

Pola Penggunaan Antidiabetes Pada Penderita Diabetes Melitus Yang Terinfeksi Covid-19 Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. M.Yunus Bengkulu

Pattern of Antidiabetic Use in Diabetic Patients Infected with Covid-19 at Dr. M. Yunus Regional General Hospital Bengkulu

Nadia Pudiarifanti^{1*}, Avrilya Iqoranny Susilo¹, Dira Irnameria¹
¹Program Studi Farmasi Diploma Tiga, Poltekkes Kemenkes Bengkulu
*Corresponding author : nadiapudiarifanti@gmail.com

ABSTRAK

Virus Severe Acute Respiratory Syndrome atau Covid-19 menyebabkan lebih dari 4,2 juta kasus kematian di dunia. Virus ini memberikan dampak negatif pada beberapa penderita penyakit kronik. Salah satu yang terkena dampaknya adalah penderita diabetes melitus. Tujuan penelitian adalah mengetahui pola penggunaan antidiabetes dan hasil terapi penderita diabetes melitus yang terinfeksi Covid-19 di RSUD Dr. M.Yunus Bengkulu. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pengambilan data sampel secara total dan menganalisis hasil menggunakan *Fisher exact test*. Data diambil melalui rekam medis di RSUD Dr. M.Yunus Bengkulu rawat inap pada tahun 2021 sebanyak 62 pasien. Berdasarkan hasil penelitian di dapatkan pola pengobatan antidiabetes pada pasien Covid-19 yaitu 4,48% tidak diberikan antidiabetes, 14,51% diberikan antidiabetes oral, 54,83% diberikan Insulin, dan 25,80% diberikan kombinasi insulin dan antidiabetes oral. Hasil terapi didapatkan 64,5% pasien sembuh dan 35,5% pasien dinyatakan meninggal. Kesimpulan penelitian adalah pola terapi antidiabetes yang paling banyak diresepkan adalah kombinasi Insulin dan penggunaan terapi antidiabetes tidak berhubungan terhadap hasil terapi dengan dengan p value yaitu $0,369 > 0,05$.

Kata kunci : Antidiabetes, Diabetes Melitus, Covid-19

ABSTRACT

The Severe Acute Respiratory Syndrome or Covid-19 virus causing more than 4.2 million deaths worldwide. This virus has a negative impact on several people with chronic diseases. One of those affected is people with diabetes melitus. The study aims to determine the pattern of use of antidiabetics and the results of therapy for patients with diabetes melitus infected with Covid-19 at RSUD Dr. M.Yunus Bengkulu. This is a descriptive study with total sampling data and analyzing the results using the Fisher exact test. Data were collected through medical records at RSUD Dr. M.Yunus Bengkulu for inpatients in 2021 as many as 62 patients. Results on the results of this study, it was found that the pattern of antidiabetic treatment in Covid-19 patients was 4.48% not given antidiabetic, 14.51% given oral antidiabetics, 54.83% given Insulin, and 25.80% given a combination of insulin and oral antidiabetics. Outcome of therapy obtained 64.5% of patients recovered and 35.5% of patients died. The conclusion is the most prescribed pattern of antidiabetic therapy is a combination of Insulin with the results of patient therapy declared cured. The

relationship between the use of antidiabetic therapy is not significant to the outcome of therapy with P value $0.369 > 0.05$.

Keywords: Antidiabetic, Diabetes Melitus, Covid-19

PENDAHULUAN

Covid-19 adalah penyakit yang menyerang saluran pernapasan disebabkan oleh virus SARS-Cov-2. Virus Covid-19 menyebar dengan sangat cepat melalui udara. Virus ini telah menelan lebih dari 4,2 juta kasus kematian di dunia hingga Juli 2021 (Karlinsky & Kobak, 2021). Di Indonesia angka kematian akibat Covid-19 ini sudah mencapai 156 ribu jiwa dari 6,05 juta kasus yang ada (World Health Organization, 2021). Pasien yang berisiko dengan kejadian Covid-19 berat atau kematian memiliki beberapa karakteristik, yaitu usia, jenis kelamin, riwayat penyakit seperti gangguan kardiovaskular, obesitas dan atau diabetes melitus tipe 1 atau diabetes melitus tipe 2 (Lim et al., 2021).

