



Penulis dilahirkan di Padang Panjang pada tanggal 19 Desember 1959, menamatkan Sekolah Dasar hingga Sekolah Menengah Pertama di Kota kelahirannya, dan kemudian Sekolah Menengah Atas di SMA N 2 Padang. Penulis melanjutkan studi Strata 1 di Jurusan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (FK UNAND) lulus tahun 1986, selanjutnya Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam lulus tahun 1999, Sp-2 Endokrin-Metabolik dari Kolegium Ilmu Penyakit Dalam tahun 2007, dan mendapatkan gelar Doktor dari Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (FK UNAND) tahun 2013. Penulis mencapai jabatan fungsional Guru Besar di bidang Ilmu Penyakit Dalam tahun 2019.

Penulis banyak memiliki pengalaman sebagai klinisi maupun akademisi. Penulis pernah mendapatkan penghargaan sebagai Pengelola Puskesmas yang Berprestasi dari Bupati Aceh Selatan tahun 1989, Dokter Teladan Tingkat Nasional dari Menteri Kesehatan Republik Indonesia tahun 1990, dan Tanda Kehormatan Satyalancana Karya Satya XXX Tahun dari Presiden Republik Indonesia tahun 2019. Di bidang karya ilmiah, penulis cukup banyak mempublikasikan penelitian di jurnal-jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional. Penulis juga sering terlibat pada seminar ilmiah nasional maupun internasional baik sebagai moderator ataupun pembicara. Buku "Prediabetes" ini diharapkan dapat menjadi bacaan yang bermanfaat bagi masyarakat luas, khususnya penderita prediabetes, keluarga penderita diabetes, mahasiswa dalam rumpun ilmu kesehatan, tenaga medis, paramedis, dan pemangku kepentingan. Buku ini dirasa penting untuk meningkatkan pengetahuan, kewaspadaan serta usaha yang dapat dilakukan dalam mengelola prediabetes dikemudian hari.



EVA DECROLI

PREDIABETES

# PREDIABETES

EVA DECROLI

# PREDIABETES

**Eva Decroli**



# PREDIABETES

**Penulis** : Eva Decroli  
**Desain Sampul** : Syamsul Hidayat  
**Tata Letak** : Syamsul Hidayat  
Ikhsanul Anwar  
**ISBN** : 978-623-172-002-3  
**Ukuran Buku** : 15,5 x 23 cm  
**Tahun Terbit** : 2022  
**Cetakan** : Pertama  
**Anggota** : *Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia (APPTI)*

**Dicetak dan diterbitkan oleh :**

*Andalas University Press  
Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129  
Telp/Faks. : 0751-27066  
email : cebitunand@gmail.com*

**Hak Cipta Pada Penulis © 2022**

**Hak Cipta dilindungi Undang-Undang.**

*Dilarang mengutip atau memperbanyak sebahagian atau seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit.*

## **KATA PENGANTAR PENULIS**

Dengan mengucapkan Syukur Alhamdulillah kepada Tuhan YME, Buku Prediabetes ini sudah dapat diterbitkan. Ini merupakan buku kedua saya setelah buku Diabetes Melitus tipe 2. Buku ini merupakan hasil pemikiran dan beberapa penelitian saya terkait dengan prediabetes. Saya berharap buku ini menjadi salah satu sumber bacaan yang bermanfaat dalam dunia kedokteran, yaitu pada bidang ilmu penyakit dalam khususnya pada subbidang endokrinologi metabolik.

Buku prediabetes ini kiranya dapat dimanfaatkan oleh masyarakat luas khususnya penderita prediabetes, keluarga penderita diabetes, mahasiswa dalam rumpun ilmu kesehatan, tenaga medis, paramedis, dan pemangku kepentingan.

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.

Padang, Agustus 2022

Penulis



## **KATA SAMBUTAN**

### **KETUA BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FKUA**

Puji syukur kita panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa dengan terbitnya Buku Prediabetes yang sudah disiapkan dengan sangat baik oleh penulis. Sebagai Ketua Bagian saya menyampaikan selamat, terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada penulis dan tim editor dengan telah menerbitkan Buku ini.

Buku Prediabetes ini dapat menjadi sumber ilmu pengetahuan, tidak hanya untuk mahasiswa dan praktisi kesehatan, namun juga untuk masyarakat yang memiliki risiko mengalami prediabetes.

Diharapkan buku ini dapat membantu para pembaca agar prediabetes dapat lebih dipahami oleh masyarakat luas. Semoga buku ini menjadi amal ibadah bagi kita semua.

Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
Ketua Bagian

**Dr. dr. Najirman, SpPD-KR, FINASIM**



# DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR PENULIS	iii
KATA SAMBUTAN KETUA BAGIAN	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Definisi	2
1.2 Epidemiologi	3
1.3 Penyebab Prediabetes	3
1.4 Patofisiologi	4
BAB II GANGGUAN SISTEM HEMOSTASIS DAN SISTEM IMUN PADA PREDIABETES	7
2.1 Fisiologi Sistem Hemostasis	7
2.2 Fisiologi Sistem Imun	13
2.3 Gangguan Sistem Hemostasis Pada Prediabetes	15
2.4 Gangguan Sistem Imun Pada Prediabetes	21
BAB III MASALAH KESEHATAN YANG BERHUBUNGAN DENGAN PREDIABETES	25
3.1 Peningkatan risiko menjadi diabetes melitus tipe 2	25
3.2 Peningkatan Risiko Penyakit Kardiovaskular	26
3.3 Peningkatan Risiko Penyakit Serebrovaskular	28
3.4 Peningkatan Risiko Retinopati pada Prediabetes	29
3.5 Peningkatan Risiko Neuropati pada Prediabetes	30
3.6 Peningkatan Risiko Nefropati pada Prediabetes	31
3.7 Peningkatan Risiko Mikroalbuminuria pada Prediabetes	33
3.8 Peningkatan Risiko Penyakit Arteri Perifer pada Prediabetes	35
3.9 Peningkatan Risiko Infeksi pada Prediabetes	37

3.10 Peningkatan Risiko Hipogonadisme pada Pria Prediabetes	38
BAB IV MANAJEMEN PREDIABETES	43
4.1 Perubahan Gaya Hidup	43
4.2 Terapi Nutrisi Medis	44
4.3 Olahraga	48
4.4 Pencegahan diabetes menggunakan metode short Message service/SMS	54
4.5 Pencegahan perkembangan diabetes menggunakan siaran Televisi kabel	55
4.6 Farmakoterapi	56
DAFTAR PUSTAKA	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Penyebab Prediabetes	4
Gambar 2.1	Fungsi endotel terkait dengan prokoagulasi dan antikoagulasi	8
Gambar 2.2	Peran trombosit pada sistem hemostasis	10
Gambar 2.3	Kaskade Koagulasi	11
Gambar 2.4	Sistem Fibrinolitik	13
Gambar 2.5	Hubungan antara resistensi insulin, peningkatan stres oksidatif dan inflamasi dalam menyebabkan hiperaktivasi trombosit	16
Gambar 2.6	Hubungan faktor prokoagulan dengan resistensi insulin (Sumber : Grant PJ, 2007)	18
Gambar 2.7	Peningkatan sintesis Plasminogen-Activator Inhibitor-1 (PAI-1) pada keadaan resistensi insulin	20
Gambar 2.8	Hubungan resistensi insulin dengan sitokin inflamasi (Sumber : Berlanga-Acosta, <i>et al</i> , 2020)	22
Gambar 3.1	Risiko Kesehatan Prediabetes	25



## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes	2
Tabel 2.1	Kadar PT, APTT, dan fibrinogen pada prediabetes	19
Tabel 2.2	Faktor risiko trombosis	21
Tabel 4.1	Jenis Pola Makan yang Disarankan untuk Penderita Diabetes	46
Tabel 4.2	Ciri-ciri obat prediabetes yang ideal	57



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

Prediabetes adalah suatu kondisi yang ditandai dengan kadar gula darah yang belum termasuk dalam kategori Diabetes Melitus (DM) namun terlalu tinggi untuk dikatakan normal. Penderita prediabetes ditengah masyarakat sering ditemukan pada kelompok masyarakat dengan anggota keluarga yang menderita diabetes, sindroma metabolik, hipertensi dan obesitas. Prediabetes diawali dengan suatu kelainan genetik berupa resistensi insulin dan/atau disfungsi sel  $\beta$  pankreas. Faktor genetik ini akan diperburuk oleh faktor lingkungan yang tidak baik sehingga resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas akan meningkat dan pada saatnya akan menimbulkan kondisi prediabetes.

