

RISIKO DIABETES *ONSET* BARU PADA PEMBERIAN TERAPI STATIN: KAJIAN LITERATUR POPULASI ASIA

Muhammad Anka Pradana Putra^{1*}, Gilang Sukma Muhamad², Hana Fitri Hendarti³, Maskur Fahmi Adi Bhaskoro⁴, Ayers Gilbert Ivano Kalaij⁵

Klinik Budhi Pratama, Jakarta, Indonesia¹

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia^{2,3,4,5}

*Corresponding Author : muhammadanka45@gmail.com

ABSTRAK

Statin merupakan obat yang sudah umum digunakan di Indonesia untuk terapi dislipidemia dan pencegahan aterosklerosis. Namun demikian, statin akhir-akhir ini dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian Diabetes Mellitus (DM) *onset* baru dengan populasi Asia diperkirakan lebih rentan. Maka demikian, studi literatur ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara penggunaan terapi statin dengan risiko diabetes *onset* baru pada populasi Asia. Telaah literatur dari database elektronik PubMed, Cochrane, Wiley, Science Direct, dan Google Scholar dilakukan dengan kata kunci “Statin dan HbA1c”, “Statin dan Diabetes *Onset* Baru”, dan “Statin dan Diabetes”. Literatur yang diinklusi hanya yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Seluruh studi klinis dan observasional diinklusi pada studi ini. Secara keseluruhan, studi ini menginklusi total 14 studi. Berdasarkan hasil telaah literatur, didapatkan bahwa terdapat adanya hubungan antara penggunaan statin dengan peningkatan risiko kejadian DM *onset* baru. Penggunaan statin meningkatkan risiko DM *onset* baru secara signifikan, yang dinilai dari peningkatan kadar HbA1c ataupun gula darah puasa pada populasi Asia. Penggunaan statin meningkatkan risiko kejadian DM *onset* baru secara signifikan pada populasi Asia. Maka demikian, penggunaan statin harus disertai pemantauan rutin gula darah dan tindakan promotive-preventif yang lebih agresif. Masih diperlukan studi lanjutan terkait dosis, durasi, dan jenis statin yang berisiko menyebabkan DM *onset* baru.

Kata kunci : asia statin, diabetes mellitus, diabetes *onset* baru, gula darah

ABSTRACT

Statin is a widely used medicine in Indonesia for dyslipidemia and atherosclerosis prevention. However, statin lately has been associated with higher risk of new onset diabetes mellitus (NODM) with Asian population estimated to be more vulnerable. Thus, this literature aims to analyze the association between the use of statin therapy and NODM risk in Asian population. Literature review was done from electronic databases including PubMed, Cochrane, Wiley, Science Direct, and Google scholar using the keywords “Statin and HbA1c”, “Statin and New Onset Diabetes”, and “Statin and Diabetes”. Included studies were limited to the last ten years. All clinical and observational studies were included in this review. Overall, this study has included a total of 14 studies. Our review has found that there is a correlation between the use of statin and higher risk of NODM. The use of statin increases the risk of NODM significantly, which is measured by higher HbA1c level or fasting blood glucose in Asian population. Therefore, the use of statin must be accompanied by routine monitoring of blood glucose level and more aggressive preventive-promotive actions. Further studies regarding dosage, duration, and statin types which increase the risk of NODM are still needed.

