

Gangguan Sekresi dan Sensitivitas Insulin pada Remaja dengan Riwayat Keluarga Diabetes Melitus Tipe 2

Okta Besti Ardika¹, TA Larasati², Suharmanto³, Intanri Kurniati⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Ilmu Kedokteran Komunita, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit gangguan metabolik yang dicirikan dengan gangguan sekresi insulin atau hiperglikemi akibat ketidakmampuan sel β pankreas dalam mengkompensasi peningkatan kadar glukosa di dalam darah. Patofisiologi DMT2 dapat disebabkan dari interaksi faktor lingkungan dan faktor genetik. Seseorang yang memiliki riwayat keluarga DMT2 akan mengalami mutasi genetik yang menyebabkan gangguan sekresi maupun sensitivitas insulin. Pewarisan genetik anak berdasarkan induk alel kedua orang tuanya termasuk beberapa gen yang mengalami mutasi. Ada tiga jenis mekanisme pewarisan genetik yang dijelaskan dengan *parent of origin effects* (POE), yaitu *genomic imprinting*, *mitochondrial inheritance*, dan *maternal intrauterine effects*. Mekanisme terjadinya gangguan sekresi maupun sensitivitas insulin pada seseorang dengan faktor riwayat keluarga DMT2 pada masa pubertas yang dipicu juga akibat stres dan ketidakseimbangan hormonal mengakibatkan terjadinya resistensi insulin, terutama akan sangat terlihat signifikan ketika sudah masuk periode remaja dan didukung dengan riwayat keluarga DMT2. Pada anak dengan riwayat keluarga DMT2 didapatkan bahwa kompensasi sel β pankreas lebih rendah 30% dibandingkan dengan anak tanpa riwayat keluarga DMT2.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, remaja, sekresi insulin, sensitivitas insulin

Impaired Insulin Secretion and Sensitivity in Adolescents with Family History of Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder characterized by impaired insulin secretion or hyperglycemia due to the inability of pancreatic β -cells to compensate for increased glucose levels in the blood. The pathophysiology of T2DM may result from the interaction of environmental and genetic factors. A person who has a family history of T2DM will experience genetic mutations that cause impaired insulin secretion and sensitivity. The genetic inheritance of the child is based on the parent alleles of both parents including some genes that have mutations. There are three types of genetic inheritance mechanisms described by parent of origin effects (POE), namely genomic imprinting, mitochondrial inheritance, and maternal intrauterine effects. The mechanism of impaired insulin secretion and sensitivity in someone with a family history of T2DM during puberty, which is also triggered by stress and hormonal imbalance, results in insulin resistance, especially significant when entering adolescence and supported by a family history of T2DM. In children with a family history of T2DM, it was found that pancreatic β -cell compensation was 30% lower compared to children without a family history of T2DM.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, adolescents, insulin secretion and sensitivity

Korespondensi: Okta Besti Ardika ., alamat Jl. Sumantri Brojonegoro No. 1, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 085175192057, e-mail: oktabestiardikaa@gmail.com

Pendahuluan

Menurut *World Health Organization* (WHO), diabetes melitus (DM) merupakan salah satu jenis penyakit tidak menular yang menempati urutan tertinggi keempat setelah penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit pernapasan.²² Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan jenis diabetes terbanyak di seluruh dunia, dengan total kasus 90% dari semua kasus jenis diabetes. DMT2 adalah penyakit gangguan metabolik yang dicirikan dengan gangguan

sekresi insulin atau hiperglikemi akibat ketidakmampuan sel β pankreas dalam mengkompensasi peningkatan kadar glukosa di dalam darah.⁵

