

**EFEKTIVITAS PENAMBAHAN DIACEREIN TERHADAP  
KADAR HsCRP DAN KENDALI GLIKEMIK PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE 2 TIDAK TERKONTROL  
DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



**KARYA TULIS AKHIR**

**Melani**

**Pembimbing**

**Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM**

**Dr. dr. Legiran, M. Kes**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI / RSMH  
PALEMBANG**

**2025**

**EFEKTIVITAS PENAMBAHAN DIACEREIN TERHADAP  
KADAR HsCRP DAN KENDALI GLIKEMIK PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE 2 TIDAK TERKONTROL DI  
RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**MELANI**

**Telah disetujui oleh:**

**PEMBIMBING I**



**Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM**  
**NIP. 196907252000061001**

**PEMBIMBING II**



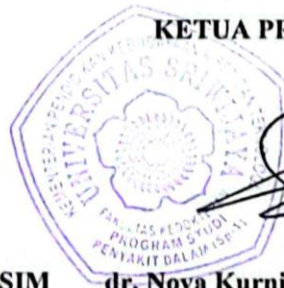
**Dr. dr. Legiran, M. Kes**  
**NIP. 197211181999031002**

**KETUA BAGIAN**



**Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM**  
**NIP. 196402021989031006**

**KETUA PROGRAM STUDI Sp1**



**dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM**  
**NIP. 196497221989032003**

## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS PENAMBAHAN DIACEREIN TERHADAP KADAR HsCRP DAN KENDALI GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TIDAK TERKONTROL DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Melani, Yulianto Kusnadi, Legiran  
Departmen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang

**Latar Belakang:** Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) DM tipe 2 ditandai hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau resistensi insulin, dengan inflamasi kronis derajat rendah berperan dalam patogenesisnya. Diacerein memiliki efek antiinflamasi dan meningkatkan sensitivitas insulin, namun bukti klinis di Indonesia terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan diacerein terhadap kadar HsCRP serum dan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.

**Metode:** Uji klinis acak tersamar ganda pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang, yang menerima terapi standar dengan penambahan diacerein 50 mg dua kali sehari atau plasebo selama 90 hari. Parameter yang diukur meliputi HsCRP, HbA1c, dan GDP sebelum dan sesudah perlakuan. Analisis bivariat dan multivariat digunakan untuk menilai efek intervensi serta faktor yang memengaruhi perubahan.

**Hasil:** Diacerein menurunkan HbA1c ( $-1,08 \pm 1,15\%$ ) dan GDP ( $-66,47 \pm 76,37$  mg/dL) secara signifikan dibandingkan plasebo ( $p=0,002$  dan  $p=0,018$ ). Tidak ada perubahan signifikan pada hsCRP baik pada kelompok diacerein maupun plasebo, dan perbedaan antar kelompok tidak signifikan ( $p=0,084$ ). Analisis multivariat menunjukkan diacerein sebagai prediktor independen penurunan HbA1c ( $B = -1,082$ ;  $p=0,020$ ) dan GDP ( $B = -30,295$ ;  $p=0,019$ ). Semakin tinggi kadar HbA1c awal, penurunan HbA1c cenderung lebih besar; namun semakin tinggi kadar HsCRP awal, penurunan HbA1c justru lebih kecil. Sementara itu, penurunan GDP cenderung lebih besar pada pasien dengan HbA1c awal yang tinggi, tetapi semakin tinggi GDP awal, penurunan GDP menjadi lebih kecil. Tidak ditemukan efek samping serius; diare ringan terjadi pada satu pasien dan membaik spontan.

**Kesimpulan:** Penambahan diacerein pada pasien diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol memberikan efek signifikan dalam menurunkan kadar HbA1c dan glukosa darah puasa (GDP), namun tidak menunjukkan perubahan bermakna terhadap kadar HsCRP. Penurunan HbA1c lebih besar pada pasien dengan kadar HbA1c awal yang tinggi, tetapi lebih kecil jika kadar HsCRP awal tinggi. Penurunan glukosa darah puasa (GDP) juga lebih besar pada pasien dengan HbA1c awal tinggi, namun lebih kecil pada pasien dengan GDP awal tinggi.

**Kata kunci:** Diacerein, HbA1c, Gula Darah Puasa, HsCRP, Diabetes Melitus Tipe 2

Pembimbing



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD  
NIP. 196907252000061001

Ketua Program Studi Sp1  
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI  
NIP. 196407221989032003

## ABSTRACT

### EFFECTIVENESS OF DIACEREIN ADDITION ON HSCRP LEVELS AND GLYCEMIC CONTROL IN UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG

Melani, Yulianto Kusnadi, Legiran

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya  
Mohammad Hoesin Palembang Hospital

**Background:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion and/or insulin resistance, with low-grade chronic inflammation playing a key role in its pathogenesis. Diacerein has anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity; however, clinical evidence in the Indonesian population remains limited. This study aimed to evaluate the effect of diacerein addition on serum hsCRP levels and glycemic control in uncontrolled T2DM patients

**Methods:** This double-blind randomized controlled trial was conducted on uncontrolled T2DM patients at Mohammad Hoesin General Hospital (RSMH) Palembang, who received standard therapy plus either diacerein 50 mg twice daily or placebo for 90 days. Measured parameters included hsCRP, glycated hemoglobin (HbA1c), and fasting blood glucose (FBG) before and after intervention. Bivariate and multivariate analyses were used to assess the intervention effect and baseline factors influencing changes.

**Results:** Diacerein administration resulted in a significantly reduced HbA1c ( $-1.08 \pm 1.15\%$ ) and FBG ( $-66.47 \pm 76.37$  mg/dL) compared with placebo ( $p=0.002$  and  $p=0.018$ , respectively). No significant changes in hsCRP were observed in either the diacerein or placebo groups, and the between-group difference was not statistically significant ( $p = 0.084$ ). Multivariate analysis identified diacerein as an independent predictor of HbA1c reduction ( $B = -1.082$ ;  $p = 0.020$ ) and FBG reduction ( $B = -30.295$ ;  $p = 0.019$ ). Higher baseline HbA1c was associated with greater reductions in HbA1c, whereas higher baseline hsCRP was linked to smaller decreases in HbA1c. Meanwhile, FPG reduction was greater in patients with higher baseline HbA1c but smaller with higher baseline FPG. No serious adverse events were observed; mild diarrhea occurred in one patient and resolved spontaneously.

**Conclusion:** The addition of diacerein in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus significantly reduced HbA1c and fasting plasma glucose (FPG) levels but did not produce a meaningful change in hsCRP levels. HbA1c reduction was greater in patients with higher baseline HbA1c but smaller in those with elevated baseline hsCRP. FPG reduction was also greater in patients with higher baseline HbA1c but smaller in those with higher baseline FPG.