Keywords : statin, new onset diabetes, blood glucose, diabetes mellitus, asia

PENDAHULUAN

Penyakit dislipidemia dan hiperkolesterolemia merupakan penyakit prekursor dari penyakit kardiovaskular yang hingga saat ini masih menjadi pembunuh nomor 1 di dunia. Setidaknya, 1 dari 10 orang di dunia memiliki hiperkolesterolemia dengan total setidaknya 28.5 juta orang di dunia mengalami hiperkolesterolemia. (BMC, 2021) Di Asia Tenggara, sekitar 1 dari 3 orang (30%) dan sekitar 3.5 dari 10 orang di Indonesia memiliki kondisi

hiperkolesterolemia. Statin merupakan obat yang umum digunakan di seluruh dunia untuk mengendalikan kondisi dislipidemia dan hiperkolesterolemia. Statin juga sering digunakan untuk terapi penyakit-penyakit kardiovaskuler karena efeknya yang dapat mencegah aterosklerosis. (O'Sullivan, 2007). Efek utama statin yang diperlukan adalah terkait penurunan *low density lipoprotein* (LDL) dengan target yang disesuaikan dengan profil risiko setiap penyakit. (Sasaki et al., 2006). Beberapa studi sudah menunjukkan bukti klinis bahwa statin memiliki banyak manfaat dan dianggap aman. (Ramkumar et al., 2016). Berbagai pedoman terapi baik di level global maupun di Indonesia juga telah memasukkan statin sebagai rekomendasi (Mcbride et al., 2014).

Hal ini menjadikan statin lebih banyak lagi digunakan. Di satu sisi, penggunaan statin memberikan berbagai manfaat dalam mengontrol kadar kolesterol dan lipid dalam darah. Namun demikian, meningkatnya frekuensi penggunaan statin juga dapat menimbulkan berbagai risiko yang perlu perhatian khusus, termasuk gangguan metabolik lain, salah satunya adalah diabetes mellitus onset baru. Hingga saat ini, kejadian Diabetes Mellitus (DM) onset baru yang dikaitkan dengan penggunaan statin masih menjadi perdebatan. Penelitian terbaru menemukan bahwa statin berkaitan dengan peningkatan risiko kejadian DM onset baru (Rydén et al., 2013). Uji klinis pada tahun 2015 juga memperkirakan penggunaan statin berkaitan dengan sekitar 10% kejadian DM selama 5 tahun dengan risiko yang meningkat pada orang dengan pre-diabetes dan resistensi insulin. (Cederberg et al., 2015). Tidak hanya itu, beberapa studi juga memperkirakan populasi Asia lebih rentan terkena efek samping statin (Birmingham et al., 2015).

Pada sisi lain, diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang masih menjadi perhatian dunia hingga saat ini. Prevalensi diabetes melitus di dunia mengalami peningkatan secara signifikan setiap tahunnya. Data menunjukkan pada tahun 2019 diperkirakan sebesar 9,3% dari total penduduk di dunia, atau sekitar 436 juta orang pada usia 20 hingga 70 tahun mengalami diabetes melitus. Angka ini diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045. (Saeedi, 2019). Menurut data dari *International Diabetes Federation*, Indonesia menempati urutan ke 7 dari 10 negara dengan jumlah penderita DM tertinggi di dunia. IDF juga memprediksi adanya kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 10,7 juta jiwa pada tahun 2019 menjadi 13,7 juta pada tahun 2030, dan 16,6 juta jiwa pada tahun 2045 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Hal ini menandakan perlunya perhatian pada kejadian DM yang disebabkan oleh statin yang dapat memperparah kondisi emergensi kesehatan masyarakat tersebut, terutama di lokasi Asia, mengingat faktor-faktor yang memengaruhi sangat bergantung kepada lokasi (*location specific*). Penggunaan statin umum digunakan di Indonesia, terutama pada penyakit-penyakit kardiovaskular dan dislipidemia. Namun demikian, belum ada pedoman yang merekomendasikan secara eksplisit bahwa pada pasien dengan penggunaan statin jangka panjang, perlu diperiksa status DM dan kadar gula darahnya (PERKENI, 2019). Adapun mekanisme statin dalam regulasi lipid dipercaya menyebabkan efek samping berupa glukoneogenesis yang berujung pada terjadinya DM (National Institutes of Health, 2001). Temuan ini menandakan penggunaan statin jangka panjang perlu kewaspadaan dan monitoring yang ketat secara berkala. (Sattar et al., 2010).