Berdasarkan data prevalensi global diabetes tahun 2019 dari *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan pada usia 20-79 tahun sebanyak 463 juta (9,3%) dan hal ini dapat diperkirakan akan meningkat mencapai 578 juta (10,2%) pada tahun 2030 hingga 700 juta (10,9%) pada 2045. Data IDF menunjukkan

bahwa lebih banyak prevalensi laki-laki yakni 9,65% sedangkan perempuan yakni 9%. Berdasarkan data prevalensi tujuh regional di dunia wilayah Asia Tenggara menempati urutan ketiga yakni sebesar 11,3%.¹¹

Menurut data IDF, Indonesia menempati urutan ke-7 dari 10 negara dengan jumlah diabetes tertinggi yakni sebesar 10,7 juta dan menjadi satu-satunya dari wilayah Asia Tenggara yang berada di daftar tersebut. Dari tingginya data prevalensi di Indonesia DMT2 merupakan penyumbang terbanyak dari jenis diabetes yakni sebesar 90%.¹¹ Berdasarkan data Profil Kesehatan Provinsi Lampung tahun 2019, dari jumlah penduduk 6.137.912 yang berusia ≥ 15 tahun sebanyak 84.089 orang terdiagnosa diabetes dengan Kota Metro menjadi urutan pertama terbanyak yakni 3,03%, Kota Bandar Lampung 2,25%, dan Pringsewu 1,55%.³

Berdasarkan penyebabnya, penyakit DM dapat diakibatkan dari gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, ataupun keduanya.¹ Patofisiologi DMT2 dapat disebabkan dari interaksi faktor lingkungan dan faktor genetik. Seseorang yang memiliki riwayat keluarga DMT2 akan mengalami mutasi genetik yang menyebabkan gangguan sekresi maupun sensitivitas insulin, hal ini dikarenakan anak akan memiliki ekspresi genetik berdasarkan induk alel yang di wariskan, yakni kedua orang tuanya. Pewarisan genetik dari kedua orang tua akan diturunkan ke anaknya termasuk beberapa gen yang mengalami mutasi. Hal inilah yang akan memicu dan menjadi faktor risiko seseorang yang memiliki riwayat keluarga DMT2 akan berisiko lebih besar untuk menderita DMT2 dikemudian hari.^{12 20 22}

DMT2 merupakan penyakit yang memerlukan penatalaksanaan yang baik dan teratur untuk menjaga agar kadar glukosa darah tetap terkendali. Patofisiologi seseorang menjadi DMT2 dari faktor riwayat keluarga memerlukan proses yang cukup panjang sampai muncul tanda-tanda klinisnya. Hal tersebut dapat memberikan kesempatan untuk mendeteksi dini dan berupaya melakukan pencegahan terjadinya DMT2. Deteksi ini merupakan hal yang penting untuk mencegah terjadinya DMT2 beserta komplikasinya yang berdampak buruk bagi kesehatan dan kualitas hidup seseorang nantinya. Risiko komplikasi

DMT2 mikrovaskuler seperti retinopati, neuropati, dan nefropati dan risiko makrovaskuler seperti penyakit kardiovaskulas serta penyakit neurologis, bahkan beberapa penelitian menyebutkan bahwa gangguan fungsi kognitif bisa menjadi risiko komplikasi seseorang yang menderita DMT2.⁴

Sebuah studi di Jepang menyebutkan bahwa seseorang dengan riwayat keluarga DMT2 akan lebih berisiko 80% lebih besar terkena diabetes dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat keluarga DMT2. Pada studi ini juga menyebutkan bahwa riwayat keluarga DMT2 bersifat independen yakni tidak bergantung pada faktor risiko lain, seperti obesitas, resistensi insulin, faktor gaya hidup dan pola makan, serta penyakit kronis lainnya. Berdasarkan studi ini menunjukkan bahwa orang Asia yang memiliki riwayat keluarga DMT2 terutama dari ibu akan berisiko lebih besar dibandingkan dengan riwayat dari anggota keluarga lain.^{12 20} Penelitian di Indonesia juga menyebutkan bahwa seseorang yang memiliki faktor riwayat keluarga DMT2 memiliki risiko 3,78 kali lebih besar mengalami peningkatan kadar glukosa darah dibandingkan seseorang yang tidak memiliki riwayat keluarga DMT2.¹⁷

