



Original Article

Hubungan Kadar HbA1c dan Rasio TG/HDL dengan *Cystatin-C* Serum pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Hadian Widyatmojo¹, Indranila Kustarini Samsuria¹, Ria Triwardhani²

¹Bagian Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

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

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v6i2.388>

Diajukan: 30 Juli 2019
Diterima: 30 September 2019

Afiliasi Penulis:
Bagian Patologi Klinis
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Hadian Widyatmojo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244, Indonesia

E-mail:
hadianwidyatmojo@yahoo.com

Latar belakang : Diabetes melitus (DM) tipe 2 dapat menyebabkan komplikasi salah satunya nefropati. Kontrol glikemik yang dinilai dengan HbA1c dan dislipidemia yang dinilai dengan rasio trigliserida/*high density lipoprotein* (TG/HDL) diduga berhubungan dengan komplikasi nefropati. *Cystatin C* merupakan petanda yang dapat menilai kerusakan fungsi ginjal dini. Hubungan kadar HbA1c dan rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* pada pasien DM tipe 2 belum diketahui dengan jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dan rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Metode : Penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang dilakukan pada bulan April – Juni 2019 melibatkan 34 pasien DM tipe 2 di Puskesmas Karang Ayu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan kadar HbA1c menggunakan metode HPLC, rasio TG/HDL dihitung dengan perbandingan TG dengan HDL yang diperiksa menggunakan alat kimia klinik otomatis, kadar *Cystatin C* menggunakan metode ELISA. Uji statistik menggunakan korelasi *Spearman*. $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil : Rerata \pm SD kadar HbA1c adalah $8,21 \pm 1,65$. Median (minimum–maksimum) rasio TG/HDL dan *Cystatin C* berturut-turut adalah 3,65 (1,39,7), 0,72 (0,46–1,22) mg/L. Korelasi HbA1c dengan *Cystatin C* dan rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* berturut-turut adalah ($r = 0,505$; $p = 0,002$) dan ($r = 0,471$; $p = 0,005$).

Simpulan : Terdapat hubungan positif sedang bermakna antara kadar HbA1c dengan *Cystatin C* dan rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci : HbA1c, rasio TG/HDL, *Cystatin C*, DM.

The correlation of HbA1c and TG/HDL ratio with serum *cystatin C* in type 2 diabetes patients

Abstract

Background : Type 2 diabetes mellitus (DM) can cause chronic complications such as nephropathy. Glycemic control assessed with HbA1c and dyslipidemia assessed by the tryglyceride/high density lipoprotein (TG / HDL) ratio is thought to be associated with complications of nephropathy. *Cystatin C* is a marker that can assess early kidney function damage. Relationship between HbA1c levels and TG / HDL ratio with *Cystatin C* in type 2 DM patients is not clearly known. The objectives of this study was to investigate the correlation of HbA1c and TG/HDL ratio with *Cystatin C* in acute type 2 diabetes mellitus patients.

Methods : Analytic observational study with cross sectional approach was conducted in April–June 2019 involving 34 type 2 diabetes mellitus patients at the Karang Ayu Puskesmas who were screened according to the inclusion and exclusion criteria. The level of HbA1c were measured by the HPLC method, TG/HDL ratio was measured by automatic chemistry analyzer and *Cystatin C* was measured by ELISA method. Statistical analysis used Spearman Correlation Test. $p < 0.05$ was considered significant.

Results : The mean \pm SD HbA1c level was 8.21 ± 1.65 . The median (minimum–maximum) ratio of TG / HDL and *Cystatin C* were 3.65 (1.39.7), 0.72 (0.46–1.22) mg / L, respectively. Correlation of HbA1c with *Cystatin C* and the ratio of TG / HDL with *Cystatin C* respectively ($r = 0.505$; $p = 0.002$) and ($r = 0.471$; $p = 0.005$).

Conclusion : There are significant moderate positive correlation between HbA1c with *Cystatin C* and TG/HDL ratio with *Cystatin C* in type 2 diabetes mellitus patients.

