



DIABETES MELITUS TIPE 2

Eva Decroli

Editor :

**Alexander Kam
Yanne Pradwi Efendi
Garri Prima Decroli
Afdol Rahmadi**

*Dilarang menggandakan / memperbanyak buku ini
tanpa izin tertulis dari Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang*

EDISI PERTAMA

DIABETES MELITUS TIPE 2

PENULIS :

Dr. dr. Eva Decroli, SpPD-KEMD FINASIM

Konsultan Endokrin Metabolik Diabetes
SubBagian Endokrin Metabolik, Bagian ilmu Penyakit Dalam
FK Unand/ RS. Dr. M. Djamil Padang

Editor :

dr. Alexander Kam, SpPD
dr. Yanne Pradwi Efendi, SpPD

dr. Garri Prima Decroli

dr. Afdol Rahmadi

Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. Unand/RS. Dr. M. Djamil Padang

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS

Setting dan Layout : Alexander Kam, Yanne Pradwi Efendi
Cover : Garri Prima Decroli, Afdol Rahmadi

©2019 Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Jl. Perintis Kemerdekaan Padang
Telp/Fax : (0751) 37771
E-Mail : pibipd@yahoo.com Website : www.internafkunand.com

16 cm x 21 cm

ISBN No. 978-602-1332-25-2

Diterbitkan Pertama Kali Oleh :
Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Padang, 2019

KATA PENGANTAR PENULIS

Dengan mengucapkan Syukur Alhamdulillah kepada Tuhan YME, Buku Diabetes Melitus Tipe 2 yang telah lama saya cita-citakan dapat diterbitkan. Sudah lama keinginan saya untuk membuat buku ini guna melengkapi khasanah pengetahuan di bidang Diabetes Melitus Tipe 2. Buku ini merupakan salah satu bentuk sumbangsih saya dalam penyediaan sumber bacaan dalam dunia kedokteran, pada bidang ilmu penyakit dalam khususnya pada penyakit Diabetes Melitus Tipe 2

Buku Diabetes Melitus Tipe 2 ini dapat digunakan untuk Mahasiswa Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, Mahasiswa S2 Biomedik, Mahasiswa Kedokteran dan Dokter Umum, dan bagi mahasiswa lain yang berminat di bidang Diabetes.

Dalam pembuatan dan penyusunan buku ini saya merasakan banyak kekurangan yang nantinya akan saya perbaiki pada edisi berikutnya. Terima kasih disampaikan kepada tim editor yang telah meluangkan waktu dengan bersungguh-sungguh dalam penyusunan buku ini.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Penulis

Dr. dr. Eva Decroli, SpPD-KEMD FINASIM

KATA SAMBUTAN

KETUA BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FKUA

Puji syukur kita panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa, dengan terbitnya Buku Diabetes Melitus Tipe 2, yang memang sudah lama ditunggu dan diharapkan kehadirannya. Sebagai Ketua Bagian saya menyampaikan selamat, terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada penulis dan tim editor dengan telah menerbitkan Buku ini.

Buku Diabetes Melitus Tipe 2 ini tidak hanya untuk para mahasiswa kedokteran, namun juga dapat dimanfaatkan bagi mahasiswa atau siswa lainnya yang berkaitan dengan bidang kesehatan.

Diharapkan buku ini dapat membantu para pembaca untuk memanfaatkan sebaik-baiknya guna pengembangan Ilmu Kedokteran khususnya dan Ilmu Kesehatan pada umumnya dan menjadi amal ibadah bagi kita semua.

Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Ketua Bagian

Dr. dr. Najirman,SpPD-KR FINASIM

DAFTAR ISI

Kata Pengantar Penulis	v
Kata Pengantar Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam	vii
Daftar isi	ix
BAB I DIABETES MELITUS TIPE 2	1
BAB II DASAR-DASAR TERJADINYA DM TIPE 2	4
Resistensi Insulin	4
Disfungsi Sel Beta Pankreas	4
Faktor Lingkungan	8
BAB III KOMPLIKASI KRONIK DM TIPE 2	10
Ulkus kaki diabetik (UKD)	11
Komplikasi Diabetes Melitus pada Ginjal	21
Komplikasi Diabetes Melitus pada Jantung	25
BAB IV DIAGNOSIS DM TIPE 2	27
BAB V TATALAKSANA DM TIPE 2	30
Terapi non farmakologis	30
Obat Hipoglikemik Oral (OHO)	34
Penggunaan insulin pada pasien rawat jalan	41
BAB VI TATALAKSANA DM DENGAN KOMPLIKASI	45
Tatalaksana DM dengan Ulkus Kaki Diabetik (UKD)	45
Tatalaksana Komplikasi DMT2 pada Ginjal	46
Terapi Farmakologis DMT2 dengan CVD	46
DAFTAR PUSTAKA	49

BAB I

DIABETES MELITUS TIPE 2

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat, tapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor. Pada diabetes mellitus didapatkan defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. Diabetes melitus diklasifikasikan atas DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM pada kehamilan. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.

Sembilan puluh persen dari kasus diabetes adalah DMT2 dengan karakteristik gangguan sensitivitas insulin dan/atau gangguan sekresi insulin. DMT2 secara klinis muncul ketika tubuh tidak mampu lagi memproduksi cukup insulin untuk mengkompensasi peningkatan insulin resisten.

DMT2 menjadi masalah kesehatan dunia karena prevalensi dan insiden penyakit ini terus meningkat, baik di negara industri maupun negara berkembang, termasuk juga Indonesia. DMT2 merupakan suatu epidemi yang berkembang, mengakibatkan penderitaan individu dan kerugian ekonomi yang luar biasa.

Meningkatnya prevalensi DMT2 di beberapa negara berkembang harus diantisipasi oleh pembuat kebijaksanaan dalam upaya menentukan rencana jangka panjang kebijakan pelayanan kesehatan. Dalam hal ini sangat diperlukan tindakan preventif dan promotif yang dapat membantu masyarakat dalam memahami dan menjalankan perilaku hidup sehat.

Penderita DMT2 mempunyai risiko penyakit jantung dan pembuluh darah dua sampai empat kali lebih tinggi dibandingkan orang tanpa

diabetes, mempunyai risiko hipertensi dan dislipidemia yang lebih tinggi dibandingkan orang normal. Kelainan pembuluh darah sudah dapat terjadi sebelum diabetesnya terdiagnosis, karena adanya resistensi insulin pada saat prediabetes.

Penderita diabetes melitus memerlukan modalitas terapi yang sangat dinamis. Perlu dipahami dengan baik patologi yang mendasarinya dan dampak hiperglikemia kronik terhadap kerusakan organ tubuh, serta memahami dengan baik agen-agen farmakologi yang sesuai dengan keadaan penyakit seorang penderita diabetes.

Epidemiologi

Diabetes melitus tipe 2 meliputi lebih 90% dari semua populasi diabetes. Prevalensi DMT2 pada bangsa kulit putih berkisar antara 3-6% pada populasi dewasa. International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2011 mengumumkan 336 juta orang di seluruh dunia mengidap DMT2 dan penyakit ini terkait dengan 4,6 juta kematian tiap tahunnya, atau satu kematian setiap tujuh detik. Penyakit ini mengenai 12% populasi dewasa di Amerika Serikat dan lebih dari 25% pada penduduk usia lebih dari 65 tahun.

World Health Organization (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. International Diabetes Federation (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.

Berdasarkan data dari IDF 2014, Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan dengan tahun 2013 dengan 7,6 juta orang penyandang DM. Penelitian epidemiologi yang dilakukan hingga tahun 2005 menyatakan bahwa prevalensi diabetes melitus di Jakarta pada tahun 1982 sebesar 1,6%, tahun 1992 sebesar 5,7%, dan tahun 2005 sebesar 12,8%. Pada tahun 2005 di Padang didapatkan prevalensi DMT2 sebesar 5,12%.

Meningkatnya prevalensi diabetes melitus di beberapa negara berkembang akibat peningkatan angka kemakmuran di negara yang

bersangkutan akhir-akhir ini banyak disoroti. Peningkatan pendapatan perkapita dan perubahan gaya hidup terutama di kota-kota besar menyebabkan meningkatnya angka kejadian penyakit degeneratif, salah satunya adalah penyakit diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan yang berdampak pada produktivitas dan dapat menurunkan sumber daya manusia.

Hiperglikemia pada Diabetes Melitus Tipe 2

Kejadian hiperglikemia pada DMT2 setidaknya dikaitkan dengan beberapa kelainan pada tubuh penderita DMT2, yang disebut *omnious octet* yaitu :

1. Pada sel beta pankreas terjadi kegagalan untuk mensekresikan insulin yang cukup dalam upaya mengkompensasi peningkatan resistensi insulin.
2. Pada hepar terjadi peningkatan produksi glukosa dalam keadaan basal oleh karena resistensi insulin.
3. Pada otot terjadi gangguan kinerja insulin yaitu gangguan dalam transportasi dan utilisasi glukosa.
4. Pada sel lemak, resistensi insulin menyebabkan lipolisis yang meningkat dan lipogenesis yang berkurang.
5. Pada usus terjadi defisiensi GLP-1 dan increatin effect yang berkurang.
6. Pada sel alpha pancreas penderita DMT2, sintesis glukagon meningkat dalam keadaan puasa.
7. Pada ginjal terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2 sehingga reabsorpsi glukosa meningkat.
8. Pada otak, resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan nafsu makan.

Keypoint :

Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu penyakit dengan karakteristik hiperglikemia dengan dasar penyebab adalah peningkatan resistensi insulin dan atau peningkatan disfungsi sel beta pankreas. Setidaknya telah diketahui delapan hal yang mendasari terjadinya hiperglikemia pada DMT2 yang disebut *omnious octet*. Berbagai permasalahan dihadapi mulai dari peningkatan prevalensi, persoalan ketersediaan obat yang sesuai dengan keadaan penyakitnya, serta komplikasi yang mengancam dikemudian hari.

BAB II

DASAR-DASAR TERJADINYA DM TIPE 2

Resistensi Insulin

Dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DMT2 secara genetik adalah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan overweight atau obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada DMT2 semakin merusak sel beta di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit DMT2 semakin progresif.

Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia. Pada tingkat seluler, resistensi insulin menunjukkan kemampuan yang tidak adekuat dari insulin signaling mulai dari pre reseptor, reseptor, dan post reseptor. Secara molekuler beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein Insulin Receptor Substrate (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (Insulin Receptor).

Disfungsi Sel Beta Pankreas

Pada perjalanan penyakit DMT2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut sehingga

terjadi hiperglikemia kronik dengan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik juga berdampak memperburuk disfungsi sel beta pankreas.

Sebelum diagnosis DMT2 ditegakkan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DMT2 ditegakkan, sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena pada saat itu fungsi sel beta pankreas yang normal tinggal 50%. Pada tahap lanjut dari perjalanan DMT2, sel beta pankreas diganti dengan jaringan amiloid, akibatnya produksi insulin mengalami penurunan sedemikian rupa, sehingga secara klinis DMT2 sudah menyerupai DMT1 yaitu kekurangan insulin secara absolut.

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas. Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel.

Pada orang dewasa, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal, 0,5 % sel beta mengalami apoptosis tetapi diimbangi dengan replikasi dan neogenesis. Normalnya, ukuran sel beta relatif konstan sehingga jumlah sel beta dipertahankan pada kadar optimal selama masa dewasa. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Hal ini menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap terjadinya DMT2.

Pada masa dewasa, jumlah sel beta bersifat adaptif terhadap perubahan homeostasis metabolik. Jumlah sel beta dapat beradaptasi terhadap peningkatan beban metabolik yang disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin. Peningkatan jumlah sel beta ini terjadi melalui peningkatan replikasi dan neogenesis, serta hipertrofi sel beta.