Prediabetes berisiko tinggi untuk berkembang menjadi diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Prediabetes juga erat kaitannya dengan penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, neuropati, nefropati, retinopati, penyakit arteri perifer, infeksi dan defisiensi hormon testosteron. Nampaknya prediabetes dapat menjadi pembunuh yang tersembunyi. Masalah kesehatan terkait prediabetes didasari oleh karena terdapat gangguan sistem imun dan gangguan sistem hemostasis pada penderita prediabetes itu sendiri.

Pada saat ini, prediabetes belum dikelompokkan dalam suatu penyakit dan belum menjadi fokus perhatian dalam pelayanan kesehatan, dan belum merupakan suatu penyakit yang menjadi perhatian ditengah masyarakat, padahal dampak yang ditimbulkan oleh prediabetes sangat luar biasa. Dampak prediabetes sebetulnya dapat dikurangi dengan melakukan intervensi gaya hidup sedini mungkin dan terapi farmakologi bila diperlukan. Intervensi gaya hidup dapat mengurangi risiko relatif menjadi diabetes sekitar 40% - 70%. Bila perlu penggunaan agen farmakologi dapat digunakan guna mencegah perkembangan prediabetes menjadi diabetes. Diharapkan buku ini dapat menjadi bacaan yang bermanfaat bagi masyarakat luas, khususnya penderita prediabetes, keluarga penderita diabetes,

mahasiswa dalam rumpun ilmu kesehatan, tenaga medis, paramedis, dan pemangku kepentingan. Buku ini dirasa penting untuk meningkatkan pengetahuan, kewaspadaan serta usaha yang dapat dilakukan dalam mengelola prediabetes dikemudian hari.

### 1.1 Definisi

Prediabetes adalah keadaan di mana kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal tetapi belum memenuhi kriteria diabetes. Prediabetes merupakan bagian dari penyakit metabolik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya, meliputi Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) dan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT).

Diagnosis prediabetes berdasarkan Perkeni tahun 2021 adalah jika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) glukosa plasma 2-jam <140 mg/dl disebut sebagai Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT). Jika hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 -jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa <100 mg/dl maka disebut sebagai Toleransi Glukosa Terganggu (TGT). Prediabetes juga dapat ditemukan dalam kondisi GDPT dan TGT. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

**Tabel 1. 1** Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa darah 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	<5,7	70-99	70-139

Ketidakcocokan hasil pemeriksaan gula darah puasa (GDP), gula darah 2 jam setelah TTGO dan hemoglobin terglikosilasi (HbA1C) pada prediabetes dapat disebabkan oleh banyak mekanisme, diantaranya varian hemoglobin, perbedaan rata-rata usia sel darah merah, kadar zat besi dan distribusi glukosa melintasi membran sel darah merah. Pada prediabetes pengukuran gula darah puasa dan 2 jam *post prandial* saja ditakutkan tidak menggambarkan keadaan sebenarnya, karena pada penderita prediabetes sering terjadi peningkatan dan penurunan gula darah mendadak akibat pola makan yang tidak sehat, sehingga pemeriksaan HbA1C untuk konfirmasi diagnosis sangat dianjurkan.

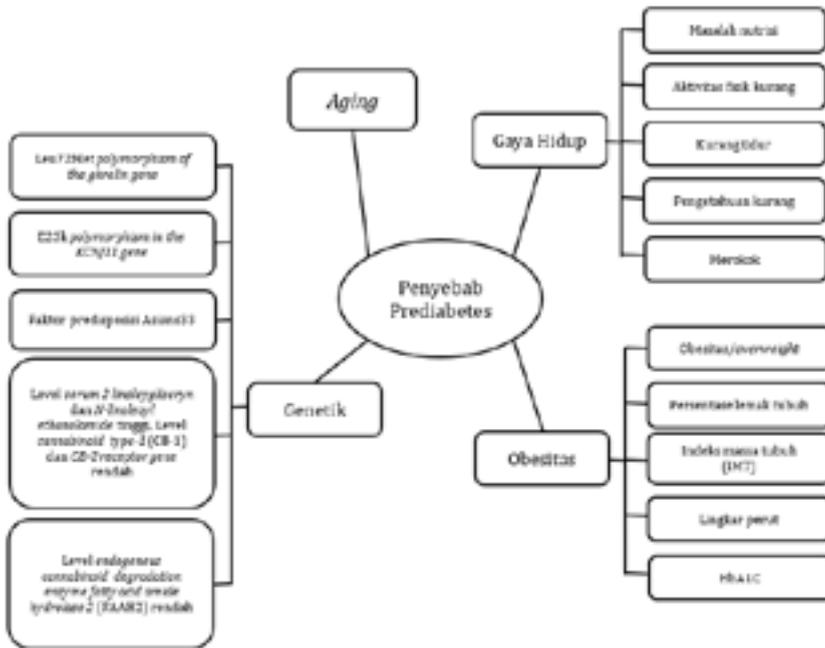
## 1.2 Epidemiologi

Prevalensi prediabetes pada saat ini mengalami peningkatan baik di negara maju maupun di negara berkembang. *International Diabetes Federation* (IDF, 2019) melaporkan prevalensi penderita prediabetes sekitar 373,9 juta atau 7,5% dari populasi dewasa berusia 20–79 tahun di seluruh dunia. Jumlah ini akan meningkat menjadi 453,8 juta atau 8,0% populasi dewasa pada tahun 2030 dan 548,4 juta atau 8,6% dari populasi dewasa pada tahun 2045. Indonesia merupakan negara ketiga terbanyak di dunia dengan jumlah penderita Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) sebanyak 29,1 juta pada tahun 2019.

## 1.3 Penyebab Prediabetes

Prediabetes erat kaitannya dengan faktor genetik, obesitas, gaya hidup, dan penuaan. Kelainan genetik pada prediabetes bersifat polimorfisme terkait dengan gen *Ghrelin*, gen *KCNJ11*, gen *Asian33*, reseptor *gen cannabinoid type – 1* (CB1) dan *cannabinoid type – 2* (CB-2) rendah, kadar *endogeneous cannabinoid degradation enzyme fatty acid amide hydrolase 2* (FAAH2) rendah.

Perkembangan ekonomi dan perubahan gaya hidup diketahui juga sebagai penyebab utama peningkatan obesitas dan terkait dengan prediabetes, dislipidemia, dan hipertensi. Prediabetes akan semakin banyak ditemukan seiring dengan peningkatan usia. Kaitan antara prediabetes dengan genetik, penuaan, gaya hidup dan obesitas dapat dilihat pada Gambar 1.1



**Gambar 1. 1** Penyebab Prediabetes

(Sumber : Ji L, *et al*, 2021)

Stress juga perlu dipertimbangkan sebagai faktor risiko prediabetes. Stres dapat terjadi oleh karena masalah psikososial seperti depresi, stress emosional umum, kecemasan, gangguan tidur dan permusuhan.. Kondisi stres merangsang aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) untuk menghasilkan hormon kortisol yang merupakan hormon utama yang bertanggung jawab atas respons stres fisiologis. Selanjutnya, stres juga dapat meningkatkan risiko prediabetes dengan mengubah perilaku asupan makanan, terutama dengan meningkatkan hasrat dan konsumsi makanan yang lebih tinggi lemak dan gula.

### 1.4 Patofisiologi

Kondisi prediabetes dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi insulin plasma (hiperinsulinemia) yang terjadi sebagai kompensasi respon sel  $\beta$  pankreas akibat resistensi insulin yang meningkat. Resistensi insulin (RI) adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar

glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada 'normal' untuk mempertahankan keadaan normoglikemi.

Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan pre reseptor, reseptor dan post reseptor. Gangguan pre reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan di tingkat post reseptor disebabkan oleh gangguan pada proses fosforilasi dan pada signal transduksi di dalam sel otot. Resistensi insulin terutama terjadi pada *postreseptor* sel target di jaringan otot rangka, sel hepar dan sel lemak. Kerusakan *postreseptor* ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel  $\beta$ , sehingga terjadi hiperinsulinemia baik dalam keadaan puasa maupun *postprandial*.