**Keywords:** Diacerein, HbA1c, Fasting Blood Glucose, HsCRP, Type 2 Diabetes Mellitus

Pembimbing



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD  
NIP. 196907252000061001



**SURAT KETERANGAN PENGECEKAN  
SIMILARITY**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Melani

NIM : 04042782125015

Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis penelitian yang berjudul Efektivitas Penambahan Diacerein terhadap Kadar HsCRP dan Kendali Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tidak Terkontrol Di RS Mohammad Hoesin Palembang

Dicek oleh operator \*: 1. Dosen Pembimbing

2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Menyetujui  
Dosen pembimbing,



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD  
NIP. 196907252000061001

Palembang, 1 September 2025  
Yang menyatakan,



dr. Melani  
NIM. 04042782125015

\*Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat karunia -Nya sehingga karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dibidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

Prof. Dr. H. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru besar Ilmu Penyakit Dalam Divisi Kardiologi, dimana beliau tidak pernah bosan-bosannya memberikan bimbingan, petunjuk, motivasi, dan inspirasi selama penulis menjalani pendidikan serta bimbingan dalam penelitian ini.

Dr. H. A. **Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM, mantan Ketua Departemen dan staf Divisi Gastro Entero Hepatologi. Terima kasih atas bimbingan ilmu, nasehat, dan petunjuk serta motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. H. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM, staf Divisi Alergi Imunologi dan guru besar Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak, nasehat, motivasi selama pendidikan, serta menjadi tauladan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang berilmu.

Dr. H. **Ian Effendi**, SpPD, K-GH, FINASIM, Staf Divisi Ginjal Hipertensi. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan ilmu, motivasi, inspirasi kepada penulis dalam menjalani pendidikan.

Prof. Dr. H. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM, Ketua Divisi Reumatologi dan guru besar Ilmu Penyakit Dalam, terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan ilmu, motivasi dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi, yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, semangat, motivasi, dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Staf Divisi Endokrin Metabolik Diabetes sekaligus penguji karya tulis akhir saya. Terima kasih atas petunjuk, bimbingan dan arahan, dan panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM, staf Divisi Pulmonologi, sekaligus penguji saya. Terima kasih telah mendidik saya, memberikan ilmu, nasehat, motivasi, dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. H. **Zulkhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM. Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi. Terimakasih atas bimbingan, petunjuk, motivasi dan arahan serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. Hj. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang, Staf Divisi Hematologi onkologi medik. Terima kasih atas bimbingan ilmu, arahan, nasehat dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Suyata**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastroenterohepatologi, Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis dalam menjalani pendidikan.

Dr. H. **Zen Ahmad**, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Cabang Sumsel, Ketua Divisi Pulmonologi dan mantan Ketua Program Studi SpI Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

DR. Dr. H. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang, Ketua Divisi Kardiologi, sekaligus penguji karya tulis akhir saya. Terima kasih atas motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR.Dr. Hj. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, Ketua Divisi Hematologi dan Onkologi Medik. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Dr. Hj. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM, Ketua Program Studi Sp I Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Staf Divisi Alergi Imunologi serta. Terimakasih banyak atas bimbingan, nasehat dan motivasi yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Ketua Program Studi Sp II Ilmu Penyakit Dalam serta Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes serta sebagai pembimbing karya tulis akhir saya. Terima kasih banyak telah memberikan bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. Dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Staf Divisi Reumatologi serta guru besar Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Harun Hudari**, SpPD, K-PTI, FINASIM, Ketua Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Ratna Maila Dewi Anggraini**, SpPD, K-EMD FINASIM, Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes sekaligus pembimbing akademik saya. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-GER, FINASIM, Ketua Divisi Geriatri. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, K-R, FINASIM; Staf Divisi Rematologi, sekaligus penguji karya tulis akhir saya. Terima kasih atas motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, K-P, FINASIM, Staf Divisi Pulmonologi Ilmu Penyakit Dalam, Koordinator Pendidikan Tahap 3 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, sekaligus Moderator sidang. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Putri Muthia**, SpPD, K-R, FINASIM, Staf Divisi Reumatologi serta Koordinator Pendidikan Tahap 2 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Ridzqie Dibyantari** SpPD,K-Ger, FINASIM, Staf Divisi Geriatri, serta Koordinator Pendidikan Tahap 1 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Legiran**, M. Kes sebagai pembimbing metodologi karya tulis akhir ini yang dengan sabar telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, contoh, diskusi, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar besarnya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang Internis yang baik :

(Alm) Dr. H. **Junaidi**, SpPD, FINASIM; DR. Dr. **Joni Anwar**, SpP; Dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, PhD, FINASIM ;Dr. H. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. H. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, KGEH, FINASIM; DR. Dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Imam Suprianto**, SpPD, KGEH, FINASIM; Dr. H. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Novadian**, SpPD KGH, FINASIM; Dr. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; DR. Dr. Hj. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM; Dr. Hj. **Suprapti**, SpPD, K GH FINASIM; Dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R FINASIM; dr. Hj. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, FINASIM; Dr. **Imran Saleh**, SpPD, K-KV, FINASIM; (Alm) Dr. **Muhammad Ali Apriansyah**, SpPD, K-Psi; Dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD K-PTI, Dr. **RA. Linda Andriani**, SpPD, K-P; Dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI, FINASIM; Dr. **Natalie Duyen**, SpP (K); Dr. **Dini Rizkie Wijayanti**, SpP; Dr. **Ayus Astoni**, SpPD, KGEH, FINASIM; Dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, K-GEH FINASIM; Dr. **Aisyah Wirdah**, SpPD, K-HOM; dr. **Yudhie Tanta**, SpPD K-KV, FINASIM; Dr. **Erty Sundarita** SpPD,K-HOM, FINASIM; Dr. **Mita Adriani**, SpPD, K HOM; Dr. **Kgs. M. Rosyidi**,

SpPD, K-HOM, FINASIM yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH yang telah menyelesaikan pengabdianannya : Dr. H. **Ardaya**, SpPD,K-GH, FINASIM; Dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM; Dr. **Hadi Halim**, SpPD, K-P, FINASIM; (Alm) Dr. H. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD dan (alm) Dr. H. **Edwar Oemar**, SpPD; atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan jajaran Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan.

Juga kepada rekan-rekan sesama peserta didik Sp1, Cihuy Juli 2021: Dr. **Crisnah**, Dr. **Yonis**, Dr. **Murti**, Dr. **Dian**, Dr. **Agus**, Dr. **Ikhsan**, Dr. **Redho**, Dr. **Ady**, Dr. **Nurul**, Dr. **Fini**, Dr. **Indah**, Dr. **Birgitta**, Dr. **Deza**, Dr. **Novran**, Dr. **Kris**, Dr. **Faren**, Dr. **Iqbal**, Dr. **Yuris**, Dr. **Agam**, Dr. **Elzan**, Dr. **Risfandi** atas bantuan, motivasi, kerjasama, rasa kekeluargaan dan persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan dan selama proses penyusunan karya tulis akhir ini.