Sejauh pengetahuan penulis, hingga saat ini belum ada studi literatur yang secara khusus menganalisa kejadian DM akibat penggunaan statin di Asia, terutama di Indonesia. Belum ada pedoman nasional yang secara spesifik mengatur penggunaan statin dan kewaspadaan terhadap efek samping statin terkait diabetes onset baru. Maka demikian, studi literatur ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara penggunaan terapi statin dengan risiko diabetes onset baru pada populasi Asia dan faktor-faktor yang memengaruhinya. Maka demikian, studi literatur ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara penggunaan terapi statin dengan risiko diabetes onset baru pada populasi Asia.

METODE

Telaah literatur awal dilakukan menggunakan sumber referensi dari database elektronik Pubmed, Cochrane, Wiley, Science Direct, dan Google Scholar. Literatur yang diinklusi hanya yang diterbitkan hingga batas kurun waktu dalam 10 tahun terakhir untuk memastikan kebaruan dari kajian ini. Penelusuran dilakukan hingga tanggal 24 Juli 2023. Literatur ditelusuri dengan kata kunci “Statin dan HbA1c”, “Statin dan Diabetes Onset Baru”, dan “Statin dan Diabetes” dengan sinonim mereka. Kriteria inklusi dalam hal ini studi literatur adalah sebagai berikut: (1) literatur mengenai risiko diabetes onset baru pada pasien yang mendapatkan terapi statin, (2) literatur menilai penggunaan statin dan risiko diabetes onset baru, dan (3) literatur dengan desain studi potong-lintang, kasus-kontrol, kohort, dan uji klinis baik terandomisasi maupun non-randomisasi. Studi yang mencakup pasien yang sudah memiliki diabetes dieksklusi dari penelitian ini untuk meminimalisasi faktor perancu. Studi terkait pasien anak (<18 tahun), literatur yang dipublikasikan diluar 10 tahun terakhir, artikel lengkap yang tidak bisa diakses, dan artikel diluar bahasa Inggris dan Indonesia dieksklusi dari penelitian ini.

Pencarian awal kemudian dilanjutkan dengan telaah menggunakan metode pembacaan judul dan abstrak untuk melakukan penilaian relevansi literatur. Studi yang relevan ditinjau dengan membaca lengkap teks dan dinilai Berdasarkan kesesuaian dengan kriteria inklusi. Hasil ini kemudian ditinjau oleh kelima penulis (MA, GSM, MFB, HFH, dan AGIK) jika ada ketidaksepahaman antar penulis akan dimediasi oleh dua penulis (MA dan GSM). Perbedaan pendapat kemudian akan diselesaikan dengan diskusi.

HASIL

Berdasarkan hasil telaah literatur, didapatkan bahwa terdapat adanya hubungan penggunaan statin dengan peningkatan risiko kejadian diabetes onset baru. Hal ini dibuktikan dari beberapa penelitian di Asia. Penelitian oleh Nobuhiro Ooba, et al (2016), menunjukkan bahwa dari 659 sampel pasien tanpa diabetes yang menggunakan statin potensi tinggi (atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin) di Jepang, terdapat 165 pasien yang memiliki data pengukuran HbA1c sebelum dan selama pengobatan statin, dengan rerata level HbA1c yang meningkat signifikan setelah penggunaan statin potensi tinggi dari 5.78 ± 0.38 menjadi 5.92 ± 0.45 ($p < 0.0001$). (Ooba et al., 2016). Hal ini didukung oleh penelitian di Malaysia pada tahun 2014 yang juga menjelaskan bahwa kelompok pengguna statin memiliki kadar HbA1c dan GDP yang lebih tinggi (adjusted OR = 1.290, $p = 0.044$, 95% CI 1.006, 1.654) jika dibandingkan dengan yang tidak menggunakan statin (May Liew et al., 2014).

