

HUBUNGAN HbA1c DENGAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR PADA DMT2 DI RS HERMINA KEMAYORAN 2022

Faradilla ardini¹, Samuel halim^{2*}

Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara Jakarta^{1,2}

*Corresponding Author : samuelhalim2000@yahoo.com

ABSTRAK

Peningkatan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal menjadi salah satu karakteristik contoh diabetes melitus (DM). Diabetes yang paling umum terjadi yaitu Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) dan biasanya menjadi berisiko dan menjadi komplikasi. Salah satu skrining yang dapat dilakukan untuk diabetes adalah kadar HbA1c. kadar HbA1c yang tinggi berhubungan erat dengan kejadian komplikasi Makrovaskular. Komplikasi makrovaskular pada DMT2 meliputi penyakit jantung koroner, kardiomiopati, penyakit serebrovaskular, dan penyakit arteri perifer. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian pada pasien diabetes. Banyak studi klinis menunjukkan hubungan antara DMT2 dan penyakit pembuluh darah, namun hampir selalu ada faktor risiko lain. Faktor risiko yang dapat terjadi pada diabetes seperti hipertensi, obesitas, dan dislipidemia. Penelitian ini dilakukan di RS Hermina kemayoran Jakarta pusat dengan jumlah sampel 126 subjek. Hasil uji chi square sample yang dipilih memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Diambil dari data rekam medik pada pasien dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 Penelitian akan dilaksanakan pada 01 Januari – 30 Maret 2023. Hasil uji penelitian antara kadar Hemoglonin terglifikasi (HbA1c) dengan kejadian makrovaskular didapatkan dengan nilai p value = 0,855 dengan kesimpulan yang tidak terdapat adanya hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada diabetes melitus tipe 2. Penulis berharap bagi Penderita DMT2 menjalani pengobatan dengan baik dan melakukan kontrol glukosa darah yang telah ditetapkan oleh tenaga kesehatan.

Kata kunci : diabetes melitus, HbA1c, komplikasi makrovaskular

ABSTRACT

Elevated blood glucose levels that exceed normal limits are one of the characteristics of diabetes mellitus (DM). The most common diabetes is Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and usually becomes risky and becomes complications. One of the screening that can be done for diabetes is HbA1c levels. high HbA1c levels are closely related to the incidence of macrovascular complications. Macrovascular complications in T2DM include coronary heart disease, cardiomyopathy, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease. Cardiovascular disease is the leading cause of death in diabetic patients. Many clinical studies show an association between T2DM and vascular disease, but there are almost always other risk factors. Risk factors that can occur in diabetes such as hypertension, obesity, and dyslipidemia. This study was conducted at Hermina Hospital Kemayoran, Central Jakarta with a total sample of 126 subjects. The results of the chi square test selected samples meet the inclusion and exclusion criteria. Taken from medical record data on patients with a history of type 2 diabetes mellitus The study will be conducted on 01 January - 30 March 2023. The results of the research test between glycated haemoglobin (HbA1c) levels and macrovascular events were obtained with a p value = 0.855 with the conclusion that there was no significant relationship between HbA1c levels and the incidence of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. The author hopes that people with T2DM undergo treatment properly and carry out blood glucose control that has been determined by health workers.

Keywords : diabetes mellitus, HbA1c, macrovascular complications

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang dapat ditandai dengan kenaikan kadar glukosa darah (Hiperglikemia). Adanya peningkatan kadar glukosa darah yang

dari waktu ke waktu dapat mengakibatkan kerusakan pada pembuluh darah, jantung, ginjal, mata, saraf. Penyebab peningkatan kadar glukosa darah menjadi landasan pengelompokan jenis Diabetes melitus. International Diabetes Federation (IDF) 2021, Mengatakan bahwa terjadinya peningkatan dari tahun 2019-2030 Dari 10,7 -13,7 dan Menemukan 537 juta orang dewasa dalam rentang usia (20 - 79 tahun) menderita DM. Tiongkok negara dengan jumlah terbesar didunia yang menderita diabetes. Didapatkan jumlah penduduk Tiongkok yang menderita diabetes sekitar 140,87 juta penduduk, dan India berada di urutan ke-2 memiliki 74,19 juta penduduk, Pakistan berada di urutan ke-3 memiliki 32,96 juta penduduk, Amerika Serikat berada di urutan ke-4 dengan jumlah 32,22 juta penduduk, dan Indonesia berada di urutan ke-5 dengan total penduduk sebesar 179,72 juta dengan Prevalensi DM sebesar 10,6%. Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan Diabetes yang paling umum terjadi karena penggunaan Insulin yang tidak efektif dalam tubuh.