Keywords : HbA1c, TG/HDL ratio, *Cystatin C*, Type 2 Diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit kronik yang membutuhkan perhatian khusus oleh karena komplikasi yang dapat ditimbulkan misalnya gangguan fungsi ginjal atau nefropati.^{1,2} Nefropati diabetik memiliki beberapa faktor risiko diantaranya hiperglikemia dan dislipidemia.³ Kondisi hiperglikemia yang kronik akan terbentuk *advanced glycosylation end-product* (AGE) dan sitokin proinflamasi (TNF α , TGF β , dan IL-6) yang dapat menyebabkan perubahan jaringan, salah satunya pada ginjal.⁴ Pemeriksaan glikosilasi hemoglobin (HbA1c) merupakan pemeriksaan laboratorium yang digunakan sebagai diagnosis DM. Kadar HbA1c di darah tergantung dari usia sel darah merah, oleh karena itu, selain sebagai penegakkan diagnosis, pemeriksaan HbA1c digunakan untuk evaluasi terapi DM tipe 2.^{2,5} Dislipidemia dapat memicu inflamasi melalui sekresi sitokin proinflamasi, misalnya TNF α , TGF β , dan IL-6 yang memicu kerusakan glomerulus.^{6,7} Rasio trigliserida / *high density lipoprotein cholesterol* (TG/HDL) terdiri dari dua komponen lemak yaitu TG dan HDL yang berperan pada dislipidemia. Rasio TG/HDL lebih menggambarkan kondisi dislipidemia dan risiko komplikasi dibandingkan dengan komponen tunggal TG dan HDL. Penelitian yang dilakukan oleh Zoppini *et al.* melaporkan bahwa peningkatan rasio TG/HDL meningkatkan insidensi komplikasi gangguan ginjal pada DM tipe 2.⁸ *Cystatin C* merupakan petanda gangguan fungsi ginjal yang

memiliki berat molekul kecil (12,8 kDa) dan *isoelectric point* tinggi. Hal ini memudahkan *Cystatin C* melewati glomerulus pada kerusakan minimal. *Cystatin C* merupakan petanda yang lebih baik dari kreatinin.⁹ Penelitian Zhou *et al.* menunjukkan bahwa *Cystatin C* merupakan prediktor signifikan nefropati pada pasien DM.¹⁰

Hiperglikemia dan dislipidemia memiliki korelasi dengan gangguan fungsi ginjal pada DM tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan kadar HbA1c sebagai petanda status glikemik dan rasio TG/HDL sebagai petanda dislipidemia dengan kadar *Cystatin C* serum sebagai petanda fungsi ginjal pada pasien DM tipe 2.

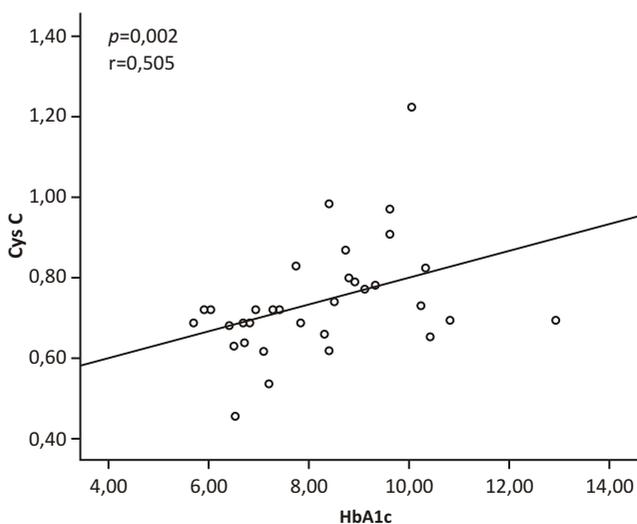
METODE

Penelitian belah lintang dilakukan di Puskesmas Karang Ayu, Kota Semarang pada bulan April – Juni 2019. Kriteria inklusi penelitian meliputi pasien usia 45–65 tahun, onset DM tipe 2 <10 tahun, dan pasien dengan normoalbuminuria. Kriteria eksklusi penelitian meliputi pasien dengan anemia, leukositosis, riwayat keganasan, riwayat penyakit jantung, dan konsumsi obat kortikosteroid. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* terhadap pasien poliklinik prolans yang bersedia ikut serta dalam penelitian dengan memberikan *informed consent*. Penelitian ini juga sudah mendapatkan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran

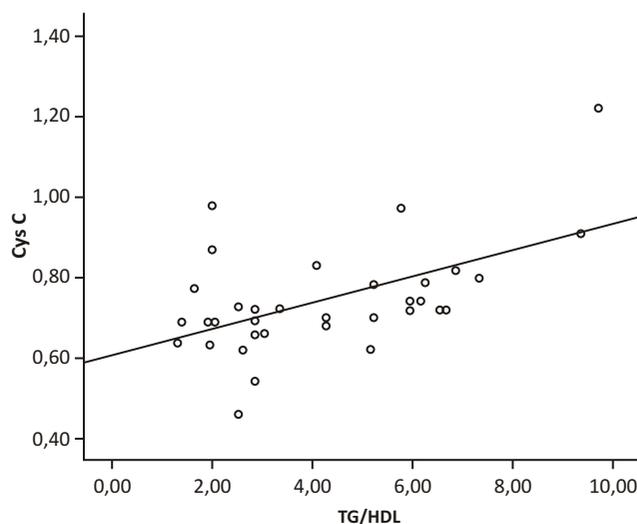
TABEL 1
Data karakteristik dasar penelitian

Karakteristik		n	%	Rerata ± SB	Median (Min – Maks)
Jenis kelamin	Laki-laki	11	32,4		
	Perempuan	23	67,6		
Usia (tahun)				54,03 ± 10,28	56,5 (46 – 65)
IMT (kg/m ²)				26,65 ± 3,94	25,76 (17,31 – 36,33)
Sistolik (mmHg)				117,94 ± 9,14	120 (100 – 130)
Diastolik (mmHg)				76,47 ± 4,85	80 (70 – 80)
HbA1c (%)				8,21 ± 1,65	8,35 (5,7 – 12,9)
Kolesterol (mg/dl)				227,71 ± 47,56	235 (141 – 302)
HDL (mg/dl)				43,79 ± 10,94	44,5 (12 – 65)
LDL (mg/dl)				144,38 ± 35,30	152 (85 – 208)
Trigliserida (mg/dl)				171,00 ± 79,10	170,5 (65 – 341)
Rasio TG/HDL				4,21 ± 2,26	3,65 (1,3 – 9,7)
ACR (mg/g)				16,84 ± 8,09	16,55 (4,1 – 29,8)
Cystatin C (mg/L)				0,74 ± 0,14	0,72 (0,46 – 1,22)
Hb (g/dl)				13,59 ± 1,37	13,45 (10,7 – 16,9)
Leukosit (10 ³ /mm ³)				8,10 ± 1,86	8,31 (5,03 – 10,21)

Keterangan : SB : simpangbaku, min : minimum, maks : maksimum



Gambar 1. Diagram scatter plot hubungan kadar HbA1c dengan Cystatin C



Gambar 2. Diagram scatter plot hubungan rasio TG/HDL dengan Cystatin C

Universitas Diponegoro.

Pemeriksaan HbA1c dilakukan menggunakan metode *high performance liquid chromatography* (HPLC), pemeriksaan kimia klinik untuk trigliserida dan HDL dilakukan menggunakan alat kimia otomatis dan

pemeriksaan *Cystatin C* dilakukan dengan metode *enzyme linked immunoabsorbent assay* (ELISA) yang keseluruhannya telah dikalibrasi dan dilakukan pemantapan mutu harian yang terdokumentasi. Uji normalitas data menggunakan *Saphiro-Wilk* sedangkan

uji korelasi pada variabel menggunakan uji *Spearman*. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 16.0. Kebermaknaan dinilai dengan nilai $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian melibatkan 48 pasien DM tipe 2 di poliklinik Prolanis Puskesmas Karang Ayu, Semarang. Sepuluh pasien dengan nefropati diabetik yang dinilai dengan peningkatan *albumin creatinine ratio* (ACR) dan 4 pasien dengan peningkatan nilai leukosit dieksklusi dari penelitian sehingga terdapat 34 subyek penelitian yang terdiri dari 23 subyek penelitian berjenis kelamin perempuan (67,6%) dan 11 subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki (32,4%). Rentang usia subyek penelitian secara keseluruhan adalah 46–65 tahun dengan rerata usia $55,66 \pm 6,36$ tahun, dengan nilai tengah usia 56 tahun. Data ditampilkan sebagai nilai rerata \pm SB (Simpang baku/Standar deviasi), dan nilai median (minimum maksimum). Data karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Hubungan antara HbA1c dan *Cystatin C* serum menggunakan uji korelasi non parametrik *Spearman*. Hasil uji hubungan antara kadar HbA1c dengan *Cystatin C* serum diperoleh $r=0,505$ dengan $p=0,002$, artinya terdapat hubungan positif sedang antara HbA1c dengan *Cystatin C*. Uji hubungan antara kadar HbA1c dengan *Cystatin C* serum pada pasien DM tipe 2 dapat dilihat pada diagram *scatter plot* (Gambar 1).