Ada beberapa teori yang menerangkan bagaimana terjadinya kerusakan sel beta, diantaranya adalah teori glukotoksisitas, lipotoksisitas, dan penumpukan amiloid. Efek hiperglikemia terhadap sel beta pankreas dapat muncul dalam beberapa bentuk. Pertama adalah desensitasi sel beta pankreas, yaitu gangguan sementara sel beta yang dirangsang oleh hiperglikemia yang berulang. Keadaan ini akan kembali normal bila glukosa darah dinormalkan. Kedua adalah ausnya sel beta pankreas yang merupakan kelainan yang masih reversibel dan terjadi lebih dini dibandingkan glukotoksisitas. Ketiga adalah kerusakan sel beta yang menetap.

Pada DMT2, sel beta pankreas yang terpajan dengan hiperglikemia akan memproduksi reactive oxygen species (ROS). Peningkatan ROS yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang dapat menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin di satu sisi dan merusak sel beta secara gradual.

Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan juga memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit DMT2. Faktor lingkungan tersebut adalah adanya obesitas, banyak makan, dan kurangnya aktivitas fisik.

Peningkatan berat badan adalah faktor risiko terjadinya DMT2. Walaupun demikian sebagian besar populasi yang mengalami obesitas tidak menderita DMT2. Penelitian terbaru telah menelaah adanya hubungan antara DMT2 dengan obesitas yang melibatkan sitokin proinflamasi yaitu tumor necrosis factor alfa (TNFA) dan interleukin-6 (IL-6), resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, proses selular seperti disfungsi mitokondria, dan stres retikulum endoplasma.

Patologi Dasar Terjadinya Komplikasi Kronis pada DMT2

Ada empat hal utama yang mendasari terjadinya komplikasi kronis DMT2 yaitu, meningkatnya HbA1c, glukosa plasma puasa, dan glukosa

post prandial serta meningkatnya variabilitas glukosa. Keempat hal ini disebut tetrad concept, merupakan keadaan yang harus diperbaiki dalam penatalaksanaan DMT2 agar dapat mencegah ataupun memperlambat timbulnya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular.

Hiperglikemia kronik dan fluktuasi kadar glukosa darah akut dari puncak ke nadir merupakan komponen yang menyebabkan terjadinya komplikasi kronik DM melalui dua mekanisme utama, yaitu glikasi protein yang berlebihan dan stres oksidatif.

Glikasi Protein

Glikasi Protein adalah proses non-enzimatik, pertama kali ditemukan oleh Louis Camille Mailard pada tahun 1900-an. Ikatan antara glukosa dengan protein serum dalam suatu reaksi non-enzimatik ini terjadi secara proporsional sesuai kadar glukosa serum. Hemoglobin, albumin, lipoprotein, dan protein jaringan lainnya dapat mengalami glikosilasi secara non-enzimatik. Persentase atau kadar protein yang terglykosilasi ini dapat dipergunakan untuk memperkirakan rata-rata status glikemik, secara klinis digunakan untuk evaluasi keterkendalian diabetes.

Hemoglobin yang terglykosilasi (HbA_{1c}) mencerminkan kadar glukosa darah sesuai dengan masa hidup eritrosit, yaitu sekitar 120 hari. Kadar HbA_{1c} yang tinggi ditemukan pada pasien dengan kadar glukosa darah puasa yang tinggi, glukosa darah post prandial yang meningkat, ataupun keduanya. Dari semua protein yang terglykasi, hemoglobin terglykosilasi (HbA_{1c}) digunakan sebagai baku emas keterkendalian gula darah penderita DMT2.

Beberapa tahun terakhir glikasi albumin (GA) diperkenalkan pula sebagai indeks keterkendalian diabetes jangka menengah. Glycated albumin (GA) adalah albumin mengandung lisin yang berikatan dengan glukosa. Albumin serum manusia merupakan protein terbanyak di sirkulasi, terdiri dari 59 lisin dan 23 arginin yang dapat terlibat dalam proses glikasi. Albumin merupakan protein kaya lisin. Albumin memiliki waktu paruh yang lebih pendek dibanding hemoglobin yaitu 12-19 hari sehingga dapat dijadikan sebagai marker alternatif kontrol glikemik. GA

terjadi akibat gabungan molekul glukosa dengan molekul protein yang membentuk ketoamin melalui proses glikasi, yaitu sebuah mekanisme nonenzimatik. Glikasi nonenzimatik ini disebut reaksi Maillard, yaitu reaksi spontan antara glukosa dengan molekul yang mengandung amin.

Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara antioksidan dan proksidan yang berpotensi untuk menyebabkan kerusakan. Hiperglikemia kronik akan menyebabkan apoptosis sel endotel vaskuler melalui overproduksi superoksida mitokondria. Metabolisme glukosa yang berlebihan akan menghasilkan radikal bebas. Pada kondisi normal di dalam tubuh terjadi keseimbangan antara produksi radikal bebas yang berperan sebagai oksidan dengan antioksidan. Beberapa jalur metabolik yang dapat menyebabkan stress metabolik pada penderita DM2 adalah sebagai berikut:

a. Jalur poliol

Saat kadar glukosa intrasel meningkat, jalur poliol pada metabolisme glukosa menjadi aktif. Enzim pertama pada jalur ini adalah aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol menggunakan NADPH sebagai kofaktor. Afinitas aldosa reduktase untuk peningkatan glukosa pada kondisi hiperglikemik menyebabkan sorbitol berakumulasi dan menggunakan lebih banyak NADPH. Aktivasi enzim aldosa reduktase sendiri memudahkan timbulnya kerusakan sel. Aktivasi jalur poliol akan meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa. Sorbitol dan fruktosa merupakan agen glikosilasi yang berperan dalam pembentukan AGEs.

Penggunaan yang berlebihan NADPH akibat overaktivitas aldosa reduktase menyebabkan berkurangnya kofaktor yang tersedia untuk proses metabolisme seluler dan enzim. Hal ini akan mengurangi kapabilitas sel untuk merespon stres oksidatif, sehingga terjadi peningkatan aktivitas mekanisme kompensasi seperti aktivitas glucose monophosphate shunt, penyedia NADPH seluler. Di sisi lain,

penggunaan NAD^+ oleh sorbitol dehidrogenase menyebabkan peningkatan rasio $\text{NADPH}/\text{NAD}^+$ yang diartikan sebagai kondisi pseudohipoksia.

b. Jalur heksosamin

Jalur ini teraktivasi jika terjadi akumulasi berlebihan dari metabolit glikolisis. Pada kondisi normal 1-3% glukosa memasuki jalur ini. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan pembentukan ROS sehingga terjadi akumulasi metabolit teroksidasi.

c. Aktivasi protein kinase C (PKC)

Lingkungan yang hiperglikemik merangsang peningkatan aktivitas PKC- β 2 di sel endotelial ginjal untuk memproduksi prostaglandin E2 dan tromboksan A2, substansi yang mengatur permeabilitas dan respon terhadap angiotensin II sel vaskuler. Aktivasi PKC juga mempengaruhi akumulasi protein matriks mikrovaskuler di sel mesangial. Kondisi ini disebabkan oleh inhibisi terhadap produksi NO.

d. Advanced glycation end products (AGEs)

Pada diabetes, protein yang terglisosilasi secara nonenzimatik akan berubah menjadi produk irreversibel yaitu AGEs. Kemudian AGEs akan berikatan dengan reseptor AGEs pada sel mesangial dan menyebabkan kerusakan jaringan.

Keypoint :

Dasar terjadinya Diabetes melitus tipe 2 adalah adanya kelainan genetik yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas dan faktor lingkungan. Hal yang mendasari terjadinya komplikasi kronik pada DM2 adalah adanya ketidak terkendalian gula darah puasa, gula darah post prandial, variability gula darah, dan HbA1c yang tinggi. Dan masih banyak faktor genetik lain yang belum diketahui pada kejadian komplikasi diabetes.

BAB III

KOMPLIKASI DM TIPE 2

Diabetes melitus sering menyebabkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular terutama didasari oleh karena adanya resistensi insulin, sedangkan komplikasi mikrovaskular lebih disebabkan oleh hiperglikemia kronik. Kerusakan vaskular ini diawali dengan terjadinya disfungsi endotel akibat proses glikosilasi dan stres oksidatif pada sel endotel.

Disfungsi endotel memiliki peranan penting dalam mempertahankan homeostasis pembuluh darah. Untuk memfasilitasi hambatan fisik antara dinding pembuluh darah dengan lumen, endotel menyekresikan sejumlah mediator yang mengatur agregasi trombosit, koagulasi, fibrinolisis, dan tonus vaskular. Istilah disfungsi endotel mengacu pada kondisi dimana endotel kehilangan fungsi fisiologisnya seperti kecenderungan untuk meningkatkan vasodilatasi, fibrinolisis, dan anti-agregasi. Sel endotel mensekresikan beberapa mediator yang dapat menyebabkan vasokonstriksi seperti endotelin-a dan tromboksan A₂, atau vasodilatasi seperti nitrik oksida (NO), prostasiklin, dan endothelium-derived hyperpolarizing factor. NO memiliki peranan utama pada vasodilatasi arteri.

Pada pasien DMT2 disfungsi endotel hampir selalu ditemukan, karena hiperglikemia kronis memicu terjadinya gangguan produksi dan aktivitas NO, sedangkan endotel memiliki keterbatasan intrinsik untuk memperbaiki diri. Paparan sel endotel dengan kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya proses apoptosis yang mengawali kerusakan tunika intima. Proses apoptosis ini terjadi melewati serangkaian proses yang kompleks yaitu teraktivasi jalur sinyal B-1 integrin, setelah aktivasi integrin, akan terinduksi peningkatan p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan c-Jun N-terminal (JNK) yang berujung pada apoptosis sel. Pada sel endotel yang telah mengalami apoptosis, akan terjadi pula aktivasi vascular endothelial-cadherin yang akan menyebabkan

apoptosis sel-sel sekitar pada daerah yang rentan mengalami aterosklerosis.

ULKUS KAKI DIABETIK

Ulkus kaki diabetik (UKD) merupakan salah satu komplikasi kronik dari DMT2 yang sering ditemui. UKD adalah penyakit pada kaki penderita diabetes dengan karakteristik adanya neuropati sensorik, motorik, otonom dan atau gangguan pembuluh darah tungkai. UKD merupakan salah satu penyebab utama penderita diabetes dirawat di rumah sakit. Ulkus, infeksi, gangren, amputasi, dan kematian merupakan komplikasi yang serius dan memerlukan biaya yang tidak sedikit dan perawatan yang lebih lama. Amputasi merupakan konsekuensi yang serius dari UKD. Sebanyak 14,3% akan meninggal dalam setahun setelah amputasi, dan sebanyak 37% akan meninggal 3 tahun pasca amputasi. Bila dilakukan deteksi dini dan pengobatan yang adekuat akan dapat mengurangi kejadian tindakan amputasi. Perhatian yang lebih pada kaki penderita DM dan pemeriksaan secara reguler diharapkan akan mengurangi kejadian komplikasi berupa ulkus diabetik, yang pada akhirnya akan mengurangi biaya rawat dan kecacatan. Oleh karena itu perlu peningkatan pemahaman mengenai diagnosis UKD yang kemudian dilanjutkan dengan penatalaksanaan yang optimal. Penatalaksanaan UKD yang optimal memerlukan pendekatan multidisiplin, seperti ahli bedah, ahli endokrin, ahli patologi klinik, ahli mikrobiologi, ahli gizi, ahli rehabilitasi medik dan perawat mahir khaki.

