

BAB II

Faktor Risiko Diabetes Mellitus Pada Usia Dewasa

Nur Fadilah Bakri, S.Si., M.Si., Apt.

A. Landasan Konseptual Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes mellitus (DM) secara luas didefinisikan sebagai gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten karena kegagalan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, yang mengakibatkan komplikasi sistemik. Ciri khas DM adalah peningkatan kadar glukosa darah, yang dapat disebabkan oleh produksi insulin yang tidak mencukupi oleh pankreas atau resistensi terhadap efek insulin pada tingkat sel (Asmar et al., 2022). Hiperglikemia kronis diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan organ yang berbeda, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA 2012).

Menetapkan jenis diabetes kepada seseorang seringkali tergantung pada keadaan yang ada pada saat diagnosis, dan banyak penderita diabetes tidak mudah masuk ke dalam satu kelas (WHO, 2019). Misalnya, seseorang dengan diabetes mellitus gestasional (GDM) dapat terus menjadi hiperglikemik setelah melahirkan dan dapat ditentukan menderita diabetes tipe 2 (NICE, 2023). Atau, seseorang yang terkena diabetes karena penggunaan dosis besar steroid eksogen dapat menjadi normoglikemik setelah glukokortikoid dihentikan, tetapi kemudian dapat berkembang menjadi diabetes bertahun-tahun kemudian setelah episode pankreatitis berulang (Zahariev, 2023). Oleh karena itu, lebih penting untuk memahami patogenesis hiperglikemia dan mengobatinya secara efektif daripada memberi label pada jenis diabetes tertentu.

Dalam konteks populasi dewasa, pembahasan faktor risiko diabetes mellitus dipusatkan terutama pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2), karena tipe ini merupakan bentuk diabetes yang paling dominan secara global. World Health Organization (2024)

menegaskan bahwa lebih dari 95% kasus diabetes merupakan DMT2, yaitu kondisi ketika tubuh tidak menggunakan insulin secara efektif atau produksi insulin tidak lagi memadai. Pada kelompok dewasa, DMT2 sering berkembang secara perlahan, gejalanya cenderung ringan, dan kerap tidak terdeteksi selama bertahun-tahun hingga komplikasi mulai muncul (World Health Organization, 2024). Oleh karena itu, identifikasi faktor-faktor risiko yang menjelaskan mengapa penyakit ini lebih nyata berkembang pada populasi dewasa, khususnya melalui proses resistensi insulin dan gangguan metabolik yang berlangsung kronis juga sangat penting untuk diketahui.

DMT2 pada orang dewasa tidak muncul akibat satu penyebab tunggal, melainkan hasil interaksi antara faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi penambahan usia, riwayat keluarga, dan riwayat diabetes gestasional, sedangkan faktor yang dapat dimodifikasi mencakup overweight atau obesitas, kurang aktivitas fisik, pola hidup tidak sehat, serta kondisi metabolik seperti hipertensi (U.S. Preventive Services Task Force, 2021). Alfaqeeh et al. (2024) juga memperlihatkan bahwa obesitas, hipertensi, kurang aktivitas fisik, dan status pekerjaan berhubungan dengan kejadian DM pada populasi dewasa. Dengan demikian, faktor risiko DM pada orang dewasa dikelompokkan menjadi faktor non-modifiable (tidak dapat dimodifikasi) dan modifiable (dapat dimodifikasi) sehingga dapat menjadi lebih jelas sekaligus relevan bagi upaya pencegahan dan deteksi dini (Alfaqeeh et al., 2024; U.S. Preventive Services Task Force, 2021).

B. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah karakteristik individu yang tidak dapat diubah melalui intervensi perilaku atau medis, namun berperan penting dalam menentukan tingkat kerentanan seseorang terhadap diabetes.

1. Usia

Pertambahan usia dipahami sebagai kondisi yang memperbesar akumulasi gangguan metabolik, penurunan aktivitas fisik, perubahan komposisi tubuh, dan meningkatnya paparan terhadap faktor risiko lain. Bellary et al. (2021) menegaskan bahwa diabetes tipe 2 pada kelompok usia lanjut menjadi isu klinis yang semakin penting karena prevalensinya meningkat pada populasi yang menua. Sinclair et al. (2020) juga menunjukkan bahwa beban diabetes global pada kelompok usia 65–99 tahun sudah sangat besar dan diproyeksikan terus meningkat pada dekade mendatang. Dengan demikian, usia tidak

hanya berfungsi sebagai variabel demografis, tetapi juga sebagai determinan penting dalam pembentukan kerentanan terhadap diabetes mellitus.

Hubungan antara usia dan diabetes dapat dijelaskan melalui penurunan sensitivitas insulin serta melemahnya fungsi kompensatorik sel beta pankreas. Zhu et al. (2021) menyatakan bahwa penuaan merupakan faktor risiko utama diabetes tipe 2 karena berkaitan dengan resistensi insulin dan penurunan massa maupun fungsi sel beta. De Tata (2014) menjelaskan bahwa proses penuaan memengaruhi homeostasis glukosa melalui gangguan sekresi insulin, perubahan fungsi endokrin pankreas, dan menurunnya kapasitas adaptasi sel beta. Temuan tersebut diperluas oleh Tudurí et al. (2022), yang menunjukkan bahwa penuaan juga memengaruhi proliferasi sel beta, apoptosis, identitas sel, aktivitas listrik, sinyal kalsium, dan sekresi insulin. Oleh karena itu, faktor usia dalam kajian diabetes perlu dipahami bukan hanya sebagai latar demografis, melainkan sebagai mekanisme biologis yang secara langsung berkontribusi terhadap disfungsi metabolik.

Posisi usia sebagai faktor risiko semakin kuat ketika dilihat dari data populasi dan implikasi klinisnya pada kelompok usia lanjut. Sinclair et al. (2020) memperkirakan bahwa pada 2019 terdapat 135,6 juta orang berusia 65–99 tahun yang hidup dengan diabetes di seluruh dunia, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi 195,2 juta pada 2030 serta 276,2 juta pada 2045. Bellary et al. (2021) menambahkan bahwa diabetes pada usia lanjut umumnya disertai kompleksitas klinis yang lebih tinggi, termasuk frailty (sindrom geriatri berupa penurunan cadangan fisiologis tubuh akibat penuaan), multimorbiditas, dan kerentanan terhadap komplikasi. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa penambahan usia tidak hanya berkaitan dengan naiknya angka kejadian diabetes, tetapi juga dengan meningkatnya tantangan dalam pengelolaan penyakit. Atas dasar itu, usia lanjut sering diposisikan sebagai dasar penting dalam penetapan kelompok prioritas untuk skrining, deteksi dini, dan pencegahan diabetes mellitus.

Namun, pembacaan terhadap usia dalam kajian diabetes tidak berhenti pada usia kronologis, melainkan juga mencakup usia saat diagnosis. Seo et al. (2024) menemukan bahwa semakin muda usia seseorang saat didiagnosis diabetes tipe 2, semakin tinggi risiko relatif morbiditas kardiovaskular dan mortalitas dibandingkan kelompok non-diabetes sebaya. Li et al. (2024) juga menunjukkan bahwa usia diagnosis yang lebih dini berkaitan dengan risiko lebih tinggi terhadap penyakit kardiovaskular, kanker, dan kematian semua sebab. Temuan tersebut menegaskan bahwa usia bekerja dalam dua dimensi, yaitu usia yang makin tua meningkatkan kemungkinan terjadinya diabetes, sedangkan onset pada usia yang lebih muda dapat menandai perjalanan penyakit yang lebih agresif. Dengan demikian,

faktor usia bukan hanya sebagai faktor risiko kejadian, tetapi juga sebagai penentu penting terhadap prognosis jangka panjang diabetes mellitus.