Diabetes melitus adalah penyakit dengan gangguan metabolik yang jika tidak terkontrol dengan baik mampu berkembang pada gangguan mikrovaskular maupun makrovaskular (Mezil & Ahmed, 2021). Penderita diabetes melitus memiliki risiko yang tinggi terhadap kejadian infeksi yang berhubungan dengan sistem imun tubuh dan respon inflamasi yang tidak terkontrol (Nyland et al., 2021). Berdasarkan pada penelitian yang ada, penderita Covid-19 dengan diabetes melitus yang menjalani rawat inap, memiliki angka kejadian kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien Covid-19 yang tidak memiliki

diabetes (Ciardullo et al., 2021). Pada pasien diabetes yang terinfeksi Covid-19, tubuh tidak menjalankan mekanisme kompensasi dalam pengontrolan glukosa sehingga terjadi penurunan aktivasi sel T yang menyebabkan peningkatan jumlah neutrophil, leukosit dan penanda inflamasi (Andriana et al., 2022).

Pola pengobatan yang diterima pasien diabetes melitus yang terinfeksi Covid-19, juga berpengaruh terhadap luaran pasien. Pada penelitian yang telah dilakukan terhadap penderita diabetes yang terinfeksi Covid-19, memperlihatkan kontroversi pada pengobatan yang dilakukan. Salah satu pengobatan yang diberikan pada pasien diabetes adalah menggunakan metformin. Menurut penelitian metformin diketahui mampu menurunkan angka mortalitas dan keparahan penderita diabetes yang terinfeksi Covid-19 (Lalau et al., 2021) walaupun namun masih perlu memperhatikan efek samping berupa laktat asidosis (Zangiabadian et al., 2021). Di Indonesia memiliki tatalaksana pengobatan untuk penderita Covid-19, namun tidak spesifik terhadap suatu penyakit tertentu, salah satunya adalah penyakit kronis diabetes melitus. Data dan penelitian terkait dengan pengobatan pada penderita diabetes dengan Covid-19 di Indonesia, masih sangat minim, bahkan di daerah Bengkulu belum ditemukan penelitian terkait pengobatan diabetes pada pasien yang terinfeksi Covid-19. Berdasarkan pada hal tersebut, penelitian ini

dilakukan dengan tujuan memberikan gambaran yang lebih mendalam mengenai profil penggunaan antidiabetes yang diresepkan pada penderita diabetes yang terinfeksi Covid-19 di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat untuk memperbaiki manajemen terapi diabetes pada pasien Covid-19, serta menjadi referensi dalam pengelolaan kasus serupa di masa mendatang.

METODE

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. M. Yunus Kota Bengkulu. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif secara retrospektif dengan melihat data pada rekam medis pasien yang menjalani Rawat Inap di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu pada tahun 2021. Besar sampel penelitian adalah 62 pasien. Analisis data menggunakan Fisher exact test untuk mengetahui gambaran keterkaitan pola terapi dengan luaran terapi yang dihasilkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Diabetes melitus merupakan salah satu komorbid utama yang meningkatkan risiko keparahan pada pasien Covid-19. Hubungan antara diabetes, usia, dan infeksi Covid-19 menjadi perhatian penting dalam memahami mekanisme penyakit yang kompleks ini. Faktor usia diketahui memiliki peran signifikan terhadap kerentanan tubuh terhadap berbagai kondisi medis, termasuk diabetes dan infeksi virus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 87,1 % pasien diabetes yang terinfeksi Covid-19 berusia lebih dari

