

Aspek Molekuler Hubungan Asupan Zinc dan Selenium dengan Hemoglobin Glikosilasi pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Relationship of Molecular Aspects between Zinc and Selenium Intake and Glycosylated Hemoglobin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Indranila Kustarini Samsuria^{1*}, Judiono², dan Yuliati Widiastuti³

¹Departemen Patologi Klinik, FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang

²Jurusan Gizi Politeknik Kesehatan Bandung

³Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Immanuel Bandung

Email : nila_fkundip@yahoo.com *Penulis korespondensi

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemic. HbA1c is the most specified of the parameter to determine for glycemic control. Zinc and Selenium are metalloenzim factors, playing a role in the mechanism and regulation of insulin synthesis. This study aims to explore the relationship between zinc and selenium with HbA1C in patients with type 2 diabetes mellitus. Cross sectional study was carried out on patients by type 2 diabetes mellitus. Samples were 108 people and conducted at several hospitals in Bandung from 2011 to 2013. Samples were selected by purposive sampling. Zinc and Selenium were measured by Semi quantitative Food Frequency (SQFF). HbA1c was determined by affinity chromatography method. Data were analyzed by Fisher's Exact test and Spearman correlation ($p < 0.05$). This research was approved by Ethical Clearance. The study showed that there was a significant relationship between Zinc, Selenium and HbA1c significantly ($p < 0.001$). There was a relationship between Zinc and Selenium with HbA1c. Zinc and Selenium must be taken by patients with type 2 diabetes mellitus. Advanced research determining on serum Zn and Se is really a challenge in the future.

Keywords: Intake Zinc, intake Selenium, levels of HbA1c

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai hiperglikemik kronis. HbA1c merupakan hasil pemeriksaan untuk melihat kontrol glikemik. Zinc dan Selenium merupakan faktor metalloenzim, berperan dalam mekanisme regulasi dan sintesis insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara Zinc dan Selenium dengan HbA1C pada pasien DMT2. Desain *cross sectional* terhadap pasien DMT2. Sampel berjumlah 108 orang pasien di beberapa Rumah sakit di Bandung dari tahun 2011 s/d 2013. Sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Zinc dan Selenium dikumpulkan dengan *Semi Quantitative Food Frequency (SQFF)*. HbA1c diukur dengan metode afinitas kromatografi. Data dianalisis dengan *Fisher Exact* dan uji korelasi *Spearman* ($p < 0,05$). Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik. Penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan bermakna antara Zinc, Selenium dan HbA1c ($p < 0,001$). Ada hubungan antara Zinc dan Selenium dengan HbA1c, sehingga penatalaksanaan diit dengan asupan Zinc dan Selenium sangat diperlukan dalam regulasi pasien DMT2.

Kata kunci: Asupan Zinc, asupan Selenium, kadar HbA1c

Diterima: 06 Agustus 2015, disetujui: 16 Agustus 2015

Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) termasuk penyakit degeneratif yang bersifat kronis dengan prevalensi yang terus mengalami peningkatan

dari 366 juta penderita pada 2011 menjadi 522 juta pada 2030 (Olokoba dkk., 2012). Diabetes Mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis akibat defek pada sekresi insulin, kerja

insulin atau keduanya (ADA, 2012). Penelitian oleh Shaw dkk., (2010) menunjukkan prevalensi diabetes di seluruh dunia pada populasi dewasa usia 20–70 tahun adalah 6,4% pada tahun 2010, diderita oleh 287 juta orang dewasa dan diperkirakan akan meningkat hingga 7,7% dan diderita oleh 439 juta orang dewasa pada tahun 2030. Prevalensi DM di Indonesia diperkirakan akan meningkat dari 5,1% di tahun 2000 menjadi 6,3% di Tahun 2010 (Mihardja dkk., 2009). Patogenesis DMT2 didasari atas gangguan sekresi insulin dan gangguan kerja insulin akibat ketidakpekaan (resistensi) insulin oleh stress oksidasi, penggunaan unsur mineral menyebabkan pencegahan stress oksidatif akan memberikan hasil optimal (Bleys dkk., 2007).