2. Riwayat Keluarga dan Genetik

Riwayat keluarga dipahami bukan sekadar catatan bahwa ada anggota keluarga yang menderita diabetes, tetapi juga sebagai penanda yang merangkum kerentanan biologis, pola perilaku, dan lingkungan keluarga yang diwariskan lintas generasi. The InterAct Consortium (2013) menunjukkan bahwa riwayat keluarga diabetes tipe 2 berhubungan dengan insidensi diabetes tipe 2 yang lebih tinggi, dengan hazard ratio (HR) sebesar 2.72. Bahkan setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor-faktor yang telah mapan, termasuk indeks massa tubuh, lingkaran pinggang, dan gaya hidup, hubungan tersebut hanya sedikit melemah menjadi HR 2.44, sedangkan skor genetik hanya menjelaskan sekitar 2% dari kelebihan risiko itu. Temuan tersebut menegaskan bahwa riwayat keluarga tetap merupakan indikator risiko yang kuat, independen, dan mudah digunakan dalam identifikasi kerentanan diabetes mellitus.

Diabetes tipe 2 merupakan penyakit poligenik yang berkembang melalui kontribusi banyak varian genetik dengan efek yang umumnya kecil namun saling terakumulasi. Kreienkamp et al. (2023) melaporkan bahwa estimasi heritabilitas diabetes tipe 2 berkisar 25%–69% pada keluarga Skandinavia, 52% pada Washington State Twin Registry, dan dapat mencapai 72% dalam meta-analisis besar studi kembar internasional. Laporan ini juga menegaskan bahwa ribuan varian genetik dengan frekuensi alel yang berbeda turut berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ini. Hal ini menunjukkan bahwa predisposisi genetik pada diabetes tidak bekerja secara deterministik, melainkan meningkatkan probabilitas penyakit ketika berinteraksi dengan faktor lingkungan dan perilaku. Oleh karena itu, faktor genetik menjelaskan mengapa sebagian individu memiliki kerentanan bawaan yang lebih tinggi terhadap diabetes mellitus.

Kekuatan pengaruh riwayat keluarga juga meningkat sesuai dengan derajat kedekatan dan banyaknya anggota keluarga yang terdampak. The InterAct Consortium (2013) menemukan bahwa risiko tertinggi terjadi pada individu dengan riwayat diabetes biparental, yakni HR 5.14, serta pada individu yang orang tuanya didiagnosis diabetes pada usia lebih muda dari 50 tahun, yakni HR 4.69. Dalam studi Ikeda et al. (2025) melaporkan bahwa prevalensi diabetes tipe 2 meningkat tajam pada individu dengan tiga atau lebih kerabat yang terdampak, dengan odds ratio (OR) 12.00, dan menjadi lebih tinggi lagi pada riwayat keluarga lintas tiga generasi, dengan OR 20.43. Pada analisis longitudinal studi yang sama,

riwayat keluarga positif juga berhubungan kuat dengan kejadian baru diabetes tipe 2, dengan HR 2.40. Dengan demikian, riwayat keluarga perlu dibaca sebagai gradien risiko, sehingga makin dekat hubungan kekerabatan dan makin besar beban familialnya, makin besar pula kerentanan seseorang terhadap diabetes mellitus.

Implikasi dari temuan-temuan tersebut tidak berhenti pada penjelasan etiologis, tetapi juga sangat penting bagi skrining dan stratifikasi risiko klinis. Ikeda et al. (2025) menegaskan bahwa pengambilan riwayat keluarga secara sistematis berguna untuk mengidentifikasi kelompok berisiko tinggi serta mendukung deteksi dini dan pencegahan. Di sisi lain, Prasad et al. (2025) mencatat bahwa lebih dari 1200 varian telah dikaitkan dengan diabetes tipe 2 dan bahwa polygenic scores berpotensi membantu prediksi maupun stratifikasi risiko.

3. Etnisitas

Etnisitas dipahami bukan hanya sebagai kategori biologis, tetapi juga sebagai penanda yang merangkum perbedaan kerentanan metabolik, pola adipositas, paparan lingkungan, dan kondisi sosial. Golden et al. (2019) menegaskan bahwa frekuensi diabetes tipe 2 berbeda menurut ras/etnis, posisi sosial ekonomi, area tempat tinggal, dan lintasan hidup. Pada analisis basis data layanan primer di Inggris, Pham et al. (2019) menemukan bahwa prevalensi diabetes tipe 2 lebih tinggi pada kelompok Asia sebesar 7,69% dan kelompok Black sebesar 5,58% dibandingkan kelompok White sebesar 5,04%, dengan odds ratio tersesuaikan 2,36 untuk kelompok Asia dan 1,65 untuk kelompok Black. Temuan tersebut menunjukkan bahwa etnisitas perlu ditempatkan sebagai variabel penting dalam tinjauan pustaka karena berhubungan nyata dengan distribusi risiko diabetes pada tingkat populasi.

Hubungan antara etnisitas dan diabetes tidak dapat dijelaskan hanya oleh satu mekanisme tunggal. Au-Yeung et al. (2024) menunjukkan bahwa etnisitas Asia dan Black tetap menjadi prediktor signifikan untuk diabetes dan prediabetes, bahkan setelah variabel lain diperhitungkan, dengan prevalence odds ratio 5,43 untuk diabetes pada kelompok Asia dan 3,15 pada kelompok Black. Studi yang sama menjelaskan bahwa pada kelompok Asia, khususnya Asia Selatan, risiko yang lebih tinggi berkaitan dengan resistensi insulin yang lebih besar serta akumulasi lemak abdominal dan upper-body yang lebih tinggi setelah kontrol terhadap BMI, sedangkan pada kelompok Black ditemukan pola pembersihan insulin yang lebih rendah. IDF (2025) juga menekankan bahwa hubungan obesitas dan diabetes dibentuk oleh interaksi kompleks antara faktor biologis, genetik, pendidikan, deprivasi sosial, status sosial ekonomi, akses layanan kesehatan, stigma, dan determinan komersial kesehatan.

Risiko diabetes tidak hanya berbeda antar etnis, tetapi juga muncul dengan fenotipe klinis yang berbeda. Hodgson et al. (2025) menunjukkan bahwa orang Asia Selatan cenderung mengalami diabetes tipe 2 pada usia yang lebih muda dan sering kali pada BMI yang normal atau lebih rendah dibandingkan individu keturunan Eropa. Pada artikel yang sama dijelaskan bahwa profil tersebut berkaitan kuat dengan jalur defisiensi sel beta dan distribusi lemak yang tidak menguntungkan. Temuan ini sejalan dengan penelitian Mathur et al. (2020), yang memperlihatkan bahwa pada saat diagnosis kelompok South Asian dan Black tidak menunjukkan bukti kuat adanya ketimpangan sistematis pada fase diagnosis awal, sehingga perbedaan luaran antar etnis kemungkinan juga dibentuk oleh faktor genetik dan kendali risiko jangka panjang. Dengan demikian, etnisitas bukan hanya memengaruhi besar kecilnya risiko diabetes, tetapi juga membentuk usia onset dan manifestasi klinis penyakit.

Oleh karena itu, perlunya pendekatan skrining dan pencegahan yang lebih sensitif terhadap perbedaan etnis. Caleyachetty et al. (2021) menunjukkan bahwa BMI yang setara dengan risiko diabetes pada BMI 30 kg/m² di kelompok White adalah 23,9 kg/m² pada South Asian, 28,1 kg/m² pada Black, 26,9 kg/m² pada Chinese, dan 26,6 kg/m² pada Arab populations. Sejalan dengan itu, IDF (2025) merekomendasikan batas BMI yang lebih rendah untuk populasi Asia, yaitu kategori overweight 23–27,4 kg/m² dan obesitas $\geq 27,5$ kg/m². Penyesuaian ini penting karena penggunaan ambang umum yang terutama berasal dari populasi White berisiko membuat sebagian kelompok etnis berisiko tinggi tidak terdeteksi lebih awal. Oleh karena itu, perbedaan etnis bukan sekadar latar demografis, melainkan dasar bagi personalisasi skrining, surveilans, dan strategi pencegahan diabetes mellitus.