Rasa terima kasih dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua saya, ayah saya, **Heng Kok Weng**, dan ibu saya, **Nurjanah** yang telah mengasuh, mendidik, memberi nasihat, memotivasi, begitu banyak pengorbanan yang telah diberikan baik materi dan non materi serta doa yang tiada henti kepada saya. Kepada Saudara saya, **Andry Kosasih**, **Elisa Handayani**, **Yuda Kosasih**, **Indra Kosasih**, terima kasih atas semua doa, kebersamaan, bantuan, dan dukungan baik moril maupun materilnya selama ini. Kepada kedua mertua, **Sukadi** dan **Tatik Iriani**, terima kasih atas kasih sayang, pengertian, bantuan dan keikhlasannya. Semoga Allah SWT selalu memberikan limpahan kasih sayang, keberkahan -Nya.

Teristimewa untuk suamiku tercinta **Yudho Bintoro Sandi**, S.Tr.Ak dan anakku terkasih **Najwa Althea Zulaika**, terima kasih yang setulusnya atas segala pengertian, kasih sayang, keikhlasan, kesabaran, pengorbanan, dukungan, dan dorongan semangat serta doa tulus tiada henti yang senantiasa menemani penulis selama menempuh

pendidikan ini, semoga Allah SWT selalu menguatkan ikatan kasih sayang, melimpahkan keberkahan -Nya kepada kita semua.

Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang memberikan balasan pahala kepada semua pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu atas segala bantuan selama penulis mejalani pendidikan dan menyelesaikan karya tulis akhir ini.

Akhirnya dengan segala keterbatasan yang dimiliki, saya mohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam karya tulis akhir ini. Oleh sebab itu, saya mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan karya di masa yang akan datang. Semoga ini dapat bermanfaat serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Agustus 2025

Penulis

Melani

## DAFTAR ISI

|                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>HALAMAN JUDUL .....</b>                                                   | <b>i</b>    |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>                                              | <b>ii</b>   |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                                         | <b>iii</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                        | <b>iv</b>   |
| <b>KATA PENGANTAR .....</b>                                                  | <b>v</b>    |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                                                      | <b>xi</b>   |
| <b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>                                                | <b>xiv</b>  |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                                    | <b>xvi</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                                                   | <b>xvii</b> |
| <b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>                                               | <b>1</b>    |
| 1.1 Latar Belakang.....                                                      | 1           |
| 1.2 Rumusan Masalah.....                                                     | 4           |
| 1.3 Hipotesis Penelitian .....                                               | 4           |
| 1.4 Tujuan Penelitian.....                                                   | 4           |
| 1.4.1 Tujuan Umum .....                                                      | 4           |
| 1.4.2 Tujuan Khusus .....                                                    | 4           |
| 1.5 Manfaat Penelitian.....                                                  | 5           |
| 1.5.1 Manfaat Akademis .....                                                 | 5           |
| 1.5.2 Manfaat Klinis/Terapan .....                                           | 5           |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA....</b>                                           | <b>6</b>    |
| 2.1 Diabetes Melitus.....                                                    | 6           |
| 2.1.1 Definisi.....                                                          | 6           |
| 2.1.2 Epidemiologi.....                                                      | 6           |
| 2.1.3 Klasifikasi .....                                                      | 6           |
| 2.1.4 Diagnosis .....                                                        | 7           |
| 2.1.5 Patofisiologi .....                                                    | 8           |
| 2.1.6 Peran Inflamasi pada Patofisiologi DM Tipe 2 .....                     | 10          |
| 2.1.7 Penanda Inflamasi pada DM Tipe 2 .....                                 | 14          |
| 2.1.7.1 <i>C-Reactive Protein</i> .....                                      | 14          |
| 2.1.7.2 Interleukin-1 $\beta$ .....                                          | 17          |
| 2.1.7.3 Interleukin-6.....                                                   | 19          |
| 2.1.7.3 <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i> .....               | 21          |
| 2.1.8 Jalur Sinyal yang Menghubungkan Inflamasi dan Resistensi Insulin ..... | 23          |
| 2.1.9 Penatalaksanaan .....                                                  | 24          |
| 2.1.9.1 Non Farmakologis.....                                                | 24          |
| 2.1.9.2 Farmakologis .....                                                   | 26          |
| 2.2 Diacerein .....                                                          | 28          |
| 2.2.1 Struktur Diacerein.....                                                | 27          |
| 2.2.2 Peran Diacerein pada tatalaksana DM .....                              | 29          |

|                |                                                                                             |           |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.2.1        | Inflamasi .....                                                                             | 29        |
| 2.2.2.2        | Stres oksidatif .....                                                                       | 30        |
| 2.2.2.2        | Resistensi Insulin .....                                                                    | 30        |
| 2.2.3          | Farmakokinetik Diacerein.....                                                               | 31        |
| 2.2.4          | Farmakodinamik, Onset, dan Durasi Diacerein.....                                            | 32        |
| 2.2.5          | Efek samping Diacerein.....                                                                 | 33        |
| 2.2.6          | Penelitian-penelitian Diacerein pada DM tipe 2.....                                         | 34        |
| 2.3            | Kerangka Teori .....                                                                        | 38        |
| 2.4            | Kerangka Konsep.....                                                                        | 39        |
| <b>BAB III</b> | <b>METODE PENELITIAN.....</b>                                                               | <b>40</b> |
| 3.1            | Desain Penelitian .....                                                                     | 40        |
| 3.2            | Tempat dan Waktu Penelitian.....                                                            | 40        |
| 3.3            | Populasi dan Sampel Penelitian .....                                                        | 40        |
| 3.3.1          | Populasi penelitian.....                                                                    | 40        |
| 3.3.2          | Sampel penelitian.....                                                                      | 40        |
| 3.3.3          | Besar sampel penelitian .....                                                               | 41        |
| 3.3.4          | Cara Pengambilan Sampel penelitian .....                                                    | 41        |
| 3.3.5          | Randomisasi.....                                                                            | 42        |
| 3.4            | Kriteria Pemilihan Sampel.....                                                              | 42        |
| 3.4.1          | Kriteria Inklusi .....                                                                      | 42        |
| 3.4.2          | Kriteria Eksklusi .....                                                                     | 42        |
| 3.4.3          | Kriteria <i>Drop Out</i> .....                                                              | 42        |
| 3.4.4          | Kriteria <i>withdrawal</i> .....                                                            | 43        |
| 3.5            | Variabel Penelitian.....                                                                    | 43        |
| 3.6            | Definisi Operasional .....                                                                  | 43        |
| 3.7            | Cara Kerja .....                                                                            | 48        |
| 3.8            | Cara Pengumpulan Data .....                                                                 | 49        |
| 3.9            | Persyaratan Etik .....                                                                      | 49        |
| 3.10           | Alur Penelitian .....                                                                       | 50        |
| <b>BAB IV</b>  | <b>HASIL PENELITIAN .....</b>                                                               | <b>51</b> |
| 4.1            | Karakteristik Subjek Penelitian .....                                                       | 51        |
| 4.2            | Kadar HsCRP, HbA1c dan GDP Sebelum dan Setelah Perlakuan ..                                 | 55        |
| 4.3            | Perbandingan Selisih Kadar IL-1 $\beta$ , HbA1c dan GDP Kelompok Diacerein dan Plasebo..... | 58        |
| 4.4            | Analisis Multivariat Penurunan Kadar HbA1c dan GDP .....                                    | 60        |
| 4.5            | Profil Keamanan .....                                                                       | 63        |
| <b>BAB V</b>   | <b>PEMBAHASAN .....</b>                                                                     | <b>65</b> |
| 5.1            | Karakteristik Subjek Penelitian .....                                                       | 65        |
| 5.2            | Kadar HsCRP, HbA1c dan GDP Sebelum dan Setelah Perlakuan ..                                 | 70        |
| 5.3            | Perbandingan Selisih Kadar HsCRP, HbA1c dan GDP Kelompok Diacerein dan Plasebo.....         | 73        |
| 5.4            | Analisis Multivariat Penurunan Kadar HbA1c dan GDP .....                                    | 76        |