Salah satu pemeriksaan laboratorium untuk mengontrol gula darah adalah Hemoglobin glikosilasi atau HbA1c (Florkowaki, 2013). Persisten hiperglikemi menyebabkan glikosilasi dari protein hemoglobin. Hemoglobin glikosilasi diestimasi dengan persentase glikasi hemoglobin (HbA1c) yang digunakan secara klinik sejak 30 tahun yang lalu untuk menilai derajat kronik hiperglikemi pada penderita DM (Pujar dkk., 2014). Nilainya menunjukkan berat ringannya level gula rerata pada periode 3 bulan; bermanfaat mengetahui karakteristik disglukemia pada populasi studi karena sederhana dibanding oral glukosa toleransi test (OGTT). Pada diabetes peningkatan HbA1c 1 persen berhubungan dengan 20–30% peningkatan mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskuler (Pujar dkk., 2014; Naomi dkk., 2008).

Pengendalian DM sangat diperlukan dengan cara mengusahakan kadar gula darah yang mendekati normal. Salah satu pilar utama dalam pengelolaan DM adalah terapi gizi medis. Terapi gizi medis atau lebih dikenal dengan diet atau pengaturan makanan bagi penyandang DM merupakan faktor yang sangat penting dalam mengendalikan gula darah (Evert dkk., 2013).

Trace mineral sangat penting diperhatikan bagi tubuh, khusus pada penderita DMT2. Mineral Zinc dan Selenium termasuk jenis *trace* mineral, dalam tubuh terdapat dalam jumlah sedikit, tetapi mempunyai peranan sangat vital (Ahmed dkk., 2014). Mineral ini termasuk dalam kelompok mineral metaloenzim yang bekerjanya sebagai antioksidan yang dapat mencegah

terjadinya radikal bebas, meningkatkan sensitifitas reseptor insulin, sehingga berpotensi mencegah penyakit degeneratif (Ozenc dkk., 2015).

Zinc misalnya merupakan unsur esensial untuk sintesis, penyimpanan, dan sekresi insulin. Zinc adalah komponen dari beberapa enzim (metaloenzim, a.l: superoksid dismutase, carbonic anhidrase). Zinc memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan fungsi beberapa jaringan dan memiliki peran penting dalam modulasi sistem imun (Akhuekhan dkk., 2013). Kemampuan tubuh untuk mensintesis dan mengeluarkan insulin dipengaruhi oleh zinc dalam tubuh, karena zinc terlibat dalam mekanisme regulasi dan sintesis reseptor insulin (Wierensperger dkk., 2010).

Selenium berfungsi sebagai protein yang dikenal sebagai seleno protein. Melalui seleno protein ini, Se memainkan peran sebagai mekanisme defensif untuk stres oksidatif, untuk pengaturan aktivitas hormon tiroid, dan untuk status redoks vitamin C dan molekul lainnya (Bleys dkk., 2013). Namun, diketahui bahwa “jendela terapeutik” Se terbatas, dan efeknya terhadap kesehatan yang merugikan dapat terjadi karena asupan Se yang berlebih (supranutritional) atau bawah tingkat yang diperlukan untuk keracunan (Praveena dkk., 2013). Selenium berperan sebagai antioksidan dan berkontribusi dalam mengatur integritas membran sel dan menurunkan risiko kerusakan oksidatif (Jayawardena dkk., 2012). Diet Se tinggi dapat merangsang pelepasan glukagon, mempromosikan hiperglikemia, atau dapat menyebabkan berlebihnya *glutathion peroksidase-1* dan seleno protein antioksidan lainnya yang mengakibatkan resistensi insulin dan obesitas (Yerlikaya dkk., 2013).

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara asupan Zinc dan Selenium dengan kadar HbA1c pada pasien DMT2 dalam komunitas persatuan diabetes (Persadia).