4. Jenis Kelamin

Hubungan antara jenis kelamin dan diabetes mellitus tidak bersifat tunggal atau seragam pada semua kelompok populasi. Kautzky-Willer et al. (2023) menunjukkan bahwa pada populasi muda dan paruh baya, laki-laki umumnya memiliki prevalensi diabetes tipe 2 yang lebih tinggi daripada perempuan. Literatur yang sama juga menegaskan bahwa laki-laki cenderung didiagnosis diabetes tipe 2 pada usia yang lebih muda dan pada BMI yang lebih rendah dibandingkan perempuan. Sebaliknya, perempuan pada saat diagnosis sering menunjukkan beban faktor risiko yang lebih berat, termasuk tekanan darah yang lebih tinggi dan kelebihan berat badan yang lebih besar. Temuan tersebut menunjukkan bahwa

jenis kelamin perlu dipahami sebagai variabel biologis dan klinis yang membentuk pola kerentanan diabetes, bukan sekadar kategori demografis.

Dari sisi patofisiologi, perbedaan risiko antara laki-laki dan perempuan berkaitan erat dengan distribusi lemak, sensitivitas insulin, kadar glukosa puasa, serta dinamika hormon seks sepanjang daur hidup. Kautzky-Willer et al. (2023) menegaskan bahwa laki-laki umumnya memiliki resistensi insulin, kadar glukosa puasa, dan massa lemak visceral yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Sebaliknya, Lagou et al. (2021) melaporkan bahwa impaired fasting glucose lebih sering ditemukan pada laki-laki, sedangkan impaired glucose tolerance lebih sering ditemukan pada perempuan. Pada perempuan, transisi menopause juga berkaitan dengan perburukan obesitas, hipertensi, inflamasi, dan dislipidemia yang kemudian memperberat resistensi insulin. Dengan demikian, pengaruh jenis kelamin terhadap diabetes bekerja melalui mekanisme biologis yang berbeda pada laki-laki dan perempuan sejak fase awal gangguan glikemik hingga perjalanan penyakit yang lebih lanjut.

Dalam kelompok perempuan, risiko diabetes juga dipengaruhi oleh kondisi reproduktif yang tidak dialami laki-laki, terutama diabetes gestasional. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2025) menegaskan bahwa individu dengan riwayat gestational diabetes mellitus perlu menjalani skrining prakonsepsi untuk diabetes dan memperoleh perawatan prakonsepsi guna mengidentifikasi serta menangani hiperglikemia lebih dini. Mussa et al. (2024) menunjukkan dalam kohort 431.980 perempuan bahwa riwayat diabetes gestasional pada kehamilan pertama saja meningkatkan hazard diabetes insiden 4,35 kali, pada kehamilan kedua saja 7,68 kali, dan pada kedua kehamilan 15,8 kali dibandingkan perempuan tanpa diabetes gestasional pada keduanya. Studi yang sama juga mengutip meta-analisis bahwa diabetes gestasional secara umum berkaitan dengan peningkatan risiko sekitar 10 kali lipat terhadap diabetes tipe 2.

Oleh karena itu, jenis kelamin perlu dimasukkan secara eksplisit dalam stratifikasi risiko dan strategi skrining diabetes. Pada laki-laki, kewaspadaan harus ditingkatkan karena diabetes dapat muncul lebih dini dan pada tingkat adipositas yang relatif lebih rendah. Pada perempuan, penilaian risiko perlu lebih peka terhadap obesitas sentral, transisi menopause, dan riwayat diabetes gestasional. Perbedaan pola impaired fasting glucose pada laki-laki dan impaired glucose tolerance pada perempuan juga menunjukkan bahwa strategi deteksi yang terlalu menekankan satu pola glikemik dapat mengurangi sensitivitas identifikasi kasus pada sebagian perempuan. Dengan demikian, pada faktor jenis kelamin menjelaskan bahwa risiko diabetes dibentuk oleh interaksi antara faktor biologis, hormonal, dan konteks reproduktif yang berbeda antara laki-laki dan perempuan.

5. Riwayat Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional tidak dipahami sebagai gangguan glukosa yang berhenti ketika kehamilan selesai, tetapi sebagai penanda adanya kerentanan metabolik jangka panjang. Vounzoulaki et al. (2020) menunjukkan bahwa perempuan dengan riwayat diabetes gestasional hampir 10 kali lebih mungkin mengalami diabetes tipe 2 dibandingkan perempuan tanpa riwayat tersebut. Hasil ini diperkuat oleh Dennison et al. (2021), yang melaporkan bahwa perempuan dengan diabetes gestasional memiliki risiko relatif 8,3 kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi diabetes tipe 2, dan sekitar 17,0% berkembang menjadi diabetes pada masa tindak lanjut. Dengan demikian, riwayat diabetes gestasional layak ditempatkan sebagai salah satu prediktor terkuat dalam identifikasi risiko diabetes pada perempuan dewasa.

Kekuatan hubungan tersebut menjadi semakin jelas ketika riwayat diabetes gestasional dianalisis berdasarkan pola kemunculannya pada lebih dari satu kehamilan. Dalam studi kohort besar terhadap 431.980 perempuan, Mussa et al. (2024) menemukan bahwa diabetes gestasional pada kehamilan pertama saja meningkatkan hazard diabetes insiden sebesar 4,35 kali, pada kehamilan kedua saja sebesar 7,68 kali, dan pada kedua kehamilan sebesar 15,8 kali dibandingkan perempuan tanpa diabetes gestasional. Temuan ini menunjukkan bahwa riwayat diabetes gestasional tidak bersifat biner semata, melainkan membentuk gradien risiko yang makin tinggi ketika gangguan tersebut berulang atau muncul pada kehamilan berikutnya. Oleh sebab itu, riwayat diabetes gestasional dalam tinjauan pustaka perlu dipahami sebagai indikator intensitas kerentanan metabolik yang meningkat seiring riwayat reproduktif perempuan. Dengan kata lain, semakin kompleks pola kemunculan diabetes gestasional, semakin besar pula kemungkinan berkembangnya diabetes tipe 2 di kemudian hari.

Implikasi klinis dari temuan-temuan tersebut adalah perlunya pemantauan jangka panjang dan skrining berulang pada perempuan dengan riwayat diabetes gestasional. Risiko ini penting karena literatur menunjukkan bahwa perkembangan menuju diabetes tipe 2 dapat terjadi dalam tahun-tahun awal maupun jangka lebih panjang setelah kehamilan, sehingga tindak lanjut tidak boleh berhenti pada pemeriksaan postpartum awal saja. Dennison et al. (2021) menekankan perlunya tindak lanjut berkelanjutan setelah diabetes gestasional melalui skrining dan intervensi terhadap faktor risiko yang masih dapat dimodifikasi. Sejalan dengan itu, Vounzoulaki et al. (2020) menegaskan pentingnya

intervensi untuk mencegah timbulnya diabetes tipe 2, terutama pada tahun-tahun awal setelah persalinan.

C. Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi merupakan faktor yang berkaitan dengan gaya hidup dan kondisi kesehatan yang dapat diubah melalui intervensi.