Beberapa faktor yang memperburuk resistensi insulin, yaitu obesitas, inflamasi, disfungsi mitokondria, hiperinsulinemia, lipotoksisitas / hiperlipidemia, genetik, stres retikulum endoplasma (RE), penuaan, stres oksidatif, *fatty liver*, hipoksia, lipodistrofi, kehamilan. Banyak dari faktor ini terkait dengan obesitas dan penuaan, yang merupakan faktor risiko utama resistensi insulin.

Pada kondisi obesitas, adiposa intermioselular dan perimuscular menyebabkan inflamasi otot rangka melalui sekresi molekul proinflamasi oleh sel imun. Hal ini pada akhirnya menyebabkan inflamasi miosit, gangguan metabolisme miosit, dan berkontribusi terhadap RI.

Pada keadaan prediabetes, disfungsi sel  $\beta$  *pankreas* yang semakin memburuk akan menyebabkan sel  $\beta$  *pankreas* gagal meningkatkan sekresi insulin guna mengkompensasi resistensi insulin, sehingga terjadi hiperglikemia yang pada saatnya menimbulkan prediabetes.



## **BAB II**

# **GANGGUAN SISTEM HEMOSTASIS DAN SISTEM IMUN PADA PREDIABETES**

Hemostasis adalah proses fisiologis untuk mempertahankan integritas vaskular dengan mempertahankan fluiditas darah dengan membentuk bekuan darah serta menghancurkan bekuan yang terbentuk setelah terjadinya restorasi pembuluh darah yang rusak. Komponen sistem hemostasis meliputi sistem vaskular, trombosit, sistem koagulasi, dan fibrinolisis. Trombosis timbul akibat tiga hal yaitu kelainan dinding pembuluh darah, gangguan aliran darah, dan kelainan konstituen darah (*hypercoagulable state*).

### **2.1 Fisiologi Sistem Hemostasis**

#### **2.1.1 Fisiologi Sistem Vaskular**

Sel endotel merupakan lapisan dalam pembuluh darah yang non trombogenik. Fungsi sel endotel dalam sistem hemostasis (Gambar 2.1) antara lain mensintesis *tissue factor* (TF), menyimpan *faktor von Willebrand* (vWF), dan menghasilkan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Apabila PAI-1 berikatan dengan *thrombin* dapat mengaktifasi *thrombin activatable fibrinolytic inhibitor* (TAFI), menghasilkan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), *tissue plasminogen activator* (tPA), *prostacyclin* (PGI<sub>2</sub>), dan mengaktifasi protein C.

*Tissue factor* pada keadaan cedera vaskular. Endotel akan menstimulasi sitokin yang kemudian akan mensintesis *tissue factor*. *Tissue factor* adalah protein membran intrinsik glikosilasi yang diekspresikan pada permukaan sel dinding vaskular yang cedera. Secara klasik, *tissue factor* tidak ada dalam plasma tetapi diekspresikan pada sel endotel di tempat luka. Karena *tissue factor* adalah ekstrinsik pada sirkulasi, maka jalur ini diberi nama faktor ekstrinsik.



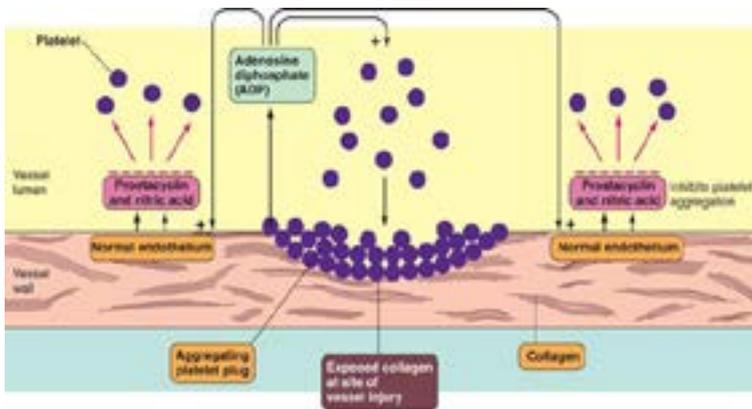
juga menghasilkan berbagai agonis trombosit yang memperantarai kontraksi otot polos sehingga terjadi vasokonstriksi.

Pembentukan *platelet plug* melibatkan beberapa langkah termasuk adhesi, agregasi, perubahan bentuk dan sekresi granula platelet. Apabila pembuluh darah luka, maka sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat dibawah endotel akan terbuka. Hal ini akan mencetuskan adhesi trombosit yaitu suatu proses di mana trombosit melekat pada permukaan asing terutama serat kolagen. Adhesi trombosit sangat tergantung pada protein plasma yang disebut *faktor von willebrand's* (vWF) yang disintesis oleh sel endotel dan megakariosit.

Agregasi trombosit pada tahap awal dicetuskan oleh *Adenosine Diphosphate* (ADP) yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada subendotel. Agregasi yang terbentuk disebut agregasi trombosit primer dan bersifat reversibel. Setelah terjadi agregasi primer, maka trombosit akan mengeluarkan ADP sehingga terjadi agregasi trombosit sekunder yang bersifat *ireversibel*.

Selama proses agregasi, terjadi perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bulat disertai dengan pembentukan pseudopodi. Akibat perubahan bentuk ini maka granula trombosit akan terkumpul di tengah dan akhirnya akan melepaskan isinya (sekresi). Proses ini disebut sebagai reaksi pelepasan dan memerlukan adanya energi.

Masa agregasi trombosit akan melekat pada endotel, sehingga terbentuk *platelet plug* yang menutup luka pada pembuluh darah. Walaupun masih permeabel terhadap cairan, *platelet plug* mungkin dapat menghentikan perdarahan pada pembuluh darah kecil. Tahap terakhir untuk menghentikan perdarahan adalah pembentukan *platelet plug* yang stabil melalui fibrin. Peran trombosit pada hemostasis digambarkan pada gambar 2.2.



**Gambar 2. 2** Peran trombosit pada sistem hemostasis.

(Sumber : Hosseinzadegan and Tafti , 2017)

### 2.1.3 Fisiologi Sistem Koagulasi dalam Sistem Hemostasis

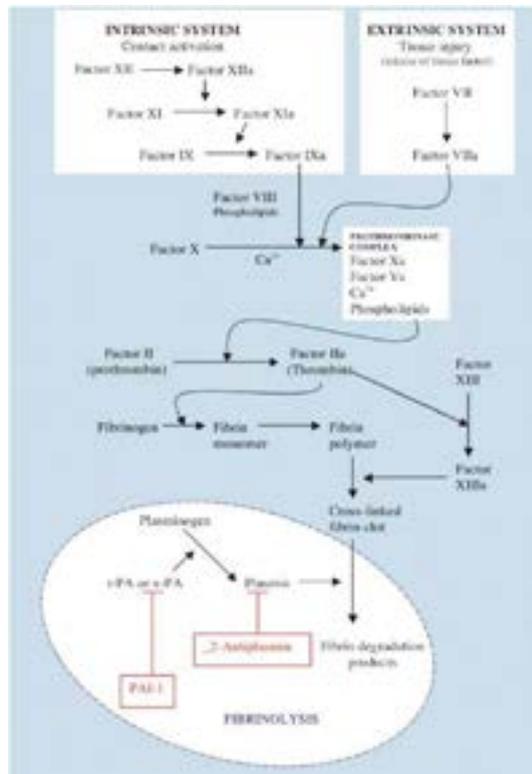
Sejak tahun 1960-an diperkenalkan kaskade koagulasi melalui jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik (Gambar 2.3). Jalur ekstrinsik dimulai jika terjadi kerusakan vaskular sehingga faktor jaringan (*tissue factor*) mengalami pemaparan terhadap komponen darah dalam sirkulasi. Faktor jaringan dengan bantuan kalsium menyebabkan aktivasi faktor VII menjadi FVIIa. Kompleks FVIIa, *tissue factor* dan kalsium (disebut sebagai *extrinsic tenase complex*) mengaktifkan faktor X menjadi FXa dan IX menjadi FIXa. Jalur ekstrinsik berlangsung pendek karena dihambat oleh *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Jadi jalur ekstrinsik hanya memulai proses koagulasi, begitu terbentuk sedikit trombin, maka trombin akan mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa lebih lanjut, sehingga proses koagulasi dilanjutkan oleh jalur intrinsik.