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan studi belah lintang (*cross sectional*), yang dilaksanakan pada bulan Januari 2011 sampai

Desember 2013. Penelitian dilaksanakan di beberapa Rumah Sakit di Bandung. Penelitian menggunakan semua pasien DMT2 yang melakukan rawat jalan di poliklinik endokrin di Rumah Sakit di Bandung dan tergabung Anggota Persatuan Diabetes (Persadia). Sampel penelitian berjumlah 108 orang. Sampel diperoleh dengan cara *purposive sampling* dengan kriteria sebagai berikut: Pasien DMT2 yang memiliki riwayat hasil HbA1c, Usia < 65 tahun, tidak mempunyai penyakit kelainan darah, sudah pernah mendapatkan edukasi gizi, tidak memiliki penyakit komplikasi, tidak hamil dan bersedia menjadi subyek penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Instrumen penelitian adalah kuesioner kebiasaan makan menggunakan *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) yang dianalisis dengan *nutrisurvey*. Data asupan *trace mineral* Zn dan Se dikumpulkan menggunakan *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) (Pestitchek dkk., 2013) Data HbA1c diukur dengan metode afinitas kromatografi (Florkowaki, 2013). Pengolahan dan analisis data menggunakan *software* komputer dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ dan tingkat kepercayaan 95% (Jayawardena dkk., 2012). Data dianalisis dalam format *univariat* dan *bivariat*. Hubungan antarvariabel bebas dan variabel terikat dianalisis menggunakan analisis statistik non parametrik *Fisher Exact*, korelasi *Spearman* ($p < 0,05$). Penelitian ini telah mendapat *ethical clearance*.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Sampel

Berdasarkan hasil penelitian karakteristik sampel meliputi umur, latarbelakang pendidikan, pekerjaan, dan lain-lain pada penelitian ini tersajikan pada Tabel 1.

Asupan Zinc, asupan Selenium dan kadar HbA1c sampel

Asupan Zinc menunjukkan pada rerata sebesar $8,3 \pm 2,62$ μg dengan nilai asupan minimum sebesar 5,2 dan maksimum 18 μg . Tingkat kecukupan gizi anjuran (KGA) kurang dari 80% sebesar 56 (61,5%). Asupan selenium menunjukkan pada posisi rerata sebesar

$74,62 \pm 15,46$ μg dengan nilai asupan minimum sebesar 41 dan maksimum 104 μg dapat dilihat pada Tabel 2. Data ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berada dalam asupan Zinc yang belum memenuhi anjuran gizi yang ideal yang dipersyaratkan oleh KGA.

Kajian terhadap kadar HbA1c menunjukkan rerata sebesar $8,4 \pm 2,17$ persen dengan capaian nilai minimum sebesar 5,7 dan maksimum 15,4 persen. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berada pada kadar HbA1c yang tinggi atau regulasi tidak terkendali. Akibatnya akan terjadi berbagai komplikasi melalui toksisitas seluler dan menyebabkan kerusakan *end-organ*.

Hubungan asupan zinc dan asupan selenium dengan kadar HbA1c

Berdasarkan analisis data hubungan asupan Zinc, selenium dengan kadar HbA1c diperoleh data sebagai berikut tersajikan pada Tabel 3.

Hasil analisis hubungan asupan Zinc terhadap sampel penderita DMT2 menunjukkan bahwa asupan Zinc berhubungan bermakna dengan kadar HbA1c ($r = -0,482$, $p < 0,01$). Penemuan ini memberikan indikasi perbaikan asupan Zinc yang memenuhi kecukupan gizi anjuran (KGA) dapat menurunkan kadar HbA1c pada penderita DMT2.

Asupan Selenium juga menunjukkan hubungan bermakna dengan kadar HbA1c ($r = -0,863$, $p < 0,05$). Hasil analisis ini memberikan indikasi bahwa peningkatan asupan Selenium sesuai dengan tingkat kecukupan anjuran menunjukkan adanya penurunan terhadap kadar HbA1c.