1. Obesitas dan Kelebihan Berat Badan

Obesitas dan kelebihan berat badan merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang paling kuat dalam perkembangan diabetes melitus tipe 2. Pedoman *Standards of Care in Diabetes* menegaskan bahwa manajemen obesitas harus diposisikan sebagai komponen inti pencegahan dan terapi diabetes, karena terdapat bukti yang kuat dan konsisten bahwa pengelolaan berat badan dapat menunda progresi prediabetes menjadi diabetes tipe 2 (American Diabetes Association Professional Practice Committee [ADAPPC], 2025). International Diabetes Federation juga menekankan bahwa diabetes tipe 2 sangat erat terkait dengan obesitas, bahkan pada sebagian populasi Asia, risiko dapat muncul pada indeks massa tubuh yang lebih rendah dibanding populasi Barat, sehingga evaluasi kelebihan berat badan harus mempertimbangkan konteks etnis (International Diabetes Federation [IDF], 2025). Obesitas meningkatkan risiko diabetes melalui akumulasi lemak viseral, resistensi insulin, dan disfungsi jaringan adiposa yang pada akhirnya mengganggu homeostasis glukosa (Lingvay et al., 2022). Individu pada kategori visceral adiposity index tertinggi memiliki risiko diabetes tipe 2 sekitar dua kali lipat dibanding kelompok referensi, dan setiap kenaikan satu unit indeks tersebut meningkatkan risiko sekitar 44% (Shen et al., 2024).

Nilai penting obesitas sebagai faktor yang dapat dimodifikasi terletak pada kenyataan bahwa penurunan berat badan terbukti mampu mengubah perjalanan penyakit. Uji klinis *Diabetes Prevention Program* menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup intensif menurunkan insidensi diabetes tipe 2 sebesar 58% dibanding plasebo, sehingga memperlihatkan bahwa modifikasi berat badan dan perilaku hidup dapat memberikan efek preventif yang sangat bermakna (Knowler et al., 2002). Pada individu yang telah hidup dengan diabetes tipe 2, studi lanjutan *DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial)* selama lima tahun menunjukkan bahwa dukungan berkelanjutan untuk pemeliharaan penurunan berat badan berkaitan dengan kehilangan berat badan kumulatif yang lebih besar dan mengisyaratkan status kesehatan yang lebih baik; selain itu, sebagian peserta tetap mencapai

remisi jangka panjang (Lean et al., 2024). Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa obesitas dan kelebihan berat badan bukan hanya faktor risiko awal, tetapi juga sasaran intervensi utama untuk pencegahan, pengendalian, bahkan kemungkinan remisi diabetes melitus tipe 2 (ADAPPC, 2025; IDF, 2025).

2. Kurangnya Aktivitas Fisik

American Diabetes Association merekomendasikan individu dengan prediabetes untuk mengejar penurunan berat badan dan melakukan sedikitnya 150 menit aktivitas fisik intensitas sedang per minggu, misalnya jalan cepat, sebagai bagian dari pencegahan diabetes (American Diabetes Association Professional Practice Committee [ADAPPC], 2025).

Dalam studi kohort prospektif berbasis akselerometer tahun 2025, sebanyak 1.972 peserta mengalami diabetes tipe 2 selama median tindak lanjut 7,9 tahun; dibandingkan kelompok inaktif, pola aktif weekend warrior berhubungan dengan risiko yang lebih rendah (HR 0,64; 95% CI 0,58-0,71), dan pola aktif teratur juga berhubungan dengan risiko yang lebih rendah (HR 0,56; 95% CI 0,49-0,64) (Liao et al., 2025). Temuan tersebut menunjukkan bahwa risiko diabetes meningkat ketika aktivitas fisik tidak mencukupi, sedangkan manfaat protektif tetap dapat diperoleh bahkan bila aktivitas terkonsentrasi dalam satu atau dua hari selama total volumenya memadai (ADAPPC, 2025; Liao et al., 2025). Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa yang merugikan bukan hanya tidak adanya olahraga terstruktur, tetapi juga tingginya sedentary behavior dalam keseharian. Dalam studi prospektif 2025, mengganti 1 jam per hari sedentary behavior dengan perilaku lain dikaitkan dengan penurunan risiko diabetes tipe 2 sebesar 3% hingga 38%, sedangkan menggantinya dengan moderate-to-vigorous physical activity menurunkan risiko sebesar 34% hingga 38% (Pan et al., 2025). Studi yang sama juga menunjukkan bahwa tingkat moderate-to-vigorous physical activity yang tinggi dapat sebagian mengimbangi kerentanan genetik terhadap diabetes, sehingga aktivitas fisik tetap bersifat protektif meskipun seseorang memiliki predisposisi biologis yang lebih tinggi (Pan et al., 2025). Dengan demikian, mengenai kurangnya aktivitas fisik sebaiknya ditekankan dua pesan utama, yaitu perlunya meningkatkan aktivitas fisik intensitas sedang hingga berat secara teratur dan perlunya mengurangi waktu duduk berkepanjangan sebagai strategi pencegahan diabetes melitus tipe 2 (ADAPPC, 2025; Pan et al., 2025).

3. Pola Makan Tidak Sehat

Pola makan tidak sehat merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan dalam literatur mutakhir umumnya didefinisikan sebagai pola konsumsi yang tinggi red/processed meat, refined grains, makanan manis, dan minuman berpemanis, tetapi rendah sayur, buah, kacang-kacangan, dan whole grains. Systematic review Nutrition Evidence Systematic Review (NESR) untuk Dietary Guidelines 2025 menyimpulkan terdapat bukti tingkat sedang bahwa pola makan sehat yang lebih tinggi sayur, buah, dan whole grains serta lebih rendah daging merah/olahan, produk susu tinggi lemak, refined grains, dan sweets/sugar-sweetened beverages menurunkan risiko berkembangnya diabetes tipe 2, sehingga pola kebalikannya layak dipahami sebagai pola yang meningkatkan risiko (Talegawkar et al., 2024). Secara lebih spesifik, systematic review NESR tentang sugar-sweetened beverages menyatakan bahwa konsumsi minuman berpemanis pada orang dewasa dan lansia berhubungan dengan risiko diabetes tipe 2 yang lebih tinggi dengan tingkat bukti sedang (U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, Center for Nutrition Policy and Promotion, Nutrition Evidence Systematic Review [USDA NESR], 2024). Temuan ini konsisten dengan meta-analisis Imamura et al. (2015), yang menunjukkan bahwa setiap tambahan satu porsi minuman berpemanis per hari berkaitan dengan peningkatan insidensi diabetes tipe 2 sebesar 18%, dan hubungan tersebut masih tersisa sekitar 13% setelah penyesuaian terhadap adipositas.

Selain komponen diet individual, pola makan tidak sehat kini semakin dikaitkan dengan konsumsi ultra-processed foods yang tinggi, karena jenis pangan ini cenderung padat energi, miskin serat, dan sering hadir bersama minuman manis, camilan tinggi gula, serta produk daging olahan. Dalam tiga kohort prospektif besar di Amerika Serikat yang disertai meta-analisis, Chen et al. (2023) menyimpulkan bahwa konsumsi total ultra-processed food yang lebih tinggi berhubungan dengan risiko diabetes tipe 2 yang lebih tinggi. Dai et al. (2024) juga menunjukkan bahwa konsumsi ultra-processed food yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko berbagai penyakit kronik, dengan diabetes mellitus termasuk salah satu luaran yang didukung bukti sangat sugestif, dan tidak ada satu pun luaran kesehatan yang menunjukkan manfaat dari asupan ultra-proses yang tinggi.

4. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan kejadian diabetes melitus tipe 2 dalam literatur epidemiologis dan klinis mutakhir (Pan et al., 2015; Rouland et al., 2024). Dalam systematic review dan meta-analysis terhadap 88 studi prospektif dengan hampir 6 juta partisipan, Pan

et al. (2015) menunjukkan bahwa active smoking dan passive smoking berhubungan dengan peningkatan risiko insiden diabetes tipe 2, dan risiko juga meningkat pada new quitters pada fase awal setelah berhenti merokok. Bukti yang lebih mutakhir dari systematic review dan meta-analysis 20 kohort prospektif dengan 5.077.289 peserta dan 223.084 kasus insiden menunjukkan bahwa perempuan perokok memiliki risiko diabetes tipe 2 yang serupa dengan laki-laki perokok, sehingga asosiasi merokok dengan diabetes tampak konsisten lintas jenis kelamin (Yuan et al., 2019).