Epidemiologi

Tingkat morbiditas UKD sangat tinggi demikian juga dengan angka mortalitas 5 tahun setelah amputasi ekstremitas bawah. Kunci utama untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas ini adalah pencegahan yaitu mengetahui dan mengobati diabetes lebih dini dan menilai kelainan kaki penderita DMT2 lebih awal. Lebih dari setengah ulkus kaki akan terinfeksi dan membutuhkan rawat inap, dan 20% dari infeksi ekstremitas bawah akan berakhir dengan amputasi. Prevalensi UKD bervariasi dari sekitar 1%

di Eropa dan lebih dari 11% di beberapa negara Afrika. Di negara-negara berkembang, ulkus kaki dan amputasi masih sangat umum terjadi. Kemiskinan, kurangnya sanitasi dan kebersihan, dan berjalan kaki tanpa alas kaki sering berinteraksi menambah dampak kerusakan UKD. Di RSUP DR M Djamil angka amputasi pada penderita UKD adalah sebesar 40%. Penatalaksanaan diabetes dan perawatan kaki komprehensif dapat mengurangi komplikasi dan amputasi kaki hingga 85%.

Patogenesis Ulkus Kaki Diabetik (UKD)

Faktor yang berperan pada patogenesis UKD meliputi hiperglikemia kronik, neuropati perifer, keterbatasan sendi dan deformitas. Perubahan fisiologis yang diinduksi oleh “hiperglikemia jaringan” ekstremitas bawah termasuk penurunan potensial pertukaran oksigen dengan membatasi proses pertukaran atau melalui induksi kerusakan pada sistem saraf otonom yang menyebabkan shunting darah yang kaya oksigen menjauhi permukaan kulit. Sistem saraf dirusak oleh keadaan hiperglikemia melalui berbagai cara sehingga lebih mudah terjadinya cedera pada saraf tersebut. Sedikitnya ada 3 mekanisme kerusakan saraf yang disebabkan oleh hiperglikemia, yaitu efek metabolik, kondisi mekanik, dan efek kompresi kompartemen tungkai bawah. Penurunan kadar oksigen jaringan, yang digabung dengan fungsi saraf sensorik dan motorik yang terganggu bisa menyebabkan UKD.

Kerusakan saraf pada diabetes mengenai serat motorik, sensorik, dan otonom. Neuropati motorik menyebabkan kelemahan otot, atrofi, dan paresis. Neuropati sensorik menyebabkan hilangnya sensasi nyeri, tekanan, dan panas yang protektif. Neuropati otonom yang menyebabkan vasodilatasi dan pengurangan keringat juga bisa menyebabkan kehilangan integritas kulit, yang membentuk lokasi ideal untuk invasi mikrobial.

Keterbatasan mobilitas sendi pada sendi subtalar dan metatarsalphalangeal sangat sering terjadi pada pasien DMT2 berhubungan dengan glikosilasi kolagen yang menyebabkan penebalan struktur periartikuler, seperti tendon, ligamen, dan kapsul sendi. Hilangnya sensasi karena neuropati pada sendi menyebabkan artropati

kronik, progresif, dan destruktif. Glikosilasi kolagen ikut memperburuk penurunan fungsi tendon Achilles pada pasien DMT2 sehingga pergerakan tendon Achilles menyebabkan deformitas. Pada keadaan di atas bila kaki mendapat tekanan yang tinggi maka memudahkan terjadinya ulserasi pada pasien DMT2.

UKD juga dapat terjadi oleh karena adanya gangguan pada aliran darah pembuluh darah tungkai yang merupakan manifestasi dari penyakit arteri perifer. Penyakit arteri perifer pada pembuluh darah tungkai didasari oleh hiperglikemia kronik, kerusakan endotel dan terbentuknya plak aterosklerosis.

Diagnosis Ulkus Kaki Diabetik (UKD)

Deteksi dini kelainan pada kaki penderita DMT2, khususnya pada pasien dengan risiko tinggi, membantu untuk menentukan intervensi awal dan mengurangi potensi perawatan dirumah sakit atau amputasi. Deteksi dini itu meliputi identifikasi riwayat keluhan kaki dan pemeriksaan fisik. Anamnesis secara rinci meliputi riwayat ulkus sebelumnya, riwayat amputasi, riwayat trauma, dan anamnesis mengenai penyakit yang mendasarinya serta kebiasaan merokok. Pemeriksaan fisik yang penting adalah penilaian adanya neuropati tungkai, kelainan anatomi tungkai dan kelainan vaskuler tungkai serta tanda-tanda infeksi.

Penilaian Vaskuler

Penilaian vaskuler pada ekstremitas bawah harus dinilai dengan seksama. Pemeriksaan vaskuler dimulai dari pemeriksaan refilling kapiler, palpasi arteri ekstremitas bawah, dan lebih lanjut dilakukan penilaian ankle brachial index (ABI). Bila riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik curiga iskemia pada tungkai atau bila ulkus tidak sembuh-sembuh, maka dilakukan pemeriksaan tekanan darah pada ujung jari. Bila tekanan darah ujung jari kurang dari 40 mmHg, atau transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) dengan nilai kurang dari 30 mmHg karena gangguan perfusi arteri akan menyebabkan gangguan penyembuhan luka.

Ankle-Brachial Index (ABI)

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan ABI sebagai tes untuk evaluasi vaskuler tungkai. Pemeriksaan ABI dapat menilai tingkat obstruksi pada arteri ekstremitas bawah. Ankle brachial index merupakan rasio dari tekanan darah sistolik yang diukur pada arteri dorsalis pedis atau tibialis posterior pada ankle, dibandingkan dengan tekanan darah sistolik pada arteri brakial yang diukur pada lengan pasien pada posisi supine. Interpretasi diagnostik mengindikasikan bahwa rasio ABI yang rendah berhubungan dengan risiko kelainan vaskuler yang tinggi. Ankle brachial index mempunyai kelemahan dalam interpretasi hasil pada keadaan tertentu. Nilai ABI yang lebih dari 1,2 bisa sekunder terhadap kalsinosis pembuluh darah dan ABI bisa menjadi false negative pada pasien diabetes dengan stenosis aortoiliaka.

Pada pasien dengan kalsinosis arteri tungkai bawah, perlu dilakukan pemeriksaan toe brachial index (TBI). Bila nilai TBI normal maka kelainan arterial dapat disingkirkan.

Tabel Interpretasi diagnostik ABI.

Resting ABI	Severity
0.91 – 1.30	Normal
0.70 – 0.90	Mild Obstruction
0.40 – 0.69	Moderate obstruction
< 0.40	Severe obstruction

Segmental Pressure Pulse Volume (SPPV)

Segmental pressure pulse volume (SPPV) dilakukan pada pasien dengan nilai ABI yang normal tetapi secara klinis dicurigai menderita penyakit vaskuler perifer. Pemeriksaan ini dilakukan berdasarkan prinsip bahwa obstruksi pembuluh darah yang terjadi timbul pada proksimal tempat tekanan darahnya turun. Untuk mengetahui lokasi lesi, tensimeter diletakkan di paha, betis, dan ankle secara berurutan dan tekanan darahnya

dicatat. Dari catatan tekanan darah yang didapatkan pada ketiga lokasi pemeriksaan dapat dinilai adanya lesi vaskuler, tingkat keparahan, dan lokasi utama kelainan vaskuler. Pemeriksaan ini lebih mudah dilakukan daripada TBI pada pasien diabetes dengan UKD pada jempol.

Skin perfusion pressure (SPP)

Skin perfusion pressure (SPP) merupakan penilaian dengan laser Doppler yang menggunakan tensimeter pada ankle. Pemeriksaan ini dapat menilai adanya gangguan perfusi pada ekstremitas bawah. Pemeriksaan ini merupakan penilaian terhadap sirkulasi kapiler kutaneus, pemeriksaan ini lebih sensitif daripada teknik lain untuk mendeteksi kelainan arteri perifer ekstremitas bawah.

Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂)

Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) menilai tekanan oksigen pada area yang berhubungan dengan luka. Pemeriksaan ini disarankan menjadi alat diagnostik untuk menilai kemungkinan penyembuhan luka. Pemeriksaan ini dianjurkan menjadi alat screening pada populasi berisiko tinggi untuk kelainan vaskuler. Karena TcPO₂ tidak dipengaruhi oleh kalsifikasi arteri seperti ABI, TcPO₂ bisa digunakan untuk mengevaluasi pasien diabetes dengan critical limb ischaemia.

Ultrasonography Doppler dan Laser Doppler velocimetry

Ultrasonography Doppler dan Laser Doppler velocimetry saat ini menjadi alat yang sangat populer, mudah, murah serta terpercaya dalam menilai derajat stenosis arteri, obstruksi hingga keadaan aliran darah pasca revaskularisasi. Lokasi stenosis arteri dapat diidentifikasi dengan menempatkan secara serial probe Doppler sepanjang ekstremitas.

Vascular Imaging

Jika hasil pemeriksaan ABI dalam batas normal, tetapi pada pemeriksaan klinis ditemukan gejala dan tanda penyakit arteri perifer,

maka diperlukan pemeriksaan lainnya yaitu pemeriksaan vaskular imaging meliputi CT-angiografi (CTA), MRA (magnetic resonance angiography), dan DSA (digital subtraction angiography). Pemeriksaan ini tidak hanya untuk mendiagnosis, tetapi juga dapat menilai derajat keparahan dan lokasi lesi. Saat ini, percutaneous transluminal angioplasty (PCTA) merupakan gold standard dalam menentukan penyempitan pembuluh darah.

Pemeriksaan Neurologis dan Muskuloskeletal pada Ekstremitas Bawah

Pemeriksaan neurologis dan muskuloskeletal bertujuan untuk mengetahui adanya neuropati otonom, sensorik, dan motorik. Pada neuropati otonom terjadi perubahan regulasi suhu yaitu ditandai dengan suhu yang lebih dingin, kulit yang kering, dan hilang atau berkurangnya rambut pada ekstremitas bawah. Pada neuropati sensorik terjadi kehilangan sensasi sensoris yang diperiksa dengan benang mikrofilamen (semmes-weinstein monofilament). Pada neuropati motorik terjadi kerusakan saraf otot pada kaki. Pemeriksaan neuropati motorik meliputi pemeriksaan kekuatan otot dan range of motion tumit, kaki, dan jari-jari kaki.

Pemeriksaan dengan Garpu Tala

Metode pemeriksaan konvensional ini sangat mudah, noninvasif, dan murah dilakukan. Tujuan pemeriksaan dengan garputala ini adalah untuk mengetahui sensibilitas kaki melalui getaran. Deteksi dengan garpu tala dapat dilakukan pada plantar hallux. Garpu tala standar dengan frekuensi 128 Hz bisa digunakan sebagai pemeriksaan tunggal.

Semmes Weinstein Monofilament (SWM)

Alat monofilamen yang sederhana ini awalnya diperkenalkan di Amerika. Bahan dasarnya adalah 10 gram plastik nilon. Penderita duduk di atas kursi, lalu kaki diluruskan ke depan, telapak kaki tegak lurus dengan lantai. Penderita dipersilakan menutup mata dengan tangannya.

Monofilamen disentuhkan pada permukaan kulit sampai tekanan monofilamen sedikit melengkung. Titik-titik yang dites dianjurkan 10 titik, yaitu sisi plantar jari 1, 3, 5, sisi plantar dari metatarsal 1, 3, 5, sisi plantar dari pertengahan medial dan lateral, sisi plantar tumit dan sisi dorsal sela jari 1 dan jari 2. Apabila penderita tidak mampu menjawab semua titik yang dites, maka hal ini berarti 90% sudah terjadi gangguan sensibilitas. Sensitifitas SWM untuk mendeteksi neuropati diabetik adalah 66-91%, spesifisitas 34-86%, positive predictive value 18-39%, dan negative predictive value 94-95%. Penggunaan SWM yang berulang-ulang akan menyebabkan monofilamen tidak sensitif, sehingga hasil pemeriksaan tidak akurat. Oleh karena itu dianjurkan satu SWM maksimal untuk 10 kali pemeriksaan.