Pengaruh asupan Zinc, Selenium terhadap HbA1c

Berdasarkan analisis regresi pengaruh asupan Zinc, Selenium terhadap kadar HbA1c diperoleh data sebagai berikut : Kadar HbA1c = $13,6 - 0,44$ (asupan zinc) $- 3,03$ (asupan selenium), dengan nilai koefisien $r = 0,773$ atau 77,3% kadar HbA1c sangat ditentukan oleh asupan Zinc dan Selenium, selebihnya dipengaruhi faktor lain yaitu ketaatan berdiit, konsumsi obat, olahraga, faktor keturunan, pola kebiasaan dan makan ($p < 0,001$).

Tabel 1. Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin.

Karakteristik sampel	Kategori jenis kelamin					
	Laki-laki		Perempuan		Total	
	n	%	n	%	n	%
Umur						
<50 tahun	5	11,6	7	12,7	12	11,1
≥50 tahun	48	88,4	48	87,3	96	88,9
Tingkat pendidikan						
Dasar	8	18,6	52	80,0	60	55,5
Lanjut	35	81,4	13	20,0	48	44,5
Pekerjaan						
Bekerja	23	53,5	64	98,5	87	80,6
Tidak bekerja	20	46,5	1	1,5	21	19,4
Riwayat DM Keluarga						
Ada	25	58,1	23	35,9	48	44,4
Tidak ada	18	41,9	42	64,6	60	55,6
Lama menderita DM						
<5 tahun	19	44,2	31	47,7	50	46,3
≥5 tahun	24	55,8	34	52,3	58	53,7
Penggunaan obat						
Ya	39	90,7	59	90,8	98	90,7
Tidak	4	9,3	6	9,2	10	9,3
Olahraga						
Ya	15	34,9	11	90,8	26	24,1
Tidak	28	65,1	54	9,2	82	75,9
Status Gizi						
Normal	25	58,1	28	43,1	53	49,1
Tidak	18	41,9	37	49,2	55	50,9

Tabel 2. Distribusi asupan Zinc, asupan Selenium dan kadar HbA1c sampel.

Variabel	Nilai statistika		
	$\bar{x} \pm SD$	Min	Maks
Asupan Zinc (μg)	8,3±2,62		
Baik ($\geq 80\%$ AKG)	35(38,5%)	5,2	18
Kurang (80% AKG)	56(61,5%)		
Asupan Selenium (μg)	74,62±15,46		
Baik ($\geq 80\%$ AKG)	91(100%)	41	104
Kurang (80% AKG)	0(0%)		
Kadar HbA1c (%)	8,4±2,17		
Terkendali ($\leq 7\%$)	32(35,2%)	5,7	15,4
Tidak terkendali ($> 7\%$)	59 (64,8%)		

Tabel 3. Hubungan asupan Zinc dan asupan Selenium dengan kadar HbA1c.

Variabel	N	R	P
Asupan Zinc dengan kadar HbA1c	108	-0,482	0,001*
Asupan Selenium dengan kadar HbA1c	108	-0,863	0,001*