Salah satu skrining yang dapat dilakukan pada pasien diabetes melitus adalah HbA1c. Presentase HbA1c yang tinggi biasanya dimiliki oleh penderita diabetes dibandingkan dengan penderita non-diabetes. Pemeriksaan HbA1c adalah pemeriksaan yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah yang bersifat kronis dan berkorelasi positif dengan risiko terjadinya komplikasi diabetes. Diabetes dapat terdiagnosis jika kadar HbA1c > 6,4%.

Pasien dengan DMT-2 yang tidak di tangani dengan baik kemungkinan terbesarnya akan mengalami komplikasi seperti gangguan pembuluh darah baik Makrovaskular maupun Mikrovaskular. Gangguan ini dapat terjadi pada pasien penderita Diabetes melitus Tipe 2 baik yang telah terpapar lama maupun baru terdiagnosis. Komplikasi Makrovaskular umumnya seperti pada organ jantung, ginjal dan mata. Yang dapat disebabkan oleh pembentukan plak pada Arteri koroner, Karotis, Ginjal, Ekstremitas bawah, dan Arteri besar dan sedang lainnya, yang membuat lumen menyempit atau bahkan tersumbat. Berhubungan dengan kejadian HbA1c dengan kejadian komplikasi kronik makrovaskular pada Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2), Maka peneliti ini tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Hubungan HbA1c dengan kejadian komplikasi kronik makrovaskular diabetikum pada Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan HbA1c dengan Kejadian Komplikasi Makrovaskular Pada diabetes melitus tipe 2.

METODE

Jenis penelitian ini adalah menggunakan desain penelitian analitik observasional dan dilaksanakan dengan desain *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan pada pasien dengan Riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 yang tercatat dalam Rekam Medik di RS Hermina Kemayoran Jakarta Pusat Tahun 2022 yang telah ditentukan sampel sebanyak 126 subjek. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan uji chi square atau χ^2 dan besarnya resiko kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) terhadap kejadian komplikasi makrovaskular. Data ini diambil melalui rekam medik yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien yang di diagnosis dengan diabetes melitus tipe 2, pasien dengan usia lebih dari 18 tahun, pasien yang melakukan pemeriksaan laboratorium kadar HbA1c dan pasien yang berobat di Rs Hermina Kemayoran Jakarta Pusat. Kriteria eksklusi pasien yang menderita anemia dan yang sedang hamil. Variable bebas penelitian ini adalah HbA1c dan variable terikat yaitu komplikasi makrovaskular. Data ini diambil pada bulan Januari sampai Maret 2023 Analisis data dilakukan dengan system komputerisasi menggunakan software yaitu statistical package for the social sciences (SPSS) versi 26.0. Analisis data untuk melihat sebaran usia, jenis kelamin, obesitas, lama menderita DM, jenis pengobatan DM, Pemeriksaan DM. penelitian ini sudah mendapatkan izin etik oleh Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, serta sudah disetujui oleh pihak Rumah Sakit Hermina Kemayoran Jakarta Pusat untuk dilakukan penelitian.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan di RS Hermina Kemayoran Jakarta Pusat. Data ini diambil dari rekam medik dengan menggunakan Teknik “Non Random Sampling” dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sample yang di dapat dari hasil rumus yang dipakai adalah 126 subjek.

Tabel 1. Karakter Subjek Penelitian

Variable	Jumlah (n=126)	Persen (%)	Mean ± SD	Median (Min-Max)
Jenis Kelamin				
Laki-laki	51	40,5 %		
Perempuan	75	59,5 %		
Usia				
18-25	0	0 %	59,41 ± 9,785	60 (33-80)
26-44	12	9,5 %		
45-60	52	41,3 %		
>60	62	49,2 %		

Mayoritas Subjek pada penelitian ini adalah Perempuan dengan jumlah 75 subjek (59,5%) dibanding laki-laki yaitu 51 subjek (40,5%). Usia subjek pada penelitian ini rentang usia >60 tahun dengan 64 subjek (50,8%).