Vibration perception threshold (VPT) meter

Vibration perception threshold (VPT) meter juga disebut dengan biothesiometer. Ujung alat yang bergetar 100 Hz ini berbahan baku karet, yang akan disentuhkan ke permukaan jari kaki. Ujung alat ini dihubungkan dengan kabel ke mesin penggetar utama. Skala pada mesin penggetar diberikan skala 0 sampai 100 volt, dan dikonversikan ke dalam mikron.

Saat melakukan tes, skala amplitudo terus ditingkatkan sampai penderita merasakan getaran. Selanjutnya, diambil nilai rata-rata dari 3 kali pemeriksaan berturut-turut dari setiap jari yang sudah dites. Angka VPT yang mencapai skala amplitudo > 25 volt dapat mendeteksi risiko ulkus kaki dengan sensitivitas 83% dan spesifisitas 63%.

Pada pemeriksaan tungkai juga perlu dilakukan pemeriksaan permukaan kaki untuk mengetahui apakah ada deformitas. Ciri deformitas lokal, dapat dilihat dengan seksama oleh pemeriksaan berupa: adanya kontraktur dan keterbatasan gerak sendi. Hal ini dapat kita lihat dengan menyuruh pasien berjalan. Kedua keadaan tersebut menyebabkan mobilitas sendi terbatas dan kelainan anatomi khaki .

Penilaian Infeksi pada UKD

Untuk menilai adanya infeksi, pertama dilakukan pemeriksaan hitung darah lengkap untuk mengetahui apakah ada peningkatan leukosit dengan peningkatan neutrofil segmen. Sebagai gold standard adanya infeksi pada UKD adalah ditemukan hasil kultur yang positif pada swab ulkus.

Lebih lanjut, suatu UKD yang mengalami infeksi harus dicurigai apakah sudah terjadi osteomyelitis atau belum yaitu dengan melakukan pemeriksaan radiologis. Rontgen pedis biasa harus dilakukan sebagai pemeriksaan radiologi awal pasien diabetes dengan tanda dan gejala klinis penyakit UKD. Pada pemeriksaan rontgen pedis dapat ditemukan gambaran osteomyelitis, osteolisis, fraktur, dislokasi, kalsifikasi arteri medial, gas jaringan lunak, benda asing, serta adanya arthritis. Osteomyelitis akut pada rontgen pedis biasanya tidak menunjukkan perubahan tulang hingga 14 hari berikutnya. Pada osteomyelitis akut diperlukan pemeriksaan radiologis serial.

Bone scan dengan Technetium-99 methylene diphosphonate (Tc-99 MDP) sering digunakan untuk mencari osteomyelitis pada infeksi UKD. Pemeriksaan ini memiliki sensitifitas yang tinggi, tidak spesifik untuk pemeriksaan kaki neuropati. Tidak spesifiknya pemeriksaan ini disebabkan oleh adanya peningkatan radiotracer uptake pada banyak kondisi seperti: osteomyelitis, fraktur, arthritis, dan neuropati artropati.

Computed tomography scanning (CT scan) diindikasikan untuk menilai tulang dan sendi yang dicurigai mengalami gangguan, tetapi tidak terbukti pada pemeriksaan radiologi biasa. CT scan dapat memberikan gambaran fragmentasi tulang dan subluksasio sendi.

Magnetic resonance imaging (MRI) untuk pemeriksaan osteomyelitis lebih disukai dari CT scan karena resolusi gambar yang lebih baik dan dapat melihat proses infeksi yang meluas. MRI digunakan untuk menilai osteomyelitis, abses dalam, dan ruptur tendon. Meskipun mahal, MRI diterima secara luas dalam diagnostik radiologi infeksi UKD.

Penggunaan ultrasonografi (USG) untuk deteksi osteomyelitis kronis tampaknya lebih superior di dibandingkan dengan rontgen biasa, sensitifitas yang sebanding dengan Tc-99 MDP bone scanning.

Tabel Tipe UKD berdasarkan etiologi

Feature	Neuropathic	Ischaemic	Neuroischaemic
Sensation	Sensory loss	Painful	Degree of sensory loss
Callus/necrosis	Callus present and often thick	Necrosis common	Minimal callus Prone to necrosis
Wound bed	Pink and granulating, surrounded by callus	Pale and sloughy with poor granulation	Poor granulation
Foot temperature and pulses	Warm with bounding pulses	Cool with absent pulses	Cool with absent pulses
Other	Dry skin and fissuring	Delayed healing	High risk of infection
Typical location	Weight-bearing areas of the foot, such as metatarsal heads, the heel and over the dorsum of clawed toes	Tips of toes, nail edges and between the toes and lateral borders of the foot	Margins of the foot and toes

Klasifikasi Ulkus Kaki Diabetik (UKD)

Tabel Sistem Kategorisasi Risiko Ulkus Kaki Diabetik (UKD)

Kategori	Faktor risiko	Rekomendasi evaluasi
0	Tidak ada neuropati sensorik	Setiap tahun
1	Neuropati sensorik	Setiap 6 bulan
2	Neuropati sensorik atau penyakit vaskuler perifer dan atau deformitas kaki	2-3 bulan
3	Bekas ulkus atau bekas amputasi	1-2 bulan

Setelah dilakukan rangkaian pemeriksaan UKD yang seksama, pasien DM dengan UKD diklasifikasikan berdasarkan kategori risiko kumulatif.

Tabel Sistem Klasifikasi Wagner

Grade	Lesi
0	Tidak ada lesi terbuka; dapat berupa deformitas atau selulitis
1	Ulkus superfisial
2	Ulkus dalam hingga ke tendon atau kapsul sendi
3	Ulkus dalam dengan abses, osteomielitis, atau sepsis sendi
4	Gangren lokal – pada kaki depan atau tumit
5	Gangren pada semua kaki

Klasifikasi yang sesuai pada UKD berdasarkan penilaian yang seksama akan memudahkan rencana terapi dan dapat menilai prognosis. Meskipun belum ada satu sistem yang digunakan secara universal, sistem klasifikasi yang sering digunakan adalah sistem Wagner.

Tabel Sistem klasifikasi PEDIS

Clinical manifestasion of infection	Infection Severity	PEDIS
Wound lacking purulence or any manifestasions of inflammation	uninfected	1
Presence of > 2 manifestasions of inflammation : <ul style="list-style-type: none"> • Purulence • Erythema • Pain • Tenderness • Warmth or induration But any cellulitis/erythema extends < 2 cm araround ulcer : <ul style="list-style-type: none"> • Infection limited to the skin or superficial subcutaneous tissues • No other local complications or systemic illness 	Mild	2
Infection (as above) in a patient who is systemically well and metabolically stable but which has > 1 if the following characteristics : <ul style="list-style-type: none"> • Cellulitis extending > 2 cm • Lymphangitic streaking • Spread beneath the superficial fascia • Deep tissue abscess • Gangrene • Involvement of muscle, tendon, join or bone 	Moderate	3
Infection in a patient with systemic toxicity or metabolic instability (fever chills, tachycardia, hypotension, confusion, vomiting, leukocytosis, acidosis, severe hyperglycemia or azotemia)	Severe	4

KOMPLIKASI DIABETES MELITUS PADA GINJAL

Pada dekade terakhir, penyakit ginjal diabetes (PGD) menjadi penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir. Penyakit ginjal diabetes dialami oleh hampir sepertiga pasien yang menderita diabetes. Pasien diabetes yang menjalani hemodialisis memiliki angka survival yang buruk dengan mortalitas 5 tahun sebanyak 70%.

PGD terjadi sebagai akibat interaksi antara faktor hemodinamik dan metabolik. Faktor hemodinamik berkontribusi dalam perkembangan PGD melalui peningkatan tekanan sistemik dan intraglomerular, yang akan

mengaktivasi jalur hormon vasoaktif seperti Renin Angiotensin System (RAS) dan endotelin. Faktor hemodinamik akan meningkatkan intracellular second messengers seperti Protein Kinase C (PKC), Mitogen-Activated Protein (MAP kinase), NF- κ B dan bermacam GF seperti sitokin prosklerotik, TGF- β , Permeability Enhancing Growth Factor (PEGF) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

Kondisi hiperglikemia dan produksi mediator humoral, sitokin dan bermacam growth factor menyebabkan perubahan struktur ginjal, seperti peningkatan deposisi matrik mesangial dan perubahan fungsi seperti peningkatan permeabilitas membrana basalis glomerulus. Selanjutnya, perkembangan dan progresifitas PGD dipengaruhi oleh berbagai macam perubahan metabolik yang diinduksi oleh hiperglikemia dan gangguan hemodinamik.

Patobiologi Kelainan Ginjal Pada DMT2

Terdapat tiga komponen yang menjadi barier filtrasi glomerulus, yaitu podosit, sel endotel kapiler, dan membrana basalis glomerulus. Pada awalnya, kerusakan podosit dianggap sebagai proses akhir yang terjadi setelah proteinuria pada penyakit ginjal diabetes. Podosit glomerulus dianggap sebagai pemain kunci dalam patogenesis penyakit ginjal diabetes. Kerusakan podosit, baik fungsional maupun struktural sudah terjadi pada fase sangat awal dari PGD. Kerusakan pada podosit dapat tidak berhubungan dengan kedua komponen lainnya, sehingga proses ini dapat terjadi sebelum adanya mikroalbuminuria. Kerusakan podosit dapat terjadi sebelum adanya kerusakan endotel glomerulus. Podosit menghasilkan vascular endothelial growth factor (VEGF) yang penting dalam menjaga fenestrasi sel endotel yang normal.

Sel podosit memanjang membentuk foot process, merupakan struktur utama podosit. Foot process melekatkan diri ke membrana basalis glomerulus melalui protein adhesi di permukaan sel. Foot process podosit yang berdekatan dipisahkan oleh ruang yang sempit (30-40 nm) yang dijembatani oleh sebuah membran berpori yang disebut slit diafragma. Membran ini memiliki pori-pori yang bebas permeabel terhadap air dan zat terlarut dengan berat molekul kecil tetapi relatif impermeabel

terhadap protein plasma. Podosit berlokasi di luar membrana basalis glomerulus dan terletak di bagian proksimal saluran kemih sehingga kejadian patologis pada bagian ini dapat terdeteksi di dalam urin. Pelepasan podosit dari membrana basalis glomerulus berhubungan dengan penurunan A3B1 integrin di membrana plasma podosit yang dapat muncul satu bulan setelah kondisi hiperglikemia.

Beberapa protein yang menggambarkan kondisi podosit, seperti nefrin, synaptopodin, podocalyxin, dan podocin mengalami peningkatan ekskresi pada pasien diabetes. Nefrin adalah protein transmembran yang berlokasi di slit diafragma, terdiri atas 1.241 asam amino dengan berat molekul 185-200 kDa. Protein ini berperan dalam adhesi sel dengan sel atau antara sel dengan matriks. Nefrin merupakan komponen fungsional utama dari membrana basalis glomerulus di slit diafragma. Nefrin diidentifikasi berinteraksi dengan jalur sinyal untuk mempertahankan integritas podosit. Mutasi pada protein ini dapat menimbulkan gangguan pada foot process podosit dan menyebabkan proteinuria.

Gambaran Patologi Penyakit Ginjal Diabetik

Kimmelstiel dan Wilson pada tahun 1936, menemukan suatu glomerulosklerosis pada pasien DM. Penemuan ini merupakan ciri dari berkembangnya PGD. Secara histologi gambaran utama yang tampak adalah penebalan membrana basalis, peningkatan ekspansi matrik mesangium (berupa akumulasi matrik ekstraseluler, penimbunan kolagen tipe IV, laminin, dan fibronektin), nodul Kimmelstiel Wilson yang kadang dikombinasi dengan mikroaneurisma yang kemudian menimbulkan glomerulosklerosis noduler dan atau difusa, hialinosis, serta fibrosis tubulointerstisial.