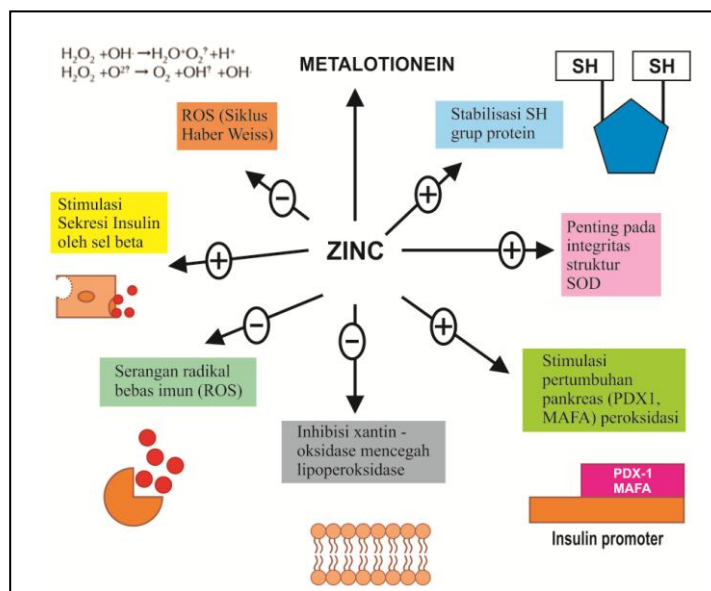
*) Korelasi Spearman $p < 0,05$

Penelitian ini telah menunjukkan adanya hubungan bermakna antara asupan Zinc dengan kadar HbA1c, walaupun hubungannya negatif lemah ($r=-0,4$). Penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan bermakna antara asupan Selenium dengan kadar HbA1c $p<0,001$. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jayawardena dkk., bahwa semakin baik nilai Zinc dalam darah, maka individu akan berada pada status regulasi DM yang lebih baik, tetapi lebih rendah bila dibandingkan dengan regulasi pada individu non DM (Jayawardena dkk., 2012). Penelitian Song dkk., (1999), penderita DMT2 yang diberikan pro-z (tepung dan seng) selama 3 bulan ternyata dapat menurunkan kadar HbA1c secara bermakna.

Zinc merupakan mikronutrien penting yang diperlukan untuk lebih dari 300 proses seluler yang *berbeda*, termasuk DNA, sintesis protein, aktivitas enzim, dan sinyal intraseluler. Homeostasis Zn seluler memerlukan kompartementalisasi Zn ke dalam organel intraseluler, yang diatur erat melalui integrasi Zn transport mekanisme (Kelleher dkk., 2011). Zinc bekerja sebagai antioksidan untuk melindungi intraseluler dari proses oksidasi yang akan menghasilkan radikal bebas juga bekerja sebagai pensintesis, penyimpan dan pensекреksi insulin (Sekler dkk., 2007). Zinc berperan protektif terhadap kerusakan sel beta pankreas, kurangnya Zinc memengaruhi sel beta pankreas dalam

menanggapi panggilan tubuh untuk memproduksi dan mengeluarkan insulin, menurunkan sekresi insulin dan meningkatkan resistensi insulin (Daradkeh dkk., 2014). Jika pankreas tidak memproduksi dan mengeluarkan insulin yang cukup kadar glukosa dalam tubuh tetap tinggi, sehingga dengan terus tingginya kadar glukosa dalam tubuh maka regulasi gula darah tidak baik (Aronoff dkk., 2004).

Peran Zinc sebagai antioksidan adalah penghambatan ROS melalui pengurangan toksisitas glukosa oleh Zinc. Zinc menstimulasi metallothionein transkripsi. Metallothionein sendiri memiliki efek antioksidan (Bosco dkk., 2010). Zinc memberikan perlindungan terhadap mediator imun serangan radikal bebas (*immune-mediated free radical attack*) dengan melindungi kelompok sulfhidril (SH) terhadap oksidasi. Juga partisipasi dalam penghambatan produksi radikal bebas (Haber Weiss siklus) dengan bersaing dengan transisi logam (Birben dkk., 2012). Zinc berkontribusi pada stabilisasi SH dengan melindungi protein dari oksidasi. Hal ini juga mengurangi langsung O_2 dan radikal OH , H_2O_2 , dan tingkat xantin oksidase, dengan demikian meningkatkan fungsi mitokondria. Penurunan radikal ini menurunkan peroksidasi lipid. Zinc juga merangsang aktivitas PDX-1 promotor insulin, dan menghambat aktivitas xanthine oksidase, sehingga mengurangi peroksidasi lipid (Bosco dkk., 2010).



Gambar 1. Peran Zn sebagai antioksidan; +: Stimulasi jalur.; -:Penghambatan jalur (modifikasi Bosco dkk., 2010).