|                       |                                 |           |
|-----------------------|---------------------------------|-----------|
| 5.5                   | Profil Keamanan .....           | 80        |
| 5.6                   | Keterbatasan Penelitian .....   | 80        |
| <b>BAB VI</b>         | <b>SIMPULAN DAN SARAN .....</b> | <b>82</b> |
| 6.1                   | Simpulan .....                  | 82        |
| 6.2                   | Saran .....                     | 82        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b> | <b>.....</b>                    | <b>83</b> |
| <b>LAMPIRAN</b>       | <b>.....</b>                    | <b>92</b> |

## DAFTAR SINGKATAN

|                        |   |                                                                         |
|------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|
| ADAM                   | : | <i>A Disintegrin and Metalloprotease Alanin transaminase Aspartat</i>   |
| ALT                    | : | <i>alanine aminotransferase</i>                                         |
| AMPK                   | : | <i>AMP-activated Protein Kinase</i>                                     |
| AP-1                   | : | <i>Activator protein 1</i>                                              |
| ARB                    | : | <i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>                                 |
| AST                    | : | <i>aspartate transaminase</i>                                           |
| ATP                    | : | <i>Adenosine Triphosphate</i>                                           |
| BMI                    | : | <i>Body Mass Index</i>                                                  |
| CGM                    | : | <i>Continuous Glucose Monitoring</i>                                    |
| ChREBP                 | : | <i>Carbohydrate Response Element Binding Protein</i>                    |
| CONSORT                | : | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>                       |
| CRP                    | : | <i>Protein C-reaktif</i>                                                |
| DCCT                   | : | <i>Diabetes Control and Complications Trial Assay</i>                   |
| DIO                    | : | <i>Diet-Induced Obesity</i>                                             |
| DM                     | : | <i>Diabetes mellitus</i>                                                |
| DNL                    | : | <i>De novo Lipogenesis</i>                                              |
| Drp1                   | : | <i>Dynamin-related Protein 1</i>                                        |
| DPP4                   | : | <i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>                                           |
| eGFR                   | : | <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>                             |
| ERK                    | : | <i>extracellular signal-regulated kinase</i>                            |
| FA                     | : | <i>Fruktosamin</i>                                                      |
| FFA                    | : | <i>free fatty acid</i>                                                  |
| GDP                    | : | <i>Gula darah puasa</i>                                                 |
| GFAT                   | : | <i>Glutamin fruktosa-6-fosfataminotransferase</i>                       |
| GLP-1                  | : | <i>Glucagon-Like Peptide 1</i>                                          |
| GLUT                   | : | <i>Transporter glucose isoform 4</i>                                    |
| Gp 130                 | : | <i>Glicoprotein130</i>                                                  |
| GSH-Px                 | : | <i>Glutathione Peroxidase</i>                                           |
| HbA1c                  | : | <i>Hemoglobin terglikasi</i>                                            |
| HBP                    | : | <i>Hexosamine Biosynthesis Pathway</i>                                  |
| HDL                    | : | <i>High-Density Lipoprotein</i>                                         |
| HIV/AIDS               | : | <i>Human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome</i> |
| HOMA-IR                | : | <i>Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance</i>              |
| HsCRP                  | : | <i>High Sensitivity C-Reactive Protein</i>                              |
| I $\kappa$ K- $\alpha$ | : | <i>I kappa <math>\alpha</math> kinase</i>                               |
| IKK $\beta$            | : | <i>I<math>\kappa</math>B kinase beta</i>                                |
| IL-1 $\beta$           | : | <i>Interleukin 1 beta</i>                                               |
| IL-1R1                 | : | <i>Interleukin 1 receptor type 1</i>                                    |

|                |                                                           |
|----------------|-----------------------------------------------------------|
| IL-6           | : <i>Interleukin-6</i>                                    |
| IL-6R          | : <i>Reseptor IL-6</i>                                    |
| IMT            | : <i>Indeks Massa Tubuh</i>                               |
| IRS            | : <i>Insulin receptor substrate</i>                       |
| JNK            | : <i>Jun N-terminal kinase</i>                            |
| LPS            | : <i>Lipopolysaccharide</i>                               |
| MAPK           | : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>                 |
| MCP            | : <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>               |
| MODY           | : <i>Maturity onset of the young</i>                      |
| MYD88          | : <i>Myeloid differentiation primary response 88</i>      |
| ND             | : <i>Nefropati Diabetik</i>                               |
| NF- $\kappa$ B | : <i>Nuclear factor kappa B</i>                           |
| NGSP           | : <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> |
| NLRP3          | : <i>NOD-like receptor protein 3</i>                      |
| OA             | : <i>Osteoarthritis</i>                                   |
| OAD            | : <i>Obat Antidiabetik Oral</i>                           |
| PGDM           | : <i>Pemantauan Glukosa Darah Mandiri</i>                 |
| p65            | : <i>Subunit dari NF-<math>\kappa</math>B</i>             |
| PJK            | : <i>Penyakit Jantung Koroner</i>                         |
| PGK            | : <i>Penyakit Ginjal Kronis</i>                           |
| PI3K           | : <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>                        |
| PPAR $\alpha$  | : <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha</i> |
| PPAR $\gamma$  | : <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i> |
| RAAS           | : <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>             |
| RISKESDAS      | : <i>Riset Kesehatan Dasar</i>                            |
| RCT            | : <i>Randomized Controlled Trial</i>                      |
| RIK            | : <i>Rentang Interkuartil</i>                             |
| ROS            | : <i>Reactive oxygen species</i>                          |
| RR             | : <i>Risk Ratio</i>                                       |
| SCD-1          | : <i>Stearoyl-CoA Desaturase-1</i>                        |
| SGLT2          | : <i>Sodium glucose co transporter 2</i>                  |
| SIRT1          | : <i>Sirtuin 1</i>                                        |
| SOD            | : <i>Superoxide Dismutase</i>                             |
| TGF- $\beta$   | : <i>Transforming growth factor-<math>\beta</math></i>    |
| Th1            | : <i>T Helper 1</i>                                       |
| TLR 4          | : <i>Toll-like receptor-4</i>                             |
| TNF- $\alpha$  | : <i>Tumor necrosis factor alpha</i>                      |
| TNM            | : <i>Terapi nutrisi medis</i>                             |
| TTGO           | : <i>Tes toleransi glukosa oral</i>                       |
| TXNIP          | : <i>Thioredoxin-interacting protein</i>                  |
| TZD            | : <i>Thiazolidinedione</i>                                |
| UDP-GlcNAc     | : <i>Uridine diphosphate- N -acetyl glucosamine</i>       |
| ULN            | : <i>Upper Limit of Normal</i>                            |