Isi

Mekanisme terjadinya gangguan sekresi maupun sensitivitas insulin pada seseorang dengan faktor riwayat keluarga DMT2 dapat dijelaskan dengan *parent of origin effects* (POE). Ada tiga jenis mekanisme ekspresi genetik yaitu, *genomic imprinting*, *mitochondrial inheritance*, dan *maternal intrauterine effects*.^{12 20}

Mekanisme *genomic imprinting* adalah salah satu mekanisme POE dalam ekspresi genetik seorang anak adalah saat pencetakan genom yang bergantung pada induk asal alel yang diwariskan yakni kedua orang tuanya. Saat pencetakan genom, terjadi juga modifikasi molekuler DNA pada sel nutfah yang disebut "epigenetik" karena tidak hanya melibatkan suatu perubahan yang terjadi pada struktur DNA melainkan juga perubahan pada urutan DNA.²⁰
²¹ Ekspresi genetik yang dapat diturunkan dari orang tua ke anak termasuk beberapa gen yang mengalami mutasi. Orang tua yang memiliki DMT2 terdapat mutasi pada gen pulau

Langerhans yang berdampak pada sekresi insulin, berkurangnya insulin plasma, gangguan sekresi insulin oleh stimulus glukosa, serta terjadi penurunan sensitivitas insulin. Oleh karena itu, gen yang mengalami mutasi ini dapat diturunkan ke anak dan berisiko berkembangnya DMT2.^{12 20 22}

Beberapa penelitian telah menemukan gen-gen yang dapat mengalami mutasi ketika seseorang memiliki riwayat keluarga DMT2. Gen-gen tersebut diantaranya, gen TCF7L2 yang berperan dalam sekresi insulin, gen ABCC8 yang berperan dalam membantu regulasi insulin, gen GLUT2 yang berperan dalam membantu pengambilan glukosa dalam pankreas, gen GCGR yang berperan dalam regulasi glukosa bersamaan dengan hormon glukagon, dan gen CAPN10 ditemukan di Amerika dan Meksiko yang berhubungan dengan kejadian DMT2. Pada Perempuan ditemukan aktivasi ekspresi gen reseptor estrogen β (ER β) yang akan mengalami penurunan ketika bertambahnya usia, akibatnya aktivasi dari gen ER akan mengalami penurunan sehingga fungsinya dalam sensitivitas insulin dan ambilan glukosa juga akan ikut mengalami penurunan.^{14 15 21}

Gen-gen yang mengalami mutasi genetik akibat dari proses pencetakan genom antara kedua orang tua yang diturunkan ke keturunan selanjutnya akan mengalami perubahan fungsi bahkan terjadi ketidakmampuan dalam menjalankan fungsinya sebagaimana mestinya. Gen-gen yang bermutasi juga berhubungan dengan faktor lingkungan sehingga dapat menyebabkan terjadinya DMT2.^{14 15 21}

Mekanisme kedua adalah *mitochondrial inheritance*, ditemukan adanya hubungan antara genom mitokondria pada seseorang yang memiliki riwayat keluarga DMT2 dari ibu telah diteliti pertama kali pada tahun 1992. Ditemukan adanya penghapusan sebesar 10 kb genom mitokondria yang diturunkan dari ibu. Penelitian Van Den Ouweland juga menyebutkan adanya silsilah tiga generasi dapat terjadi penurunan diabetes dari ibu melalui segregasi formal dengan peluang 250 berbanding 1 yang mendukung penurunan yang konsisten dari pewarisan autosomal dibandingkan mitokondria.¹⁹