Hal serupa juga ditunjukkan oleh penelitian di Korea Selatan yang juga menunjukkan bahwa kejadian diabetes onset baru diantara kelompok yang terpajan statin (6.000 per 1000 pasien-tahun) lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak terpajan statin (3.244 per 1000 pasien tahun) dengan nilai HR 1.872 (CI95%, 1.432–2.445). (Yoon et al., 2016). Seung Woon Rha, dkk pada tahun 2016 juga menunjukkan bahwa terdapat 2324 data pasien yang menggunakan statin dan 8670 yang tidak menggunakan statin. Hal ini menunjukkan bahwa kejadian diabetes onset baru terjadi lebih tinggi pada kelompok statin dibandingkan dengan kelompok non-statin (4,7% vs 2,4%, nilai $p < 0,001$). (Rha et al., 2016).

Temuan tersebut juga diperkuat oleh penelitian Min Jung Ko, et al (2019) yang menunjukkan bahwa kelompok pengguna statin ditemukan secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes onset baru dibandingkan kelompok non pengguna statin (13.4 vs 6.9 kejadian/ 1000 orang-tahun; adjusted HR, 1.88; 95% CI, 1.85–1.93). (Ko et al., 2019). Tidak hanya itu, penelitian oleh Ye Seul Kima, et al (2020) juga menunjukkan hal serupa dimana dari 21.469 peserta (10.880 pengguna statin, 10.589 non-pengguna statin) didapatkan

bahwa kelompok pengguna statin memiliki risiko diabetes onset baru yang jauh lebih tinggi dengan angka aHR (95%CI) 1,43 (1,31-1,57) pada pria dan 1,86 (1,66-2,10) pada wanita. (Y. S. Kim et al., 2020). Penelitian di Israel menurut Gil Lavie, et al (2021), kejadian risiko diabetes onset baru dengan penggunaan statin meningkat pada usia < 70 tahun jika dibandingkan dengan usia > 70 tahun. (Lavie et al., 2021).

PEMBAHASAN

Berdasarkan telaah literatur, kami menemukan bahwa terdapat adanya hubungan penggunaan statin dengan peningkatan risiko kejadian diabetes onset baru. Penggunaan statin terbukti oleh berbagai studi di Asia meningkatkan risiko kejadian diabetes onset baru. Adapun mekanisme peningkatan risiko kejadian diabetes onset baru dengan penggunaan jangka panjang statin yang mungkin dari berbagai studi yang ada mencakup (1) penghambatan 3-hidroksil-3-metilglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA) yang tampaknya berperan dalam peningkatan risiko diabetes, dan (2) melalui jalur hambatan pada transporter GLUT4. GLUT4 bertanggung jawab atas masuknya glukosa yang dimediasi oleh insulin perifer dalam ambilan glukosa pada sel otot lurik dan adiposit. Obat-obatan seperti atorvastatin dan lovastatin telah terbukti menginduksi resistensi insulin melalui pengurangan translokasi GLUT4 ke sel membrane. Hal ini didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa GLUT4 dan caveolin-1 ditekan oleh atorvastatin, yang menyebabkan penurunan dalam penyerapan glukosa dan peningkatan resistensi insulin pada otot, hati, dan jaringan adiposa. Hal ini kemudian dapat menyebabkan berkurangnya translokasi GLUT4, dan induksi hiperglikemia dan hiperinsulinemia, sebagai penanda awal diabetes melitus yang tidak hanya bergantung pada insulin. Statin juga menghambat jalur biosintesis kolesterol dengan memblokir HMG-CoA reduktase dengan produk yang penting salah satunya adalah koenzim Q10 (CoQ10). Sebagai contoh, lovastatin telah terbukti mengurangi CoQ10 yang bersirkulasi dan jaringan pada manusia, yang dapat menghambat sekresi insulin sel β pankreas dengan mengurangi Produksi ATP, sedangkan atorvastatin terbukti menyebabkan penurunan regulasi kadar IRS-1 (*insulin receptor substrate*). IRS-1 yang adalah jalur definitif untuk pensinyalan insulin akan terhambat akibat penggunaan atorvastatin. Selain itu, polimorfisme genetik adalah mekanisme lain yang mungkin dapat menyebabkan resistensi insulin yang diinduksi statin (Paseban et al., 2019).