## DAFTAR TABEL

|           |                                                                                                                     |    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1 | Klasifikasi etiologi Diabetes Melitus .....                                                                         | 7  |
| Tabel 2.2 | Kriteria diagnosis diabetes melitus tipe 2 .....                                                                    | 8  |
| Tabel 3.1 | Definisi operasional .....                                                                                          | 43 |
| Tabel 4.1 | Karakteristik Subjek Penelitian.....                                                                                | 52 |
| Tabel 4.2 | Perbandingan kadar HsCRp, GDP, dan HbA1c sebelum<br>dan setelah perlakuan pada kelompok diacerein dan plasebo ..... | 56 |
| Tabel 4.3 | Perubahan kadar HsCRP, GDP, dan HbA1c sebelum dan setelah<br>perlakuan .....                                        | 58 |
| Tabel 4.4 | Analisis multivariat penurunan kadar HbA1c terhadap variabel lain ..                                                | 60 |
| Tabel 4.5 | Analisis multivariat penurunan kadar GDP terhadap variabel lain.....                                                | 62 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1 Patofisiologi DM tipe 2 .....                                                                                                                        | 8  |
| Gambar 2 Stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia .....                                                                                             | 11 |
| Gambar 3 Komplikasi yang disebabkan oleh hiperglikemia .....                                                                                                  | 12 |
| Gambar 4 Mekanisme patologis yang menghubungkan gangguan fungsi<br>kekebalan dan peradangan selama disfungsi sel $\beta$ pada kondisi<br>diabetes tipe 2..... | 13 |
| Gambar 5 Mekanisme resistensi insulin yang diinduksi asam lemak dan<br>interleukin.....                                                                       | 14 |
| Gambar 6 Produksi peradangan yang diinduksi IL-1 $\beta$ pada sel $\beta$ pankreas .....                                                                      | 17 |
| Gambar 7 Regulasi IL-1 $\beta$ oleh stres metabolik.....                                                                                                      | 18 |
| Gambar 8 Pensinyalan Klasik dan trans IL-6 .....                                                                                                              | 19 |
| Gambar 9 Efek metabolik IL-6 pada pulau pankreas.....                                                                                                         | 20 |
| Gambar 10 Peran IL-6 dalam perkembangan komplikasi makrovaskular .....                                                                                        | 20 |
| Gambar 11 Mekanisme Inflamasi TNF- $\alpha$ .....                                                                                                             | 21 |
| Gambar 12 Pengaruh Sitokin inflamasi pada kondisi resistensi insulin .....                                                                                    | 22 |
| Gambar 13 Mekanisme resistensi insulin yang berhubungan dengan reseptor<br>insulin, autoantibodi, dan respon inflamasi TNF .....                              | 22 |
| Gambar 14 Jalur inflamasi yang menghubungkan dengan resistensi insulin .....                                                                                  | 23 |
| Gambar 15 Algoritma pengobatan DM tipe .....                                                                                                                  | 27 |
| Gambar 16 Tanaman Rheum Palmatum L (Cassia gender).....                                                                                                       | 28 |
| Gambar 17 Struktur Diacerein dan Rhein.....                                                                                                                   | 28 |
| Gambar 18 Mekanisme farmakologi rhein Menghambat Stres Oksidatif pada<br>DM .....                                                                             | 30 |
| Gambar 19 Mekanisme Farmakologi Rhein Memperbaiki Resistensi Insulin ...                                                                                      | 31 |
| Gambar 20 Kerangka Teori.....                                                                                                                                 | 38 |
| Gambar 21 Kerangka Konsep .....                                                                                                                               | 39 |
| Gambar 22 Alur Penelitian.....                                                                                                                                | 50 |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu gangguan metabolisme yang paling banyak terjadi di seluruh dunia dan merupakan masalah kesehatan yang utama karena prevalensinya yang semakin meningkat dan progresivitas penyakitnya. DM suatu penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah, baik akibat kelainan pada sekresi insulin, aksi kerja insulin dan atau keduanya.<sup>1,2</sup> Menurut estimasi Federasi Diabetes Internasional, pada tahun 2017 terdapat sekitar 451 juta individu berusia 18–99 tahun yang menderita diabetes. Jumlah tersebut diprediksi mengalami peningkatan hingga 693 juta jiwa pada tahun 2045.<sup>3</sup> Berdasarkan Riskesdas, prevalensi diabetes melitus pada populasi Indonesia berusia lebih dari 15 tahun mengalami kenaikan dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2,0% pada tahun 2018.<sup>4,5</sup> Pengendalian glikemik yang buruk pada pasien DM dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, seperti retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan masalah kardiovaskular. Di sisi lain, inflamasi juga dapat berkontribusi pada perkembangan komplikasi diabetes dan berisiko memperburuk kondisi penderita.<sup>6–9</sup>

Patogenesis DM tipe 2 cukup rumit. Resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas adalah mekanisme patologis utama yang terlibat dalam perkembangan dan progresivitas DM tipe 2. Inflamasi telah lama dianggap sebagai komponen utama diabetes. Peningkatan kadar glukosa darah menyebabkan respons inflamasi yang tidak diinginkan, yang dapat diperburuk oleh perantara inflamasi yang diproduksi oleh adiposit dan makrofag dalam jaringan adiposa. Proses ini dapat memulai keadaan inflamasi kronis derajat rendah yang menginduksi cedera pada sel beta pankreas, yang kemudian menyebabkan produksi insulin yang tidak memadai dan menyebabkan hiperglikemia.<sup>10–12</sup>