Hubungan antara rasio TG/HDL dan *Cystatin C* serum menggunakan uji korelasi non parametrik *Spearman*. Hasil uji hubungan antara rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* serum diperoleh $r=0,471$ dengan $p=0,005$, artinya terdapat hubungan positif sedang antara rasio TG/HDL dengan *Cystatin C*. Uji hubungan antara rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* serum pada pasien DM tipe 2 dapat dilihat pada diagram *scatter plot* (Gambar 2).

DISKUSI

Jenis kelamin subyek penelitian adalah 23 berjenis kelamin perempuan (67,6%) dan 11 berjenis kelamin laki-laki (32,4%) dengan rerata usia $55,66 \pm 6,36$ tahun dan rentang usia 46–65 tahun. Data ini sesuai dengan Riskesdas 2018 yang menyatakan prevalensi penderita DM lebih tinggi pada perempuan (1,8%) dibandingkan laki-laki (1,2%) dengan rentang usia terbanyak penderita pada usia 45–64 tahun.¹¹ Usia merupakan salah satu faktor risiko DM tipe 2. Data di Amerika Serikat menunjukkan usia di atas 45 tahun memiliki prevalensi 8 kali (20%) lebih tinggi dibandingkan usia 18–44 tahun (2,4%).¹² Peningkatan prevalensi DM tipe 2 pada usia lanjut berhubungan dengan terjadinya penurunan fungsi sel β pankreas yang memproduksi insulin di dalam tubuh sehingga mempengaruhi kemampuan ambilan glukosa ke dalam jaringan.¹³

Indeks massa tubuh (IMT) pada subyek memiliki rerata $26,65 \pm 10,28$ kg/m² dengan median 25,76 kg/m², nilai minimum 17,31 kg/m² dan maksimum 36,33 kg/m². Menurut klasifikasi WHO, rerata IMT pada penelitian ini masuk dalam kategori *overweight*.¹⁴ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mihardja, *et al.* dimana kondisi *overweight* dan obesitas memiliki prevalensi yang tinggi menderita DM tipe 2 (68,4%).¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Ganz, *et al.* menyebutkan peningkatan IMT meningkatkan risiko terjadinya DM tipe 2.¹⁶ Peningkatan IMT pada obesitas dapat menyebabkan resistensi insulin. Jaringan adiposa yang berlebih berkontribusi dalam peningkatan asam lemak di sirkulasi yang akan menyebabkan penumpukan lemak di otot dan hati, serta peningkatan metabolit seperti diasilgliserol yang mengaktifkan isoform protein kinase C yang menghambat sinyal insulin seluler. Efek merugikan dari beberapa adipokin seperti TNF α dan IL6 yang diproduksi secara berlebihan oleh jaringan adiposa dan berkurangnya produksi adiponektin adalah mekanisme yang dapat meningkatkan terjadinya DM tipe 2 pada obesitas.^{17,18}

Hasil penelitian ini didapatkan hubungan positif sedang yang bermakna antara HbA1c dengan *Cystatin C* serum ditunjukkan dengan nilai $p=0,002$ dan $r=0,505$. Hasil ini menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang buruk dapat meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh El-Kafrawy, *et al.* dimana didapatkan HbA1c memiliki korelasi sedang dengan *Cystatin C* dengan $p=0,000$ dan $r=0,56$.¹⁹ Penelitian lain oleh Cheng, *et al.* menyimpulkan bahwa nilai HbA1c secara independen berkaitan dengan progresifitas status ginjal pada pasien DM.²⁰

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

Peningkatan glukosa akan mengaktifkan jalur sinyal seluler seperti diasilgliserol-PKC, AGEs dan stresoksidatif yang merupakan kunci dalam terjadinya kerusakan glomerulus pada DM.²² *Advanced glycation end products* (AGEs) merupakan hasil glikasi protein ireversibel. Produk AGEs yang sudah terbentuk akan merusak se dengan memodifikasi atau merusak fungsi protein intraseluler dan ekstraseluler, misalnya AGEs memodifikasi kolagen tipe IV yang menyebabkan peningkatan permeabilitas membran basal glomerulus. Peningkatan AGEs juga akan menyebabkan peningkatan kepadatan dan ekspansi matriks ekstraseluler di ginjal.²³

