinese Population, *Genetics and Molecular Research* 15(2), doi: 10.4238/gmr.15028223.
- Jia J., Ding H., Yang K., Mao L., Zhao H., Zhan Y., Shen C., 2015, Vitamin D Receptor Genetic Polymorphism Is Significantly Associated with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Han Population, *Archives of Medical Research* 46(7), 572-579.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: Situasi dan Analisis Diabetes Tahun 2013, available at <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin-diabetes.pdf> diakses pada 27 Maret 2018.
- Khan I.A., Poornima S., Jahan P., Rao P., dan Hasan, Q., 2015, Type 2 Diabetes Mellitus and the Association of Candidate Genes in Asian Indian Population from Hyderabad, India, *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 9(10), doi: 10.7860/JCDR/2015/14471.6855.
- Kim J., Kim M.K., Jung S., Lim J.E., Shin M.H., Kim Y.J., dan Oh B., 2017, Interaction of Iron Status with Single Nucleotide Polymorphisms on Incidence of Type 2 Diabetes, *Plos One*, doi: 10.1371/journal.pone.0175681.
- Kim M., Kim M., Yoo H.J., Sun Y., Lee S.-H., dan Lee J.H., 2018, PPARG rs7770619 Polymorphism in a Korean Population: Association with Plasma Malondialdehyde and Impaired Fasting Glucose or Newly Diagnosed Type 2 Diabetes, *Diabetes & Vascular Disease Research* 15(4), 360-363.
- Kwak S.H., Chae J., Lee S., Choi S., Koo B.K., Yoon J.W., Park J.H., Cho B., Moon M.K., Lim S., Cho Y.M., Moon S., Kim Y.J., Han S., Hwang M.Y., Cho Y.S., Lee M.S., Jang H.C., Kang H.M., Park T., Cho N.H., Kim K., Kim J.I., dan Park K.S., 2018, Nonsynonymous Variants in PAX4 and GLP1R Are Associated with Type 2 Diabetes in an East Asian Population, *Diabetes* 67(9), 1892-1902.
- Lee C.T., Mao I.C., Lin C.H., Lin S.H., dan Hsieh M.C., 2013, Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Risk Factor for Type 2 Diabetes: a Nationwide Population-Based Study, *European Journal of Clinical Investigation* 43(11), doi: 10.1111/eci.12147.
- Leng J., Wang L., Wang J., Li W., Liu H., Zhang S., Li L., Tian H., Xun P., Yang X., Yu Z., dan Hu G., 2017, Uric Acid and Diabetes Risk among Chinese Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice* 134, 72-79.

- Li J.Y., Tao F., Wu X.X., Tan Y.Z., He L., dan Lu H., 2015, Common RASGRP1 Gene Variants That Confer Risk of Type 2 Diabetes, *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 19(8), 439-443.
- Li L., Gao K., Zhao J., Feng T., Yin L., Wang J., Wang C., Li C., Wang Y., Wang Q., Zhai Y., You H., Ren Y., Wang B., dan Hu D., 2014, Glucagon Gene Polymorphism Modifies the Effects of Smoking and Physical Activity on Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese, *Gene* 534(2), 352-355.
- Lim S., Kim K.M., Kim M.J., Woo S.J., Choi S.H., Park K.S., Jang H.C., Meigs J.B., Wexler D.J., 2013, The Association of Maximum Body Weight on the Development of Type 2 Diabetes and Microvascular Complications: MAXWEL Study, *Plos One*, doi.org/10.1371/journal.pone.0080525.
- Liu D., Liu, L., Hu, Z., Song, Z., Wang, Y., & Chen, Z., 2018, Evaluation of The Oxidative Stress-Related Genes ALOX5, ALOX5AP, GPX1, GPX3 and MPO For Contribution To The Risk Of Type 2 Diabetes Mellitus In The Han Chinese Population, *Diabetes and Vascular Disease Research* 15(4), 336-339.
- Liu S., Ma G., Yao S., Chen Z., Wang C., Zhao B., Li K., 2016, Polymorphism -116C/G of the Human X Box Binding Protein 1 Gene is Associated with Risk of Type 2 Diabetes in a Chinese Han Population, *Gene* 575(1), 71-74.
- Lou P., Zhang P., Zhang L., Chen P., Chang G., Zhang N., Li T., dan Qiao C., 2015, Effects of Sleep Duration and Sleep Quality on Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus: A 5-year Follow-up Study in China, *Diabetes Research and Clinical Practice* 109(1), 178-184.