Bukti menunjukkan peran penting peradangan dalam patologi DM tipe 2. Penanda imun perifer banyak dimanfaatkan untuk memprediksi risiko dan memantau penyakit berlandaskan inflamasi. Satu kali pengukuran biomarker inflamasi seperti CRP umumnya cukup merepresentasikan perbedaan antar-individu dalam jangka pendek (<3–6 bulan), karena stabilitasnya tinggi pada interval <3 bulan, menurun menjadi moderat pada 6 bulan – 3 tahun, dan rendah pada  $\geq 5$  tahun.<sup>13</sup> CRP merupakan biomarker peradangan yang diproduksi di hati yang dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi *Interleukin-6* (IL-6) merupakan pengatur utama yang mendorong sintesis CRP. Selain itu, pensinyalan IL-6 dapat diperkuat oleh *Interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ) dan *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), yang keduanya meningkatkan laju transkripsi CRP. Sitokin proinflamasi ini meningkat pada pasien DM tipe 2 dan menjadi salah satu mekanisme utama yang mendasari resistensi insulin.<sup>14–16</sup> Sitokin proinflamasi yang berlebihan menstimulasi beberapa sinyal inflamasi seperti jalur *Nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan *Jun N-terminal kinase* (JNK), yang mengakibatkan gangguan pada pemberian sinyal insulin.<sup>17</sup> Karena inflamasi berkontribusi pada patogenesis DM tipe 2, intervensi antiinflamasi berpotensi meningkatkan luaran klinis. Dengan demikian, penambahan terapi yang secara spesifik menargetkan jalur inflamasi layak dipertimbangkan sebagai terapi tambahan tata laksana standar pada DM tipe 2 yang tidak terkontrol.<sup>12,18</sup>

Diacerein (4,5-diacetyloxy-9,10-dioxo-anthracene-2-carboxylic acid) merupakan derivat *anthraquinone*, dengan rhein sebagai metabolit aktifnya. Mekanisme kerja utama diacerein adalah menghambat sistem IL-1 $\beta$  dan sinyal hilir yang terkait (salah satunya IL-6).<sup>19–21</sup> Diacerein sebelumnya dikenal untuk pengobatan osteoarthritis, dimana IL-1 $\beta$  memainkan peran mendasar dalam patofisiologi osteoarthritis (OA).<sup>22</sup> Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa diacerein dapat memiliki peran dalam meningkatkan kendali glikemik dan mengurangi tingkat inflamasi pada penderita DM tipe 2.<sup>18,19,23</sup>

Li D dkk, melakukan penelitian pemberian anti inflamasi pada pasien DM tipe 2 yang salah satunya adalah diacerein. Terapi anti inflamasi secara signifikan dapat menurunkan kadar gula darah puasa, hemoglobin terglikasi (HbA1c), CRP, dan IL-1 $\beta$ .

Sejalan dengan penelitian tersebut, Jangsiripornpakorn J dkk melaporkan bahwa diacerein menghambat sintesis dan aktivitas sitokin pro inflamasi, mengurangi infiltrasi makrofag dalam jaringan adiposa, dengan demikian meningkatkan sensitivitas dan pensinyalan insulin. Pada penelitian ini diberikan diacerein dosis rendah pada pasien DM tipe 2 dengan kendali glikemik yang buruk, meskipun telah diobati dengan setidaknya tiga obat penurun glukosa. Hasil dari penelitian ini didapatkan kadar HbA1c menurun secara signifikan pada kelompok diacerein, sedangkan kadar glukosa plasma puasa tidak menurun secara signifikan.<sup>24,25</sup>

Berangkat dari temuan Mauricio dkk, pada pasien DM tipe 2 yang memulai insulin basal, kegagalan awal mencapai target HbA1c dalam 3 bulan pertama memprediksi kendali glukosa jangka panjang yang buruk hingga 24 bulan berikutnya; sebaliknya keberhasilan awal berupa *early response* dalam 3 bulan pertama menjadi prediktor kendali glukosa yang lebih baik hingga 24 bulan berikutnya.<sup>26</sup> Selaras dengan *United Kingdom Prospective Diabetes Study 35*, setiap penurunan 1% HbA1c berkaitan dengan penurunan risiko komplikasi mikrovaskular sebanyak 37%, amputasi dan kematian akibat penyakit pembuluh darah kapiler sebanyak 43%, infark miokard, stroke, dan gagal jantung masing-masing sebesar 14%, 12%, dan 16%.<sup>27</sup> Mempertimbangkan peran inflamasi dalam patogenesis DM tipe 2, pendekatan tatalaksana berbasis patogenesis melalui penambahan terapi anti-inflamasi yaitu diacerein diharapkan memperbaiki kendali glikemik seiring berkurangnya inflamasi derajat rendah yang dipantau dengan biomarker hsCRP. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian tentang efektivitas penambahan diacerein terhadap kadar HsCRP serum dan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol di RSMH Palembang untuk menambah data penelitian dan sebagai pilihan terapi tambahan di masa depan untuk tatalaksana pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol di RSMH Palembang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat pengaruh penambahan diacerein terhadap kadar HsCRP serum pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang ?
2. Apakah terdapat pengaruh penambahan diacerein terhadap kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Penambahan diacerein dapat menurunkan kadar HsCRP serum pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang
2. Penambahan diacerein dapat memperbaiki kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh penambahan diacerein terhadap kadar HsCRP serum dan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur dan menganalisis perubahan kadar HbA1c dan GDP sebelum dan sesudah penambahan diacerein pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.
2. Mengukur dan menganalisis perubahan kadar HsCRP serum sebelum dan sesudah penambahan diacerein pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.
3. Menganalisis faktor – faktor yang berhubungan dengan perubahan masing kadar HsCRP serum dan kendali glikemik sebelum dan sesudah penambahan diacerein pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Akademis**

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan teori bahwa penambahan diacerein dapat menurunkan kadar HsCRP serum sebagai antiinflamasi dan memperbaiki kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol yang telah mendapat terapi standar.
2. Penelitian ini bisa menjadi dasar untuk penelitian yang mengikutsertakan penambahan diacerein pada berbagai kondisi klinis yang lain.
3. Memberikan sumbangan data dan pengetahuan mengenai manfaat penambahan diacerein terhadap penurunan kadar HsCRP serum dan perbaikan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RSMH Palembang.

### **1.5.2 Manfaat Klinis**

1. Pemberian diacerein dapat dipertimbangkan menjadi terapi tambahan dalam menurunkan kadar HsCRP serum dan perbaikan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol
2. Hasil studi ini diharapkan dapat menjadi sumber data yang relevan untuk mendukung penelitian lanjutan mengenai berbagai kondisi inflamasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soelistijo S, Suastika K, Lindarto D, et al. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*. Jakarta: PB PERKENI, 2021.
2. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47: S20–S42.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271–281.
4. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Lap Nas 2013* 2013; 1.
5. Tim Riskesda. Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. *Lembaga Penerbit Balitbangkes* 2018; hal 156.
6. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864–2883.
7. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 412–418.
8. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419–430.
9. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 1–7.
10. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: Modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118: 2992–3002.
11. Dlodla P V, Mabhida SE, Ziqubu K, et al. Pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. *World J Diabetes* 2023; 14: 130–146.
12. Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep* 2017; 22: 257–264.
13. Walsha CP, Lindsaya EK, Grosseb P, et al. A systematic review and meta-analysis of the stability of peripheral immune markers in healthy adults. *Brain Behav Immun* 2023; 107: 32–46.
14. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 47–57.
15. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetes* 2003; 52: 812–817.
16. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm*; 2022. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1155/2022/3706508.
17. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin*

