

## INFLAMASI SISTEMIK DAN PRURITUS KRONIK PADA DIABETES MELITUS TIPE 2: TINJAUAN LITERATUR MULTIDISIPLIN

Aryaldy Zulkarnaini<sup>1\*</sup>, Wisda Widiastuti<sup>2</sup>, Irdawaty Izrul<sup>3</sup>, Fitra Deny<sup>4</sup>, Tri Puspita Prihatinningrum<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup> University Baiturrahmah, Padang, Indonesia

\* Corresponding Author : [aryaldyzulkarnaini@fk.unbrah.ac.id](mailto:aryaldyzulkarnaini@fk.unbrah.ac.id)

Received: 28-05-2026

Revised: 20-06-2026

Approved: 26-06-2026

### ABSTRACT

Pruritus kronik merupakan salah satu manifestasi dermatologis yang sering ditemukan tetapi masih kurang mendapat perhatian pada pasien Type 2 Diabetes Mellitus. Kondisi ini tidak hanya menurunkan kualitas hidup pasien, tetapi juga berkaitan dengan gangguan tidur, stres psikologis, serta peningkatan morbiditas kronik. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pruritus kronik pada diabetes melitus tipe 2 memiliki mekanisme multifaktorial yang melibatkan inflamasi sistemik, stres oksidatif, neuropati perifer, serta gangguan sawar kulit. Hiperqlikemia kronik diketahui meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) yang berperan dalam proses neuroinflamasi dan aktivasi jalur pruritogenik. Artikel ini merupakan narrative review yang bertujuan menganalisis peran inflamasi sistemik sebagai prediktor pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan multidisiplin penyakit dalam, dermatologi, anestesi, dan farmakologi. Penelusuran literatur dilakukan melalui database PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar menggunakan kata kunci terkait diabetes melitus tipe 2, inflamasi sistemik, neuroinflamasi, dan pruritus kronik. Literatur yang digunakan merupakan artikel publikasi tahun 2014–2025 yang relevan dengan topik penelitian. Hasil telaah menunjukkan bahwa peningkatan inflamasi sistemik dan stres oksidatif berhubungan erat dengan aktivasi serabut saraf perifer, xerosis kulit, gangguan mikrosirkulasi, dan kerusakan sawar kulit yang berkontribusi terhadap munculnya pruritus kronik. Selain itu, pendekatan terapi modern mulai berkembang ke arah penggunaan neuromodulator, antioksidan, serta terapi berbasis sitokin inflamasi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes dengan pruritus kronik. Disimpulkan bahwa inflamasi sistemik memiliki peran penting dalam patogenesis pruritus kronik pada diabetes melitus tipe 2. Pendekatan multidisiplin diperlukan untuk memahami mekanisme penyakit secara lebih komprehensif serta mendukung pengembangan strategi terapi yang lebih efektif dan individual.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus Tipe 2; Inflamasi Sistemik; Neuroinflamasi; Pruritus Kronik; Stres Oksidatif

### INTRODUCTION

Type 2 Diabetes Mellitus masih menjadi salah satu tantangan utama dalam bidang kesehatan global karena prevalensinya yang terus meningkat setiap tahun. International Diabetes Federation melaporkan bahwa jumlah penderita diabetes di dunia mencapai lebih dari 537 juta orang dewasa pada tahun 2021 dan diperkirakan terus meningkat dalam beberapa dekade mendatang. Kondisi ini menunjukkan bahwa diabetes melitus tipe 2 (DMT2) tidak lagi hanya dipandang sebagai gangguan metabolisme glukosa semata, tetapi telah berkembang menjadi penyakit sistemik yang melibatkan berbagai proses inflamasi dan komplikasi multisistem.

Selain komplikasi klasik seperti nefropati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular, pasien DMT2 juga sering mengalami berbagai manifestasi kulit yang memengaruhi kualitas hidup. Salah satu keluhan yang cukup sering

ditemukan tetapi masih kurang mendapat perhatian adalah pruritus kronik. Keluhan gatal kronik pada pasien diabetes sering dianggap sebagai masalah ringan sehingga tidak jarang pasien datang berobat ketika gejala sudah berlangsung lama dan mengganggu aktivitas sehari-hari. Padahal, pruritus kronik dapat menyebabkan gangguan tidur, kelelahan, gangguan psikologis, hingga penurunan produktivitas.