Rouland et al. (2024) menjelaskan bahwa merokok meningkatkan resistensi insulin melalui berbagai mekanisme dan juga berkaitan dengan gangguan fungsi sel beta, sehingga memperkuat dasar hubungan antara paparan tembakau dan disfungsi metabolisme glukosa. Selain itu, studi kohort berbasis populasi pada pasien dislipidemia menunjukkan bahwa perokok aktif memiliki risiko new-onset diabetes mellitus 36% lebih tinggi dibanding non-perokok, risiko meningkat pada perokok berat (HR 1.43; 95% CI: 1.24-1.60), dan berhenti merokok justru menurunkan risiko dibanding tetap merokok (HR 0.79; 95% CI: 0.64-0.98), sehingga merokok layak diposisikan sebagai sasaran utama intervensi pencegahan diabetes mellitus (Seo et al., 2025).

5. Konsumsi Alkohol Berlebihan

Menurut Standards of Care in Diabetes 2025, orang dewasa dengan diabetes atau berisiko diabetes yang mengonsumsi alkohol dianjurkan tidak melampaui batas harian yang direkomendasikan, sedangkan abstainer tidak dianjurkan mulai minum untuk alasan kesehatan (American Diabetes Association Professional Practice Committee [ADAPPC], 2025). Literatur terbaru juga menunjukkan bahwa hubungan alkohol dan diabetes bersifat non-linear, karena kohort prospektif besar di Amerika Serikat menemukan konsumsi ringan-sedang yang teratur berasosiasi dengan risiko diabetes tipe 2 yang lebih rendah, sehingga paparan yang relevan sebagai faktor risiko dalam subbab ini adalah pola konsumsi yang berat atau berlebihan (Li et al., 2025).

Peminum berat dengan elevated fasting plasma glucose memiliki risiko diabetes tipe 2 88% lebih tinggi dibanding kelompok rujukan (HR 1,88; 95% CI 1,24-2,84), sedangkan pada kelompok fasting plasma glucose normal asosiasi tersebut tidak bermakna (Huang et al., 2025). Bukti kausal juga mulai menguat, karena studi Mendelian randomisation tahun 2025 melaporkan bahwa pada one-sample analysis di UK Biobank, peningkatan 1 SD log-transformed drinks per week berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2 sebesar 71% (OR 1,71; 95% CI 1,24-2,36) (Reed et al., 2025). Dengan demikian, konsumsi

alkohol berlebihan menjadi faktor yang meningkatkan risiko diabetes, terutama pada individu yang sudah memiliki kerentanan metabolik, sehingga pembatasan konsumsi alkohol perlu diperlakukan sebagai bagian dari strategi pencegahan diabetes mellitus.

6. Stres dan Faktor Psikologis

Stres kronis dan faktor psikologis berkontribusi pada terjadinya diabetes melitus tipe 2 melalui jalur neuroendokrin, perilaku, dan metabolik (Chen et al., 2023; Kim et al., 2025; Liu et al., 2024). Pada kohort prospektif berbasis komunitas kerja di Beijing, stres kerja terbukti berhubungan secara independen dengan perkembangan resistensi insulin dan diabetes tipe 2; selama rerata tindak lanjut 5,63 tahun, 732 dari 6.109 partisipan mengalami diabetes insiden, dan peneliti menyimpulkan bahwa pengaruh stres tersebut dimediasi sebagian oleh kortisol, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), tekanan darah, dan trigliserida (Chen et al., 2023). Studi prospektif KoGES_CAVAS (Korean Genome and Epidemiology Study-Cardiovascular Disease Association Study) tahun 2025 juga menunjukkan bahwa stres psikososial yang bersifat baru atau terkini merupakan prediktor terkuat diabetes tipe 2, dengan incidence rate ratio sebesar 2,23 pada laki-laki dan 1,72 pada perempuan ketika kelompok stres dibandingkan dengan kelompok sehat, serta asosiasi yang lebih nyata pada individu dengan obesitas abdominal (Kim et al., 2025). Selain stres, depresi sebagai faktor psikologis juga makin kuat posisinya dalam literatur, karena studi Mendelian randomization tahun 2024 menunjukkan hubungan kausal antara depresi mayor dan peningkatan risiko diabetes tipe 2 dengan odds ratio 1,26, sementara status depresi juga berhubungan positif dengan risiko tersebut (Liu et al., 2024).

7. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko yang memiliki hubungan yang erat dengan diabetes melitus tipe 2, sehingga tekanan darah tinggi tidak hanya sering menyertai diabetes tetapi juga dapat mendahului kemunculannya (Emdin et al., 2015; Nazarzadeh et al., 2021). Dalam analisis terhadap 4,1 juta orang dewasa tanpa diabetes pada awal pengamatan, Emdin et al. (2015) menunjukkan bahwa setiap kenaikan 20 mmHg tekanan darah sistolik berhubungan dengan peningkatan risiko new-onset diabetes sebesar 58% (HR 1,58; 95% CI 1,56-1,59), sedangkan meta-analisis prospektif yang menyertainya menemukan pooled relative risk 1,77 untuk kenaikan sistolik yang sama. Bukti intervensi juga menguatkan hubungan tersebut, karena individual participant data meta-analysis dari 19 uji acak melaporkan bahwa penurunan tekanan darah sistolik sebesar 5 mmHg menurunkan risiko

diabetes tipe 2 baru sebesar 11% (HR 0,89; 95% CI 0,84–0,95), dengan efek yang lebih menguntungkan pada ACE inhibitor dan ARB dibandingkan beta bloker atau diuretik tiazid (Nazarzadeh et al., 2021).

Hipertensi dikaitkan dengan progresi resistensi insulin dari waktu ke waktu, yang sebagian dijelaskan oleh disfungsi endotel akibat hipertensi, inflamasi jaringan adiposa, dan kekakuan arteri yang kemudian memperburuk homeostasis glukosa (Alharbi et al., 2024).

8. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan faktor risiko yang tidak hanya menyertai diabetes melitus tipe 2, tetapi juga dapat mendahului kemunculannya, terutama ketika ditandai oleh kadar trigliserida yang tinggi, HDL-C yang rendah, dan rasio lipid aterogenik yang meningkat (Peng et al., 2021; Kobayashi et al., 2022; Yuge et al., 2023). Dalam kohort Panasonic Jepang selama 10 tahun, Kobayashi et al. (2022) melaporkan bahwa pada 87.570 partisipan tanpa diabetes di awal studi, LDL-C, HDL-C, dan terutama rasio LDL/HDL berhubungan signifikan dengan kejadian diabetes tipe 2; rasio LDL/HDL menunjukkan performa prediktif terbaik dengan AUC 0,662 dan nilai potong 2,4, lebih baik daripada LDL-C atau HDL-C saja. Temuan tersebut diperkuat oleh Panasonic Cohort Study berikutnya, di mana Yuge et al. (2023) menunjukkan pada 120.613 partisipan dengan 6.080 kasus insiden diabetes bahwa rasio TG/HDL-C merupakan prediktor yang lebih kuat untuk perkembangan diabetes tipe 2 dalam 10 tahun dibandingkan LDL-C, HDL-C, atau trigliserida secara terpisah. Bukti kausal juga mulai menguat untuk komponen tertentu dari dislipidemia, karena studi Mendelian randomization oleh Yan et al. (2024) menunjukkan bahwa kadar HDL-C yang lebih tinggi berhubungan kausal dengan risiko diabetes tipe 2 yang lebih rendah (OR 0,69; 95% CI 0,52–0,82), tanpa bukti pleiotropi atau outliers. Dengan demikian, status dislipidemia seseorang penting untuk deteksi dini dan koreksi abnormalitas lipid terutama hipertrigliseridemia, HDL-C rendah, serta rasio lipid yang buruk—perlu dipandang sebagai bagian dari strategi pencegahan diabetes tipe 2.