Tabel 2. Pemeriksaan Subjek Penelitian

Variable	Jumlah (n=126)	Persen (%)	Mean ± SD	Median (Min-Max)
Hipertensi				
Ya	99	78,6 %		
Tidak	27	21,4 %		
GDS (mg/dL)				
< 200 mg/dL	83	65,9 %	182,68 ± 74,713	167 (60-459)
≥ 200 mg/dL	43	34,1 %		
GDP (mg/dL)				
≤ 99 mg/dL	23	18,3 %	148,81 ± 58,518	138 (64-373)
100 - 125 mg/dL	30	23,8 %		
≥ 126 mg/dL	73	57,9 %		
GD2PP (mg/dL)				
≤ 140 mg/dL	16	12,7 %	214,57 ± 74,561	200 (85-489)
> 140 mg/dL	110	87,3 %		
HbA1c (%)				
< 7%	20	15,9 %	9,18 ± 2,5	84 (5,4 – 150)
≥ 7%	106	84,1 %		

Pada hasil pemeriksaan di dapatkan 83 subjek yang memiliki glukosa darah sewaktu (GDS) < 200 mg/dL dan yang memiliki glukosa darah sewaktu (GDS) > 200 mg/dL sebanyak 43 subjek. Pada data kedua didapatkan 23 subjek yang memiliki gula darah puasa (GDP) ≤ 99 mg/dL, 30 subjek yang memiliki gula darah puasa (GDP) 100 – 125 mg/dL, dan 73 yang memiliki gula darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL. Pada data ke tiga didapatkan 16 subjek yang memiliki glukosa darah 2 jam post prandial (GD2PP) ≤ 140 mg/dL dan 110 yang memiliki glukosa darah 2 jam post prandial (GD2PP) >140 mg/dL. Data ke empat didapatkan dari hasil penelitian HbA1C < 7% 20 subjek dan 106 subjek dengan HbA1C ≥ 7%.

Didapatkan subjek yang diberikan terapi Metformin sebanyak 107 subjek (84,9 %), sulfonilurea 70 subjek (55,6 %), Penghambat Alfa-Glukosidase 34 subjek (27 %), Penghambat DPP-4 didapatkan satu subjek (0,8 %), Penghambat SGLT-2 dengan lima subjek (4,0 %),

Insulin dengan 49 subjek (38,9 %), Agonis GLP-1/Incretin Mimetic dua subjek (1,6 %), Terapi kombinasi 49 dengan subjek (38,9 %), dan GLP-1 dengan satu subjek (0,8 %).

Tabel 3. Terapi yang Diberikan pada Subjek Penelitian

Variable	Jumlah (n=126)	Persen (%)
Obat Antihiperqlikemia Oral		
Metformin	107	84,9 %
Thiazolidinedione	11	8,7 %
Sulfonilurea	70	55,6 %
Glinid	0	0,0 %
Penghambat Alfa-Glukosidase	34	27 %
Penghambat DPP-4	1	0,8 %
Penghambat SGLT-2	5	4,0 %
Obat Antihiperqlikemia Suntik		
Insulin	49	38,9 %
Agonis GLP-1/Incretin Mimetic	2	1,6 %
Terapi Kombinasi	48	38,1 %
Kombinasi Insulin Basal dengan Agonis		
GLP-1	1	0,8 %

Tabel 4. Hubungan antara HbA1c dengan Komplikasi Makrovaskular

		Komplikasi Makrovaskular		Total	p-Value
		Ya n (%)	Tidak n (%)		
Kadar HbA1C	≥ 7 %	72	34	106	0,855
	< 7 %	14	6	20	
Total		86	40	126	

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan statistik yang bermakna antara Kadar HbA1C dengan komplikasi makrovaskular di dapatkan hasil sig *P-value* 0,855 > 0,05

PEMBAHASAN

Karakter Subjek Penelitian

Pada Table 1 menunjukkan bahwa prevalensi DMT2 lebih banyak pada perempuan yaitu dengan 75 subjek (59,5 %). Hal ini sejalan dengan penelitian Anisa A. Husain, dkk yang menjelaskan bahwa prevalensi pasien dengan diabetes melitus lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki laki, karena gaya hidup tidak sehat, serta pada perempuan lebih banyak tidak bekerja (kurang aktivitas) dibanding pada laki laki.

Dan menunjukkan bahwa prevalensi DMT2 lebih banyak pada usia >60 Tahun yaitu sebanyak 62 Subjek (49,2 %). Hal ini sejalan dengan penelitian Fibra Milita, dkk yang menjelaskan bahwa prevalensi pada diabetes melitus lebih banyak terjadi pada pasien usia >60 Tahun. Kebanyakan orang yang berusia di atas 60 tahun menderita DM tipe 2 karena resistensi insulin dan lansia tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif.