Penelitian asupan Selenium (Se) pada pasien diabetes terdahulu menunjukkan adanya temuan yang berlawanan dengan kemungkinan hubungan antara tingkat pengendalian diabetes dan perubahan kadar mineral ini. Asupan Se dalam penelitian ini diukur dan hubungan antara asupan ini dan kontrol metabolik diabetes, sebagaimana ditentukan oleh hemoglobin glikosilasi (HbA1c). Sebuah korelasi negatif antara asupan Se dan HbA1c ditemukan (Ozenc dkk., 2015). Beberapa studi menunjukkan tingkat Selenium serum lebih rendah pada kelompok diabetes dibandingkan dengan subyek non-diabetes (Sotiropoulos dkk., 2011). Data penelitian menunjukkan bahwa Selenium memainkan peran dengan peraturan spesifik gen target sel beta dan berpotensi mendorong peningkatan secara keseluruhan disfungsi pulau Langerhans (Stranges dkk., 2007). Di sisi lain, telah menunjukkan bahwa tingkat Selenium yang tinggi dikaitkan dengan prevalensi diabetes.

Selain karena asupan Zinc dan Selenium yang sudah memenuhi kecukupan, kadar HbA1c juga dipengaruhi oleh faktor lain, diantaranya adalah penggunaan terapi farmakologis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hampir semua sampel (90%) menggunakan terapi farmakologis. Obat hipoglikemik oral dan obat injeksi yang diberikan kepada pasien diabetes melitus dapat mereduksi secara bermakna HbA1c antara 0,5–3,5% (Unnikrishnan dkk., 2012).

Simpulan dan Saran

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara asupan Zinc dan Selenium dengan kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2).

Saran

Disarankan penatalaksanaan diet pada pasien DMT2 perlu memperhatikan asupan Zinc dan Se yang sesuai kecukupan yang dianjurkan untuk mendapatkan kadar HbA1c yang terkendali. Perlu diperiksa glutathion peroksidase-1 dan selenoprotein antioksidan

lainnya seperti Copper (Cu) yang mengakibatkan resistensi insulin dan obesitas.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Danone Indonesia yang telah memberikan hibah penelitian, dan semua sampel yang telah bersedia menjadi subyek penelitian, dan semua pihak yang turut membantu hingga selesainya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Ahmed, H.S. 2014. Trace elements levels and oral manifestations in type 2 diabetic patients. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*, 13 (2): 161–164.
- Akhuemokhan, I.K., Eregie, A. dan Fasanmade, O.A. 2013. Diabetes prevention and management : the role of trace minerals. *African J. of Diabetes Med.*, 21: 37–41.
- American Diabetes Association (ADA). 2012. Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 35 (1): 564–71.
- Aronoff, S.L., Berkowitz, K., Sheiner, B. dan Want, L. 2004. Glucose metabolism and regulation: Beyond Insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*, 17 (3): 183–190.
- Birben, E., SahErzurum, S. dan Kalayaci. 2012. Oxidative Stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ*, 5 (1): 9–19.
- Bleys, J. dan Navas-Acien, A. 2007. Guallar E. Serum Selenium and diabetes in US Adult. *Diabetes care*, 30 (4): 829–834.
- Bosco, M.D., Mohanasundaram, D.M., Drogenmuller, C.J., Lang, C.J., Zalewski, P.D. dan Coates, P.T. 2010. Zinc and Zinc Transporter Regulation in Pancreatic Islets and the Potential Role of Zinc in Islet Transplantation. *The RDS.*, 7 (4): 263–275.
- Daradkeh, G., Serie, M., Othman, M., Chadra, P., Jaiosi, A., Mahmood, L., Alowainati, B., Mohammad, I. dan Daghash, M. 2014. Zinc Status among type (2) Diabetes mellitus in the state of Qatar. *J. of PHF*, 3 (1): 4–10.
- Evert, A.B., Boucher, J.L., Cypress, M., Dunbar, S.A., Franz, M.J., Mayer-Davis, E.J., Joshua, J., Nwankwo, R., Cassandra, L., Urbanski, P. dan Yancy, W.S. 2013. Nutrition therapy recommendation for the management of adults with diabetes. *Diabetes care*, 36: 3821–3842.