Jalur intrinsik dimulai dengan adanya *contact activation* yang melibatkan faktor XII, prekalkrein dan *High Molecular Weight Kinninogen* (HMWK) yang kemudian mengaktifkan faktor IX mejadi FIXa. Faktor-faktor ini berinteraksi pada permukaan untuk mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa. Faktor IXa bereaksi dengan faktor XII, PF3, dan kalsium untuk mengaktifkan faktor X menjadi Xa.

Bersama faktor V, faktor Xa mengaktifkan faktor II (protrombin) menjadi trombin, yang selanjutnya mengubah fibrinogen menjadi

fibrin. Kolagen yang terpapar karena cedera pembuluh darah sangat mempengaruhi kecepatan reaksi. Faktor XIIa berinteraksi secara umpan balik untuk mekonversi prekalkrein menjadi kalikrein tambahan. Reaksi ini difasilitasi oleh aktivitas HMWK. Dengan tidak adanya prekalkrein, faktor XIIa akan terjadi lebih lambat. Ionisasi kalsium berperan penting dalam aktivasi faktor koagulasi tertentu dalam jalur intrinsik yaitu untuk aktivasi faktor IX oleh faktor XIa.

Jalur bersama dimulai setelah faktor X diaktifkan menjadi Xa, di mana jalur ekstrinsik dan intrinsik menghasilkan tromboplastin bergabung untuk membentuk tromboplastin akhir yang mengubah protrombin menjadi trombin, selanjutnya pembentukan trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin.



**Gambar 2.3** Kaskade Koagulasi

(Sumber : Grant PJ, 2007)

### 2.1.4 Fisiologi Sistem Fibrinolitik

Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin oleh sistem fibrinolitik sehingga aliran darah akan terbuka kembali. Fibrinolisis dikontrol secara ketat oleh serangkaian kofaktor, inhibitor, dan reseptor.

Setelah bekuan fibrin terbentuk, terdapat mekanisme untuk membatasi jumlah bekuan fibrin dan pelepasan bekuan saat cedera sembuh. Untuk mengontrol pembentukan bekuan fibrin terdapat tiga mekanisme yaitu TFPI, mekanisme antitrombin heparin, dan jalur antikoagulan protein C. Sedangkan yang bertanggung jawab dalam pelepasan dan degradasi bekuan fibrin adalah sistem fibrinolisis. Plasmin akan memecah *cross-linked fibrin* dan menghasilkan D-dimer. Plasmin berperan penting pada fibrinolisis dan dikatalisasi oleh *tissue-type plasminogen activator* (tPA) atau *urokinase-type plasminogen activator* (uPA). Inhibitor pada sistem fibrinolisis adalah PAI-1 dan antiplasmin (Gambar 2.4).

Plasmin dan aktivator plasminogen yang bersirkulasi dinetralkan oleh serin protease inhibitor, atau serpins, dalam konsentrasi berlebih. Serpin membentuk kompleks dengan enzim target yang kemudian dibersihkan dari sirkulasi. Tiga serpins yang paling penting dalam fibrinolisis adalah *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *plasminogen activator inhibitor-2* (PAI-2), dan  $\alpha$ 2-antiplasmin (A2AP). Ketika plasmin terikat dengan fibrin, walaupun terdapat inhibisi A2AP, fibrinolisis tetap terjadi. Demikian pula, aktivator plasminogen tPA dan uPA dengan cepat dihambat oleh PAI-1, yang dilepaskan ke dalam sirkulasi dari sel-sel endotel, trombosit, dan sel-sel lain. PAI-1 diregulasi oleh sejumlah besar sitokin proinflamasi. Inhibitor plasmin non-serpin lainnya termasuk  $\alpha$ 2-macroglobulin, inhibitor C1-esterase, dan yang berada di jalur kaskade koagulasi, juga berperan dalam inhibisi plasmin.

Sistem fibrinolitik dapat dihambat dengan dua cara berbeda. *Plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1) menghambat t-PA dan u-PA, sehingga mengurangi pembentukan plasmin. Inhibitor lain seperti A2AP, bertindak langsung pada plasmin, menghambat aksi katalitiknya. Beberapa sitokin inflamasi seperti interleukin 1 (IL-1) dan TNF menstimulasi sintesis endotelial PAI-1 serta faktor pertumbuhan



pertahanan biokimia dan pertahanan humoral. Pertahanan biokimia seperti bahan – bahan yang disekresi oleh mukosa nafas, kelenjar sebaceous kulit, dan asam hidroklorik pada cairan lambung. Pertahanan humoral pada sistem imun nonspesifik terdiri atas komplemen, interferon, dan CRP. Pertahanan selular pada sistem imun nonspesifik berupa fagosit, *natural killer cell* (sel NK) dan sel mast.

b. Sistem Imun Spesifik

Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama timbul dalam badan yang segera dikenal sistem imun spesifik, akan mensensitasi sel – sel sistem imun tersebut. Bila sel sistem tersebut terpajan ulang dengan benda asing yang sama, akan dikenal lebih cepat dan dihancurkan. Sehingga sistem tersebut disebut spesifik.

Sistem imun spesifik dapat bekerja sendiri untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi badan. Sistem imun spesifik terdiri atas sistem imun spesifik humoral dan sistem imun spesifik selular.

Limfosit B atau sel B berperan dalam sistem imun spesifik humoral. Sel B tersebut berasal dari sel multipoten pada sumsum tulang. Bila sel B dirangsang oleh benda asing, sel tersebut akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang membentuk antibodi. Fungsi utama antibodi ialah mempertahankan tubuh terhadap infeksi bakteri, virus dan menetralisasi toksin.

Limfosit T atau sel T berperan dalam sistem imun spesifik selular. Sel T dibentuk pada sumsum tulang tetapi diferensiasi dan proliferasinya terjadi dalam kelenjar timus. Fungsi utama sistem imun selular ialah pertahanan terhadap mikroorganisme yang hidup intraselular seperti virus, jamur, parasit dan keganasan. Berbeda dengan sel B, sel T terdiri atas beberapa sel subset seperti sel T naif, T *helper* (Th) 1, Th2, T *Delayed Type Hypersensitivity* (TdTh), *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) atau *T cytotoxic* atau *T cytolytic* (Tc), dan T supresor (Ts) atau T regulator (Tr).

## 2.3 Gangguan Sistem Hemostasis Pada Prediabetes

### 2.3.1 Perubahan Endotel Vaskular pada Prediabetes

Hiperglikemia secara langsung berkontribusi terhadap cedera endotel melalui *glycation* kolagen yang irreversibel dan protein struktural subendotelial lainnya dari pembuluh darah, membentuk AGEs. AGEs menumpuk di subendothelium seiring waktu dipengaruhi oleh peningkatan kadar gula darah dan secara langsung berhubungan untuk aterosklerosis dan gagal ginjal. AGEs menyebabkan perubahan dalam struktur dan sifat biofisik dari membran menyebabkan perubahan permeabilitas dan vasodilatasi pembuluh darah. Efek AGEs pada homeostasis dinding pembuluh dapat menyebabkan aterosklerosis progresif cepat yang terkait dengan prediabetes.

Pada beberapa kondisi seperti hipertensi dan hiperinsulinemia maka terjadi peningkatan kadar vWF. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa tingkat vWF yang tinggi dapat memprediksi perkembangan penyakit kardiovaskular. Peningkatan vWF dapat ditemukan pada keadaan prediabetes dan ada hubungan positif antara peningkatan vWF dengan perkembangan disfungsi mikrovaskular dan disfungsi makrovaskular.

Hiperglikemia kronik atau berbagai kelainan metabolik yang terkait, seperti hipertensi, dislipidemia dan hiperinsulinemia dapat menyebabkan cedera endotel yang mengakibatkan lesi mikrovaskular.

Endotel vaskular adalah target utama dari stress oksidatif. Stress oksidatif meningkatkan permeabilitas endotel vaskular dan meningkatkan adhesi leukosit. Penurunan vasodilatasi berhubungan dengan gangguan kerja *nitric oxide* (NO) akibat inaktivasi yang dihasilkan dari peningkatan stres oksidatif, metabolisme NO yang abnormal berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular lanjutan.