Dari perspektif kesehatan masyarakat, pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 merupakan komplikasi yang memberikan beban penyakit (disease burden) yang cukup besar, namun sering kurang teridentifikasi dalam pelayanan kesehatan. Berbagai penelitian melaporkan bahwa prevalensi pruritus kronik pada pasien diabetes berkisar antara 18–35%, dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada pasien dengan kontrol glikemik buruk, neuropati diabetik, dan xerosis kulit. Kondisi ini berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup, gangguan tidur, penurunan produktivitas, peningkatan gangguan psikologis, serta meningkatnya pemanfaatan layanan kesehatan. Mengingat prevalensi diabetes yang terus meningkat secara global, identifikasi faktor-faktor yang mendasari pruritus kronik, termasuk inflamasi sistemik, menjadi penting tidak hanya untuk meningkatkan luaran klinis pasien, tetapi juga sebagai bagian dari strategi pencegahan komplikasi kronik dalam pelayanan kesehatan masyarakat.

Mekanisme terjadinya pruritus kronik pada pasien diabetes bersifat kompleks dan melibatkan berbagai faktor yang saling berinteraksi. Hiperglikemia kronik diketahui dapat memicu kerusakan saraf perifer, gangguan mikrosirkulasi, xerosis kulit, serta perubahan fungsi sawar kulit. Di sisi lain, proses inflamasi sistemik yang berlangsung kronik pada DM2 juga berkontribusi terhadap aktivasi berbagai mediator inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), dan C-reactive protein (CRP). Mediator tersebut diduga berperan dalam proses neuroinflamasi yang meningkatkan sensitivitas saraf perifer terhadap sensasi gatal.

Stres oksidatif juga menjadi salah satu mekanisme penting yang memperburuk kondisi ini. Keadaan hiperglikemia kronik menyebabkan peningkatan pembentukan reactive oxygen species (ROS) dan advanced glycation end products (AGEs) yang dapat merusak jaringan dan mempercepat disfungsi endotel. Kerusakan tersebut tidak hanya memengaruhi organ internal, tetapi juga berdampak pada integritas kulit dan fungsi saraf sensorik perifer.

Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan multidisiplin terhadap pruritus kronik pada pasien diabetes mulai banyak dikembangkan. Dari sudut pandang penyakit dalam, inflamasi sistemik menjadi salah satu fokus utama dalam memahami progresivitas komplikasi diabetes. Sementara itu, bidang dermatologi lebih menekankan pada gangguan sawar kulit dan manifestasi klinis pruritus. Dalam bidang anestesi dan manajemen nyeri, pruritus kronik dipahami memiliki mekanisme yang menyerupai nyeri neuropatik melalui keterlibatan serabut saraf perifer dan jalur neurosensorik. Di sisi lain, perkembangan farmakologi modern mulai mengarah pada penggunaan terapi antiinflamasi, neuromodulator, dan terapi biologik yang menargetkan mediator inflamasi tertentu.

Meskipun hubungan antara inflamasi sistemik dan diabetes melitus telah banyak dilaporkan, bukti yang secara khusus mengintegrasikan mekanisme inflamasi sistemik sebagai prediktor pruritus kronik dari perspektif penyakit dalam, dermatologi, anestesi, dan farmakologi masih terbatas. Selain itu, belum banyak tinjauan yang mensintesis keterkaitan biomarker inflamasi, neuroinflamasi,

stres oksidatif, dan gangguan sawar kulit dalam satu kerangka multidisiplin. Oleh karena itu, narrative narrative review ini bertujuan menganalisis peran inflamasi sistemik sebagai prediktor pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan multidisiplin untuk memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan strategi diagnosis dan terapi yang lebih komprehensif.