Pemeriksaan Subjek Penelitian

Pada Tabel 2 didapatkan sebagian besar yang mengalami hipertensi sebanyak 99 subjek (78,6 %) dan hasil ini sejalan dengan penelitian Crysti Mei Manik bahwa Prevalensi Hipertensi

lebih tinggi pada orang yang terkena diabetes hal disebabkan karena diabetes dan hipertensi memiliki jalur yang sama dan keduanya merupakan akibat akhir dari sindrom metabolik.

Didapatkan hasil pemeriksaan GDS >200 mg/dL sejalan dengan penelitian dari Oktavinta Warits Putri Pratama dkk dimana pada penelitiannya gula darah sewaktu (GDS) sekitar 5% termasuk dalam kategori DM 84 % kategori belum pasti DM dan 11% kategori Tidak DM.¹¹ GDP \geq 126 mg/dL hal ini sejalan dengan penelitian dari Kenny Jose Christopher dkk dan GD2PP > 140 mg/dL sejalan dengan Nurinda Iffatus Sai'idah, adanya peningkatan kadar gula darah (hiperglikemi). Pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 biasa di tandai oleh Hiperglikemi akibat dari penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin.¹² Resistensi insulin mengganggu pemakaian glukosa sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa hepatic, yang dapat menimbulkan hiperglikemia.

Pada Sebagian besar subjek kadar HbA1c \geq 7% yang tertera pada tabel 2 sejalan dengan penelitian dari Yuliza birman dkk. dimana Uji Glukosa Darah dapat digunakan sebagai alat uji diagnostik dalam mengetahui kadar glukosa darah saja, sedangkan untuk menetapkan seseorang menderita diabetes atau tidak dapat melalui kadar HbA1c.

Terapi yang Diberikan pada Subjek Penelitian

Didapatkan terapi DM yang paling banyak diberikan adalah Metformin 107 subjek (84,9%) di mana hal ini sejalan dengan penelitian dari Endang Laestari dkk. Metformin adalah obat Oral yang digunakan untuk menurunkan konsentrasi glukosa darah pada pasien dengan diabetes melitus non Insulin dependent. Metformin meningkatkan sensitivitas insulin dan dengan demikian menurunkan Resistensi insulin yang umum terjadi pada diabetes melitus non Insulin dependent. Kemanjuran pengendalian glikemik yang dicapai dengan metformin serupa dengan Sulfonilurea meskipun cara kerjanya berbeda. Metformin digunakan sebagai terapi awal atau sebagai obat tambahan bila terapi Sulfonilurea tidak memadai.

Hubungan HbA1c dengan Komplikasi Makrovaskular

Pada penelitian ini tidak terdapat adanya hubungan yang bermakna antara hubungan HbA1c dengan Kejadian Komplikasi Makrovaskular ($P < 0,05$)

Hal ini sejalan dengan penelitian dari Maarten P. Rozing dkk dimana pada penelitiannya tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan insiden komplikasi makrovaskular. Hal ini berbeda dengan penelitian dari I Gede Ari Purnama Putra dkk dimana pada Penelitiannya bahwa terdapat Adanya Hubungan antara derajat Glikosilasi Hemoglobin (HbA1c) dengan kejadian komplikasi makrovaskuler pada pasien DM tipe 2 terbukti. Dimana pada disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara HbA1c dengan Kejadian Komplikasi Makrovaskular.

Hemoglobin Terглиkasi atau HbA1c berkaitan dengan kejadian komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dan dapat membuat kerusakan di organ ataupun jaringan pada Sebagian orang yang terkena. Hal ini dapat disebabkan karena berbagai faktor resiko utama. Beberapa bukti klinis menunjukkan bahwa komplikasi dari diabetes ini dapat dihindari dengan kontrol kadar glikemik yang baik. Pasien diabetes melitus pada umumnya sekitar 2-3 kali berpotensi menderita penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan yang tidak menderita penyakit diabetes melitus. Tinggi kadar glukosa darah dapat menyebabkan lebih aktifnya sistem pembekuan darah sehingga menyebabkan resiko pembekuan darah.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dengan jumlah 126 subjek dapat disimpulkan tidak terdapat adanya Hubungan antara Kadar Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c) dengan Kejadian Komplikasi Makrovaskular pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RS Hermina Kemayoran Jakarta Pusat