Perkembangan disfungsi endotel menyebabkan vasospasme, trombosis dan peradangan, yang terlibat dalam tahap awal penyakit aterosklerosis. Selain insulin resisten, maka faktor lain seperti kadar HDL rendah, hipertensi, hiperurisemia, peningkatan kadar *small dense* LDL (*low density lipoprotein*), dan peningkatan asam lemak bebas berhubungan dengan perkembangan disfungsi endotel. Sitokin inflamasi termasuk *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan IL-6, dan

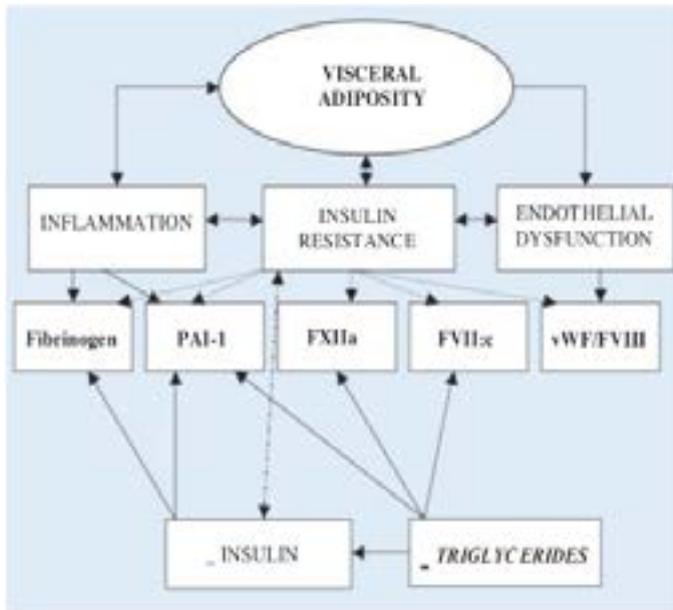


Beberapa mekanisme yang terlibat terhadap peningkatan aktivitas trombosit yang disebabkan oleh hiperglikemia yaitu glikosilasi non-enzimatik dari protein pada membran trombosit yang akan menurunkan fluiditas membran yang berakibat pada peningkatan adhesi trombosit. Efek osmotik dari glukosa yang akan mengaktifkan GP IIb/IIIa trombosit dan ekspresi P-selectin. Aktivasi protein kinase C yang merupakan mediator aktivasi trombosit. Glikosilasi dari LDL sirkulasi, yang akan meningkatkan  $Ca^{+2}$  intraselular dan produksi NO.

### **2.3.3 Gangguan Sistem Koagulasi pada Prediabetes**

Hiperglikemia pada prediabetes yang terjadi secara berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dan mengurangi aktivitas antikoagulasi. Perubahan keseimbangan hemostasis ini menyebabkan penderita prediabetes berada dalam keadaan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi berhubungan dengan peningkatan produksi *tissue factor*, serta peningkatan pengaktifan faktor koagulasi plasma seperti faktor I, VII, VIII, IX, XI, vWF dan fibrinogen (Gambar 2.6).

Terdapat sejumlah mekanisme terjadinya peningkatan kadar fibrinogen pada prediabetes yaitu prediabetes dikaitkan dengan inflamasi sehingga menyebabkan peningkatan IL-6. Sitokin ini menstimulasi hepatosit untuk menghasilkan fibrinogen. Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan produksi fibrinogen hepatic sebagai respons terhadap insulin. Pada pasien prediabetes terjadi peningkatan *fibrinogen clearance* dengan dan siklus hidup fibrinogen menjadi lebih pendek. Namun laju sintesis lebih tinggi dari *clearance*. Hubungan antara stres oksidatif dan fibrinogen plasma. Sintesis fibrinogen diatur oleh mekanisme umpan balik oleh aktivasi trombin, pada penderita prediabetes pembentukan trombin diinduksi oleh radikal bebas. Hiperglikemia dan resistensi insulin dan akibat stres oksidatif dapat meningkatkan pembentukan trombin.



**Gambar 2. 6** Hubungan faktor prokoagulan dengan resistensi insulin (Sumber : Grant PJ, 2007)

Peningkatan D-dimer sudah dimulai pada kondisi prediabetes. Peningkatan kadar D-Dimer pada subjek prediabetes, yang menunjukkan bahwa ada sedikit aktivitas koagulasi yang sudah meningkat dalam keadaan prediabetes, dan merupakan jalan untuk komplikasi kardiovaskular di masa depan. Perubahan kadar D-dimer dapat mengindikasikan perkembangan penyakit diabetes. Pada prediabetes, selain terjadi peningkatan D-dimer juga didapatkan hasil pemeriksaan PT dan aPTT yang lebih pendek dan peningkatan fibrinogen pada penderita prediabetes seiring dengan peningkatan HbA1C (Tabel 2.1)

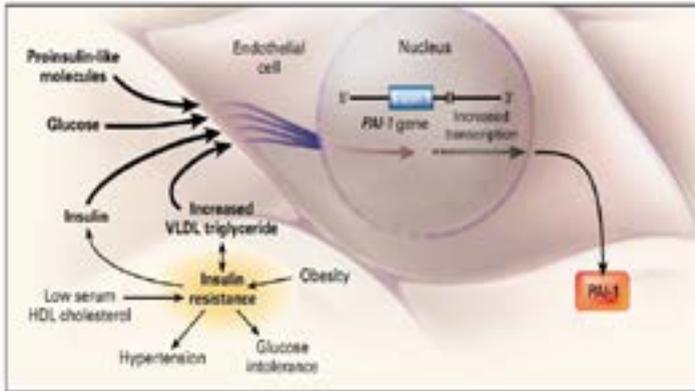
**Tabel 2. 1** Kadar PT, APTT, dan fibrinogen pada prediabetes.

	HbA1c(%)		
	≤5.6	5.7–6.4	≥6.5
N	151	373	776
Age(years)	63(36–86)	63(42–83)	64(40–82)
Female/male	64/87	127/246	292/484
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.8(19.8–27.2)	23.1(20.1–27.3)	23.3(20.2–27.4)
APTT(s)	28.8±7.0	27.6±6.5*	26.9±5.6*△
APTT<22 s	9(6.0%)	49(13.3%)*	126(16.2%)*
PT(s)	11.7±1.3	11.5±1.4	11.4±1.5*
PT<10.5 s	13(8.6%)	57(15.3%)	163(21.0%)*
Fibrinogen(g/L)	2.7(1.6–5.3)	2.9(1.7–5.9)*	3.1(1.9–6.3)*△
Fibrinogen>4.0 g/L	24(15.9%)	63(16.9%)	211(27.2%)*△

\*p<0.05 comparison with HbA1c≤5.6%; △ p<0.05 comparison with HbA1c 5.7–6.4%.

### 2.3.4 Gangguan Sistem Fibrinolisis pada Prediabetes

Pada prediabetes terjadi peningkatan kadar PAI-1. Peningkatan ini terjadi oleh karena proses inflamasi pada kondisi prediabetes yang dikenal antara lain sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), dan *growth factors* (*tissue growth factor- $\beta$*  [TGF- $\beta$ ]). Peningkatan PAI-1 menyebabkan gangguan pada sistem fibrinolisis pada penderita prediabetes. (Gambar 2.7).



**Gambar 2. 7** Peningkatan sintesis Plasminogen-Activator Inhibitor-1 (PAI-1) pada keadaan resistensi insulin.

(Sumber : Kohler and Grant, 2000)

*Tissue-type plasminogen activators* (t-PA) meningkat pada penderita prediabetes, tetapi sebagian besar t-PA yang bersirkulasi terikat pada PAI-1. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan t-PA disebabkan peningkatan sirkulasi PAI-1. Namun, tingkat PAI-1 melebihi tingkat t-PA sehingga peningkatan t-PA tidak lebih besar untuk menghasilkan lisis bekuan plasma dan fibrin.