Perjalanan Penyakit Ginjal Diabetik

Perubahan dasar atau disfungsi pada ginjal terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun pada sel mesangial ginjal yang dapat meningkatkan tekanan glomerular. Peningkatan tekanan glomerular menyebabkan berkurangnya area filtrasi

dan terjadi perubahan yang mengarah kepada terjadinya glomerulosklerosis.

Bukti klinis paling dini dari PGD adalah mikroalbuminuria (30 - 300 mg/hari atau 20-200 $\mu\text{g}/\text{menit}$) yang disebut insipient nephropathy. Tanpa intervensi khusus ekskresi albumin urin akan meningkat sebesar 10-20% pertahun, sehingga akan menjadi albuminuria klinis (>300 mg/hari atau >200 $\mu\text{g}/\text{menit}$) keadaan ini disebut juga dengan overt nephropathy. Bila telah terjadi overt nephropathy dan tidak dilakukan intervensi khusus, maka akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan laju filtrasi glomerulus pada PGD terjadi secara bertahap dalam beberapa tahun, bervariasi antar individu, penurunan laju filtrasi glomerulus biasanya 2-20 ml/tahun. Bila penurunan laju filtrasi glomerulus tidak diintervensi akan berakhir menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA).

Secara klinis mikroalbuminuria merupakan petanda awal terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah ginjal sehingga adanya mikroalbuminuria merupakan indikasi untuk skrining kemungkinan terjadinya PGD. Pasien DM yang berkembang menjadi PGTA sebanyak 35%. Hal ini disebabkan adanya beberapa faktor predisposisi yang mempengaruhi proses perkembangan PGTA seperti faktor lingkungan, faktor genetik dan aspek gaya hidup pasien, faktor metabolik dan kemampuan mengendalikan penyakit.

Tabel Laju Ekskresi Albumin Urin

Kondisi	Laju Ekskresi Albumin Urin		Perbandingan Albumin Urin/Kreatinin ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
	24 jam (mg/hari)	Sewaktu ($\mu\text{g}/\text{menit}$)	
Normo Albuminuria	<30	<20	<30
Mikro Albuminuria	30-300	20-200	30-300
Makro Albuminuria	>300	>200	>300

Pemeriksaan albumin kreatinin rasio (ACR)

International Society of Nephrology (ISN) menganjurkan penggunaan perbandingan albumin kreatinin (ACR) untuk penilaian proteinuria serta sebagai sarana pemantauan. Pemeriksaan ACR umumnya digunakan sebagai pengganti pemeriksaan kadar albumin urin 24 jam karena sulitnya pengumpulan urin selama 24 jam. Pemeriksaan ACR menggunakan urin sewaktu.

KOMPLIKASI DIABETES MELITUS PADA JANTUNG

Terdapat hubungan erat antara hiperglikemia, resistensi insulin, dan penyakit vaskuler. Pada DM2, adanya resistensi insulin dan hiperglikemia kronik dapat mencetuskan inflamasi, stres oksidatif, dan gangguan availabilitas nitrit oksida endotel vaskuler. Kerusakan endotel akan menyebabkan terbentuknya lesi aterosklerosis koroner yang kemudian berujung pada penyakit kardiovaskuler (CVD).

Komplikasi makrovaskular yang sering pada penderita DM2 adalah penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit pembuluh arteri karotis. DM2 merupakan faktor risiko utama dari penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab kematian terbanyak pada penderita DM2.

Hampir 50% total kematian pada DM2 adalah karena CVD. CVD meningkatkan risiko kematian hampir tiga kali lipat pada pasien DM2. Diabetes dan CVD merupakan kombinasi penyakit yang sering dan merupakan keadaan serius. Dengan demikian, diagnosis dan penatalaksanaan harus dilakukan dengan tepat.

Epidemiologi Diabetes dengan CVD

Penyebab utama kematian pasien dengan DM2 adalah penyakit kardiovaskular. Pasien dengan DM2 memiliki risiko 10% lebih tinggi menderita penyakit arteri koroner, 53% diantaranya mengalami infark miokard, 58% mengalami stroke, dan 112% lebih berisiko menderita penyakit gagal jantung.

Pada tahun 2018, dari 4.549.481 orang yang menderita DMT2, 32,2% mengalami komplikasi kardiovaskular, 29,1% mengalami aterosklerosis, 21,2% penyakit arteri koroner, 14,9% gagal jantung, 14,6% angina, 10% infark miokard, dan 7,6% stroke.

Patofisiologi CVD pada Diabetes Melitus Tipe 2

Komplikasi CVD pada penderita DMT2 terjadi oleh karena disfungsi endotel yang disebabkan oleh resistensi insulin dan adanya hiperglikemia kronik yang menyebabkan proses aterosklerosis pada pembuluh darah jantung.

Resistensi insulin memainkan peran penting pada patofisiologi DMT2 dan komplikasi CVD. Faktor genetik dan lingkungan berperan dalam peningkatan resistensi insulin dan kejadian CVD. Pada pasien DMT2 obes maka pelepasan asam lemak bebas dan sitokin inflamasi dari jaringan adiposa meningkatkan resistensi insulin.

Metabolic Memory

Pembentukan ROS yang diinduksi oleh keadaan hiperglikemia terlibat dalam proses disfungsi vaskuler kronik walaupun kadar glukosa darah kemudian menjadi normal. Fenomena ini disebut metabolic memory dan hal ini dapat menjelaskan progresivitas dari komplikasi makro dan mikrovaskuler walaupun kontrol glikemik intensif telah tercapai pada pasien DM.

Keypoint :

Komplikasi kronik pada DMT2 yang sering kita jumpai adalah ulkus kaki diabetik, nefropati DM dan komplikasi DM pada jantung. Komplikasi di atas menyebabkan morbiditas, mortalitas dan kualitas hidup menjadi buruk. Dengan deteksi dini dan pengendalian diabetes yang baik, diharapkan komplikasi kronik bisa diminimalisir

BAB IV

DIAGNOSIS DM TIPE 2

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Penggunaan darah vena ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler.

Kecurigaan adanya DMT2 perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik berupa; poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui pemeriksaan darah vena dengan sistem enzimatik dengan hasil :

1. Gejala klasik + GDP \geq 126 mg/dl
2. Gejala klasik + GDS \geq 200 mg/dl
3. Gejala klasik + GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl
4. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDP \geq 126 mg/dl
5. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDS \geq 200 mg/dl
6. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl
7. HbA1c \geq 6.5%

Meskipun TTGO dengan beban glukosa 75 g lebih sensitif dan spesifik dibandingkan pemeriksaan glukosa darah puasa, TTGO memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit dilakukan berulang-ulang. Apabila

hasil pemeriksaan TTGO tidak memenuhi kriteria DMT2, dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT (toleransi glukosa terganggu/*impaired glucose tolerance*) atau GDPT (Glukosa Darah Puasa Terganggu/*impaired fasting glucose*). Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa darah 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL. Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa darah puasa didapatkan antara 100-125 mg/dL.

Cara pelaksanaan TTGO (WHO, 1994):

Dalam tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa. Pasien diharuskan berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan. Minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan. Setelah diperiksa kadar glukosa darah puasa, penderita diberikan glukosa 75 gram yang dilarutkan dalam air 250 mL, kemudian penderita berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah 2 jam setelah minum larutan glukosa.

Pemeriksaan penyaring

Pemeriksaan penyaring ditujukan pada mereka yang mempunyai risiko DM namun tidak menunjukkan adanya gejala DM. Pemeriksaan penyaring bertujuan untuk menemukan pasien dengan DM, TGT maupun GDPT, sehingga dapat ditangani lebih dini. Pasien dengan TGT dan GDPT juga disebut sebagai pasien prediabetes. Prediabetes ini merupakan tahapan sementara menuju DM.

Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa. Apabila pada pemeriksaan penyaring didapatkan hasil peningkatan kadar glukosa darah sesuai dengan kriteria diagnosis diabetes, maka perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk mengkonfirmasi dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa ulang atau dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Pemeriksaan penyaring untuk tujuan penjarangan masal (*mass screening*) tidak dianjurkan mengingat biaya yang mahal. Pemeriksaan

penyaring dianjurkan dikerjakan pada saat pemeriksaan untuk penyakit lain (misalnya pada pasien dengan sindrom metabolik) atau general *check-up*.

Tabel Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa pada DM dan non-DM

		Bukan DM	Prediabetes	DM
Kadar Glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma Vena	< 100	100– 199	≥ 200
	Darah Kapiler	< 90	90 – 199	≥ 200
Kadar Glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma Vena	< 100	100 – 125	≥ 126
	Darah Kapiler	<90	90 – 99	≥ 100

Keypoint :

Diagnosis DMT2 dapat ditegakkan melalui pemeriksaan glukosa darah vena dengan metode enzimatik dan memenuhi kriteria diagnosis yang ada :

1. Gejala klasik + GDP \geq 126 mg/dl
2. Gejala klasik + GDS \geq 200 mg/dl
3. Gejala klasik + GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl
4. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDP \geq 126 mg/dl
5. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDS \geq 200 mg/dl
6. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl
7. HbA1c \geq 6.5%

BAB V

TATALAKSANA DM TIPE 2

Dalam mengobati pasien DMT2 tujuan yang harus dicapai adalah meningkatkan kualitas hidup pasien. Tujuan penatalaksanaan meliputi tujuan penatalaksanaan jangka pendek dan jangka panjang. Tujuan penatalaksanaan jangka pendek adalah menghilangkan keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman, dan mencapai target pengendalian glukosa darah. Tujuan penatalaksanaan jangka panjang adalah untuk mencegah dan menghambat progresivitas komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler, serta neuropati diabetikum. Tujuan akhir pengelolaan DMT2 adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas DM. Untuk mencapai tujuan tersebut, perlu penatalaksanaan diabetes secara lebih dini dan lebih cepat sehingga kadar glukosa darah puasa, glukosa darah setelah makan, variabilitas glukosa darah, HbA1c, tekanan darah, berat badan dan profil lipid dapat dikendalikan. Hal ini dapat tercapai melalui pengelolaan pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan pola hidup, disamping terapi farmakologis.

Terapi non farmakologis

Dari awal, pada pengelolaan pasien DMT2 harus direncanakan terapi non farmakologis dan pertimbangan terapi farmakologis. Hal yang paling penting pada terapi non farmakologis adalah monitor sendiri kadar glukosa darah dan pendidikan berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes pada pasien. Latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama 30 menit/ kali), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, dan berkebun harus tetap dilakukan. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging,

dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kebugaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan. Sementara bagi mereka yang sudah mengalami komplikasi DM, intensitas latihan jasmani dapat dikurangi.

Terapi nutrisi medis dilaksanakan dalam beberapa tahap. Pengenalan sumber dan jenis karbohidrat, pencegahan dan penatalaksanaan hipoglikemia harus dilakukan terhadap pasien. Terapi nutrisi medis ini bersifat bersifat individu. Secara umum, terapi nutrisi medis meliputi upaya-upaya untuk mendorong pola hidup sehat, membantu kontrol gula darah, dan membantu pengaturan berat badan.

Diet Diabetes

Ada beberapa cara untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan penyandang diabetes. Cara yang paling umum digunakan adalah dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kalori/kgBB ideal (BBI), ditambah atau dikurangi dengan beberapa faktor koreksi. Faktor koreksi ini meliputi jenis kelamin, umur, aktivitas, dan berat badan.

Perhitungan berat badan Ideal (BBI) dilakukan dengan menggunakan rumus Broca yang dimodifikasi yaitu:

$$\text{Berat badan ideal} = 90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg.}$$

Bagi pria dengan tinggi badan di bawah 160 cm dan wanita di bawah 150 cm, rumus dimodifikasi menjadi :

$$\text{Berat badan ideal (BBI)} = (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg.}$$

Faktor-faktor yang menentukan kebutuhan antara lain :

- Jenis Kelamin

Kebutuhan kalori pada wanita lebih kecil dibandingkan kebutuhan kalori pada pria. Kebutuhan kalori wanita sebesar 25 kal/kg BBI dan pria sebesar 30 kal/kg BBI.