D. Interaksi Faktor Risiko

Diabetes mellitus, khususnya diabetes melitus tipe 2, tidak disebabkan oleh satu faktor tunggal, melainkan oleh interaksi yang kompleks antara predisposisi genetik, lingkungan, perilaku, dan perubahan biologis yang berlangsung sepanjang siklus hidup individu (Tremblay & Hamet, 2019; Singh et al., 2024). Faktor-faktor seperti obesitas, pola makan

tidak sehat, inaktivitas fisik, stres psikososial, paparan lingkungan, serta disfungsi metabolik tidak bekerja secara terpisah, tetapi saling memperkuat dalam mendorong resistensi insulin, disfungsi sel beta, dan akhirnya hiperglikemia kronik (Singh et al., 2024). Tremblay dan Hamet (2019) bahkan menekankan bahwa diabetes berkembang pada “interface” antara nature dan nurture, sehingga faktor genetik, eksposom, dan mekanisme epigenetik perlu dipahami sebagai sistem yang bekerja secara simultan, bukan sebagai penyebab yang berdiri sendiri (Tremblay & Hamet, 2019). Dengan demikian, individu dengan predisposisi genetik akan lebih mudah mengalami diabetes ketika hidup dalam lingkungan yang mendukung akumulasi faktor risiko, seperti kelebihan berat badan, hipertrigliseridemia, kurang gerak, atau pola konsumsi yang buruk (Singh et al., 2024; Tremblay & Hamet, 2019).

Bukti empiris juga menunjukkan bahwa pengaruh faktor genetik dapat diperkuat atau dilemahkan oleh faktor gaya hidup dan profil metabolik yang menyertainya (Takase et al., 2024; Lee et al., 2024). Dalam studi kohort, Takase et al. (2024) menemukan bahwa risiko genetik dan skor gaya hidup berhubungan secara independen dengan kejadian diabetes, dan mereka menyimpulkan bahwa kepatuhan terhadap gaya hidup sehat tetap penting untuk mencegah diabetes tanpa memandang tinggi-rendahnya risiko genetik (Takase et al., 2024). Sejalan dengan itu, Lee et al. (2024) menunjukkan bahwa individu dengan risiko genetik tinggi memiliki fungsi sel beta yang lebih rendah pada awal pengamatan dan penurunan yang lebih cepat selama tindak lanjut, tetapi gaya hidup sehat mampu memperlambat laju penurunan tersebut di seluruh kelompok risiko genetik (Lee et al., 2024). Pada tingkat interaksi yang lebih konkret, Martínez-Lara et al. (2025) melaporkan bahwa kombinasi faktor klinis dan genetik menjelaskan beban besar etiologi diabetes, dengan BMI >24,9 kg/m², trigliserida >150 mg/dL, kolesterol <200 mg/dL, dan polimorfisme gen tertentu menunjukkan asosiasi yang kuat ketika hadir secara aditif (Martínez-Lara et al., 2025). Dengan demikian, pendekatan pencegahan diabetes harus bersifat komprehensif dan simultan, yakni mengendalikan faktor gaya hidup dan metabolik sejak dini sambil mengakui bahwa predisposisi genetik dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap paparan lingkungan yang tidak sehat (Takase et al., 2024; Lee et al., 2024; Martínez-Lara et al., 2025).

E. Penutup

Berdasarkan pembahasan yang telah diuraikan, dapat disimpulkan bahwa diabetes melitus tipe 2 pada populasi dewasa merupakan penyakit metabolik yang berkembang

melalui interaksi kompleks antara faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor-faktor seperti usia, riwayat keluarga dan genetik, etnisitas, jenis kelamin, serta riwayat diabetes gestasional membentuk tingkat kerentanan dasar seseorang terhadap penyakit ini, sedangkan obesitas, kurangnya aktivitas fisik, pola makan tidak sehat, merokok, konsumsi alkohol berlebihan, stres dan faktor psikologis, hipertensi, serta dislipidemia memperbesar peluang terjadinya gangguan metabolik ketika tidak dikendalikan secara tepat. Pembahasan ini juga menunjukkan bahwa faktor-faktor tersebut tidak bekerja secara terpisah, melainkan saling berinteraksi dalam mendorong resistensi insulin, disfungsi sel beta, dan hiperglikemia kronis. Oleh karena itu, pemahaman tentang faktor risiko diabetes melitus perlu ditempatkan dalam kerangka yang menyeluruh agar etiologi penyakit dapat dijelaskan secara lebih utuh sekaligus mendukung strategi pencegahan yang lebih efektif. Dalam konteks ini, diabetes melitus tidak dapat dipahami hanya sebagai akibat dari satu kebiasaan hidup tertentu, tetapi sebagai hasil dari hubungan timbal balik antara kerentanan biologis, kondisi lingkungan, dan perilaku kesehatan individu.

Kedepannya, pencegahan diabetes melitus perlu diarahkan pada deteksi dini kelompok berisiko tinggi dan pengendalian faktor risiko yang dapat dimodifikasi secara bersamaan. Langkah tersebut mencakup pengendalian berat badan, peningkatan aktivitas fisik, perbaikan pola makan, penghentian merokok, pembatasan konsumsi alkohol, pengelolaan stres, serta pengendalian hipertensi dan dislipidemia. Selain itu, tenaga kesehatan dan pembuat kebijakan perlu memperkuat program skrining dan edukasi agar masyarakat memahami bahwa diabetes melitus merupakan hasil interaksi berbagai faktor risiko. Dengan demikian, penanganan diabetes melitus harus menempatkan pencegahan sebagai strategi utama yang dilakukan secara sistematis, berkelanjutan, dan berbasis profil risiko individu maupun populasi.

Referensi

- Alfaqeeh, M., Alfian, S. D., & Abdulah, R. (2024). Factors associated with diabetes mellitus among adults: Findings from the Indonesian Family Life Survey-5. *Endocrine and Metabolic Science*, 14, 100161. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100161>
- Alharbi, A. A., Alharthi, A. H., Alzahrani, A. S., Alqarni, A. M., Asiri, A. A., Samman, A. A., & Alghamdi, A. S. (2024). Inter-relation between diabetes mellitus and hypertension in terms of incidence and prediction in Saudi Arabia: A retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 24, 1956. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19471-0>
- American Diabetes Association. (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35(Supplement 1), S64–S71. <https://doi.org/10.2337/dc12-s064>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Suppl. 1), S50–S58. <https://doi.org/10.2337/dc25-S003>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Suppl. 1), S86–S127.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Suppl. 1), S167–S180. <https://doi.org/10.2337/dc25-S008>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Suppl. 1), S306–S320.
- Au-Yeung, C. H. C., Ellis, D. E., Dallaway, A. D., Riley, J. R., Varney, J. V., & Howell-Jones, R. H. (2024). Socioeconomic and ethnic inequalities increase the risk of type 2 diabetes: An analysis of NHS health check attendees in Birmingham. *Frontiers in Public Health*, 12, 1477418. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1477418>
- Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. (2021). Type 2 diabetes mellitus in older adults: Clinical considerations and management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(9), 534–548. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
- Caleyachetty, R., Barber, T. M., Mohammed, N. I., Cappuccio, F. P., Hardy, R., Mathur, R., Banerjee, A., & Gill, P. (2021). Ethnicity-specific BMI cutoffs for obesity based on type 2 diabetes risk in England: A population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(7), 419–426. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00088-7)
- Chen, N., Wu, L.-J., Xiao, H.-B., Liu, Y.-H., Hu, L.-K., Ma, L.-L., Chu, X., Dong, J., & Yan, Y.-X. (2023). Occupational stress is associated with insulin resistance and incident