## RESEARCH METHODS

Penelitian ini merupakan narrative review yang membahas hubungan inflamasi sistemik terhadap pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan multidisiplin penyakit dalam, dermatologi, anestesi, dan farmakologi. Penelusuran literatur dilakukan melalui database: PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, menggunakan kata kunci: "type 2 diabetes mellitus", "chronic pruritus", "systemic inflammation", "IL-6", "TNF-alpha", "oxidative stress", "neuropathic itch", "skin barrier dysfunction". Artikel yang digunakan merupakan publikasi tahun 2014–2025 berbahasa Inggris maupun Indonesia yang relevan dengan topik penelitian.

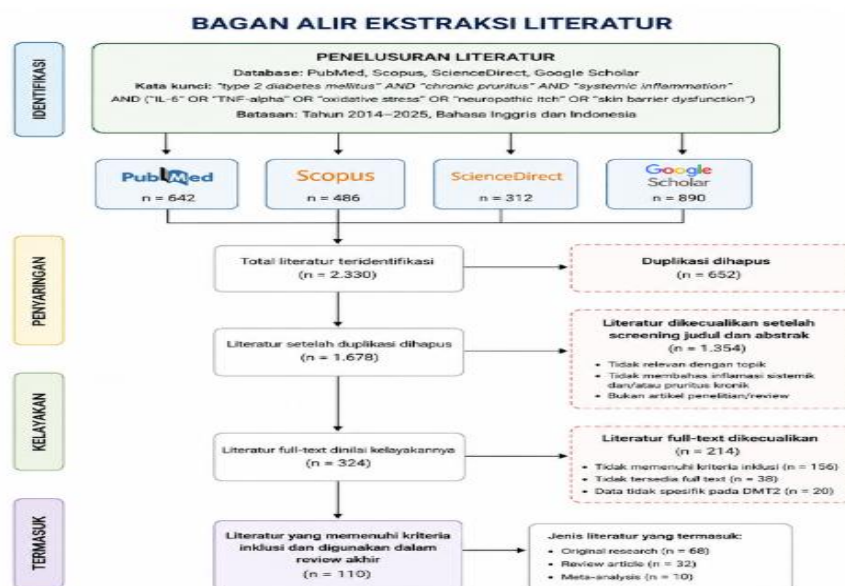
### Kriteria inklusi:

1. Artikel original research, review, dan meta-analysis.
2. Membahas inflamasi sistemik pada DMT2.
3. Membahas pruritus kronik atau neuroinflamasi.
4. Artikel full text dan terindeks.

### Kriteria eksklusi:

1. Artikel duplikasi.
2. Artikel tanpa full text.
3. Artikel yang tidak relevan dengan topik.

Data dianalisis secara deskriptif dan disintesis naratif berdasarkan hubungan antara inflamasi sistemik, stres oksidatif, neuropati, dan manifestasi pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2.



Gambar 1. Bagan penelusuran literatur

## RESULTS AND DISCUSSION

### Karakteristik Literatur yang Dianalisis

Berdasarkan hasil penelusuran literatur melalui database PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar diperoleh sebanyak 2.330 artikel. Setelah proses eliminasi duplikasi, skrining judul dan abstrak, serta penilaian full-text berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh 110 artikel yang digunakan dalam narrative review ini. Sebagian besar artikel berasal dari jurnal internasional terindeks Scopus dan membahas hubungan inflamasi sistemik, stres oksidatif, neuroinflamasi, dan pruritus kronik pada pasien Type 2 Diabetes Mellitus.

Tabel 1. Karakteristik Literatur yang Digunakan

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase
Original research	68	61,8%
Review article	32	29,1%
Meta-analysis	10	9,1%
Publikasi 2019–2025	74	67,3%
Fokus inflamasi sistemik	58	52,7%
Fokus pruritus kronik	41	37,3%
Fokus neuroinflamasi	27	24,5%
Fokus stres oksidatif	36	32,7%

Hasil telaah menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian melaporkan adanya hubungan antara hiperglikemia kronik, inflamasi sistemik, dan manifestasi pruritus pada pasien diabetes melitus tipe 2.