Beberapa studi telah mencoba mencari hubungan usia, potensi, lama penggunaan statin dengan risiko kejadian diabetes onset baru. Selain adanya hubungan antara penggunaan statin dan kejadian diabetes onset baru didapatkan durasi penggunaan statin yang berpengaruh. Hal ini diteliti oleh Dong Won Kim, et al (2019), yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara durasi penggunaan statin dengan risiko kejadian diabetes onset baru. Secara statistik, penggunaan statin meningkatkan risiko kejadian diabetes onset baru secara signifikan jika dibandingkan dengan yang tidak menggunakan statin, namun hanya pada pasien yang diresepkan statin dalam jangka waktu singkat yaitu < 6 bulan atau dalam 6 bulan terakhir (D. W. Kim et al., 2019). Maka demikian, durasi penggunaan statin dapat menjadi faktor yang berpengaruh menyebabkan peningkatan risiko kejadian diabetes onset baru. Dengan meningkatnya durasi penggunaan statin, risiko kejadian diabetes onset baru meningkat secara proporsional. Tidak hanya itu, penelitian oleh Min Jung Ko, et al (2019) menunjukkan bahwa selain durasi penggunaan statin, jenis potensi statin yang digunakan juga mempengaruhi angka kejadian diabetes onset baru (Ko et al., 2019). Penggunaan atorvastatin dan lovastatin misalnya, yang telah terbukti meningkatkan risiko kejadian diabetes onset baru melalui mekanisme yang sudah dijelaskan sebelumnya.

Selain kedua faktor diatas, usia juga menjadi faktor yang diteliti berpengaruh terhadap risiko kejadian diabetes onset baru. Pada penelitian terbatas pada wanita mengenai hubungan usia terkait pemberian statin dengan risiko kejadian diabetes onset baru .Pada wanita berusia

40-64 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang berusia 65 tahun atau lebih (Chen et al., 2013). Meskipun hasil yang didapatkan hampir seluruhnya menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko kejadian onset baru akibat penggunaan statin secara signifikan, hasil yang berbeda masih ditemukan seperti dalam penelitian Pratiwi, et al (2021) yang menunjukkan adanya korelasi positif lemah antara durasi terapi statin dengan kadar gula darah puasa, meskipun dalam penelitian ini masih dibutuhkan jumlah sampel populasi yang lebih luas untuk mengetahui signifikansi hubungan yang lebih objektif, penggunaan statin dan risiko diabetes onset baru masih memerlukan berbagai penelitian lebih lanjut. (Gusti Ayu Inten Heny Pratiwi et al., 2021). Oleh karena itu, masih diperlukan banyak studi literatur dan kajian sistematis serta meta-analisis lebih lanjut untuk benar-benar merekomendasikan pemeriksaan gula darah pada pasien dalam pengobatan statin. Maka demikian, dari beberapa literatur yang kami dapatkan, dapat dinyatakan bahwa penggunaan statin meningkatkan risiko diabetes onset baru secara signifikan di populasi Asia. Meskipun demikian, masih diperlukan berbagai penelitian lebih lanjut, mengenai perbedaan pengaruh pemberian terapi statin terhadap kejadian onset baru dari beberapa aspek perbandingan usia, dosis, potensi, atau ras dengan populasi yang lebih banyak. Maka demikian, kajian literatur ini merekomendasikan bahwa pemberian terapi statin dapat tetap diberikan, namun dengan memperhatikan keuntungan terapi yang lebih besar terutama pasien dengan riwayat penyakit jantung, dan stroke. Pencegahan terhadap kejadian diabetes onset baru tetap dilakukan dengan modifikasi gaya hidup serta pemantauan gula darah secara berkala.