- Umur

Untuk pasien usia di atas 40 tahun: kebutuhan kalori dikurangi 5% (untuk dekade antara 40 dan 59 tahun), dikurangi 10% (untuk usia 60 s/d 69 tahun), dan dikurangi 20% (untuk usia di atas 70 tahun).

- Aktivitas Fisik

Kebutuhan kalori dapat ditambah sesuai dengan intensitas aktivitas fisik. Penambahan 10% dari kebutuhan kalori basal diberikan pada pasien dalam keadaan istirahat total, penambahan 20% dari kebutuhan kalori basal diberikan pada pasien dengan aktivitas fisik ringan, penambahan 30% dari kebutuhan kalori basal diberikan pada pasien dengan aktivitas fisik sedang, dan penambahan 50% dari kebutuhan kalori basal diberikan pada pasien dengan aktivitas fisik sangat berat.

- Berat Badan

Pada pasien dengan obesitas, kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20-30% dari kebutuhan kalori basal (tergantung pada derajat obesitas yaitu apakah obes I atau obes II). Pada pasien dengan *underweight*, kebutuhan kalori ditambah sekitar 20-30% dari kebutuhan kalori basal (sesuai dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB).

Dari hasil perhitungan kalori total yang didapatkan dengan menggunakan rumus Brocca dan memperhitungkan faktor koreksi, kalori total ini dibagi dalam 3 porsi besar untuk waktu makan utama yaitu makan pagi (20%), siang (30%), dan sore (25%), serta 2-3 porsi makanan ringan (10-15%). Sisanya, dibagi untuk waktu makan selingan di antara tiga waktu makan utama tersebut. Untuk meningkatkan kepatuhan pasien, sedapat mungkin perubahan porsi dan pola makan ini dilakukan sesuai dengan kebiasaan pasien sebelumnya. Untuk pasien diabetes yang mengidap penyakit lain, terapi nutrisi disesuaikan dengan penyakit penyertanya.

Komposisi Makanan

Persentase asupan karbohidrat yang dianjurkan untuk pasien DMT2 adalah sebesar 45-65% dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak yang dianjurkan adalah sekitar 20-25% dari kebutuhan kalori total.

Asupan lemak ini tidak diperkenankan melebihi 30% dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak jenuh yang dianjurkan adalah kurang 7 % dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak tidak jenuh ganda yang dianjurkan adalah kurang 10 % dari kebutuhan kalori total.

Bahan makanan yang perlu dibatasi adalah bahan makanan yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antara lain : daging berlemak dan susu penuh (whole milk). Anjuran konsumsi kolesterol adalah kurang 300 mg/hari. Persentase asupan protein yang dianjurkan adalah sebesar 10 – 20% dari kebutuhan kalori total. Sumber protein yang baik adalah seafood (ikan, udang, cumi, dll), daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu, dan tempe. Pada pasien dengan PGD perlu penurunan asupan protein menjadi 0,8 g/kgBB perhari atau sekitar 10% dari dari kebutuhan kalori total.

Anjuran asupan natrium untuk penyandang diabetes sama dengan anjuran asupan natrium untuk masyarakat umum yaitu tidak lebih dari 3000 mg atau sama dengan 6-7 g (1 sendok teh) garam dapur. Pada pasien DMT2 dengan hipertensi, pembatasan asupan natrium diperlukan yaitu tidak lebih dari 2,4g garam dapur. Sumber natrium antara lain adalah garam dapur, vetsin, soda, dan bahan pengawet seperti natrium benzoat dan natrium nitrit. Seperti halnya masyarakat umum penderita diabetes dianjurkan mengonsumsi cukup serat dari kacang-kacangan, buah dan sayuran serta sumber karbohidrat yang tinggi serat, karena mengandung vitamin, mineral, serat, dan bahan lain yang baik untuk kesehatan. Anjuran konsumsi serat adalah sekitar 25 g/1000 kkal/hari.

Pemanis dikelompokkan menjadi pemanis bergizi dan pemanis tak bergizi. Pemanis bergizi meliputi gula alkohol dan fruktosa. Gula alkohol antara lain isomalt, lactitol, maltitol, mannitol, sorbitol, dan xylitol. Dalam penggunaannya, pemanis bergizi perlu diperhitungkan kandungan kalornya. Fruktosa tidak dianjurkan digunakan pada penyandang diabetes karena dapat mempengaruhi kadar lemak darah. Pemanis tak bergizi seperti aspartam, sakarin, acesulfame potassium, sukralose, dan neotame.

Diet Mediterania

Diet Mediterania adalah diet dengan pola makan nabati yang diperkenalkan pertama kali pada tahun 1960. Secara umum, diet nabati ini adalah diet dengan komposisi utama buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian, sereal, dan gandum; minyak zaitun sebagai sumber utama lemak; produk susu, ikan dan unggas; dan daging merah dan anggur yang sedikit terutama saat makan.

Diet mediterania dapat memperbaiki kontrol glikemik dan menurunkan faktor risiko kardiovaskular, termasuk tekanan darah sistolik, kolesterol total, kolesterol HDL, dan trigliserida pada DMT2. Diet mediterania menurunkan HbA_{1c}, kadar glukosa darah puasa, dan menunda kebutuhan untuk terapi obat antihiperqlikemik.

Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Pengelolaan DMT2 dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu. Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin. Pemilihan obat untuk pasien DMT2 memerlukan pertimbangan yang banyak agar sesuai dengan kebutuhan pasien. Pertimbangan itu meliputi, lamanya menderita diabetes, adanya komorbid dan jenis komorbidnya, riwayat pengobatan sebelumnya, riwayat hipoglikemia sebelumnya, dan kadar HbA_{1c}. Dengan pertimbangan tertentu, OHO dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi, sesuai indikasi. Pada keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia dan cara mengatasinya harus dijelaskan kepada pasien.

Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan DMT2 sejak tahun 1950-an. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa darah

tinggi. Obat yang tersedia meliputi sulfonilurea generasi pertama (asetoheksimid, klorpropramid, tolbutamid, tolazamid), generasi kedua (glipizid, glikazid, glibenklamid, glikuidon, gliklopiramid), dan generasi ketiga (glimepiride). Namun sulfonilurea generasi pertama sudah sangat jarang digunakan karena efek hipoglikemi yang terlalu hebat. Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek hipoglikemi yang tidak sama. Hal ini tergantung pada kekuatan ikatan antara obat dengan reseptornya di membran sel, contohnya glibenklamid. Efek hipoglikemi dan ikatan antara glibenklamid dengan reseptornya lebih kuat daripada golongan glimepiride oleh karena ikatan glimepirid dengan reseptornya tidak sekuat ikatan glibenklamid.

Sebaiknya digunakan sulfonilurea generasi II dan generasi III yang mempunyai waktu paruh pendek dan metabolisme lebih cepat. Meski masa paruhnya pendek, yaitu 3-5 jam, efek hipoglikeminya berlangsung 12-24 jam. Sehingga cukup diberikan satu kali sehari. Karena hampir semua sulfonilurea dimetabolisme di hepar dan diekskresi melalui ginjal, sediaan ini tidak boleh diberikan pada pasien DMT2 dengan gangguan fungsi hepar atau gangguan fungsi ginjal yang berat. Glikuidon mempunyai efek hipoglikemi sedang dan jarang menimbulkan serangan hipoglikemi. Glikuidon diekskresi melalui empedu dan usus, maka dapat diberikan pada pasien DMT2 dengan gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal yang tidak terlalu berat.

Pasien pasien DMT2 usia lanjut, pada pemberian sulfonilurea harus diwaspadai akan timbulnya hipoglikemia. Kecenderungan hipoglikemia pada lansia disebabkan oleh karena metabolisme sulfonilurea lebih lambat. Hipoglikemia pada lansia tidak mudah dikenali karena timbulnya perlahan tanpa tanda akut dan dapat menimbulkan gangguan pada otak sampai koma.

Meglitinid

Meglitinid memiliki mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea. Karena lama kerjanya pendek maka glinid digunakan sebagai obat setelah makan (prandial). Karena strukturnya tanpa sulfur maka dapat digunakan pada pasien yang alergi sulfur.

Repaglinid dapat menurunkan glukosa darah puasa walaupun mempunyai masa paruh yang singkat karena lama menempel pada kompleks reseptor sulfonilurea. Sedangkan nateglinide merupakan golongan terbaru, mempunyai masa paruh yang lebih singkat dibandingkan repaglinid dan tidak menurunkan glukosa darah puasa. Keduanya merupakan obat yang khusus menurunkan glukosa darah setelah makan dengan efek hipoglikemi yang minimal. Glinid dapat digunakan pada pasien usia lanjut dengan pengawasan. Glinid dimetabolisme dan dieksresikan melalui kandung empedu, sehingga relatif aman digunakan pada lansia yang menderita gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang.

Penghambat Alfa Glukosidase

Acarbose hampir tidak diabsorpsi dan bekerja lokal pada saluran pencernaan. Acarbose mengalami metabolisme pada saluran pencernaan oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal, dan aktifitas enzim pencernaan. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa setelah makan pada pasien DMT2.

Penggunaan acarbose pada lansia relatif aman karena tidak akan merangsang sekresi insulin sehingga tidak dapat menyebabkan hipoglikemi. Efek sampingnya berupa gejala gastrointestinal, seperti meteorismus, flatulence dan diare. Acarbose dikontraindikasikan pada penyakit irritable bowel syndrome, obstruksi saluran cerna, sirosis hati, dan gangguan fungsi ginjal yang lanjut dengan laju filtrasi glomerulus ≤ 30 mL/min/1.73 m.

Biguanid

Dikenal 3 jenis golongan biguanid, yaitu fenformin, buformin dan metformin. Fenformin telah ditarik dari peredaran karena sering menyebabkan asidosis laktat. Metformin merupakan obat antihiperglukemik yang banyak digunakan saat ini. Metformin tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin menurunkan produksi glukosa di

hepar dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot dan adiposa.

Pada pasien diabetes yang gemuk, metformin dapat menurunkan BB. Metformin akan diabsorpsi di usus kemudian masuk ke dalam sirkulasi, di dalam sirkulasi metformin tidak terikat protein plasma, ekskresinya melalui urin dalam keadaan utuh. Masa paruhnya adalah sekitar 2 jam. Penggunaan metformin aman pada lansia karena tidak mempunyai efek hipoglikemi. Namun metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dengan LFG ≤ 30 mL/min/1.73 m.

Golongan Tiazolidinedion

Tiazolidinedion menurunkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan kadar asam lemak bebas di plasma. Tiazolidinedion dapat menurunkan kadar HbA1c (1-1.5 %), meningkatkan HDL, efeknya pada trigliserida dan LDL bervariasi. Pada pemberian oral, absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan.

Efek samping tiazolidinedion antara lain peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma, dan memperburuk gagal jantung kongestif. Edema sering terjadi pada penggunaan kombinasi tiazolidinedion bersama insulin. Selain pada pasien dengan penyakit hepar, penggunaan tiazolidinedion tidak dianjurkan pada pasien dengan gagal jantung kongestif kelas 3 dan 4 menurut klasifikasi New York Heart Association.

Hipoglikemia pada penggunaan monoterapi jarang terjadi. Terapi glitazone dikaitkan dengan peningkatan resiko fraktur baik pada wanita maupun pria. Insiden fraktur ekstremitas bawah pada wanita yang telah menopause dilaporkan meningkat dengan penggunaan glitazone ini. Pemakaian glitazone juga dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati berat, sehingga penggunaannya dihentikan apabila terdapat kenaikan enzim hati lebih dari tiga kali nilai normal. Penggunaannya pada lansia tidak dianjurkan.