### Inflamasi Sistemik pada Diabetes Melitus Tipe 2

Sebagian besar artikel menunjukkan bahwa DMT2 merupakan kondisi chronic low-grade inflammation yang melibatkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , dan CRP. Hiperglikemia kronik memicu aktivasi jalur nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) yang meningkatkan produksi mediator inflamasi sistemik. Beberapa studi melaporkan bahwa peningkatan kadar IL-6 berhubungan dengan komplikasi neuropati diabetik dan gangguan fungsi kulit. Kondisi inflamasi kronik ini berkontribusi terhadap aktivasi saraf perifer yang terlibat dalam mekanisme pruritus kronik.

### Peran Neuroinflamasi terhadap Pruritus Kronik

Sebanyak 27 artikel membahas keterlibatan neuroinflamasi pada pruritus kronik diabetes. Aktivasi serabut C perifer dan pelepasan mediator inflamasi diketahui meningkatkan transmisi sinyal gatal melalui jalur spinothalamic tract. Literatur juga menunjukkan bahwa mekanisme pruritus kronik memiliki kemiripan dengan nyeri neuropatik. Pada pasien diabetes, neuropati perifer dapat menyebabkan gangguan transmisi saraf sensorik sehingga meningkatkan persepsi gatal kronik.

### Stres Oksidatif dan Kerusakan Sawar Kulit

Sebagian besar artikel menunjukkan bahwa peningkatan reactive oxygen species (ROS) pada DMT2 berkontribusi terhadap kerusakan sawar kulit dan xerosis.

Pembentukan advanced glycation end products (AGEs) memperburuk disfungsi mikrosirkulasi dan mempercepat kerusakan jaringan kulit. Gangguan integritas sawar kulit menyebabkan peningkatan transepidermal water loss (TEWL) yang berhubungan dengan munculnya pruritus kronik pada pasien diabetes.

### **Perspektif Farmakologi dalam Penatalaksanaan Pruritus**

Literatur menunjukkan bahwa antihistamin konvensional sering memberikan respons terapi yang kurang optimal pada pruritus kronik diabetes karena mekanisme penyakit tidak hanya dimediasi histamin. Pendekatan terapi modern mulai mengarah pada penggunaan neuromodulator, antiinflamasi, antioksidan, serta terapi berbasis biologik yang menargetkan jalur inflamasi spesifik.

### **PEMBAHASAN**

Hasil narrative review ini menunjukkan bahwa pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 merupakan kondisi yang melibatkan berbagai mekanisme biologis yang saling berkaitan. Selama ini, pruritus pada diabetes sering dianggap hanya sebagai manifestasi kulit biasa akibat xerosis. Namun, berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa proses inflamasi sistemik memiliki kontribusi yang jauh lebih besar terhadap munculnya keluhan gatal kronik pada pasien DMT2 ].

Kondisi hiperglikemia kronik pada DMT2 menyebabkan aktivasi jalur inflamasi yang berlangsung terus-menerus. Aktivasi nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), peningkatan produksi sitokin proinflamasi, serta pembentukan advanced glycation end products (AGEs) berperan dalam menciptakan lingkungan proinflamasi kronik di berbagai jaringan tubuh . Dalam kondisi tersebut, peningkatan kadar IL-6, TNF- $\alpha$ , dan CRP diketahui tidak hanya berkaitan dengan komplikasi metabolik, tetapi juga memengaruhi sistem saraf perifer dan integritas kulit .

Temuan ini memperlihatkan bahwa pruritus kronik pada pasien diabetes tidak dapat dijelaskan hanya melalui satu mekanisme tunggal. Aktivasi mediator inflamasi dapat menyebabkan neuroinflamasi dan meningkatkan sensitivitas serabut saraf perifer terhadap sensasi gatal . Mekanisme ini memiliki kemiripan dengan proses yang terjadi pada nyeri neuropatik, terutama melalui keterlibatan serabut C dan jalur spinothalamic tract. Oleh karena itu, beberapa peneliti mulai mengelompokkan sebagian kasus pruritus diabetes sebagai bentuk neuropathic itch.