Matriks ekstraseluler merupakan perubahan morfologis utama yang menyebabkan penebalan membran basalis dan perluasan matriks mesangial glomerulus, hal ini menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan kebocoran albumin.²⁴

Cystatin C diproduksi konstan oleh sel berinti, difiltrasi oleh glomerulus dan dimetabolisme oleh tubulus proximal. *Cystatin C* merupakan biomarker endogen untuk menilai gangguan fungsi ginjal oleh karena memiliki korelasi dengan LFG dan albuminuria.^{25,26} Penelitian lain menyebutkan bahwa *Cystatin C* serum merupakan petanda awal kerusakan ginjal pada pasien DM.²⁷

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

Hasil penelitian didapatkan hubungan positif sedang yang bermakna antara rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* serum ditunjukkan dengan nilai $p=0,005$ dan $r=0,471$. Hasil ini menunjukkan bahwa kondisi dislipidemia dapat meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal pada pasien DM tipe 2.²²

Dislipidemia merupakan abnormalitas klinis penting yang dapat ditemukan pada pasien DM. Karakteristik dislipidemia pada diabetes antara lain peningkatan konsentrasi trigliserida (TG), penurunan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL) dan peningkatan konsentrasi *small dense low density lipoprotein cholesterol* (sdLDL). Dislipidemia pada DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin. Resistensi insulin menyebabkan mobilisasi *free fatty acid* (FFA) dari jaringan adiposa menuju hepar yang menyebabkan peningkatan produksi TG dan penurunan HDL.²⁸

Peran dislipidemia dalam patogenesis gangguan ginjal pada DM tipe 2 masih merupakan masalah penelitian, namun terdapat mekanisme yang mungkin dapat menyebabkan gangguan ginjal pada kondisi dislipidemia.²⁹ Lipoprotein kaya TG dapat menstimulasi inflamasi melalui sekresi sitokin proinflamasi, misalnya TNF α , TGF β , dan IL-6. Sitokin proinflamasi tersebut selanjutnya memicu produksi ROS yang menyebabkan kerusakan glomerulus. Aktivasi TGF β juga meningkatkan pengendapan matriks ekstraseluler di tubulointerstitium dan mesangium.^{6,7,29} Selain jalur TGF- β , lipoprotein kaya trigliserida dapat mengaktifkan monosit dan merusak glikokaliks seluler, menyebabkan peningkatan permeabilitas dalam glomerulus. Lipoprotein teroksidasi dapat menghambat vasodilatasi yang dimediasi nitrat oksida, memodulasi proliferasi sel mesangial, dan meningkatkan ekspresi kemoatraktan monosit. Kondisi tersebut berkontribusi terhadap cedera

glomerulus dan timbulnya albuminuria serta peningkatan *Cystatin C* pada nefropati dini.^{7,29}

Hubungan antara peningkatan rasio TG/HDL dengan *Cystatin C* menandakan kondisi dislipidemia yang terus berlangsung. Rasio TG/HDL digunakan sebagai petanda dislipidemia yang berperan dalam komplikasi pada DM tipe 2 dan *Cystatin C* sebagai petanda awal gangguan ginjal pada DM tipe 2. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Senghor, *et al.* yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara dislipidemia dengan *Cystatin C* serum.³⁰ Penelitian lain yang dilakukan oleh Russo, *et al.* menyebutkan bahwa rendahnya nilai HDL dan tingginya TG merupakan faktor risiko independen penyakit ginjal pada diabetes.³¹

Keterbatasan pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan berat jenis urin, silinderuria mikroskopik, fungsi tiroid dan petanda tumor. Berat jenis urin dan silinderuria mikroskopik dapat menilai fungsi tubulus yang dapat mempengaruhi kadar *Cystatin C*. Penyakit tiroid dan keganasan diketahui dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan *Cystatin C*.