45 tahun. Bertambahnya usia akan berpengaruh terhadap kemampuan organ dan penurunan jaringan salah satu yang berpengaruh adalah pancreas. Penurunan fungsi pancreas mampu menurunkan proliferasi dan replikasi potensial dari masa sel β yang memproduksi insulin. Hal inilah yang menyebabkan seseorang yang berusia lebih dari 45 tahun berisiko tinggi dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 (Zhu *et al.*, 2021). Selain itu, semakin bertambahnya usia, sistem kekebalan tubuh mengalami perubahan. Perubahan ini ditandai dengan meningkatnya sistem peradangan sistemik terutama pada pasien Covid-19. Pada pasien lanjut usia ketidakmampuan makrofag alveolar mengenali partikel virus dan mengubah kondisi pro-inflamasi menyebabkan penyebaran virus Covid-19 semakin cepat, yang berpotensi untuk kejadian kerusakan pada paru-paru (Mueller *et al.*, 2020).

Hasil penelitian menunjukkan juga bahwa terinfeksi Covid-19 di RSUD Dr. M. Yunus memiliki riwayat diabetes tipe 2. Berdasarkan penelitian sebelumnya, pasien yang memiliki usia lebih dari 45 tahun, memiliki risiko lebih tinggi terjadinya diabetes melitus tipe 2 (Kekenusa *et al.*, 2018). Beberapa factor yang mempengaruhi kejadian diabetes tipe 2 adalah pola hidup, usia, obesitas, penggunaan obat tertentu, dan HIV (American Diabetes Association, 2022). Walauoun demikian, penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan faktor risiko kejadian Covid-19 antara pasien dengan diabetes tipe 1 maupun diabetes tipe 2, walaupun tipe diabetes tipe 2 menduduki populasi terbanyak yaitu 90% dari kejadian diabetes di dunia (Webber, 2013).

Tabel 1. Data Karakteristik

Karakteristik		Frekuensi (%)	
Usia (Tahun)	< 45 tahun	8 (12,9%)	
	≥ 45 tahun	54 (87,1%)	
Jenis Kelamin	Perempuan	33 (53,23%)	
	Laki-Laki	29 (46,77%)	
Tipe DM	DM Tipe 1	2 (3,23%)	
	DM tipe 2	60 (96,77%)	
	HT	14 (22,58%)	
	ACD	1 (1,61%)	
	CAD	5 (8,06%)	
	HHD	1 (1,61%)	
	CHF	1 (1,61%)	
	HRS	1 (1,61%)	
	Riwayat Penyakit Penyerta	Tuberkulosis	1 (1,61%)
		Asma	1 (1,61%)
HT+CAD		2 (3,22%)	
HT+ CDP		1 (1,61%)	
HT+ AKI		1 (1,61%)	
HT + Dispepsia		1 (1,61%)	
CKD + HT		2 (3,22%)	
HT+CHF+CAD		4 (6,45%)	
ACD+CAD+HT		1 (1,61%)	
Tidak Ada		25 (40,32%)	

Jika dilihat dari jenis kelamin, pasien diabetes yang terkonfirmasi Covid-19, didapatkan bahwa pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 53,23% dimana jumlahnya lebih banyak dibandingkan dengan pasien laki-laki. Seorang wanita penderita diabetes melitus adalah kelompok yang rentan akibat kurang optimalnya menjaga kesehatan sehingga daya tahan tubuh lebih rendah dan mudah terserang penyakit dan komplikasi (Priya *et al.*, 2020). Pada perempuan, usia dan transisi dari masa produktif menjelang menopause akan mengalami perubahan hormone pada produksi estrogen. Hormon estrogen berperan dalam pembentukan tubuh dan peningkatan penumpukan lemak dan perivisceral adiposa. Penurunan estrogen berkaitan erat dengan peningkatan resistensi insulin yang menandakan bahwa wanita

memiliki berisiko tinggi dengan kejadian diabetes melitus (Ciarambino *et al.*, 2022).