- Invest* 2006; 116: 1793–1801.
18. Guo S, Guo X, Zhang H, et al. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *Hindawi J Diabetes Res* 2020; 2020: 1–9.
  19. Roy T, Chowdhury RR, Chakraborty P, et al. Pharmacological applications of diacerein : A review. *Int J Health Sci (Qassim)* 2022; 6: 11738–11749.
  20. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs and Aging* 2016; 33: 75–85.
  21. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein : Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 1–9.
  22. Martel Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2: 95–104.
  23. Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerhein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology* 2011; 152: 4080–4093.
  24. Li D, Zhong J, Zhang Q, et al. Effects of anti-inflammatory therapies on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Front Immunol* 2023; 14: 1–10.
  25. Jangsiripornpakorn J, Srisuk S, Chailurkit L, et al. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Res Notes* 2022; 15: 4–9.
  26. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes, Obes Metab* 2017; 19: 1155–1164.
  27. Stratton I, Adler A, Neil A, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35):prospective observational study. *bmj* 2000; 321: 405–412.
  28. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023; 402: 203–234.
  29. Wareham NJ, O’Rahilly S. The changing classification and diagnosis of diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 359–360.
  30. Joel Rodriguez-Saldana (ed). *The Diabetes Textbook Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. 2nd ed. Mexico City, Mexico: Springer. Epub ahead of print 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-25519-9>.
  31. Prattichizzo F, De Nigris V, La Sala L, et al. ‘Inflammaging’ as a Druggable Target: A Senescence-Associated Secretory Phenotype - Centered View of Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1–10.
  32. Iwasaki K, Abarca C, Aguayo-Mazzucato C. Regulation of Cellular Senescence in Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanisms to Clinical Applications. *Diabetes Metab J* 2023; 47: 441–453.

33. Murakami T, Inagaki N, Kondoh H. Cellular Senescence in Diabetes Mellitus: Distinct Senotherapeutic Strategies for Adipose Tissue and Pancreatic  $\beta$  Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1–11.
34. Palmer AK, Tchkonian T, LeBrasseur NK, et al. Cellular senescence in type 2 diabetes: A therapeutic opportunity. *Diabetes* 2015; 64: 2289–2298.
35. Sodini S, Suarez-Ortegón MF. Senolytic Interventions for Type 2 Diabetes: Current Evidence and Future Directions. *Diabetology* 2025; 6: 1–21.
36. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 923–934.
37. Prentki M, Nolan CJ. Islet  $\beta$  cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 1802–1812.
38. Robertson RP, Harmon J, Tran POT, et al. B-Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53: S119–24.
39. Weir GC, Bonner-weir S. Progression to Diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 34–41.
40. Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, et al. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care*; 31 Suppl 2. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.2337/dc08-s243.
41. Donath MY, Størling J, Maedler K, et al. Inflammatory mediators and islet  $\beta$ -cell failure: A link between type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Med* 2003; 81: 455–470.
42. Ehses JA, Ellingsgaard H, Böni-Schnetzler M, et al. Pancreatic islet inflammation in type 2 diabetes: From  $\alpha$  and  $\beta$  cell compensation to dysfunction. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115: 240–247.
43. Harding HP, Ron D. Section 6: B -Cell Survival. Endoplasmic Reticulum Stress and the Development of Diabetes. A Review. *Diabetes* 2002; 51: 455–461.
44. Wu D, Lan Y, Chen S, et al. Combined effect of adiposity and elevated inflammation on incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22: 1–11.
45. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, et al. Islet amyloid: A critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3629–3643.
46. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2019; 11: 45–63.
47. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, et al. Islet inflammation impairs the pancreatic B-cell in type 2 diabetes. *Physiology* 2009; 24: 325–331.
48. Chikezie PC, Ojiako OA, Ogbuji AC. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Int J Biol Chem* 2015; 9: 92–109.
49. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: Novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 667–676.
50. Banait T, Wanjari A, Danade V, et al. Role of High-Sensitivity C-reactive Protein (Hs-CRP) in Non-communicable Diseases: A Review. *Cureus*; 14. Epub

- ahead of print 2022. DOI: 10.7759/cureus.30225.
51. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, et al. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res* 2015; 142: 261–268.
  52. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med* 2023; 61: 1540–1545.
  53. Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, et al. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: Prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52: 1040–1047.
  54. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–1812.
  55. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 1–15.
  56. Sasidharan A, Krishnamurthy A, Tagore S, et al. C-reactive protein and glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. *J Med Radiol Pathol Surg* 2016; 2: 10–13.
  57. Shaji CA, Varghese VA, Varghese S. Highly Sensitive C-Reactive Protein (HsCRP) in type 2 Diabetes and Its Relationship to Fasting, post Prandial Blood Sugar Values in Tertiary care Center : A Cross-Sectional Study. *Int J Acad Med Pharm* 2023; 5: 2131–2134.
  58. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol Rev* 2019; 14: 50–59.
  59. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, et al. Obesity and inflammation: Epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*; 2013. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1155/2013/678159.
  60. Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013; 36: 166–175.
  61. Kato K, Otsuka T, Saiki Y, et al. Association Between Elevated C-Reactive Protein Levels and Prediabetes in Adults, Particularly Impaired Glucose Tolerance. *Can J Diabetes* 2019; 43: 40-45.e2.
  62. Ahmad S, Kadadi S, Pratap PD, et al. Association between C-Reactive Protein and fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus patient. *Int J Acad Med Pharm* 2023; 653–656.
  63. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1663–1668.
  64. Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and antiinflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 $\beta$  Antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2239–2246.
  65. Hensen J, Howard CP, Walter V, et al. Impact of interleukin-1 $\beta$  antibody

- (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: Results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2013; 39: 524–531.
66. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2739–2748.
  67. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2392–2401.
  68. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1–Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517–1526.
  69. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes* 2003; 27: S53–S55.
  70. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *J Biomed Sci* 2016; 23: 1–18.
  71. Fève B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 305–311.
  72. Rehman K, Akash MSH. Nutrition and diabetes mellitus: How are they interlinked? *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2016; 26: 317–332.
  73. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology* 2018; 26: 685–698.
  74. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 475–487.
  75. Scheller J, Grötzinger J, Rose-John S. Updating interleukin-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduct* 2006; 6: 240–259.
  76. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem* 2018; 119: 105–110.
  77. Parkash J, Chaudhry MA, Rhoten WB. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced changes in insulin-producing  $\beta$ -cells. *Anat Rec - Part A Discov Mol Cell Evol Biol* 2005; 286: 982–993.
  78. D R, K R, JN N. ISSN 0976-4550 TUMOR NECROSIS FACTOR – ALPHA IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS D . Rajarajeswari , K . Ramalingam , J . N . Naidu . ABSTRACT : Obesity and Insulin resistance are very frequent disorders and are described. *Int J Appl Biol Pharm Technol* 2011; 2: 55–60.
  79. Chen L, Chen R, Wang H, et al. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 1–9.
  80. Richardson ACR, Borgeson JR, Harrison R Van, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus.
  81. Aloke C, Egwu CO, Aja PM, et al. Current Advances in the Management of