Genom mitokondria yang mengalami mutasi ditemukan pada titik kodon LEU tRNA

(3243 A→G), mutasi genom mitokondria ini akan diturunkan melalui ibu dan dibawa oleh sebagian besar anak akan mengalami mutasi di gen A32443G yang berperan dalam sekresi insulin sehingga ketika terjadi mutasi pada gen tersebut sekresi insulin akan mengalami gangguan. Ditemukan di beberapa penelitian sekarang bahwa gen ini diperkirakan sekitar 0,5 hingga 2,8% ada pada seseorang yang menderita DMT2.^{12 13 20}

Mekanisme terakhir adalah *maternal intrauterine effects* merupakan salah satu mekanisme penurunan DMT2 dari seorang ibu ke anaknya adalah ketika masih berada dalam kandungan, karena ibu yang memiliki DMT2 akan menyebabkan janin yang berada di dalam kandungan akan terpapar pada lingkungan intrauterine yang hiperglikemik dan dapat memicu terjadinya gangguan toleransi glukosa pada janin. Paparan yang terjadi selama didalam kandungan ibu DMT2 berdampak epigenetik pada janin, hal inilah yang menunjukkan adanya kelainan metabolisme glukosa pada keturunan selanjutnya. Penelitian ini didukung oleh temuan pada tingkat sel yaitu, ditemukan adanya gangguan fungsi sel β pankreas yang akan berdampak pada penurunan sekresi insulin. Ada beberapa mekanisme yang terjadi yakni, defek pada angiogenesis dan persarafan pankreas, serta modifikasi *parental imprinting*, mekanisme ini dapat terjadi secara independen maupun kombinasi.^{6 12 20}

Perkembangan mekanisme persarafan pankreas adalah periode penting dalam perkembangan sistem endokrin pada manusia. Pada awal kehidupan sekitar 7-8 minggu pertama perkembangan janin sel endokrin pankreas terdeteksi untuk pertama kalinya. Pada minggu ke-12 akan mulai terbentuk pulau-pulau kecil *Langerhans* dan minggu ke-16 mulai mengalami vaskularisasi. Persarafan pankreas akan dimulai ketika setengah masa kehamilan, dan sel akan mulai berdiferensiasi untuk melakukan fungsinya seperti mensintesis satu hormon pankreas. Pada awal trimester ketiga pulau-pulau kecil *Langerhans* mulai matang mencakup sekitar 4% dari total pankreas pada bayi normal saat lahir.^{6 20}

Produksi insulin mulai disekresikan dan akan meningkat konsentrasinya bersamaan

dengan meningkatnya glucagon pada pertengahan dan akhir kehamilan, kemudian akan tetap stabil sampai cukup bulan. Ketika akhir kehamilan, sel pada janin sudah bisa merespon dengan baik dan mudah terhadap perubahan kadar glukosa dan asam amino. Hal inilah yang akan memungkinkan terjadinya kecacatan pada sel dan saraf pankreas karena lingkungan yang hiperglikemik dan ketidaksiapan organ pankreas pada janin. Periode ini sangat penting pada janin, karena pada periode ini terjadi proses perkembangan dan kematangan sistem saraf serta organ pankreas.^{6 20}

Mekanisme selanjutnya adalah perubahan angiogenesis. Angiogenesis adalah suatu proses fisiologi di dalam tubuh di mana terjadi pertumbuhan pembuluh darah baru dari pembuluh darah lama. Angiogenesis ini berkairan erat dengan perkembangan organ pankreas. Pada proses angiogenesis endothelium pembuluh darah penting untuk diferensiasi dan morfogenesis dari organ pankreas karena melalui proses tersebut molekul peberi sinyal dan sel endotel dapat menginduksi pembentukan dari pulau-pulau *Langerhans*.^{6 20}