- Florkowaki, C. 2013. HbA1c as a Diagnostic test for Diabetes mellitus – reviewing the evidence. *Clin Biochem Rev.*, 34: 75–83.
- Jayawardena, R., Ranasinghe, P., Galappatthy, P., Malkanthi, R.L.D.K., Constantine, G.R. dan Katulanda, P. 2012. Effect of zinc supplementation on diabetes mellitus : a systemic review and meta-analysis. *DMSJ*, 4: 13–27.
- Kelleher, S.L., Mc Cormick, N.H., Velasquez, V. dan Lopez, V. 2011. Zinc in Specialized Secretory Tissues: Roles in the Pancreas, Prostate, And Mammary Gland. *American society for Nutrition Adv. Nutr.*, 2: 101–111.
- Mihardja, L., Delima, Siswoyo, H., Ghani, L., Soegondo, S. 2009. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Indonesia (A part of basic health research/riskesdas). *Acta Med Indones- Indones J Intern Med.*, 41 (4): 169–174.
- Naomi, B.M., Craig, S.W., Grad, D., Naemie, T., Cunningham, C.W., Hornell, J., Pearce, N. dan Jeffrey, M. 2008. A new Zealand Linkage Study Examining the Association between A1c Concentration and Mortality. *Diabetes care*, 31 (6): 1144–49.
- Olokoba, A.B., Obateru, O.A. dan Olokoba, L.B. 2012. Type 2 diabetes mellitus a review of current trends. *Oman Med. J.*, 27 (4): 269–273.
- Ozenc, S., Saldir, M., Sari, E., Cetinkaya, S., Yesilkaya, S., Babacan, O., Fidanci, K., Sayal, A., Balamtekin, N. dan Yesilkaya, E. 2015. Selenium, zinc, and copper levels and their relation with HbA1c status in children with type 1 diabetes mellitus. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* DOI 10.1007/s13410-015-0327-y.
- Pestichek, M., Sonneck-Koenne, C., Zakari, S., Li, S., Knoll, P. dan Mirzae, S. 2013. Selenium intake and Selenium blood levels; a novel food frequency questionnaire. *Wien Klin Wochenschr*, 125 (5–6): 160–164.
- Praveena, S., Pasula, S. dan Sameera, K. 2013. Trace elements in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Diagn. Res.*, 7 (9): 1863–1865.
- Pujar, S., Pujar, L.L., Ganiger, A., Hiremath, K., Mannangji, N. dan Bhuthal, M. 2014. Correlation of serum zinc, Magnesium, and copper with HbA1c in type 2 diabetes mellitus patients among Bagalkot population-A case control study. *Med Innovatica*, 3: 4–8.
- Sekler, I., Sensi, S.L., Hershinkel, M. dan Silverman, W.F. 2007. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol.Med.*, 13 (7–8): 337–343.
- Shaw, J.E., Sicree, R.A. dan Zimmet, P.Z. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 87: 4–14.
- Song, M.K., Rosenthal, M.J., Naliboff, B.D., Phanumas, L. dan Kang, K.W. 1999. Effects of bovine prostate powder on zinc, glucose, and insulin metabolism in old patients with non-insulin – dependent diabetes mellitus. *Metabolism J.*, 47910: 39–43.
- Sotiropoulos, A., Papadodima, S.A., Papazafiropoulo, A.K., Ioannidis, A., Kokkinari, A., Apostolou, Spiliopoulou, C.A. dan Athanaselis, S. 2011. Serum selenium levels do not differ in type 2 diabetic subjects with and without coronary artery disease. *BMC research notes*, 4: 270–277.
- Stranges, S., Marshall, J.R., Natarajan, R., Donahue, R.P., Trevisan, M., Combs, G.F., Cappuccio, F.P., Ceriello, A. dan Reid, M.E. 2007. Effects of Long-term selenium Supplementation on the Incidence of type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 147: 217–223.
- Unnikrishnan, R., Anjana, R.M. dan Mohan, V. 2012. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 16 (4): 528–531.
- Wierensperger, N. dan Rapin, J.R. 2010. Trace elements in glucometabolic disorders : an update. *DMS J.*, 2: 70–82.
- Yerlikaya, F.H., Toker, A., dan Aribas, A. 2013. Serum Trace Elements in Obese Women With or Without Diabetes. *Indian J Med. Res.*, 137 (2): 339–345.