### 2.3.5 Penyebab Gangguan Sistem Hemostasis

Kelainan trombosit, dinding pembuluh darah, koagulasi dan fibrinolisis dalam hubungannya dengan faktor lingkungan dapat menyebabkan plak aterosklerotik. Lepasnya plak dapat menyebabkan infark miokard, stroke atau penyakit pembuluh darah perifer. Faktor risiko trombosis baik arteri ataupun vena tercantum dalam Tabel 2.2

**Tabel 2. 2** Faktor risiko trombosis

<b>Trombosis arteri</b>	<b>Trombosis vena</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Riwayat keluarga</li><li>• Hiperlipidemia</li><li>• Hiperkolesterolemia</li><li>• Hipertensi</li><li>• Diabetes mellitus</li><li>• Polisitemia</li><li>• Merokok</li><li>• Sindrom antifosfolipid</li><li>• Peningkatan fibrinogen</li><li>• Peningkatan faktor VIII</li><li>• Hiperhomosisteinemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fase akut, trauma, pembedahan</li><li>• Kehamilan</li><li>• Pil kontrasepsi oral kombinasi</li><li>• Obesitas</li><li>• Immobilisasi, penerbangan jarak jauh, dehidrasi</li><li>• Sindrom antifosfolipid</li><li>• Gagal jantung kongestif</li><li>• Keganasan</li><li>• Gangguan mieloproliferatif (peningkatan viskositas darah dan jumlah trombosit)</li><li>• Hemoglobinuria nokturnal paroksismal</li><li>• Sindrom hiperviskositas</li><li>• Sindrom nefrotik</li><li>• Hiperhomosisteinemia</li></ul>

Gangguan sistem hemostatis pada keadaan prediabetes disebabkan hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Berbagai perubahan dalam patofisiologi aliran darah dapat terjadi pada prediabetes, antara lain peningkatan viskositas plasma darah, peningkatan kadar fibrinogen, penurunan aktivitas fibrinolitik, hiperaktivitas trombosit, peningkatan koagulabilitas plasma. Perubahan ini dimediasi oleh peningkatan respon inflamasi sehingga memperbesar kemungkinan terjadinya keadaan prokoagulasi dan protrombotik.

## **2.4 Gangguan Sistem Imun Pada Prediabetes**

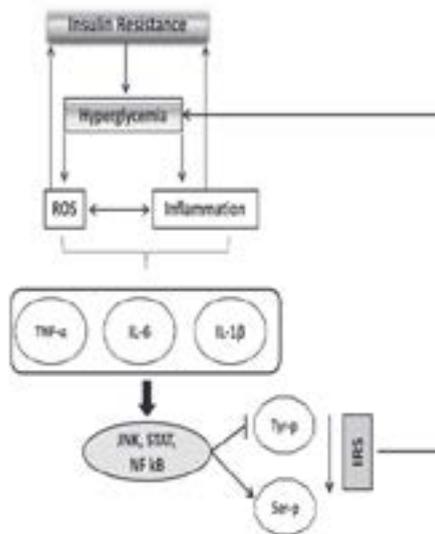
Kondisi prediabetes terkait dengan sel T yang terlalu aktif dan aktivasi jalur inflamasi. Diferensiasi sel T efektor terkait erat dengan proses regulasi yang mempengaruhi produksi sitokin efektor yang berbeda. Sel T berdiferensiasi secara abnormal pada pasien prediabetes. Keseimbangan antara Th2 atau Treg dan subset sel T efektor seperti sel Th1 atau Th17 penting untuk homeostasis imun

dan respon imun. Terdapat ketidakseimbangan dalam diferensiasi sel T CD4+ pada pasien prediabetes. Sel B dapat mempengaruhi proliferasi Th17 dan produksi sitokin proinflamasi pada pasien prediabetes. Selain sel T, maka Sel B juga berpartisipasi dalam proses mempromosikan resistensi insulin dan intoleransi glukosa dengan mengaktifkan sel Th1 dan Th17 dan melepaskan antibodi patogen.

### 2.4.1 Inflamasi pada Prediabetes

Inflamasi merupakan kunci terjadinya gangguan hemostasis pada keadaan prediabetes. Mediator inflamasi yang terlibat diantaranya *tumor nekrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1) dan interleukin 6 (IL-6) (Gambar 2.8). Mediator inflamasi ini memicu gangguan sistem hemostatik dalam sejumlah mekanisme termasuk disfungsi sel endotel, peningkatan aktivasi trombosit, aktivasi yang dimediasi oleh *Tissue Factor* (TF) dari kaskade koagulasi, gangguan jalur fisiologis antikoagulan, dan penekanan aktivitas fibrinolitik.

Efek inflamasi pada prediabetes terutama terjadi pada jaringan adiposa dan hepar. Peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dan IL-6 akan memperburuk keadaan prediabetes.



**Gambar 2. 8** Hubungan resistensi insulin dengan sitokin inflamasi (Sumber : Berlanga-Acosta, *et al*, 2020)

### **2.4.2 Stres Oksidatif pada Prediabetes**

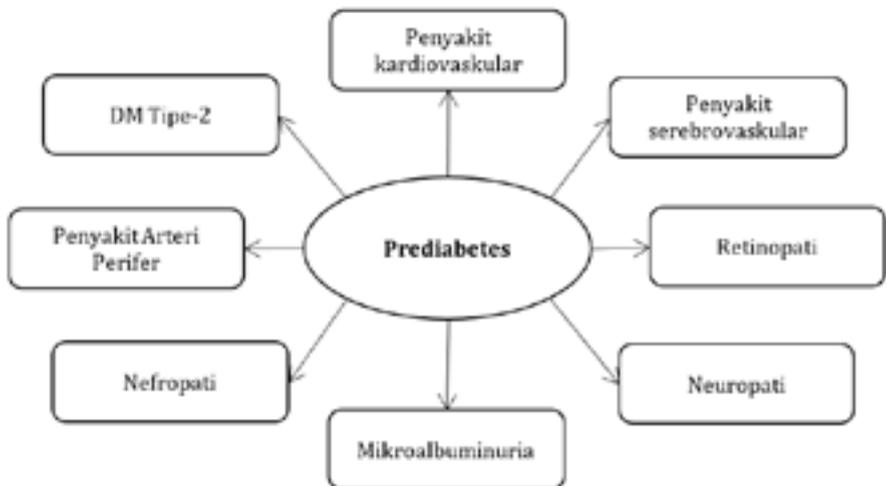
Peningkatan ROS yang diproduksi oleh mitokondria disebabkan oleh keadaan hiperglikemia pada prediabetes. *Reactive oxygen species* (ROS) juga merusak DNA dan membran lipid sehingga meningkatkan disfungsi mitokondria. Selain itu, produksi berlebih ROS meningkatkan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs) dan mengaktifkan ekspresi reseptor AGEs serta ligannya. Peningkatan produksi ROS yang berlebihan oleh mitokondria berkontribusi pada kecepatan memburuknya prediabetes.



## BAB III

### MASALAH KESEHATAN YANG BERHUBUNGAN DENGAN PREDIABETES

Prediabetes ditengah masyarakat yang tidak dikelola dengan baik dapat menimbulkan banyak masalah di kemudian hari, seperti masalah ekonomi, peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Masalah kesehatan utama yang akan muncul oleh karena prediabetes yang tidak dikelola dengan baik dapat dilihat pada gambar 3.1.



**Gambar 3.1** Risiko Kesehatan Prediabetes  
(Sumber : Lopez-Jaramillo P, 2019)

#### 3.1 Peningkatan Risiko Menjadi Diabetes Melitus Tipe 2

Prediabetes merupakan kondisi yang reversibel. Prediktor perkembangan prediabetes adalah usia lanjut, riwayat keluarga diabetes, glukosa plasma 2 jam yang lebih tinggi, hemoglobin terglikasi (HbA1c) yang lebih tinggi, kolesterol HDL rendah, dan aktivitas fisik yang kurang. Intervensi gaya hidup terbukti dapat menurunkan angka perubahan prediabetes menjadi DMT2.

Orang dengan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) memiliki risiko tinggi mengalami DMT2 dalam jangka waktu tertentu. Hasil penelitian prospektif 3 tahun pada subjek umur 40-69 tahun dalam *ADDITION study* di Denmark juga menunjukkan kecepatan rerata progresivitas GDPT dan TGT menjadi DMT2 sebesar 11,8 dan 17,0 per 100 orang pertahun. *Hoorn study* di Belanda menunjukkan bahwa 33% pasien dengan GDPT dan 64,5% pasien dengan kombinasi GDPT/TGT berkembang menjadi DMT2 setelah 5,8 - 6,5 tahun. *Italian Study* juga menunjukkan bahwa 9,1% pasien GDPT dan 44,4% pasien dengan kombinasi GDPT/TGT berkembang menjadi DMT2 setelah 11,5 tahun.