Pada saat pulau-pulau baru *Langerhans* terbentuk akan mengekspresikan suatu faktor, yaitu *vascular endothelial growth factors* (VEGF). VEGF berperan untuk mengatur proliferasi dan diferensiasi endotel vaskular dalam pembentukan pembuluh darah di pulau pankreas. Sinyal yang mengatur sel endotel dan sel endokrin adalah sinyal parakrin sehingga dapat berkembang secara bersamaan. Ketika keadaan hiperglikemik angiogenesis yang perannya sangat penting dalam perkembangan sistem pembuluh darah terhadap organogenesis maka akan mengakibatkan juga penurunan pada pertumbuhan organ pankreas.^{6 20}

Mekanisme terakhir adalah modifikasi *parental imprinting*. Faktor risiko seseorang dengan ibu dengan DMT2 akan mengakibatkan lingkungan intrauterin janin akan mengalami hiperglikemik dan berkemungkinan pasca kelahiran akan mengalami penyakit dikemudian hari. Modifikasi "pemrograman" pada diawal kehidupan secara permanen akan mengakibatkan perubahan pada fisiologi dan

metabolisme janin. Hal ini dapat dipicu oleh beberapa faktor seperti nutrisi, metabolik, dan hormonal. Mekanisme yang sebelumnya dijelaskan seperti pertumbuhan organ pankreas yang mengalami penurunan, proses angiogenesis yang mengalami kecacatan, dan lingkungan intrauterine yang hiperglikemik, merupakan hal-hal yang menjelaskan bagaimana janin mengalami proses pemrograman dari ibu yang memiliki DMT2. Dari proses-proses tersebut akan memungkinkan seorang nantinya akan mengalami gangguan toleransi glukosa dikemudian hari.^{6 20}

Dari tiga mekanisme yang telah dijelaskan, ibu juga memiliki faktor risiko yang besar terhadap masa pertumbuhan dan perkembangan anaknya. Berdasarkan penelitian terdahulu mengungkapkan bahwa, seorang ibu lebih memiliki pengaruh lebih besar terhadap pola makan dan gaya hidup anaknya, karena memungkinkan waktu seorang anak lebih banyak dihabiskan dengan ibu dibandingkan dengan anggota keluarga lainnya. Maka seseorang yang memiliki ibu dengan DMT2 memiliki risiko lebih besar untuk mengalami gangguan sekresi dan sentivitas insulin. Pengaruh secara langsung dari keturunan ibu ini telah disesuaikan dari faktor gaya hidup, dan menunjukkan adanya pengaruh lebih besar penurunan diabetes dari ibu ke keturunan selanjutnya.^{12 20}

Mekanisme terjadinya DMT2 pada remaja dapat timbul dari faktor risiko berat badan yang berlebihan atau obesitas. Periode ketika seseorang rentan terhadap kebutuhan gizi akibat proses pertumbuhan dan perkembangan adalah periode remaja. Periode remaja adalah periode kritis yang memungkinkan terjadinya obesitas, sedangkan obesitas adalah faktor predisposisi perkembangan dari resistensi insulin. Peningkatan kadar lemak tubuh yang berlebih akan memicu peningkatan produk adipokin yang akan menyebabkan organ pankreas mengalami inflamasi sehingga mengakibatkan pankreas tidak bisa menjalankan fungsinya dengan baik. Hal inilah yang akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang terjadi akibat tidak terkompensasi lagi dengan baik oleh pankreas.^{2 17}

Mekanisme DMT2 akan melibatkan interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Anak dengan riwayat keluarga DMT2 terutama dari ibu akan mengalami perubahan metabolik pada awal yang hal ini akan berdampak pada fungsi organ pankreas dalam mensekresi insulin yang lebih rendah dibandingkan sensitivitasnya, kejadian ini disebut dengan gangguan ketidakseimbangan antara sekresi dan sensitivitas insulin. Proses ketidakseimbangan ini akan terlihat ketika periode prapubertas (12-15 tahun). Pada masa pubertas yang dipicu juga akibat stres dan ketidakseimbangan hormonal akan memicu terjadinya resistensi insulin, terutama akan sangat terlihat signifikan ketika sudah masuk periode remaja dan didukung dengan riwayat keluarga DMT2.^{7,17}