Selain inflamasi sistemik, stres oksidatif juga memiliki peran yang cukup penting dalam memperberat manifestasi pruritus. Produksi reactive oxygen species (ROS) yang meningkat pada keadaan hiperglikemia kronik menyebabkan kerusakan membran sel, gangguan mikrosirkulasi, dan disfungsi endotel . Dalam jangka panjang, kondisi ini dapat memperburuk neuropati diabetik serta mengganggu fungsi sawar kulit sehingga pasien menjadi lebih rentan mengalami xerosis dan iritasi kulit kronik.

Dari perspektif dermatologi, xerosis pada pasien diabetes sering ditemukan sebagai akibat penurunan hidrasi epidermis dan peningkatan transepidermal water loss (TEWL) . Kulit yang kering dan mengalami gangguan sawar lebih mudah terpapar mediator inflamasi dan iritan dari lingkungan luar. Kondisi tersebut pada akhirnya memperkuat siklus inflamasi dan memperburuk sensasi gatal yang dialami pasien.

Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan satu disiplin saja kemungkinan belum cukup untuk menjelaskan kompleksitas pruritus pada pasien diabetes. Pendekatan multidisiplin menjadi aspek penting juga, dimulai menyoroti keterlibatan mikrobiota kulit pada pasien diabetes. Perubahan komposisi mikrobiota dapat memengaruhi respons imun lokal dan meningkatkan inflamasi kronik pada kulit. Walaupun mekanisme ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut, pendekatan berbasis microbiome diperkirakan akan menjadi salah satu area terapi potensial di masa mendatang.

Dalam praktik klinis, tata laksana pruritus kronik pada pasien diabetes sering kali belum optimal. Penggunaan antihistamin konvensional tidak selalu memberikan respons yang baik karena mekanisme pruritus pada diabetes tidak sepenuhnya dimediasi oleh histamin. Oleh sebab itu, pendekatan terapi modern mulai berkembang dengan penggunaan neuromodulator seperti gabapentin dan pregabalin, terutama pada pasien dengan komponen neuropatik yang dominan. Selain itu, terapi antiinflamasi dan antioksidan juga mulai dipertimbangkan sebagai bagian dari pendekatan terapi yang lebih komprehensif.

Pendekatan multidisiplin menjadi aspek penting dalam penanganan pruritus kronik pada pasien DM2. Kolaborasi antara penyakit dalam, dermatologi, anestesi, dan farmakologi memungkinkan evaluasi yang lebih menyeluruh terhadap faktor metabolik, inflamasi, neurologis, dan gangguan kulit yang dialami pasien. Dengan pendekatan yang lebih integratif, kualitas hidup pasien diharapkan dapat meningkat dan progresivitas komplikasi kronik diabetes dapat ditekan.

Meskipun demikian, narrative review ini masih memiliki beberapa keterbatasan. Sebagian besar studi yang dianalisis menggunakan desain cross-sectional sehingga hubungan kausal belum dapat dipastikan secara penuh. Selain itu, variasi biomarker inflamasi dan metode penilaian pruritus antar penelitian menyebabkan hasil yang cukup heterogen. Oleh karena itu, penelitian longitudinal dan studi translational medicine masih diperlukan untuk memperjelas hubungan inflamasi sistemik dengan pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2.

## **CONCLUSION**

Literatur yang dianalisis menunjukkan bahwa inflamasi sistemik merupakan salah satu mekanisme utama yang berkontribusi terhadap terjadinya pruritus kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 melalui interaksi kompleks antara hiperglikemia kronik, neuroinflamasi, stres oksidatif, neuropati perifer, dan gangguan sawar kulit. Temuan ini menegaskan bahwa pruritus pada diabetes bukan hanya manifestasi dermatologis, tetapi juga mencerminkan proses inflamasi sistemik yang berlangsung secara kronis.

Pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan penyakit dalam, dermatologi, anestesi, dan farmakologi diperlukan untuk meningkatkan ketepatan diagnosis serta efektivitas terapi. Penelitian prospektif dengan biomarker inflamasi dan luaran klinis masih diperlukan untuk memvalidasi inflamasi sistemik sebagai prediktor pruritus kronik pada diabetes melitus tipe 2.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- [1] M. Y. Donath and S. E. Shoelson, "Type 2 diabetes as an inflammatory disease," *Nature Reviews Immunology*, vol. 11, no. 2, pp. 98–107, 2011, doi: 10.1038/nri2925.

- [2] A. Ceriello and R. Testa, “Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 32, suppl\_2, pp. S232–S236, 2009, doi: 10.2337/dc09-S316.
- [3] K. Pickup, “Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 3, pp. 813–823, 2004, doi: 10.2337/diacare.27.3.813.
- [4] J. Spranger et al., “Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes,” *Diabetes*, vol. 52, no. 3, pp. 812–817, 2003, doi: 10.2337/diabetes.52.3.812.
- [5] L. Misery et al., “Neuropathic pruritus,” *Nature Reviews Neurology*, vol. 14, no. 7, pp. 408–416, 2018, doi: 10.1038/s41582-018-0012-4.
- [6] H. Kaneto et al., “Oxidative stress and the JNK pathway in diabetes,” *Current Diabetes Reviews*, vol. 1, no. 1, pp. 65–72, 2005, doi: 10.2174/1573399052952588.
- [7] E. Ziegler, “Painful diabetic neuropathy: Treatment and future aspects,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 24, suppl\_1, pp. S52–S57, 2008, doi: 10.1002/dmrr.848.
- [8] A. Demirseren et al., “Relationship between skin diseases and extracutaneous complications of diabetes mellitus,” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, vol. 122, no. 10, pp. 611–615, 2014, doi: 10.1055/s-0034-1383569.
- [9] A. Byrd, Y. Belkaid, and J. Segre, “The human skin microbiome,” *Nature Reviews Microbiology*, vol. 16, no. 3, pp. 143–155, 2018, doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
- [10] G. Yosipovitch and J. D. Bernhard, “Chronic pruritus,” *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 17, pp. 1625–1634, 2013, doi: 10.1056/NEJMcp1208814.
- [11] S. Ständer et al., “Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch,” *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 87, no. 4, pp. 291–294, 2007, doi: 10.2340/00015555-0305.
- [12] E. Weisshaar and S. Ständer, “Treatment of chronic pruritus: Current and future therapies,” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 18, no. 1, pp. 41–50, 2017, doi: 10.1080/14656566.2016.1248779.
- [13] G. Yosipovitch, M. Rosen, and A. Hashimoto, “Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 142, no. 5, pp. 1375–1390, 2018, doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.
- [14] American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes—2024,” *Diabetes Care*, vol. 47, suppl\_1, pp. S1–S350, 2024, doi: 10.2337/dc24-SINT.
- [15] S. Ständer et al., “Epidemiology of chronic pruritus: Where have we been and where are we going?,” *Current Dermatology Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 20–29, 2020, doi: 10.1007/s13671-020-00294-3.
- [16] T. Bavoso, M. R. A. Ribeiro, and A. M. M. Proença, “Cutaneous manifestations in diabetes mellitus,” *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 96, no. 3, pp. 313–323, 2021, doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001.
- [17] R. G. Frykberg and J. Banks, “Challenges in the treatment of chronic wounds,” *Advances in Wound Care*, vol. 4, no. 9, pp. 560–582, 2015, doi: 10.1089/wound.2015.0635.

- [18] S. Ikoma, M. Steinhoff, S. Ständer, H. Yosipovitch, and M. Schmelz, “The neurobiology of itch,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, no. 7, pp. 535–547, 2006, doi: 10.1038/nrn1950.
- [19] G. Yosipovitch and M. Rosen, “Targeted anti-itch therapeutics and emerging treatments,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 108, no. 1, pp. 72–80, 2020, doi: 10.1002/cpt.1830.
- [20] M. Steinhoff, E. Lerner, and J. E. L. Petersen, “Chronic pruritus across medical specialties,” *Frontiers in Medicine*, vol. 8, p. 641808, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.641808.