DPP4- inhibitor

Incretin merupakan jenis peptida yang disekresikan oleh usus halus sebagai respon terhadap makanan pada usus. Ada dua jenis peptida yang tergolong incretin yang berpengaruh terhadap metabolisme glukosa yakni GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) dan GIP (Glucose dependent Insulinotropic Peptide). Diantara keduanya, GLP-1 lebih penting dalam metabolisme glukosa. GLP-1 berperan meningkatkan sekresi insulin, terutama sekresi insulin fase 1, akibat rangsangan glukosa pada sel beta sekaligus menekan sekresi glukagon. Keduanya menyebabkan penurunan kadar glukosa darah.

Setelah disekresi di usus halus (ileum), GLP-1 memasuki peredaran darah dan aktif bekerja dalam meningkatkan proses sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. Akan tetapi, GLP-1 tidak dapat bertahan lama didalam darah (waktu paruh 1 – 2 menit) karena segera dihancurkan oleh enzim DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4). Salah satu upaya untuk mempertahankan GLP-1 lebih lama didalam darah adalah dengan menekan enzim DPP-4 yakni dengan menggunakan DPP-4 inhibitor. Dengan demikian, aktifitas GLP-1 meningkat. Pada saat ini golongan DPP-4 inhibitor yang beredar di Indonesia adalah sitagliptin, vildagliptin dan linagliptin.

DPP-4 inhibitor sebagai terapi tunggal

Penggunaan DPP-4 inhibitor sebagai terapi tunggal memberi efek positif dalam menurunkan kadar HbA_{1c}. Penggunaan DPP-4 inhibitor jangka panjang menyebabkan efek samping yang rendah meliputi hipoglikemia, gangguan saluran pencernaan, peningkatan berat badan, dan edema. Obat golongan DPP-4 inhibitor diberikan dengan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan fungsi ginjal yang berat.

DPP-4 inhibitor pada keadaan khusus

Pada kondisi tertentu diperlukan perhatian khusus dalam memilih DPP-4 inhibitor sebagai obat antihiperqlikemi oral. Pada pemberian DPP-4 inhibitor, harus dilakukan penyesuaian dosis dengan memperhatikan

komorbid pasien. Pada pasien DM2 dengan gangguan fungsi ginjal sedang dan berat, penyakit jantung kongestif, gangguan fungsi hati dengan peningkatan GOT dan GPT lebih dari 3x nilai normal harus dilakukan penyesuaian dosis. Kecuali linagliptin, obat ini tidak memerlukan penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal berat.

SGLT-2 Inhibitor

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini adalah empaglifozin, canaglifozin, dan dapaglifozin.

Tabel Obat Antihiperlikemik Oral

	Cara kerja utama	Efek samping utama	Reduksi A1C	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1,0 - 2,0%	Sangat efektif	Meningkatkan BB, hipoglikemia (glibenklamid dan klorpropamid)
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5 – 1,5%	Sangat efektif	Meningkatkan BB, pemberian 3x sehari, mahal, hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0 – 2,0%	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
Glukosidase-alfa inhibitor	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lembek	0,5 – 0,8%	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek gastrointestinal, pemberian 3x sehari, mahal
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5 – 1,4%	Memperbaiki profil lipid, berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazone)	Retensi cairan, CHF, fraktur, berpotensi menimbulkan infark miokard, mahal
DPP-4 inhibitor	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5 – 0,8%	Tidak ada kaitan dengan BB	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Inkretin analog	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5 – 1,0%	Penurunan BB	Injeksi 2x sehari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
SGLT-2 Inhibitor	Menghambat Penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, Infeksi saluran kemih	0,8-1,0%	Efektif pada kelainan kardiovaskuler	

Penggunaan Insulin pada Pasien Rawat Jalan

Terapi insulin diupayakan mampu meniru pola sekresi insulin yang fisiologis. Defisiensi insulin dapat berupa defisiensi insulin basal, insulin prandial (setelah makan), atau keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial menyebabkan timbulnya hiperglikemia setelah makan.

Pemberian Insulin basal

Pemberian insulin basal merupakan salah satu strategi pengobatan untuk memperbaiki kadar glukosa darah puasa atau sebelum makan. Oleh karena glukosa darah setelah makan merupakan keadaan yang dipengaruhi oleh kadar glukosa puasa, maka diharapkan dengan menurunkan glukosa basal, kadar glukosa darah setelah makan juga ikut turun.

Inisiasi terapi insulin

Insulin dapat diberikan pada semua pasien DMT2 dengan kontrol glikemik yang buruk. Insulin juga dapat diberikan pada kasus-kasus DMT2 yang baru dikenal dengan penurunan berat badan yang hebat dan dalam keadaan ketosis.

Contoh regimen insulin sekali sehari:

1. Mulai dengan dosis 8 – 10 unit long acting insulin (insulin kerja panjang)
2. Teruskan pemakaian OAD (metformin)
3. Lakukan pemeriksaan glukosa darah sebelum makan pagi
4. Lakukan titrasi dosis untuk mengendalikan kadar glukosa darah sebelum makan pagi

Dalam menggunakan insulin, dosis dinaikan secara bertahap. Apabila kadar glukosa darah belum terkontrol, titrasi dosis dapat dilakukan setiap 2- 3 hari. Cara mentitrasi dosis insulin basal :

- Naikan dosis 2 unit bila glukosa darah puasanya di atas 126 mg/dl
- Naikan dosis 4 unit bila glukosa darah puasanya di atas 144 mg/dl

Titrasi dosis ini dapat dilakukan selama 2-3 bulan pertama sampai kadar glukosa darah puasa mencapai kadar yang diinginkan.

Pemberian Insulin Basal, basal plus insulin

Jika nilai HbA1c masih belum mencapai target, setelah kadar glukosa darah puasa terkendali dengan regimen basal insulin, maka dibutuhkan insulin lain untuk menurunkan HbA1c, yaitu dengan menambahkan insulin prandial. Pemberian basal insulin dengan menambahkan insulin prandial disebut dengan terapi basal plus. Jika dengan pemberian cara di atas belum mendapatkan hasil yang optimal, maka pemberian insulin kerja cepat dapat diberikan setiap mau makan. Cara pemberian insulin seperti ini disebut dengan basal bolus.

Dengan menggunakan 2 macam insulin dapat dilakukan berbagai metode untuk mencapai kontrol glukosa darah. Basal bolus insulin merupakan salah satu metode yang dapat digunakan dalam mencapai kontrol glukosa darah.

Tabel Contoh Basal Insulin dan Bolus Insulin.

Basal Insulin	Bolus Insulin
<ul style="list-style-type: none">• Detemir (Levemir)• Glargine (Lantus)• NPH	<ul style="list-style-type: none">• Aspart (Novolog)• Glulisine (Apidra)• Lispro (Humaly)• Regular

Basal bolus insulin merupakan salah satu bentuk pemberian insulin yang cukup komplit, tetapi bisa jadi fleksibel sehingga kita mempunyai banyak pilihan dalam penatalaksanaan DM. Contoh pemberian insulin basal bolus, pada seorang penderita dapat diberi sekali injeksi insulin basal digabung dengan OAD, jika diperlukan tambahan insulin pada satu waktu makan, maka dapat ditambahkan satu bolus insulin. Jika setiap makan diperlukan insulin tambahan maka bolus insulin dapat diberikan setiap kali akan makan.

Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respons individu terhadap insulin, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian baik glukosa darah puasa maupun glukosa darah setelah makan.

Efek samping terapi insulin

Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemi. Efek samping lain berupa reaksi imunologi terhadap insulin yang dapat menimbulkan alergi insulin atau resistensi insulin. Guna menghindari efek samping hipoglikemi, maka kepada setiap penderita DM2 yang akan diberikan insulin harus dilakukan edukasi tentang tanda dan gejala hipoglikemi. Bila seorang pasien mengalami tanda atau gejala hipoglikemia setelah mendapat suntikan insulin, maka yang bersangkutan harus segera memeriksa kadar glukosa darahnya secara mandiri dan bila kadar glukosa darahnya < 70 mg/dl, maka pasien harus segera meminum air gula dan menurunkan dosis insulin pada pemberian insulin berikutnya.

Efek samping lain dari terapi insulin basal bolus pada penderita rawat jalan adalah terjadinya kenaikan berat badan secara signifikan. Pada pasien tertentu, kenaikan berat badan ini juga merupakan suatu masalah.

Tabel Farmakokinetik sediaan insulin yang umum digunakan

Insulin or Insulin Analog	Profil Kerja (jam)	
	Awal	Puncak
Kerja sangat cepat (ultra-rapid-acting)		
Insulin lispro (Humalog)	0,2 – 0,5	0,5 – 2
Insulin Aspart (Novolog)	0,2 – 0,5	0,5 – 2
Insulin Glulisin (Apidra)	0,2 – 0,5	0,5 – 2
Kerja cepat (Short-acting)		
Reguler (Manusia) Humulin R/Novolin R U-500 (manusia) †	0,5 – 1	0,5 – 1
Kerja menengah (intermediate-acting)		
NPH (manusia) Humulin N/Novolin N	1,5 – 4	4 – 10
Kerja Panjang (long-acting)		
Insulin glargine (Lantus)	1 – 3	Tanpa puncak
Insulin detemir (Levemir)	1 – 3	9 – tidak diketahui
Campuran (Mixtures, manusia) ‡		
70/30 Humulin/Novolin (70 % NPH, 30 % reguler)	0,5 – 1	3 – 12
50/50 Humulin (50 % NPH, 50 % reguler)	0,5 – 1	2 – 12
Campuran (mixtures, insulin analog)		
75/25 Humalog (75 % NPL, 25 % Lispro)	0,2 – 0,5	1 – 4
50/50 Hunolog (50 % NPL, 50 % Lispro)	0,2 – 0,5	1 – 4
70/30 Novolog Neutral (70 % protamine aspart, 30 % Aspart)	0,2 – 0,5	1 – 4
<p>NPH, neutral protamine Hagedorn, NPL, neutral protamine lispro, †Tersedia dalam konsentrasi U-100 (100 U/mL), ‡ Campuran dengan berbagai proporsi juga tersedia di eropa. Mooradian et al. Ann Intern Med2006; 145: 125-134.</p>		

Keypoint :

Empat pilar penatalaksanaan DMT2 yang harus dioptimalkan adalah edukasi kepada penderita dan keluarganya serta masyarakat, olahraga yang sesuai, diet diabetes yang berkesinambungan dan pemilihan obat yang sesuai dengan keadaan penyakit pasien.

BAB VI

TATALAKSANA DM DENGAN KOMPLIKASI

Tatalaksana DM dengan Ulkus Kaki Diabetik (UKD)

Penatalaksanaan UKD dapat dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu pencegahan primer (pencegahan sebelum terjadinya ulkus) dan pencegahan sekunder (pencegahan dan penatalaksanaan ulkus/ gangren diabetik yang sudah terjadi) agar tidak terjadi kecacatan yang lebih parah.

Pencegahan primer

Penyuluhan mengenai bagaimana terjadinya UKD sangat penting untuk mempertahankan kondisi kaki yang masih baik selama mungkin dan tidak berlanjut ke tingkat yang lebih berat. Penyuluhan ini dilakukan beriringan dengan penyuluhan mengenai kontrol glukosa darah untuk pasien diabetes melitus, seperti diet, olahraga, dan gaya hidup. Edukasi pasien dan praktek mandiri pasien seperti menjaga kebersihan kaki, mempertahankan kelembaban kulit kaki dengan pelembab, dan perawatan kuku sebaiknya dilakukan pada kegiatan penyuluhan.

Pengelolaan UKD terutama ditujukan untuk pencegahan terjadinya ulkus yang disesuaikan dengan risiko kaki. Berbagai upaya pencegahan dilakukan sesuai dengan tingkat besarnya risiko tersebut. Dengan memberikan alas kaki yang sesuai, berbagai hal terkait terjadinya ulkus karena faktor mekanik dapat dicegah.