Pada penelitian terdahulu menjelaskan bahwa adanya perbedaan yang signifikan antara remaja yang memiliki riwayat keluarga DMT2 dan tanpa riwayat. Didapatkan bahwa sensitivitas insulin pada remaja dengan riwayat keluarga DMT2 lebih rendah karena berkaitan dengan sekresi insulin yang rendah pula. Hal ini didukung dengan adanya temuan pada pasien kembar identik ketika dewasa salah satunya mengalami DMT2. Sel β seharusnya mensekresikan insulin sesuai dengan kebutuhan tubuh dalam meregulasi glukosa darah, ketidakmampuan dalam merespon glukosa yang meningkat dan kompensasi yang kurang baik dari organ pankreas mengakibatkan kondisi glukotoksisitas pada tubuh. Di dapatkan bahwa pada anak dengan riwayat keluarga DMT2 memiliki kompensasi sel β pankreas lebih rendah 30% dibandingkan dengan anak tanpa riwayat keluarga DMT2.^{7,17}

Penumpukan lemak yang berlebihan atau obesitas dapat menghasilkan berbagai produk adipokin yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Asam Lemak bebas yang dihasilkan oleh tubuh ketika kadar lemak meningkat dapat memicu oksidasi pada hati yang nantinya akan menghasilkan *Acetyl CoA* dan mengubah asam piruvat menjadi glukosa yang disebut proses glukoneogenesis. Hal ini akan menyebabkan peningkatan glukosa darah sehingga sel otot membutuhkan lebih banyak insulin sebagai bentuk kompensasi dari glukosa darah yang meningkat. Sel β pankreas yang

bekerja lebih keras semakin lama akan turun produktivitasnya yang menyebabkan pankreas mengalami inflamasi. Ketika terjadi inflamasi, proliferasi makrofag akan terjadi dan merusak sel β . Kerusakan yang terjadi pada sel β akan menyebabkan sekresi insulin yang menurun dan tidak dapat mengkompensasi glukosa darah. Hal tersebut akan berakibat peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemik, keadaan ini disebut glukotoksisitas.¹⁸

Penyakit DMT2 memiliki hubungan yang bermakna dengan obesitas sentral. Cara untuk mendeteksi obesitas sentral dapat dilakukan menggunakan indikator lingkaran perut (*waist circumference*). LP digunakan untuk mengetahui besarnya keliling perut seseorang menggunakan pita ukur. Kondisi ketika kadar lemak meningkat akan lebih banyak menumpuk pada daerah perut, kriteria pengukuran LP untuk Asia Pasifik yaitu >90 cm untuk laki-laki dan >80 untuk wanita. Ketika terjadi penumpukan lemak di daerah perut akan menjadi faktor risiko terjadinya resistensi insulin yang berakibat terganggunya toleransi glukosa darah dan mengakibatkan seseorang menderita DMT2 nantinya.^{9,10}

Simpulan

Riwayat keluarga DMT2 dapat menjadi faktor risiko independen pada keturunannya, dan faktor obesitas pada seseorang dapat menjadi pencetus terjadinya DMT2 nantinya, sehingga perlu dilakukan skrining sejak awal untuk pencegahan dan pengontrolan glukosa darah agar tidak terjadinya DMT2.