Hasil penelitian pasien yang terdeteksi Covid-19 yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. M.Yunus ditemukan 59,68% adalah pasien diabetes melitus yang terinfeksi Covid-19 dengan riwayat penyakit penyerta lainnya dan 40,32% pasien tidak memiliki riwayat penyakit. Penyakit penyerta yang paling banyak adalah hipertensi. Penyakit penyerta seperti hipertensi mampu meningkatkan risiko kematian pada pasien diabetes yang terinfeksi Covid-19 (Nyland *et al.*, 2021).

Profil Penggunaan Antidiabetes

Hasil penelitian terkait penggunaan terapi antidiabetes melitus pada pasien yang terinfeksi Covid-19 terlihat pada tabel 2. Hasil terlihat bahwa penggunaan antidiabetes yang paling banyak diresepkan adalah Insulin sebanyak 48.39%. Insulin yang diresepkan adalah Insulin kombinasi yang merupakan gabungan antara insulin aksi panjang (*Long acting*) dan insulin aksi cepat (*Rapid acting*). Insulin merupakan terapi pilihan utama pada pasien diabetes terinfeksi Covid-19 dengan gejala sedang hingga berat, karena kondisi ini sering kali disertai dengan resistensi insulin akibat stres metabolik dan respons peradangan tubuh. Penggunaan insulin kombinasi tidak hanya memberikan fleksibilitas pengaturan kadar gula darah tetapi juga mencegah komplikasi akut pada pasien Covid-19 dengan diabetes melitus. Penggunaan insulin kombinasi antara insulin yang memiliki efektifitas jangka panjang dan insulin aksi cepat, diharapkan lebih fleksibel dalam pengaturan kadar gula darah (IDI, PERDATIN, 2022).

Tabel 2. Profil Penggunaan Antidiabetes Melitus pada Pasien Covid-19

Regimen Terapi Antidiabetes		n (%)
Tidak Diberikan Antidiabetes	Tidak Diberikan Antidiabetes	3 (4.48%)
	Biguanid	2 (3.23%)
Oral	Sulfonilurea	2 (3.23%)
	Terapi Oral Kombinasi	5 (8.06%)
	Insulin Short acting tunggal	1 (1.61%)
Insulin	Insulin Long acting tunggal	3 (4.48%)
	Kombinasi Insulin	30 (48.39%)
	Insulin Long Acting + Sulfonilurea	3 (4.48%)
	Insulin Long Acting+ Biguanid+ Sulfonilurea	1 (1.61%)
Kombinasi Insulin+Oral	Insulin Short Acting+ Biguanid+ Sulfonilurea	1 (1.61%)
	Insulin Long Acting + Biguanid	2 (3.23%)
	Kombinasi Insulin + Sulfonilurea	1 (1.61%)
	Kombinasi Insulin + Biguanid	6 (9.67%)
	Kombinasi Insulin+ Biguanid+ Sulfonilurea	2 (3.23%)

Pasien diabetes yang terinfeksi Covid-19 akan diberikan insulin dengan dosis yang tinggi disesuaikan dengan kadar sitokin yang berperan dalam kejadian inflamasi pada efek samping Covid-19 (Lim *et al.*, 2021). Pemberian insulin tidak boleh ditunda diberikan pada pasien diabetes dengan Covid-19 jika memang dibutuhkan dan membutuhkan pemantauan intensif terkait kadar gula darah pasien (Kow *et al.*,

2022). Tidak ada penelitian yang menunjukkan terapi antidiabetes yang terbaik dan menguntungkan pada pasien Covid-19 dengan diabetes mellitus (Yu *et al.*, 2021).

Pengobatan kombinasi insulin dengan penggunaan antidiabetes oral lainnya menunjukkan bahwa kombinasi keduanya mampu menurunkan risiko pada pasien diabetes yang didiagnosa pneumonia (Leutner *et al.*, 2021). Pneumonia sendiri adalah salah satu gejala yang biasanya terjadi pada pasien yang dikonfirmasi Covid-19 yang menjalani rawat inap di rumah sakit dengan klasifikasi sedang menuju berat (IDI, PERDATIN, 2022).