Dalam pengelolaan UKD, kerja sama multi disipliner sangat diperlukan. Berbagai hal yang harus ditangani dengan baik agar diperoleh hasil pengelolaan yang maksimal dapat digolongkan sebagai berikut :

- Kontrol metabolik : sebaiknya menggunakan insulin agar kadar glukosa darah normal dapat cepat dicapai.
- Kontrol neuropati : menggunakan golongan vasodilator seperti cilostazol ataupun antiplatelet.

- Kontrol vaskuler : dilakukan dengan melakukan penilaian dengan seksama terhadap kelainan vaskuler tungkai.
- Kontrol mekanis-tekanan : dilakukan dengan bekerjasama dengan ahli kaki, dokter bedah vaskuler, dan rehabilitasi medik.
- Kontrol luka dan mikrobiologi : dilakukan dengan membersihkan luka secara adekuat dan memberikan antibiotik sesuai kultur.

Tatalaksana komplikasi DMT2 pada Ginjal

Pada pasien DMT2 dengan mikroalbuminuria dapat ditambahkan obat golongan ACE-I untuk menurunkan tekanan intraglomerulus sehingga mikroalbuminuria membaik. Pada DMT2 dengan proterinuria persisten biasanya sudah disertai dengan hipertensi sistemik, maka seyogyanya ditambahkan modalitas terapi anti hipertensi golongan ACE-I ataupun Angiotensin Receptor Blocker (ARB).

Pada penderita DMT2 dengan laju filtrasi glomerulus < 30 mL/menit/1.73, harus dihindari pemakaian OHO golongan biguanid dan A-glukosidase inhibitor. Pada kondisi demikian dianjurkan untuk menggunakan insulin sebagai modalitas utama terapi. Bila tidak memungkinkan untuk memberikan insulin, dapat diberikan OHO golongan sulfonil urea (gliquidone) kerja singkat dan linagliptin yang tidak memerlukan penyesuaian dosis.

Terapi Farmakologis DMT 2 dengan CVD

Metformin merupakan terapi lini pertama pada pasien diabetes dengan CVD. Kombinasi metformin dengan obat golongan lainnya untuk mencapai kontrol glikemik dapat dilakukan dengan memperhatikan efek samping obat dan komorbiditas. Pemilihan obat antidiabetes pada komplikasi kardiovaskular merupakan suatu tantangan. Tujuan akhir penatalaksanaan diabetes dengan komplikasi kardiovaskular adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas dengan menghindari efek samping terapi dan perburukan komorbiditas. Oleh karena itu, terapi yang efektif diperlukan untuk menurunkan resiko kejadian kardiovaskular, terutama infark miokard, CAD, stroke, dan CHF.

Tujuan terapi ini dapat dicapai dengan strategi penatalaksanaan yang meliputi terapi non-farmakologis dan farmakologis. Terapi non-farmakologis terutama difokuskan pada manajemen pola hidup. Terapi farmakologis meliputi terapi dengan obat-obatan pilihan sesuai efek farmakologis yang diharapkan pada pasien CVD.

1. Obat Hipoglikemik Oral

Diantara berbagai obat-obatan penurun glukosa darah, metformin merupakan pilihan pertama karena keamaannya dan keuntungannya terhadap risiko infark miokard. Sulfonilurea tanpa metformin juga menurunkan risiko infark miokard dan kematian. ADA/EASD (2018) merekomendasikan penggunaan agen GLP-1 agonis atau SGLT2 inhibitor sebagai terapi kombinasi dengan metformin pada terapi pasien diabetes dengan CVD.

Metformin

ADA/EASD 2018 merekomendasikan metformin sebagai terapi lini pertama pada hampir semua pasien DM tipe 2. Obat-obatan pilihan lainnya dapat ditambahkan bersama metformin berdasarkan karakteristik klinis pasien, meliputi CVD, gagal jantung, dan gagal ginjal.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonist

ADA/ EASD 2018 merekomendasikan GLP-1 agonis dan SGLT2 inhibitor sebagai terapi pilihan pada pasien diabetes dengan CVD karena adanya keuntungan untuk sistem kardiovaskuler. Bahkan, GLP-1 agonis juga direkomendasikan sebagai terapi injeksi lini pertama. Contoh kelompok GLP-1 agonis adalah liraglutide, dulaglutide, exenatide.

DPP IV Inhibitor

Terapi inkretin dengan glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonis dan dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor tampaknya tidak memperbaiki

kejadian kardiovaskuler pada pasien diabetes. GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor tidak memiliki efek samping yang bermakna dan tidak meningkatkan mortalitas pada pasien diabetes dengan CVD. Contoh kelompok DPP IV inhibitor ini adalah sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, dan saxagliptin.

Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor

Pada pasien dengan gagal jantung dan penyakit kardiovaskuler aterosklerotik, pemberian SGLT2 inhibitor menunjukkan manfaat. Contoh kelompok SGLT2 inhibitor ini adalah canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, dan ertugliflozin.

Saat ini terdapat kombinasi obat yang direkomendasikan untuk terapi diabetes dengan CVD yaitu kombinasi metformin dan sitagliptin. Terapi kombinasi ini dapat meningkatkan keberhasilan pencapaian target HbA_{1c} <7% dibandingkan dengan penggunaan terapi tunggal metformin.

Antiplatelet drug

Aspirin tidak direkomendasikan pada pasien diabetes tanpa CVD atau kerusakan organ lainnya (risiko kardiovaskuler rendah). Sebaliknya, terapi antiplatelet sebaiknya diberikan secara personalized pada pasien diabetes dengan risiko kardiovaskuler tinggi. Stratifikasi risiko kardiovaskuler pada pasien diabetes (apakah rendah, sedang, atau tinggi) tidak begitu penting karena apabila diagnosis diabetes sudah ditegakkan, ini berarti sudah terdapat risiko kardiovaskuler yang tinggi. Karena alasan inilah pasien-pasien diabetes walaupun tanpa CAD seharusnya mendapatkan terapi yang sama seperti pasien diabetes dengan CAD.

Statin

Penggunaan statin direkomendasikan pada pasien diabetes. Terapi peningkatan kadar HDL tidak direkomendasikan karena peningkatan kadar HDL tidak bermanfaat pada pasien diabetes. Penelitian lainnya juga menyatakan bahwa efek protektif dari HDL hilang pada pasien diabetes dengan CAD.

Strategi terapi untuk menurunkan kadar LDL sangatlah penting pada pasien diabetes dengan CVD. Strategi terapi lipid-lowering ini sangat bermanfaat di masa depan. AMG145, suatu antibodi monoklonal, muncul sebagai suatu pendekatan terapi lipid-lowering yang menjanjikan pada pasien dengan hiperkolesterolemia dengan manfaat penurunan kolesterol LDL yang tidak diragukan lagi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abougambou S, Hassali M, Sulaiman S, Abougambou A. Prevalence of Vascular Complications among Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients at Teaching Hospital in Malaysia. *Malaysia: Journal of Diabetes and Metabolism*. 2011;2(1):1–4.
2. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *The Journal Of Biological Chemistry*. 2002;277(2):1531–7.
3. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* Vol 34, 2011; S62-S69.
4. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes 2010*. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : s11-s61
5. Bandeira SM, Fonseca LJS, Guedes GS, Rabelo LA, Goulart MOF, Vasconcelos SM. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2013 ; 14 : 3265-3284
6. Beckman J, Creager M. *Vascular Complications of Diabetes*. Lebanon: Vanderbilt University School of Medicine. 2016;118:1771–85.
7. Bramlage, P; Gitt, AK; Binz, C; Krekler, M; Deeg,E; and Tschöpe, D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia.
8. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived?. *Diabetes Care*. 2017;40:813–20.
9. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *India: IJEM*. 2016;20(4):162–9.

10. Decroli E, Manaf A, Syahbuddin S, Syafrita Y, Dillasamola D. The correlation between malondialdehyde and nerve growth factor serum level with diabetic peripheral neuropathy score. *Open access maced J Med Sci.* <https://doi.org/10.3889/oajms.2019.029>
11. Decroli E, Manaf A, Syahbuddin S, Waspadji S, Dillasamola D. The role of surviving and Raf-1 kinase against enhancement of pancreatic beta-cell apoptosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018, 11(11) : 344-347
12. Decroli E. After basal insulin therapy for type 2 diabetes, what next? the “basal/basal plus” strategy. Dalam : Manaf A, editor. *Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Berkala Ilmu Penyakit Dalam XV.* Padang.2015
13. Decroli E. GLA-300 L : A breakthrough of new basal insulin therapy in diabetes management. Dalam : Manaf A, editor. *Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Berkala Ilmu Penyakit Dalam XVIII.* Padang.2018
14. Decroli E. The crucial role of basal insulin in diabetes mellitus treatment. Dalam : Manaf A, editor. *Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Berkala Ilmu Penyakit Dalam XVII.* Padang.2017
15. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *ESC Guideline.* 2013;34:3035–87.
16. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular endocrinology* 2017;6:8–16.
17. *Global Reports on Diabetes.* WHO. 2016
18. Hera J, Ruiz J, Delgado E. Diabetes and Screening for Coronary Heart Disease: Where Should We Focus our Efforts? *Diabetes y cribado de enfermedad coronaria: ¿ do ´nde centramos el esfuerzo?.* Spain: *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68(10): 830–3.
19. *IDF Diabetes Atlas. Diabetes Research and Clinical Practice* 2014 ; 103 : 137-149
20. Kaku, K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *Journal of the Japan Medical Association,* 2010; 41-46.
21. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia* 2015.

22. Lee SY, Choi ME. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy : beyond albuminuria. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 10 : s00467
23. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanism, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 10;6(13):1246–1258.
24. Longo, DL Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine International Edition 18th*. United States of America, 2013. C184; 1137-1144.
25. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dove Press*. 2014;7:169–183.
26. Manaf A. Tetrad concept in glycemic control ; the role of glucose variability in chronic complication. Dalam : Manaf A, editor. *Naskah lengkap Forum Endokrinologi dan Diabetes Sumatera-6 ; 22-23 Maret 2014 ; Padang : PERKENI Cabang Padang-PERKENI Cabang di Sumatera, 2014 :131-141*
27. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018.
28. McGill, JB. Diabetes Mellitus and Related Disorders. *The Washington Manual of Medical Therapeutics International Edition 34th*. Washington University School of Medicine, 2014.
29. Mehrotra R, Zadeh KK, Adler S. Assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes ; glycosilated hemoglobin or glycated albumin? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1520-1522
30. Meigs JB. Epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular disease: translation from population to prevention. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1865–71.
31. Monnier L, Colette C. Glycemic variability. *Diabetes Care* 2008 ; 31 (Suppl 2) : S150-S154
32. Naidu A. *Diabetes and Vascular Disease*. Somajiguda: Yashoda. 2015.
33. New EASD-ADA consensus guidelines on managing hyperglycaemia in type 2 diabetes launched at EASD meeting. *Medical Press*. 2018;1–3.
34. Paneni F. 2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease: Established knowledge and evidence gaps. Switzerland: *Diabetes and Vascular Research*. 2014;11(1):5–10.

35. Ramachandran A, Snehalatha C, Ma RCW. Diabetes in South-East Asia : An update. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014 ; 103 : 231-237
 36. Rochmah, W. Diabetes mellitus pada usia lanjut. Dalam buku ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V. Jakarta : Internal Publishing. 2010; 1967-1972.
 37. Thomas RE, Annabel ACS, Craig L, Ulrik HP. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:83–5.
 38. Wang W, Lee ET, Howard BV, Fabsitz RR, Devereux RB, Welty TK. Fasting plasma glucose and hemoglobin A1c in identifying and predicting diabetes. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 363-368
- Werner ED, Lee J, Hansen L, Yuan M, Shoelson SE. Insulin Resistance Due to Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 at Serine 302. *The Journal Of Biological Chemistry.* 2004;35298-305.