Daftar Pustaka

1. ADA. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes;2020.
2. Cederberg H, Stančáková A, Kuusisto J, Laakso M, Smith U. Family history of type 2 diabetes increases the risk of both obesity and its complications: Is type 2 diabetes a disease of inappropriate lipid storage?. *Journal of Internal Medicine*. 2015; 277(5):540–551.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. Profil kesehatan provinsi lampung. Bandar Lampung: Dinkes Lampung;2019.
4. Fahmiyah I, Latra IN. Faktor yang Memengaruhi Kadar Gula Darah Puasa

- Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Poli Diabetes RSUD Dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Regresi Probit Biner. *Jurnal Sains dan Seni ITS*. 2016;5(2):2337-3520.
5. Fatimah RN. Diabetes melitus tipe 2. *J Majority*. 2015;4(5):93-101.
 6. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Review: Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Endocrine Society*. 2006;91(10):3718–3724.
 7. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2005;116(2):473-480.
 8. IDF. Diabetic Foot, 2020. Tersedia dari : <https://idf.org/our-activities/care-prevention/diabetic-foot.html>
 9. Imansary Y, Yunus M, Gayatri RW. The Correlation Between Physical Activity, Body Mass Index (BMI), and Abdominal Circumference with Type 2 Diabetes Mellitus (DM) Cases at Public Health Center Dinoyo Malang. *Atlantis Press*. 2021;36:89-94.
 10. Izzaturahmi AF. The Effect of Daud Fasting On Body Mass Index and Waist Circumference in Group of Age ≥ 50 Years at Sleman Regency Special Region of Yogyakarta. Yogyakarta : Universitas Islam Indonesia;2017.
 11. Kemenkes RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan RI, 2018;1-582.
 12. Larasati T, Lipoeto NI, Bachtiar H, Mudjiran. The Difference of Risk Perception after Patient Education by Genogram Simulation and Paperbased Diabetes Risk Calculator on Patient with Diabetes Family History. 2017.
 13. Maassen JA, Janssen GMC, 'T Hart LM. Molecular mechanisms of mitochondrial diabetes (MIDD). In *Annals of Medicine*. 2005;37(3):213–221.
 14. Magdalena PA, Ropero AB, Arévalo MG, Soriano S, Quesada I, Muhammed SJ, Salehi A, Gustafsson JA, Nadal Á. Antidiabetic Actions of an Estrogen Receptor b Selective Agonist. *Diabetes Journals*. 2013;62:2015–2025.
 15. Misnadiarly. Diabetes Mellitus Gangren, Ulcer, Infeksi, Mengenai Gejala, Menanggulangi, Mencegah Komplikasi. Jakarta: Pustaka Obor Populer;2006.
 16. Nuraisyah F, Ruliyandari R, Matahari R. Riwayat Keluarga Diabetes Tipe II dengan Kadar Gula Darah. *Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan Aisyiah*. 2020;16(2):253–259.
 17. Paramita DP, Lestari AAW. Pengaruh Riwayat Keluarga Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Dewasa Muda Keturunan Pertama dari Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Denpasar Selatan. *E-Jurnal Medika*. 2019;8(1):61–66.
 18. Rahmadinia L. Hubungan Lingkar Perut dan Rasio Lingkar Perut Panggul Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Anggota TNI Kodim 0735 Surakarta. 2018;1–11.
 19. Rahmawati F, Silalahiv RP, Berthiana T, Mansyah B. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kesehatan Mental pada Remaja. *Jurnal Surya Medika (JSM)*. 2022;8(3):276-281.
 20. Rampersaud E, Mitchell BD, Naj AC, Pollin TI. Investigating parent of origin effects in studies of Type 2 Diabetes and Obesity. 2008.
 21. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Sasaki S, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged japanese men and women. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(3):261–268.
 22. Santosa A, Trijayanto PA, Endiyono. Hubungan Riwayat Garis Keturunan dengan Usia Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe II. *University Research Colloquium Journal*. 2017;1–6.
 23. Sun X, Yu W, Hu C. Genetics of Type 2 Diabetes: Insights into the Pathogenesis and Its Clinical Application. *BioMed Research International*. 2014;713–926.
 24. WHO. Non Communicable Disease. [Serial Online] 2017 [10 Juli 2022] <http://www.who.int/newsroom/factsheet/s/detail/noncommunicable-diseases>