- Lu Y., Wang Y., Zou L., Liang X., Ong C.N., Tavintharan S., Yuan J.M., Koh W.P., dan Pan A., 2017, Serum Lipids in Association With Type 2 Diabetes Risk and Prevalence in a Chinese Population, *Clinical Research Article* 103(2), 671-680.
- Lv X., Zhou W., Sun J., Lin R., Ding L., Xu M., Xu Y., Zhao Z., Chen Y., Bi Y., Lu J., Wang W., dan Ning G., 2016, Visceral Adiposity Significantly Associated with Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Chinese Women: a Cross-Sectional Study, *Journal of Diabetes* 9(10), 920-928.
- Ma Q., Wang L., Yao H., Wang T., Ma Y., Su Y.X., et al., 2015, Association Between KCNQ1 Genetic Variants and Type 2 Diabetes in the Uyghur Population, *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 19(12), 698-702.
- Majid M., Masood A., Kadla S.A., Hameed I., dan Ganai B.A., 2017, Association of Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma 2 (PPARc2) Gene with Type 2 Diabetes Mellitus in Ethnic Kashmiri Population, *Biochemical Genetics* 55(1), 10-21.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., 2009, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: the PRISMA Statement, *Plos Medicine* 6(7), doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Nguyen C.T., Pham N.M., Lee A.H., dan Binns C.W., 2015, Prevalence of and Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus in Vietnam: A Systematic Review, *Asia Pacific Journal of Public Health* 27(6), 588-600.
- Papier K., D'Este C., Bain C., Banwell C., Seubsman S., Sleigh A., Jordan S., 2017, Consumption of Sugar-Sweetened Beverages and Type 2 Diabetes Incidence in Thai Adults: Results from an 8-Year Prospective Study, *Nutrition & Diabetes* 7(6), doi: 10.1038/nutd.2017.27.

- Papier K., D'Este C., Bain C., Banwell C., Seubsman S., Sleigh A., dan Jordan S., 2017, Body Mass Index and Type 2 Diabetes in Thai Adults: Defining Risk Thresholds and Population Impacts, BMC Public Health, doi.org/10.1186/s12889-017-4708-7.
- Park S., Kim B., dan Kang S., 2017, Interaction Effect of PGC-1 α rs10517030 Variants and Energy Intake in the Risk of Type 2 Diabetes in Middle-aged Adults, European Journal of Clinical Nutrition 71(12), 1442-1448.
- Sakurai M., Nakamura K., Miura K., Takamura T., Yoshita K., Nagasawa S.Y., et al., 2013, Sugar-Sweetened Beverage and Diet Soda Consumption and the 7-year Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in Middle-Aged Japanese Men, European Journal of Nutrition 53(1), 251-258.
- Sasongko M. B., Agni A.N., Wardhana F.S., Kotha S.P., Gupta P., Widayanti T.W., et al., 2017, Rationale and Methodology for a Community-Based Study of Diabetic Retinopathy in an Indonesian Population with Type 2 Diabetes Mellitus: The Jogjakarta Eye Diabetic Study in the Community, Ophthalmic Epidemiology 24(1), 48-56.
- Shan R., Duan W., Liu L., Qi J., Gao J., Zhang Y., Du S., Han T., Pang X., Sun C., dan Wu X., 2018, Low-Carbohydrate, High-Protein, High-Fat Diets Rich in Livestock, Poultry and Their Products Predict Impending Risk of Type 2 Diabetes in Chinese Individuals that Exceed Their Calculated Caloric Requirement, Nutrients, doi: 10.3390/nu10010077.
- Shen J., Fang Y., Zhu H., dan Ge W., 2018, Plasma Interleukin-22 Levels are Associated with Prediabetes and Type 2 Diabetes in the Han Chinese Population, Journal of Diabetes Investigation 9(1), 33-38.
- Si J., Yu C., Guo Y., Bian Z., Li X., Yang L., Chen Y., Sun H., Yu B., Chen J., Chen Z., Lv J., Li L., 2017, Season of Birth and the Risk of Type 2 Diabetes in Adulthood: A Prospective Cohort Study of 0.5 Million Chinese Adults, Diabetologia 60(5), 836-842.
- Siswanto., 2010, Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian (Sebuah Pengantar), Buletin Penelitian Sistem Kesehatan 13(4), 326-333.
- Son J.W., Lee S.S., Kim S.R., Yoo S.J., Cha B.Y., Son H.Y., Cho N.H., 2017, Low Muscle Mass and Risk of Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Older Adults: Findings From the KoGES, Diabetologia 60(5), 865-872.
- Subekti I., Pramono L.A., Dewiasty E., dan Harbuwono D.S., 2017, Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients, Acta Medica Indonesiana 49(4), 314-323.