Sekitar 5-10% orang dengan prediabetes akan menjadi diabetes setiap tahunnya, meskipun tingkat konversi tersebut akan bervariasi berdasarkan karakteristik populasi. Pada sebuah studi meta analisis prospektif mendapatkan insiden konversi menjadi diabetes pada individu yang hanya mengalami TGT saja sekitar 4-6%, pada individu yang mengalami GDPT saja sekitar 6-9%, dan sekitar 15-19% pada individu yang mengalami GDPT dan TGT.

Penduduk Asia secara umum memiliki risiko mengalami DMT2 3,8 kali lebih besar dibandingkan penduduk Eropa dan hal ini meningkat pada usia 40-64 tahun. Selain itu disebutkan bahwa 60% penderita DMT2 berasal dari Asia dan diperkirakan bahwa penduduk asia secara genetik dan etnik lebih memiliki faktor predisposisi terhadap DM.

### **3.2 Peningkatan Risiko Penyakit Kardiovaskular**

Penyakit kardiovaskular merupakan kelompok kelainan yang berasal dari jantung dan pembuluh darah. Kelainan ini merupakan penyebab kematian tertinggi secara global. Sekitar 17,9 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular pada tahun 2019. Jumlah ini diperkirakan sebanyak 32% dari semua penyebab kematian.

Sebagian besar penyakit kardiovaskular disebabkan oleh gaya hidup yang buruk, seperti diet yang tidak sehat, merokok, alkohol, dan jarang beraktivitas fisik. Gaya hidup tersebut kemudian akan meningkatkan risiko peningkatan berat badan, hipertensi, prediabetes, dan diabetes melitus.

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu komplikasi makrovaskular yang sering terjadi pada prediabetes. Terdapat hubungan yang erat antara hiperglikemia, resistensi insulin, dan penyakit vaskular. Penyakit kardiovaskular yang dapat terjadi pada prediabetes adalah infark miokard dan gagal jantung.

Pada prediabetes terjadi gangguan faal hemostasis yang dapat mengganggu aliran darah di pembuluh darah kardiovaskular. Suatu studi epidemiologi berskala besar menunjukkan bahwa subjek dengan hiperglikemia nondiabetes seperti GDPT dan TGT berisiko tinggi mengalami penyakit kardiovaskular dan mengakibatkan kematian.

Berbagai penelitian menyatakan bahwa sebelum terdiagnosis DM, baik pada fase GDPT dan TGT, telah berlangsung keadaan protrombotik (*Prothrombotic state*) yang akan menyebabkan terjadinya kelainan mikro dan makrovaskular seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer. Sebuah studi pada tahun 2018 menyatakan bahwa pada 244 pasien yang menerima *Coronary Artery Bypass Grafting* (CABG), 24% adalah penderita prediabetes.

Pada gagal jantung kronis, prevalensi prediabetes sekitar 40% pada pasien tanpa riwayat diabetes melitus. Secara umum peningkatan risiko *cardiovascular disease* (CVD) terjadi sebesar 20%. Hasil studi *Australian Diabetes* menunjukkan bahwa individu dengan prediabetes memiliki risiko morbiditas dan mortalitas CVD 2,5 (1,2-5,1) kali lipat lebih tinggi daripada orang glukosa normal. Usia muda dengan obesitas yang menderita prediabetes menunjukkan peningkatan ketebalan media intima karotis (penanda awal aterosklerosis) dibandingkan dengan remaja obesitas dengan kontrol glikemik normal. Persentase *Coronary Flow Reserve* (CFR) penderita prediabetes CFR <2% yaitu 17% dibandingkan subjek normal dengan CFR <2% sebanyak 5%.

Peningkatan tekanan darah juga ditemukan pada penderita prediabetes. Berbagai studi menunjukkan bahwa rerata tekanan darah sistol dan diastol pada pasien prediabetes meningkat. Studi lain melaporkan bahwa angka kejadian hipertensi sekitar 59% pada penderita prediabetes.

### 3.3 Peningkatan Risiko Penyakit Serebrovaskular

Penyakit serebrovaskuler adalah penyakit pada pembuluh darah otak, yang di antaranya adalah stroke iskemik, stroke hemoragik, dan kelainan lainnya, seperti aneurisma intrakranial dan malformasi arteriovenosus. Insiden penyakit serebrovaskular meningkat seiring bertambahnya usia. Pada negara berpenghasilan tinggi dan menengah, stroke merupakan penyebab kematian kedua tertinggi. Di Indonesia, stroke masih menjadi penyebab kematian tertinggi. Angka mortalitas stroke di Indonesia menjadi yang tertinggi di antara negara Asia. Sekitar lima belas juta penduduk dunia terkena stroke setiap tahunnya dan sekitar enam juta penduduk meninggal akibat penyakit tersebut.

Stroke, yang merupakan salah satu penyakit serebrovaskular, merupakan defisit neurologis dengan onsets yang cepat yang disebabkan oleh terganggunya aliran darah otak. Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi akibat oklusi yang terjadi secara akut di pembuluh darah otak. Salah satu penyebab terjadinya stroke iskemik adalah terjadinya proses aterosklerosis. Terdapat lima subtype dasar pada stroke iskemik, yaitu stroke aterotrombotik, stroke kardioembolik, stroke akibat penyakit pembuluh darah kecil (stroke lakunar), stroke akibat penyebab lain, dan stroke yang belum diketahui penyebabnya. Sementara itu, stroke hemoragik merupakan stroke yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah otak. Pembagian stroke hemoragik adalah perdarahan intraserebral, subdural, dan subaraknoid.

Prediabetes juga dihubungkan dengan peningkatan risiko komplikasi serebrovaskular. Secara umum, prediabetes dan diabetes diasosiasikan dengan penurunan fungsi kognitif. Selain itu hiperglikemia juga meningkatkan risiko demensia. Mekanisme hiperglikemia menyebabkan penurunan fungsi kognitif dan demensia masih belum dapat ditemukan. Akan tetapi pada pemeriksaan pembuluh darah otak pada penderita prediabetes sering ditemukan *small-vessel stroke* berupa infark lakunar, *white matter hyperintensities* (WMH) dan mikrohemoragik.

Berbagai studi menunjukkan bahwa pasien prediabetes, diabetes dan hiperglikemia berhubungan dengan penurunan volume otak dan fungsi kognitif. Pada pasien prediabetes, terjadi peningkatan risiko infark cerebri dan *white matter hyperintensities*. Selain itu, juga

ditemukan risiko penurunan volume otak pada pasien prediabetes, Kejadian prediabetes juga berhubungan dengan penurunan volume substansia alba dan substansia grisea pada otak. Prevalensi prediabetes pada pasien dengan stroke iskemik atau *Transient Ischemic Attack* (TIA) rata-rata 34% pada fase akut (dalam 3 bulan setelah kejadian) dan 32% pada fase pasca akut ( $\geq 3$  bulan setelah kejadian).

### **3.4 Peningkatan Risiko Retinopati pada Prediabetes**

Retinopati adalah kerusakan yang terjadi pada retina. Retinopati dapat disebabkan oleh kelainan pada pembuluh darah atau aliran darah yang terganggu pada retina. Salah satu faktor risiko terjadinya retinopati ini adalah hiperglikemia kronis. Retinopati yang disebabkan oleh hiperglikemia dinamakan retinopati diabetik.

Retinopati diabetik merupakan penyebab kebutaan urutan ke-4 secara global setelah karatak, glaukoma, dan degenerasi makula (*age-related macular degeneration*). Diperkirakan sekitar 145 juta orang mengalami retinopati diabetik secara global. Prevalensi retinopati diabetik pada pasien diabetes adalah sekitar 35% dengan prevalensi retinopati diabetik yang terancam mengalami kebutaan adalah 7%. Di Indonesia, prevalensi retinopati diabetik pada pasien DMT2 adalah 43,1%, dengan NPDR ringan 9,41%, NPDR sedang 7,46%, dan retinopati diabetik yang terancam mengalami kebutaan 26,3%.

Retinopati diabetik dapat berupa *non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR). NPDR ditandai dengan adanya edema dan iskemia pada makula. Hal ini dapat menyebabkan kebutaan. Sementara itu, pada PDR terjadi proses neovaskularisasi. Pembuluh darah yang baru tersebut rapuh sehingga mudah untuk pecah. Hal ini yang kemudian juga akan menyebabkan kebutaan pada pasien.