- type 2 diabetes: A prospective cohort study of functional community. *Clinica Chimica Acta*, 544, 117356. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117356>
- Chen, Z., Khandpur, N., Desjardins, C., Wang, L., Monteiro, C. A., Rossato, S. L., Fung, T. T., Manson, J. E., Willett, W. C., Rimm, E. B., Hu, F. B., Sun, Q., & Drouin-Chartier, J.-P. (2023). Ultra-processed food consumption and risk of type 2 diabetes: Three large prospective U.S. cohort studies. *Diabetes Care*, 46(7), 1335-1344. <https://doi.org/10.2337/dc22-1993>
- Dai, S., Wellens, J., Yang, N., Li, D., Wang, J., Wang, L., Yuan, S., He, Y., Song, P., Munger, R. G., Potvin Kent, M., MacFarlane, A. J., Mullie, P., Duthie, S. J., Little, J., Theodoratou, E., & Li, X. (2024). Ultra-processed foods and human health: An umbrella review and updated meta-analyses of observational evidence. *Clinical Nutrition*, 43(6), 1386-1394. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.04.016>
- De Tata, V. (2014). Age-related impairment of pancreatic beta-cell function: Pathophysiological and cellular mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 138. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00138>
- Dennison, R. A., Chen, E. S., Green, M. E., Legard, C., Kotecha, D., Farmer, G., Sharp, S. J., Ward, R. J., Usher-Smith, J. A., & Griffin, S. J. (2021). The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 171, 108625. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108625>
- El Asmar, N., Arafah, B. M., & Smith, C. K. (2022). Diabetes mellitus. In P. M. Paulman, R. B. Taylor, A. A. Paulman, & L. S. Nasir (Eds.), *Family medicine: Principles and practice* (pp. 1735-1757). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-54441-6_186
- Emdin, C. A., Anderson, S. G., Woodward, M., & Rahimi, K. (2015). Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: Evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(14), 1552-1562. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.059>
- Estoppey, P., Clair, C., Auderset, D., & Puder, J. J. (2023). Sex differences in type 2 diabetes. *Cardiovascular Medicine*, 26(3), 96-99.
- Golden, S. H., Yajnik, C., Phatak, S., Hanson, R. L., & Knowler, W. C. (2019). Racial/ethnic differences in the burden of type 2 diabetes over the life course: A focus on the USA and India. *Diabetologia*, 62(10), 1751-1760. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4968-0>
- Hodgson, S., Williamson, A., Bigossi, M., Stow, D., Jacobs, B. M., Samuel, M., Gafton, J., Zöllner, J., Spreckley, M., Genes & Health Research Team, Langenberg, C., van Heel, D. A., Mathur, R., Siddiqui, M. K., & Finer, S. (2025). Genetic basis of early onset and progression of type 2 diabetes in South Asians. *Nature Medicine*, 31, 323-331. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03317-8>
- Huang, Y.-Z., Luo, F., Ran, X., Yang, J., Gu, M., & Zhou, S.-Q. (2025). Association between alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in Japan: A population-base longitudinal cohort study. *Scientific Reports*, 15(1), 630. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84597-5>

- Ikeda, I., Igarashi, R., Fujihara, K., Takeda, Y., Ferreira, E. d'A., Mon, K. L., Kodama, S., Mori, Y., Kadowaki, T., Honda, R., Arase, Y., & Sone, H. (2025). Cross-sectional and longitudinal associations between family history of type 2 diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia and their prevalence and incidence: Toranomon Hospital Health Management Center Study (TOPICS24). *Mayo Clinic Proceedings*, 100(8), 1370–1382. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.10.020>
- Imamura, F., O'Connor, L., Ye, Z., Mursu, J., Hayashino, Y., Bhupathiraju, S. N., & Forouhi, N. G. (2015). Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: Systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*, 351, h3576. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3576>
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes - 2025*. https://idf.org/media/uploads/2025/04/IDF_Rec_2025.pdf
- Kautzky-Willer, A., Leutner, M., & Harreiter, J. (2023). Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 66, 986–1002.
- Kim, J. E., Woo, H. W., Kim, Y.-M., Shin, M.-H., Koh, S. B., & Kim, M. K. (2025). Prospective associations between psychosocial stress and the risk of type 2 diabetes in middle-aged adults: Findings from the KoGES_CAVAS. *Epidemiology and Health*, 47, e2025061. <https://doi.org/10.4178/epih.e2025061>
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346(6), 393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
- Kobayashi, G. K., Okada, H., Hamaguchi, M., Kurogi, K., Murata, H., Ito, M., & Fukui, M. (2022). Dyslipidemia and 10-year diabetes incidence in Japanese people: Population-based Panasonic cohort study 9. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 957728. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957728>
- Kreienkamp, R. J., Voight, B. F., Gloyn, A. L., & Udler, M. S. (2023). Genetics of type 2 diabetes. In J. M. Lawrence, S. S. Casagrande, W. H. Herman, et al. (Eds.), *Diabetes in America* [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597726/>
- Lagou, V., Mägi, R., Hottenga, J. J., et al. (2021). Sex-dimorphic genetic effects and novel loci for fasting glucose and insulin variability. *Nature Communications*, 12, Article 24.
- Lean, M. E. J., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Kelly, T., Irvine, K., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Hollingsworth, K. G., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., McIlvenna, Y., Welsh, P., McConnachie, A., McIntosh, A., Sattar, N., & Taylor, R. (2024). 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: An extension study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 12(4), 233–246. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00385-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00385-6)

- Lee, H., Choi, J., Kim, J.-I., Watanabe, R. M., Cho, N. H., Park, K. S., & Kwak, S. H. (2024). Higher genetic risk for type 2 diabetes is associated with a faster decline of β -cell function in an East Asian population. *Diabetes Care*, 47(8), 1386-1394. <https://doi.org/10.2337/dc24-0058>
- Liao, D.-Q., Chen, H.-J., Li, H.-M., Gao, J., Tang, X.-L., Du, L.-Y., Lai, S.-M., Zhong, W.-F., Huang, H.-X., Xiong, Z.-Y., Chen, P.-L., Kuang, L., Zhang, B.-Y., Yang, J., Huang, Q.-M., Liu, D., Zhang, P.-D., Mao, C., ... Li, Z.-H. (2025). Accelerometer-derived physical activity patterns and incident type 2 diabetes: A prospective cohort study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 22, 38. <https://doi.org/10.1186/s12966-025-01734-7>
- Li, X., Hur, J., Smith-Warner, S. A., Song, M., Liang, L., Mukamal, K. J., Rimm, E. B., & Giovannucci, E. L. (2025). Alcohol intake, drinking pattern, and risk of type 2 diabetes in three prospective cohorts of U.S. women and men. *Diabetes Care*, 48(7), 1189-1197. <https://doi.org/10.2337/dc24-1902>
- Li, Y., Luo, J., Bao, K., Wei, Q., Wang, X., Chen, J., Zhang, T., Wang, F., & Zhu, Y. (2024). Association of age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus with the risks of the morbidity of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality: Evidence from a real-world study with a large population-based cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 217, 111870.
- Lingvay, I., Sumithran, P., Cohen, R. V., & le Roux, C. W. (2022). Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: Time to reframe the conversation. *The Lancet*, 399(10322), 394-405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
- Liu, K., Zhou, D., Chen, L., & Hao, S. (2024). Depression and type 2 diabetes risk: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1436411. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1436411>
- Martínez-Lara, C. M., Casas-Avila, L., Ramos-García, M. L., Castro-Hernández, C., Salazar-Piña, D. A., Hidalgo-Bravo, A., Barrera-Molina, A. I., & Martínez-Ramírez, O. C. (2025). Associations and interactions of clinical and genetic variables for type 2 diabetes mellitus in the Mexican population. *Human Nutrition & Metabolism*, 40, 200301. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2025.200301>
- Mathur, R., Palla, L., Farmer, R. E., Chaturvedi, N., & Smeeth, L. (2020). Ethnic differences in the severity and clinical management of type 2 diabetes at time of diagnosis: A cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 160, 108006. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108006>
- Mussa, J., Rahme, E., Dahhou, M., Nakhla, M., & Dasgupta, K. (2024). Incident diabetes in women with patterns of gestational diabetes occurrences across 2 pregnancies. *JAMA Network Open*, 7(5), e2410279. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.10279>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2023, January 10). Diabetes in pregnancy (QS109) [Quality standard].