SIMPULAN

Penelitian ini membuktikan adanya hubungan positif sedang bermakna antara kadar HbA1c dengan kadar *Cystatin C* serum dan adanya hubungan positif sedang bermakna antara rasio TG/HDL dengan kadar *Cystatin C* serum pada pasien diabetes melitus tipe 2. Hiperglikemia yang dinilai dengan HbA1c serta dislipidemia yang dinilai dengan rasio TG/HDL merupakan faktor risiko terhadap gangguan fungsi ginjal dini yang dapat dinilai dengan *Cystatin C* serum pada pasien DM tipe 2. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan terkait dengan kadar *Cystatin C* terhadap komplikasi lain pada DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI; 2015.
2. Papatheodoru K, Papanas N, Banach M, Papazoglu D, Edmonds M. Complications of diabetes. *J of Diabetes Res* 2016;1(2):1-3.
3. Dabla P. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2010;1(2):48-56.
4. World Health Organization. Use of glycated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2011.
5. Suryaatmadja M. Pemeriksaankadar HbA1c untuk diagnosis prediabetes. In : Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2013. Jakarta : FKUI; 2013. P.57-69.
6. Chen S, Tseng C. Dyslipidemia, Kidney Disease, and Cardiovascular Disease in Diabetic Patients. *Rev of diabetic studies* 2013;10(2):88-100.
7. Prakash J. Dyslipidemia in diabetic kidney disease. *Clinical Queries Nephrology* 2012;1(2):115-118.
8. Zoppini G, Negri C, Stoico V, Casati S, Pichiri I, Bonora E. Triglyceride-high density lipoprotein cholesterol is associated

- with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2012;1(1):22–29.
9. Bassiouny K, Khalil H, Abed-Elmaghed W, El-Halfawey H. Serum cystatin c as an early and efficacious biomarker of diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2015, 5(5): 246–252
 10. Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical utility of serum cystatin c in predicting diabetic nephropathy among diabetes mellitus patients. *Kidney blood press res* 2016;41:919–928.
 11. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riskesdas* 2018. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
 12. Selvin E, Parrinello C. Age-related differences in glycaemic control in diabetes. *Diabetologia* 2013; 56(12):1–5.
 13. Lee P, Halter J. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults : clinical considerations. *Diabetes Care* 2017;40(4) : 444–452.
 14. World Health Organization. Appropriate body-mass index for Asian population and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(1):157–163.
 15. Mihardja L, Soetrisno U, Soegondo S. Prevalence and clinical profile of diabetes mellitus in productive aged urban Indonesians. *J Diabetes Investig* 2014;5(5):507–512.
 16. Ganz M, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Mete H. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case control study nested in an electronic health records system in the united states. *Diabetology & metabolic syndrome* 2014;50(6):1–8
 17. Day C, Bailey C. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2011;11(2):55–61.
 18. Pedrini M. Human Triglyceride-rich lipoproteins impair glucose metabolism and insulin signalling in IL 6 skeletal muscle cells independently of non esterified fatty acid levels. *diabetologia*: 2010, 48(4): 756–66
 19. El-Kafrawy N, Shohaib A, El-Deen S, El Babbary H, Seleem A. Evaluation of serum cystatin c as an indicator of early renal function decline in type 2 diabetes. *Menoufia Med J* 2014;27(2):60–65.
 20. Cheng D, Fei Y, Liu Y, Li J, Xue Q, Wang X. HbA1c variability and the risk of renal status progression in diabetes mellitus: A Meta Analysis. *PloS One* 2014;9(12):1–13.
 21. Sherwani S, Khan H, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar M. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark insight* 2016;11(7):95–104.
 22. Sulaiman M. Diabetic nephropathy : recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *DiabetolMetabSyndr* 2019;11(7):1–5.
 23. Toth-Manikowski S, Atta M. Diabetic kidney disease : Pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes res* 2015;5(5):1–16.
 24. Kolset S, Reinholt F, Jenssen T. Diabetic nephropathy and extracellular matrix. *J Histochem Cytochem* 2012;60(12): 976–986.
 25. Jeon Y, Kim M, Kang S. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin lab* 2013;59(11):1221–1229.
 26. Futrakul N, Futrakul P. Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney disease. *Renal failure* 2017;39(1):505–511.
 27. Rigalleau V, Beauvieux M, Le Moigne F, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, *et al.* Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34(5):482–489.
 28. Palazhy S, Viswanathan V. Lipid abnormalities in type 2 diabetes with overt nephropathy. *Diabetes metab J* 2017;41(2):128–134.
 29. Kachhawa K, Varma M, Kachhawa P, Sahu A, Shaikh M, Kumar S. Study of Dyslipidemia and Cystatin C Levels as a Predictive Marker of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at a Teaching Hospital in Central India. *J Integr Nephrol Androl* 2016;3(1):24–28.
 30. Senghor A, Williams E, Naveen S. Correlation of Cystatin C and Cardiovascular Risk Markers in Uncontrolled Type 2 DM. *IJPCR* 2013;5(2):79–82.
 31. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Ceriello A, Genovese S, *et al.* Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes care* 2016;39(12):2278–2287.