- Sun L., Qi Q., Zong G., Ye X., Li H., Liu X., Zheng H., Hu F.B., Liu Y., dan Lin X., 2014, Elevated Plasma Retinol-Binding Protein 4 Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Chinese Adults, The Journal of Nutrition 144(5), 722-728.
- Sun L.L., Zhang S.J., Chen M.J., Elena K., dan Qiao H., 2017, Relationship between Modulator Recognition Factor 2/AT rich Interaction Domain 5B Gene Variations and Type 2 Diabetes Mellitus or Lipid Metabolism in a Northern Chinese Population, Chinese Medical Journal 130(9), 1055-1061.
- Urano T., Shiraki M., Kuroda T., Tanaka S., Urano F., Uenishi K., Inoue S., 2017, Low Serum Osteocalcin Concentration is Associated with Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Women, Journal of Bone and Mineral Metabolism 36(4), 470-477.

- Vijayakumar G., Sreehari G.K., Vijayakumar A., dan Jaleel A., 2017, Distinct Predictors and Comorbidities in Early Onset Type 2 Diabetes Mellitus Among Asian Indians, *Metabolic Syndrome and Related Disorder* 20(20), 458-464.
- Wang C., Li J., Xue H., Li Y., Huang J., Mai J., et al., 2014, Type 2 Diabetes Mellitus Incidence in Chinese: Contributions of Overweight and Obesity, *Diabetes Research and Clinical Practice* 107, 424-432.
- Wang J., Li Y., Han X., Hu H., Wang F., Li X., et al., 2017, Serum Bilirubin Levels and Risk of Type 2 Diabetes: Results From Two Independent Cohorts in Middle-aged and Elderly Chinese, *Scientific Reports*, doi: 10.1038/srep41338.
- Wang L.Z., Cheung C.Y., Tapp R.J., Hamzah H., Tan G., Ting D., Lamoureux E., Wong T.Y., 2017, Availability and Variability In Guidelines On Diabetic Retinopathy Screening in Asian Countries, *British Journal of Ophthalmology* 101(10), 1352-1360.
- Wang M., Hu R.Y., Wang H., Gong W.W., Wang C.M., Xie K.X., Chen Z.M., Guo Y., Yu M., dan Li L.M., 2018, Age at Natural Menopause and Risk of Diabetes in Adult Women: Findings from the China Kadoorie Biobank Study in the Zhejiang Area, *Journal of Diabetes Investigation* 9(4), 762-768.
- Wang Y.L., Koh W.P., Talaei M., Yuan J.M., dan Pan A., 2017, The Association Between the Ratio of Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol and Incident Type 2 Diabetes in Singapore Chinese Men and Women, *Journal Diabetes* 9(7), 689-698.
- Wang Y.L., Koh W.P., Yuan J.M., dan Pan A., 2017, Plasma ferritin, C-reactive Protein, and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Singapore Chinese Men and Women, *Diabetes Research and Clinical Practice* 128, 109-118.
- Wu G., Li G.B., Dai B., dan Zhang, D.Q., 2014, Novel KIF6 Polymorphism Increases Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease in Han Chinese Men, *Journal of Diabetes Research*, doi: 10.1155/2014/871439.
- Xiao S., Zeng X., Fan Y., Su Y., Ma Q., Zhu J., dan Yao H., 2016, Gene Polymorphism Association with Type 2 Diabetes and Related Gene-Gene and Gene-Environment Interactions in a Uyghur Population, *Medical Science Monitor* 22, 474-487.
- Xu K., Jiang L., Zhang M., Zheng X., Gu Y., Wang Z., Cai Y., Dai H., Shi Y., Zheng S., Chen Y., Ji L., Xu X., Chen H., Sun M., dan Yang T., 2016, Type 2 Diabetes Risk Allele UBE2E2 Is Associated With Decreased Glucose-Stimulated Insulin Release in Elderly Chinese Han Individuals, *Medicine* 95(19), doi: 10.1097/MD.00000000000003604.
- Xu Y., Song R., Long W., Guo H., Shi W., Yuan S., Xu G., dan Zhang., 2018, CREB1 Functional Polymorphisms Modulating Promoter Transcriptional Activity Are Associated With Type 2 Diabetes Mellitus Risk In Chinese Population, *Gene* 665, 133-140.
- Xue H., Wang C., Li Y., Chen J., Yu L., Liu X., Li J., Cao J., Deng Y., Guo D., Yang X., Huang J., Gu D., 2015, Incidence of Type 2 Diabetes and Number of Events Attributable to Abdominal Obesity in China: A Cohort Study, *Journal of Diabetes* 8(2), 190-198.