- Nazarzadeh, M., Bidel, Z., Canoy, D., Copland, E., Wamil, M., Majert, J., Smith Byrne, K., Sundström, J., Teo, K., Davis, B. R., Chalmers, J., Pepine, C. J., Dehghan, A., Bennett, D. A., Smith, G. D., & Rahimi, K. (2021). Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: An individual participant data meta-analysis. *The Lancet*, 398(10313), 1803–1810. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01920-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01920-6)
- Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., Hu, F. B., & Wu, T. (2015). Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12), 958–967. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00316-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00316-2)
- Pan, Y., Zhang, W., Dai, Y., Liu, Y., Gao, D., Zhang, Y., et al. (2025). Association between accelerometer-measured physical activity, genetic risk, and incident type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 27, 7578–7586. <https://doi.org/10.1111/dom.70166>
- Peng, J., Zhao, F., Yang, X., Pan, X., Xin, J., Wu, M., & Peng, Y. G. (2021). Association between dyslipidemia and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged and older Chinese adults: A secondary analysis of a nationwide cohort. *BMJ Open*, 11(5), e042821. <https://bmjopen.bmj.com/content/11/5/e042821>
- Pham, T. M., Carpenter, J. R., Morris, T. P., Sharma, M., & Petersen, I. (2019). Ethnic differences in the prevalence of type 2 diabetes diagnoses in the UK: Cross-sectional analysis of the Health Improvement Network Primary Care Database. *Clinical Epidemiology*, 11, 1081–1088. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S227621>
- Prasad, R. B., Hakaste, L., & Tuomi, T. (2025). Clinical use of polygenic scores in type 2 diabetes: Challenges and possibilities. *Diabetologia*, 68, 1361–1374. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06419-1>
- Reed, Z. E., Sallis, H. M., Richmond, R., Attwood, A. S., Lawlor, D. A., & Munafò, M. R. (2025). Investigating whether smoking and alcohol behaviours influence risk of type 2 diabetes using a Mendelian randomisation study. *Scientific Reports*, 15, 7985. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90437-x>
- Rouland, A., Thuillier, P., Al-Salameh, A., Benzerouk, F., Bahougne, T., Tramunt, B., Berlin, I., Clair, C., Thomas, D., Le Faou, A.-L., Vergès, B., & Durlach, V. (2024). Smoking and diabetes. *Annales d'Endocrinologie*. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2024.08.001>
- Seo, D. H., Kim, M., Suh, Y. J., Cho, Y., Ahn, S. H., Hong, S., & Kim, S. H. (2024). Association between age at diagnosis of type 2 diabetes and cardiovascular morbidity and mortality risks: A nationwide population-based study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 208, 111098.
- Seo, W., Jung, S. Y., Lee, K., Bae, W. K., Han, J. S., Lee, H., Kim, J. S., Koo, H. Y., Lee, S. Y., & Lee, K. (2025). Effect of smoking cessation on new-onset diabetes mellitus in dyslipidemic individuals: A population-based cohort study. *Tobacco Induced Diseases*, 23, 82. <https://doi.org/10.18332/tid/205418>
- Shen, F., Guo, C., Zhang, D., Liu, Y., & Zhang, P. (2024). Visceral adiposity index as a predictor of type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and dose-response meta-

- analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 34, 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.12.004>
- Sinclair, A., Saeedi, P., Kaundal, A., Karuranga, S., Malanda, B., & Williams, R. (2020). Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108078.
- Singh, S., Kriti, M., Anamika, K. S., Sarma, D. K., Verma, V., Nagpal, R., Mohania, D., Tiwari, R., & Kumar, M. (2024). Deciphering the complex interplay of risk factors in type 2 diabetes mellitus: A comprehensive review. *Metabolism Open*, 22, 100287. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2024.100287>
- Takase, M., Nakaya, N., Nakamura, T., Hirata, T., ToMMo Investigators, Biobank Japan Project, et al. (2024). Genetic risk, healthy lifestyle adherence, and risk of developing diabetes in the Japanese population. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 31(12), 1717–1732. <https://doi.org/10.5551/jat.64906>
- Talegawkar, S., Tobias, D., Fung, T., Giovannucci, E., Hoelscher, D. M., Anderson, C. A. M., Booth, S., Deierlein, A., Gardner, C., Raynor, H., Stanford, F. C., Taylor, C., English, L. K., Reigh, N., Higgins, M., Butera, G., Callahan, E. H., Huang, S., Raghavan, R., ... Obbagy, J. (2024). Dietary patterns and risk of type 2 diabetes: A systematic review. U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, Center for Nutrition Policy and Promotion, Nutrition Evidence Systematic Review. <https://doi.org/10.52570/NESR.DGAC2025.SR12>
- The InterAct Consortium. (2013). The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: The EPIC-InterAct study. *Diabetologia*, 56, 60–69. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2715-x>
- Tremblay, J., & Hamet, P. (2019). Environmental and genetic contributions to diabetes. *Metabolism*, 100S, 153952. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153952>
- Tudurí, E., Soriano, S., Almagro, L., Montanya, E., Alonso-Magdalena, P., Nadal, Á., & Quesada, I. (2022). The pancreatic β -cell in ageing: Implications in age-related diabetes. *Ageing Research Reviews*, 80, 101674.
- U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, Center for Nutrition Policy and Promotion, Nutrition Evidence Systematic Review. (2024). Sugar-sweetened beverages and risk of type 2 diabetes: A systematic review. https://nesr.usda.gov/sites/default/files/2024-11/Sugar-sweetened-beverages_type-2-diabetes-2025DGACSystematicReview.pdf
- U.S. Preventive Services Task Force. (2021). Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 326(8), 736–743. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12531>
- Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S. C., Tan, B. K., Davies, M. J., & Gillies, C. L. (2020). Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 369, m1361. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>

- World Health Organization. (2024, November 14). Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus.
- Yan, Z., Xu, Y., Li, K., & Liu, L. (2024). Association between high-density lipoprotein cholesterol and type 2 diabetes mellitus: Dual evidence from NHANES database and Mendelian randomization analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1272314. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1272314>
- Yuan, S., Xue, H.-L., Yu, H.-J., Huang, Y., Tang, B.-W., Yang, X.-H., Li, Q.-X., & He, Q.-Q. (2019). Cigarette smoking as a risk factor for type 2 diabetes in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Public Health*, 41(2), e169–e176. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy106>
- Yuge, H., Okada, H., Hamaguchi, M., Kurogi, K., Murata, H., Ito, M., & Fukui, M. (2023). Triglycerides/HDL cholesterol ratio and type 2 diabetes incidence: Panasonic Cohort Study 10. *Cardiovascular Diabetology*, 22, 308. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02046-5>
- Zahariev, O. J., Bunduc, S., Kovács, A., Demeter, D., Havelda, L., Budai, B. C., Veres, D. S., Hosszúfalusi, N., Erőss, B. M., Teutsch, B., Juhász, M. F., & Hegyi, P. (2024). Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 10, 1257222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1257222>
- Zhu, M., Liu, X., Liu, W., Lu, Y., Cheng, J., & Chen, Y. (2021). β cell aging and age-related diabetes. *Aging (Albany NY)*, 13(5), 7691–7706. <https://doi.org/10.18632/aging.202593>