Luaran Terapi

Hasil terapi pada penelitian ini mendapatkan menggambarkan bahwa pemberian terapi antidiabetes yang digunakan pada pasien diabetes yang terinfeksi Covid-19 yang menjalani rawat inap di rumah sakit, didapatkan 64,5% pasien diperbolehkan pulang dan dinyatakan sehat sedangkan 35,5% pasien dinyatakan meninggal dunia.

Pola terapi antidiabetes pada pasien Covid-19 dihubungkan dengan hasil akhir terapi digambarkan bahwa pola terapi antidiabetes tidak berhubungan dengan hasil akhir terapi yang ditunjukkan dengan p value yaitu $0,369 > 0,05$. Hasil ini diujikan dengan menggunakan *Fisher exact test*. Pengujian menggunakan *Fisher exact test* dikarenakan sampel yang kecil. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi antidiabetes tidak mempengaruhi hasil akhir terapi secara signifikan.

Tabel 3. Hubungan Pola Terapi Antidiabetes Terhadap Luaran Terapi

Terapi Antidiabetes	Outcome		P (value)
	Sehat	Meninggal	
Tidak diberikan Antidiabetes	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,369
Insulin	21 (61,8%)	13 (38,2%)	
Oral	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
Kombinasi Insulin + Oral	9 (56,3%)	7 (43,8%)	

Komplikasi jangka panjang diabetes, termasuk dalam gangguan jantung dan gangguan ginjal, juga berperan atas kematian pasien yang terkonfirmasi Covid-19 di rumah sakit dan efek samping yang berkaitan dengan diabetes (Webber, 2013). Pengambilan keputusan terapi antidiabetes, diberikan dengan menyesuaikan pada kondisi pasien baik dari segi hasil laboratorium, penyakit penyerta hingga gangguan pada saat pasien menjalani rawat jalan dengan tujuan untuk mengurangi risiko kematian pada pasien (Bornstein et al., 2020).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terapi antidiabetes yang paling banyak diresepkan adalah kombinasi Insulin (*Insulin Long acting dan rapid acting*) dan pola terapi antidiabetes tidak berhubungan terhadap hasil terapi pasien dengan p value yaitu 0,369. Meskipun demikian, faktor lain seperti tingkat keparahan penyakit, kepatuhan pasien terhadap terapi, dan kondisi medis lainnya dapat mempengaruhi hasil terapi secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2022). Standards Of Medical Care In Diabetes — 2022. *The Journal Of Clinical And Applied Research And Education*, 45(January).
<https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- Andriana, A., Pandelaki, K., & Rotty, L. W. A. (2022). Relationship between Hyperglycemia and Outcome of COVID-19 Patients. *E-Clinic*, 10(28), 214–220.
- Bornstein, S. R., Rubino, F., Khunti, K., Mingrone, G., Hopkins, D., Birkenfeld, A. L., Boehm, B., Amiel, S., Holt, R. I., Skyler, J. S., DeVries, J. H., Renard, E., Eckel, R. H., Zimmet, P., Alberti, K. G., Vidal, J., Geloneze, B., Chan, J. C., Ji, L., & Ludwig, B. (2020). Practical Recommendations For The Management Of Diabetes In Patients With Covid-19. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(6), 546–550.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- Ciarambino, T., Crispino, P., Leto, G., Mastrolorenzo, E., Para, O., & Giordano, M. (2022). Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complication. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 1–13.
<https://doi.org/10.3390/ijms23168850>
- Ciardullo, S., Perra, F. Z. S., Cannistraci, E. M. R., & Lattuada, M. L. P. G. G. (2021). Impact of Diabetes on COVID-19 Related in Hospital Mortality: a Retrospective Study From Northern Italy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(4), 843–850.
<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01382-7>
- IDI, PERDATIN, et al. (2022). *Pedoman Tatalaksana Covid-19, Edisi 4* (et al Erlina Burhan (ed.); 4th ed.). PDPI.