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, kajian literatur ini menemukan bahwa penggunaan statin meningkatkan risiko kejadian Diabetes Mellitus (DM) onset baru secara signifikan pada populasi Asia. Namun demikian, penggunaannya tidak boleh ditunda hanya karena risiko tersebut menimbang banyak manfaat yang dimiliki. Penggunaan statin harus disertai pemantauan rutin gula darah, dan tindakan promotif preventif yang lebih gencar. Masih diperlukan studi lanjutan terkait dosis, durasi, dan jenis statin yang berisiko menyebabkan DM onset baru.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Birmingham, B. K., Bujac, S. R., Elsbey, R., Azumaya, C. T., Zalikowski, J., Chen, Y., Kim, K., & Ambrose, H. J. (2015). Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(3), 329–340. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1800-0>
- Cederberg, H., Stančáková, A., Yaluri, N., Modi, S., Kuusisto, J., & Laakso, M. (2015). Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*, 58(5), 1109–1117. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3528-5>
- Chen, C. W., Chen, T. C., Huang, K. Y., Chou, P., Chen, P. F., & Lee, C. C. (2013). Differential Impact of Statin on New-Onset Diabetes in Different Age Groups: A Population-Based Case-Control Study in Women from an Asian Country. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071817>

- Gusti Ayu Inten Heny Pratiwi, I., Erna Bagiari, K., & Gede Bagus Gita Pranata Putra, I. (2021). Hubungan antara terapi statin dengan kadar gula darah puasa dan profil lipid pada pasien coronary artery disease di RSUD Sanjiwani. *Intisari Sains Medis / Intisari Sains Medis*, 12(1), 55–59. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.953>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Infodatin 2020 Diabetes Melitus*. <https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin%202020%20Diabetes%20Melitus.pdf>
- Kim, D. W., Kim, D. H., Park, J. H., Choi, M., Kim, S., Kim, H., Seul, D. eun, Park, S. G., Jung, J. H., Han, K., & Park, Y. G. (2019). Association between statin treatment and new-onset diabetes mellitus: a population based case-control study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0427-9>
- Kim, Y. S., Han, Y. E., Choi, E. A., You, N. Y., Lee, J. woo, You, H. S., Kim, Y., Kim, J., & Kang, H. T. (2020). Statin use increased new-onset diabetes in hypercholesterolemic individuals: Data from the Korean National Health Insurance Service-National Health Screening Cohort database (NHIS-HEALS). *Primary Care Diabetes*, 14(3), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.08.005>
- Ko, M. J., Ae, ;, Jo, J., Yun, ;, Kim, J., Shin, M. ;, Kang, H., Cho, S., Jo, S.-H., Park, ; Cheol-Young, Yun, S.-C., Woo, ;, Lee, J., & Park, ; Duk-Woo. (2019). *Time-and Dose-Dependent Association of Statin Use With Risk of Clinically Relevant New-Onset Diabetes Mellitus in Primary Prevention: A Nationwide Observational Cohort Study*. <https://doi.org/10.1161/JAHA>
- Lavie, G., Hoshen, M., Leibowitz, M., Benis, A., Akiv, A., Balicer, R., & Reges, O. (2021). Statin Therapy for Primary Prevention in the Elderly and Its Association with New-Onset Diabetes, Cardiovascular Events, and All-Cause Mortality. *American Journal of Medicine*, 134(5), 643–652. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.09.058>
- May Liew, S., Yein Lee, P., Sherina Hanafi, N., Jenn Ng, C., Siew Lee Wong, S., Chin Chia, Y., Siew Mei Lai, P., Farhana Mohd Zaidi, N., & Ming Khoo, E. (2014). *Statins use is associated with poorer glycaemic control in a cohort of hypertensive patients with diabetes and without diabetes*. <http://www.dmsjournal.com/content/6/1/53>
- Mcbride, W., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith, S. C., Watson, K., Robert, P. W. F., Eckel, H., Goldberg, A. C., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-Jones, D. M., Neil, P., Stone, J., Robinson, J., Lichtenstein, A. H., Noel, C., Merz, B., & Blum, C. B. (2014). *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults*. 2. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a/DC1>
- National Institutes of Health. (2001). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Cholesterol Education Program*.
- Ooba, N., Tanaka, S., Yasukawa, Y., Yoshino, N., Hayashi, H., Hidaka, S., Seki, T., & Fukuoka, N. (2016). Effect of high-potency statins on HbA1c in patients with or without diabetes mellitus. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40780-016-0040-0>
- Paseban, M., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Mechanisms of statin-induced new-onset diabetes. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 234, Issue 8, pp. 12551–12561). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.28123>
- PERKENI. (2019). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes*. <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/06/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF.pdf>