- Yamaguchi N., Mahbub M., Takahashi H., Hase R., Ishimaru Y., Sunagawa H., Amano H., Kobayashi-Miura M., Kanda H., Fujita Y., Yamamoto H., Yamamoto M., Kikuchi S., Ikeda A., Takasu M., Kageyama N., Nakamura M., dan Tanabe T., 2017, Plasma Free Amino Acid Profiles Evaluate Risk of Metabolic Syndrome, Diabetes, Dyslipidemia, and

- Hypertension in a Large Asian Population, *Environmental Health and Preventive Medicine* 22(35), doi: 10.1186/s12199-017-0642-7.
- Yan Y.X., Li J.J., Xiao H.B., Wang S., He Y., dan Wu L.J., 2018, Association Analysis of Copy Number Variations In Type 2 Diabetes-Related Susceptible Genes In a Chinese Population, *Acta Diabetologica* 55(9), 909-916.
- Yang A., Liu S., Cheng N., Pu H., Dai M., Ding J., Li J., Li H., Hu X., Ren X., He J., Zheng T., Bai Y., 2016, Reproductive Factors and Risk of Type 2 Diabetes in an Occupational Cohort of Chinese Women, *Journal of Diabetes and Its Complications*, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.011.
- Yokomichi H., Ohde S., Takahashi O., Mochizuki M., Takahashi A., Yoda Y., Tsuji M., Akiyama Y., Yamagata Z., 2017, Weight Cycling and the Subsequent Onset of Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Cohort Studies in Urban and Rural Japan, *Epidemiology Research*, doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014684.
- Yu F., Wang C.J., Wang L., Jiang H.L., Ba Y., Cui L.L., Wang Y., Yu S.C., Li W.J., 2016, Study and Evaluation the Impact of VDR Variants on the Risk of T2DM in Han Chinese, *Journal of Diabetes* 9(3), doi: 10.1111/1753-0407.12413.
- Zhang J., Wang H., Wang Z., Zhang J., dan Zhang B., 2017, Association between Toenail Magnesium and Type 2 Diabetes in Chinese Adults, *Nutrients* 9(8), doi: 10.3390/nu9080811.
- Zhang L., Wang B., Wang C., Li L., Ren Y., Zhang H., Yang X., Zhao Y., Han C., Zhao J., Luo X., dan Hu D., 2016, High Pulse Pressure is Related to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Middle-aged Females, *International Journal of Cardiology* 220, 467-471.
- Zhang L., Wang J., Zhang M., Wang G., Shen Y., Wu D., Wang C., Li L., Ren Y., Wang B., Zhang H., Yang X., Zhao Y., Han C., Zhou J., Pang C., Yin L., Zhao J., Luo X., dan Hu D., 2017, Association of Type 2 Diabetes Mellitus with the Interaction Between Low-Density Lipoprotein Receptor-related Protein 5 (LRP5) Polymorphisms and Overweight and Obesity in Rural Chinese Adults, *Journal of Diabetes* 9(11), 994-1002.
- Zhang M., Zhou J., Liu Y., Sun X., Luo X., Han C., Zhang L., Wang B., Ren Y., Zhao Y., Zhang D., Liu X., dan Hu D., 2017, Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Plasma Lipid Levels: The Rural Chinese Cohort Study, *Diabetes Research and Clinical Practice* 135, 150-157.
- Zhao F., Mamatyusupu D., Wang Y., Fang H., Wang H., Gao Q., Dong H., Ge S., Yu X., Zhang J., Wu L., Song M., dan Wang W., 2016, The Uyghur Population and Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes: Potential Role For Variants in CAPN10, APM1 and FUT6 Genes, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 20(11), 2138-2147.
- Zhao W., Rasheed A., Tikkanen E., Lee J.-J., Butterworth A. S., Howson J. M., et al., 2017, Identification of New Susceptibility Loci for Type 2 Diabetes and Shared Etiological Pathways With Coronary Heart Disease, *Nature Genetics* 49(10), 1450-1457.
- Zheng J.-S., Huang T., Li K., Chen Y., Xie H., Xu D., Sun J., Li D., 2015, Modulation of the Association Between the PEPD Variant and the Risk of Type 2 Diabetes by n-3 Fatty Acids in Chinese Hans., *Journal Nutrigenetics and Nutrigenomics* 8(1), 36-43.
- Zheng Y., Ley S.H., dan Hu F.B., 2017, Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complication, *Nature Reviews Endocrinology* 14(2), 88-98.