- Karlinsky, A., & Kobak, D. (2021). Tracking Excess Mortality Across Countries During The Covid-19 Pandemic With The World Mortality Dataset. *ELife*, 10, 1–21.
<https://doi.org/10.7554/eLife.69336>
- Kekenusa, J. S., Ratag, B. T., & Wuwungan, G. (2018). Analisis Hubungan Antara Umur dan Riwayat Keluarga Menderita Dm dengan Kejadian Penyakit Dalam Blu Rsup Prof. Dr. R.D Kondou Manado. *J Kesmas Univ Sam Ratulangi Manado*, 2(1), 1–6.
- Kow, C. S., Ramachandram, D. S., & Hasan, S. S. (2022). Insulin therapy in patients with Covid-19. *Acta Diabetologica*, 59(2), 285–286.
<https://doi.org/10.1007/s00592-021-01810-x>
- Lalau, J., Al-salameh, A., Hadjadj, S., Goronflot, T., Wiernsperger, N., Pichelin, M., Allix, I., Amadou, C., Dutour, A., Bourron, O., Duriez, T., Gouet, D., Joubert, M., Julier, I., Larger, E., Marchand, L., Quiniou, P., Marre, M., Meyer, L., ... Cariou, B. (2021). Metformin Use Is Associated With A Reduced Risk Of Mortality In Patients With Diabetes Hospitalised For COVID-19. *Diabetes & Metabolism*, 47, 1262–3636.
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.1216>
- Leutner, M., Kaleta, M., Bellach, L., Kautzky, A., Thurner, S., Klimek, P., & Kautzky-Willer, A. (2021). Insulin As Monotherapy And In Combination With Other Glucose-Lowering Drugs Is Related To Increased Risk Of Diagnosis Of Pneumonia: A Longitudinal Assessment Over Two Years. *Journal of Personalized Medicine*, 11(10), 1–9.
<https://doi.org/10.3390/jpm11100984>
- Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., & Nauck, M. A. (2021). Covid-19 and Diabetes Mellitus: From Pathophysiology To Clinical Management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 11–30.
<https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- Mezil, S. A., & Ahmed, B. (2021). Complication of Diabetes Mellitus. *Annals of R.S.C.B*, 25(3), 1546–1556.
- Mueller, A. L., Mcnamara, M. S., & Sinclair, D. A. (2020). Why does COVID-19 disproportionately affect older people ?. *Aging (Albany NY)*. 12(10), 9959–9981.
doi: 10.18632/aging.103344.
- Nyland, J. E., Raja-khan, N. T., Bettermann, K., Haouzi, P. A., Leslie, D. L., Kraschnewski, J. L., Parent, L. J., & Grigson, P. S. (2021). Diabetes, Drug Treatment, and Mortality in COVID-19: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Diabetes Journal*, 70(April), 2903–2916. doi: 10.2337/db21-0385.
- Priya, G., Bajaj, S., Grewal, E., Maisnam, I., Chandrasekharan, S., & Selvan, C. (2020). Touch Medical Media Challenges In Women With Diabetes During The Covid-19 Pandemic. *Review COVID-19 Journal Publication Date*, 16(2), 100–108. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.100.
- Webber, S. (2013). International Diabetes Federation. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 102, Issue 2).
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.1.0.013>
- World Health Organization. (2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. In *World Health Organization*. World Health Organization.
- Yu, B., Li, C., Sun, Y., Yu, B., Li, C., Sun, Y., & Wang, D. W. (2021). Clinical and Translational Report Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes II Clinical and Translational Report Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients

with COVI. *Cell Metabolism*, 33, 65–77.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.014>

Zangiabadian, M., Nejadghaderi, S. A., & Zahmatkesh, M. M. (2021). The Efficacy and Potential Mechanisms of Metformin in the Treatment of COVID-19 in the Diabetics: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 1–9.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645194>

Zhu, M., Liu, X., Liu, W., Lu, Y., Cheng, J., & Chen, Y. (2021). B Cell Aging and Age-Related Diabetes. *Aging*, 13(5), 7691–7706.

<https://doi.org/10.18632/aging.2025>