- Ramkumar, S., Raghunath, A., & Raghunath, S. (2016). Statin therapy: Review of safety and potential side effects. In *Acta Cardiologica Sinica* (Vol. 32, Issue 6, pp. 631–639). Republic of China Society of Cardiology. <https://doi.org/10.6515/ACS20160611A>
- Rha, S. W., Choi, B. G., Seo, H. S., Park, S. H., Park, J. Y., Chen, K. Y., Park, Y., Choi, S. Y., Shim, M. S., Kim, J. B., Park, T., Park, J., Lee, J. J., Park, E. J., Park, S. H., Choi, J. Y., Lee, S., Na, J. O., Choi, C. U., ... Oh, D. J. (2016). Impact of Statin Use on Development of New-Onset Diabetes Mellitus in Asian Population. *American Journal of Cardiology*, 117(3), 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.009>
- Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., Deaton, C., Escaned, J., Hammes, H. P., Huikuri, H., Marre, M., Marx, N., Mellbin, L., Ostergren, J., Patrono, C., Seferovic, P., Uva, M. S., Taskinen, M. R., Tendera, M., ... Xuereb, R. G. (2013). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 34(39), 3035–3087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh108>
- Saeedi, P. (2019). *WITHDRAWN: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition*. <https://doi.org/doi:10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Sasaki, J., Iwashita, M., & Kono, S. (2006). Statins: Beneficial or Adverse for Glucose Metabolism. In *J Atheroscler Thromb* (Vol. 13). <https://doi.org/doi:10.5551/jat.13.123>
- Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M., Welsh, P., Buckley, B. M., De Craen, A. J. M., Rao, S., Seshasai, K., McMurray, J. J., Freeman, J., Jukema, W., Macfarlane, P. W., Packard, C. J., Stott, D. J., Westendorp, R. G., Shepherd, J., Davis, B. R., Pressel, S. L., Marchioli, R., ... Ford, I. (2010). Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*, 375, 735–742. <https://doi.org/10.1016/S0140>
- Suryanti, W. P. (2018). *PENGARUH PENGGUNAAN OBAT GOLONGAN STATIN JANGKA PANJANG TERHADAP KEJADIAN BARU DIABETES MELITUS TIPE 2 PADA PASIEN DISLIPIDEMIA DAN STROKE (Penelitian Dilakukan di Poliklinik Rawat Jalan RSI UNISMA Kota Malang) TUGAS AKHIR*. <http://repository.ub.ac.id/id/eprint/167507>
- Tangelloju, S., Little, B. B., Esterhay, R. J., Brock, G., & LaJoie, S. (2020). Statins are associated with new onset type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Medicare patients ≥ 65 years. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(6). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3310>
- Yoon, D., Sheen, S. S., Lee, S., Choi, Y. J., Park, R. W., & Lim, H. S. (2016). Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (United States)*, 95(46). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005429>