pada Tahun 2022. Meskipun pada penelitian ini tidak terdapat adanya hubungan yang signifikan data menunjukkan bahwa subjek dengan HbA1c > 7 memiliki resiko terkena komplikasi makrovaskular lebih tinggi dari pada subjek dengan HbA1c < 7. Meskipun secara data subjek dengan HbA1c < 7 juga memiliki kejadian yang cukup banyak.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua dan keluarga yang telah membantu saya baik dalam dukungan material maupun secara dukungan emosional. Terimakasih Kepada Dosen Pembimbing Skripsi, yang telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran yang telah diluangkan untuk membantu saya dalam melakukan penelitian ini. Serta Pihak Rumah Sakit Hermina Kemayoran, Jakarta Pusat yang telah bersedia mengizinkan saya untuk mengambil data pada penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, R., Nadatein, I., & Astuti, P. (2020). Relationship of Hba1c with Fasting Blood Glucose on Diagnostic Values and Lifestyle in Type Ii Diabetes Mellitus Patients. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, 3(1), 5-11.
- Bailey, C. J., & Turner, R. C. (1996). Metformin. *New England Journal of Medicine*, 334(9), 574-579.
- Betteng, R. (2014). Analisis faktor resiko penyebab terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 pada wanita usia produktif Dipuskesmas Wawonasa. *eBiomedik*, 2(2).
- Birman, Y., Harahap, I. N., & Triansyah, I. (2023). HUBUNGAN KADAR GULA DARAH DENGAN KADAR HbA1c PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II DI RUMAH SAKIT ISLAM SITI RAHMAH PADANG TAHUN 2021. *Nusantara Hasana Journal*, 3(1), 9-17.
- Chentli, F., Azzoug, S., & Mahgoun, S. (2015). Diabetes mellitus in elderly. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(6), 744.
- Fatimah, R. N. (2015). Diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Majority*, 4(5)
- Husain, A. A., Rombot, D. V., & Porajow, Z. C. J. G. P. (2022). Prevalensi diabetes melitus tipe 2 pada masa pandemi COVID-19 di praktik dokter keluarga Kota Manado.
- Laelasari, E., Sauriasari, R., & Banun, A. (2017). Cost-Effectiveness Analysis of Insulin, Sulfonylurea, and Sulfonylurea--Metformin In Type 2 Diabetes Mellitus. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(5), 50-3.
- Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *The Journal of endocrinology*. 2010 Jan;204(1):1.
- Manik, C. M., & Ronoatmodjo, S. (2019). Hubungan Diabetes Melitus Dengan Hipertensi Pada Populasi Obes Di Indonesia (Analisis Data IFLS-5 Tahun 2014)(Relationship Between Diabetes Mellitus And Hypertension In Obesity Populations In Indonesia (Data Analysis Of IFLS-5 In 2014)). *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 3(1).
- Milita, F., Handayani, S., & Setiaji, B. (2021). Kejadian diabetes mellitus tipe II pada lanjut usia di Indonesia (analisis risikesdas 2018). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 17(1), 9-20.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia. PB-Perkeni; 2021.

- Pratama, O. W. P., Wuryanto, M. A., & Ginandjar, P. (2018). Gambaran Kadar Gula Darah Sewaktu Pada Penduduk Risiko Tinggi Diabetes Mellitus Tipe 2 Desa Ketawangrejo Kecamatan Grabag Kabupaten Purworejo. *Global Health Science*, 3(4), 287-293.
- Putra, I. G. A. P., Budhitresna, A. A. G., & Astini, S. (2023). Hubungan Kadar Hb-A1c (Glikosilasi Hemoglobin) dengan Komplikasi Makrovaskular pada Penderita Diabetes Melitus tipe 2 di RSUD Sanjiwani Gianyar. *AMJ (Aesculapius Medical Journal)*, 3(1), 37-42.
- Retnakaran, R., Cull, C. A., Thorne, K. I., Adler, A. I., Holman, R. R., & UKPDS Study Group. (2006). Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *diabetes*, 55(6), 1832-1839.
- Rozing, M. P., Møller, A., Aabenhus, R., Siersma, V., Rasmussen, K., & Køster-Rasmussen, R. (2019). Changes in HbA1c during the first six years after the diagnosis of Type 2 diabetes mellitus predict long-term microvascular outcomes. *PLoS One*, 14(11), e0225230.
- Tjandra, K. J. C., Martin, A., Lestari, M., & Debora, E. (2023). HUBUNGAN ANTARA GULA DARAH PUASA (GDP) DENGAN KEJADIAN PERIFERAL ARTERIAL DISEASE PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUP PROF DR. RD KANDOU MANADO. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 4(3), 2342-2346.
- World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus* (No. WHO/NCD/NCS/99.2). World health organization.