- Diabetes Mellitus. *Biomedicines* 2022; 10: 1–13.
82. Deng T, Du J, Yin Y, et al. Rhein for treating diabetes mellitus: A pharmacological and mechanistic overview. *Front Pharmacol* 2023; 13: 1–12.
  83. Roy T, Chowdhury RR, Chakraborty P, et al. Pharmacological applications of diacerein. *Int J Health Sci (Qassim)* 2022; 6: 11738–11749.
  84. Henamayee S, Banik K, Sailo BL, et al. Therapeutic emergence of rhein as a potential anticancer drug: A review of its molecular targets and anticancer properties. *Molecules* 2020; 25: 1–26.
  85. Cheng L, Chen Q, Pi R, et al. A research update on the therapeutic potential of rhein and its derivatives. *Eur J Pharmacol* 2021; 899: 173908.
  86. Nicolas P, Tod M, Padoin C, et al. Clinical Pharmacokinetics of Diacerein. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 347–359.
  87. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 198–205.
  88. Fidelix TSA, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: 1–54.
  89. Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1356–1363.
  90. Zhang Q, Zhou J, Wang Y, et al. The effect and safety of diacerein in patients with type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Exp Immunol* 2017; 6: 97–106.
  91. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–637.
  92. Villar MM del, Martínez-Abundis E, Preciado-Márquez RO, et al. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 188–192.
  93. Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, et al. Efficacy and Safety of Diacerein in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes : A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1356–1363.
  94. Ramos-zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, et al. Effect of Diacerein on Insulin Secretion and Metabolic Control in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1591–1594.
  95. Tres GS, Fuchs SC, Piovesan F, et al. Effect of Diacerein on Metabolic Control and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Using Antidiabetic Agents : A Randomized Controlled Trial. *Hindawi Evidence-Based Complement Altern Med* 2018; 2018: 1–8.
  96. Thorand B, Baumert J, Kolb H, et al. Sex differences in the prediction of type 2 diabetes by inflammatory markers: Results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care* 2007; 30: 854–860.

97. Henstridge DC, Abildgaard J, Lindegaard B, et al. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 4193–4207.
98. Piovesan F, Tres GS, Moreira LB, et al. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12: 1–13.
99. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, et al. Emerging role of Interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of Type 2 Diabetes: Association with age and gender in human subjects. *Int J Biol Macromol* 2017; 105: 1279–1288.
100. Assar M El, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Diabetes and ageing-induced vascular inflammation. *J Physiol* 2016; 594: 2125–2146.
101. Shamshirgaran SM, Mamaghanian A, Aliasgarzadeh A, et al. Age differences in diabetes-related complications and glycemic control. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 1–7.
102. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141–150.
103. Lempesis IG, Georgakopoulou VE. Physiopathological mechanisms related to inflammation in obesity and type 2 diabetes mellitus. *World J Exp Med* 2023; 13: 7–16.
104. Boye KS, Lage MJ, Shinde S, et al. Trends in HbA1c and Body Mass Index Among Individuals with Type 2 Diabetes: Evidence from a US Database 2012–2019. *Diabetes Ther* 2021; 12: 2077–2087.
105. Haile TG, Mariye T, Tadesse DB, et al. Prevalence of hypertension among type 2 diabetes mellitus patients in Ethiopia: A systematic review and meta-Analysis. *Int Health* 2023; 15: 235–241.
106. Taheri A, Khezri R, Dehghan A, et al. Hypertension among persons with type 2 diabetes and its related demographic, socioeconomic and lifestyle factors in the Fasa cohort study. *Sci Rep* 2024; 14: 1–9.
107. Bello-Ovosi BO, Ovosi JO, Ogunsina MA, et al. Prevalence and pattern of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus in zaria, northwestern Nigeria. *Pan Afr Med J* 2019; 34: 1–10.
108. Alzaheb RA, Altemani AH. Prevalence and associated factors of dyslipidemia among adults with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Diabetes, Metab Syndr Obes* 2020; 13: 4033–4040.
109. Kelemework B, Woubshet K, Tadesse SA, et al. The Burden of Dyslipidemia and Determinant Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa, Ethiopia. *Diabetes, Metab Syndr Obes* 2024; 17: 825–832.
110. Sun J, Wang Y, Zhang X, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2020; 14: 435–444.

111. Hu Hanquan A, Teo Li Wen MR. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary referral centre in Singapore. *Proc Singapore Healthc* 2021; 30: 265–270.
112. Sigdel M, Kumar A, Gyawali P, et al. Association of high sensitivity C-reactive protein with the components of metabolic syndrome in diabetic and non-diabetic individuals. *J Clin Diagnostic Res* 2014; 8: 11–13.
113. Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep* 2017; 22: 257–264.
114. Kothari V, Galdo JA, Mathews ST. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *J Inflamm Res* 2016; 9: 27–38.
115. Abd El-Hameed AM, Eskandrani AA, Salah Abdel-Reheim E, et al. The amelioration effect of antidiabetic agents on cytokine expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Pharm J* 2024; 32: 102029.
116. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, et al. *Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction*. Elsevier Ltd. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.011.
117. Fu Y, Yang L, Liu L, et al. Rhein: An Updated Review Concerning Its Biological Activity, Pharmacokinetics, Structure Optimization, and Future Pharmaceutical Applications. *Pharmaceuticals*; 17. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.3390/ph17121665.
118. Neelofar K, Ahmad J. Glycosylation gap in patients with diabetes with chronic kidney disease and healthy participants: A comparative study. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 410–414.
119. Lin C-C, Li I, Liu S, et al. Association of high- - sensitivity C- - reactive protein and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes : a Mendelian randomization study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023; 11: 1–10.
120. Tang M, Cao H, Wei XH, et al. Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Diabetic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1–7.
121. Dayoub A, Khayat MI, Zrieki A. Association of High sensitivity C-reactive protein ( Hs-CRP ) with poor Glycaemic control and Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes Mellitus ( AbstractView . aspx ? PID = 2023-16-1-36 ) q = Association of High sensitivity C-reactive protein ( Hs-CRP ). *Res J Pharm Technol*; 16. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.52711/0974-360X.2023.00036.
122. Care D, Suppl SS. 6. Glycemic goals and hypoglycemia: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025; 48: S128–S145.
123. Home PD, Shen C, Hasan MI, et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA1c in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs. *Diabetes Care* 2014; 37: 1237–1245.
124. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, et al. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2010; 27: 309–317.

125. Tripathy D, Merovci A, Basu R, et al. Mild Physiologic Hyperglycemia Induces Hepatic Insulin Resistance in Healthy Normal Glucose-Tolerant Participants. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 2842–2850.
126. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights* 2016; 11: 95–104.
127. Ito C, Maeda R, Ishida S, et al. Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 225–230.