Sekitar 8% subjek dengan TGT memiliki retinopati. Hal yang sama di Gutenberg, Jerman didapatkan 8,1% kasus retinopati ditemukan pada penderita prediabetes. Ukuran perubahan vaskular retina, seperti rasio *arteriole-to-venule* yang lebih rendah, peningkatan arteriolar retina atau kaliber venular, juga telah terbukti berhubungan dengan prediabetes atau peningkatan risiko diabetes.

Hiperglikemia dan faktor genetik sangat berkaitan dalam patofisiologi retinopati. Terdapat beberapa mekanisme yang dapat berperan pada komplikasi mikrovaskular di retina, yaitu jalur polyol, glikasi non-enzimatik, aktivasi protein kinase-C (PKC), inflamasi, dan stres oksidatif.

### **3.5 Peningkatan Risiko Neuropati pada Prediabetes**

Ditemukan 11-25% orang dengan prediabetes menunjukkan bukti neuropati perifer. Neuropati diabetik adalah komplikasi kronis yang paling umum dari diabetes yaitu sekitar 60-70%. Neuropati diabetik mempengaruhi berbagai bagian sistem saraf dan muncul dengan manifestasi klinis yang beragam. Menurut *American Diabetes Association* dan *The International Neuropathy Guidelines*, neuropati perifer diabetes sebagai kumpulan gejala dan/atau tanda disfungsi saraf perifer pada pasien diabetes (faktor penyebab yang lain disingkirkan). *The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy* mendefinisikan neuropati perifer diabetes sebagai polineuropati sepanjang serabut saraf sensorimotor yang terlibat, bersifat simetris, yang disebabkan oleh gangguan metabolisme dan perubahan mikrovaskular sebagai akibat dari paparan hiperglikemia kronis.

Di antara berbagai bentuk neuropati diabetik, *distal symmetric polyneuropathy* (DSPN) merupakan bentuk neuropati yang paling sering. *Distal symmetric polyneuropathy* merupakan gejala atau tanda disfungsi saraf perifer pada penderita diabetes setelah menyingkirkan penyebab lain. Gejala klinis DSPN bervariasi sesuai dengan jenis serabut saraf sensorik yang terlibat. Gejala awal yang paling umum adalah mulai dari keterlibatan serabut saraf kecil seperti rasa sakit (misalnya rasa tajam) dan disestesia (rasa terbakar). Selanjutnya bisa ditemukan gejala dan tanda keterlibatan serabut saraf yang besar seperti mati rasa, kesemutan dan hilangnya sensasi nyeri.

Neuropati otonom diabetik atau *Diabetic Autonomic Neuropathy* (DAN) merupakan suatu gejala dan/atau tanda dari gangguan saraf otonom pada penderita diabetes mellitus, tanpa adanya penyebab lain. Neuropati otonom diabetik merupakan komplikasi umum pada penderita DM yang disebabkan karena terjadinya hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronis dikaitkan dengan kerusakan jangka

panjang, gangguan dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, jantung, pembuluh darah dan saraf.

Manifestasi neuropati otonom diabetik bisa sangat bervariasi, mulai dari tanpa keluhan, dan hanya bisa terdeteksi dengan pemeriksaan elektroelektrofisiologis. Hal ini disebabkan karena distribusi luas dari saraf otonom sehingga menimbulkan berbagai tanda dan gejala yang meliputi gangguan kardiovaskular (*cardiac autonomic neuropathy* [CAN]), gastrointestinal (gastroparesis), urogenital, fungsi seksual, respon pupil dan sekresi keringat (sudomotor). Meskipun keterlibatan sistem saraf otonom umumnya menyebar, gejala dapat terbatas pada organ target atau organ sistem tunggal.

Polineuropati idiopatik, neuropati sensorik dan neuropati serat kecil (*small fiber neuropathy*) telah terjadi pada individu dengan gangguan toleransi glukosa. Temuan ini menunjukkan keterlibatan serabut saraf kecil yang tidak bermielin (*small unmyelinated nerve fibers*) yang membawa rasa nyeri, suhu, dan mengatur fungsi otonom selama prediabetes, sebelum perkembangan diabetes. Studi pada prediabetes dan neuropati sensorimotor menunjukkan bahwa gangguan toleransi glukosa dan neuropati diabetes dini dapat melibatkan serat demielinasi kecil. Gejala atau tanda pada ekstremitas biasanya muncul sebagai defisit sensorik progresif lambat dengan gejala dimulai di kaki, dan menyebar ke atas (*stocking-glove distribution*). Gejala dan tanda polineuropati perifer diabetik klasik dapat terjadi pada penderita prediabetes.

### **3.6 Peningkatan Risiko Nefropati pada Prediabetes**

Sekitar 20% persen penderita prediabetes mengalami nefropati. Nefropati atau penyakit ginjal kronik adalah penurunan fungsi ginjal yang timbul secara perlahan dan disebabkan oleh berbagai faktor. Penurunan fungsi ginjal ini ditandai dengan gagalnya ginjal membuang cairan dan zat-zat yang berbahaya untuk tubuh. Kegagalan tersebut akan menyebabkan penumpukan cairan dan peningkatan beberapa kadar zat yang dapat menyebabkan kerusakan pada tubuh. Beberapa penyebab terjadi penyakit ginjal kronis ini adalah kadar gula darah yang meningkat atau hiperglikemia, hipertensi, infeksi, batu ginjal, atau penggunaan obat tertentu dalam jangka panjang.

Di Amerika Serikat, sekitar 15% penduduk dewasa mengalami penyakit ginjal kronik. Kelainan ini lebih sering ditemukan pada populasi di atas 65 tahun (38%) daripada populasi berumur 45 – 64 tahun (12%) dan 18 – 44 tahun (6%). Wanita ditemukan lebih banyak menderita penyakit ginjal kronik daripada pria. Beberapa data tersebut cukup menjelaskan bahwa penyakit ginjal kronik menyebabkan peningkatan angka kesakitan, penurunan kualitas hidup, serta peningkatan risiko kematian yang cukup tinggi.

Penyakit ginjal kronis fase awal jarang yang menunjukkan gejala. Hal ini yang sering menyebabkan keterlambatan dalam penanganannya. Pada fase yang sudah lanjut, gejala yang muncul dapat berupa kelelahan, sembab pada tungkai, dan sesak nafas. Penyakit ginjal tahap akhir membutuhkan terapi pengganti ginjal, seperti hemodialisis atau transplantasi ginjal. Selain itu, kelainan ini juga dapat menyebabkan komplikasi pada organ-organ lain, seperti gagal jantung.

Dengan demikian, penting untuk dilakukannya deteksi dini untuk orang-orang yang berisiko untuk mengalami gagal ginjal kronik. Dengan mengetahui kelainan ini lebih awal, progresifitas penyakit ini dapat dicegah dengan baik.

Penderita prediabetes dapat mengalami penyakit ginjal kronis yang sulit ditemukan penyebabnya karena pasien tidak terdiagnosis DM. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia sebelum mencapai diabetes melitus dapat menyebabkan penyakit ginjal.

Secara klinis, nefropati prediabetik ditandai dengan peningkatan progresif proteinuria dan penurunan GFR. Hiperglikemia yang berlangsung lama diketahui sebagai faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan nefropati. Hiperglikemia dapat secara langsung mengakibatkan perluasan mesangial dan cedera oleh peningkatan konsentrasi glukosa sel mesangial. Peningkatan permeabilitas glomerulus akan memungkinkan protein plasma lolos ke dalam filtrat glomerulus. Beberapa dari protein ini diambil oleh sel tubulus proksimal, yang memulai respon inflamasi yang berkontribusi pada jaringan parut interstisial yang akhirnya mengarah ke fibrosis.

Hiperglikemia dan aktivasi *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) merupakan penentu utama kerusakan sel yang berasal dari oksidan, sehingga menyebabkan terjadinya penyakit ginjal kronik. Terdapat beberapa komponen yang berperan pada patogenesis penyakit ginjal kronik, yaitu hiperglikemia, *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase*, dan glutation. Hiperglikemia kemudian akan menyebabkan beberapa mekanisme terkait terjadinya penyakit ginjal kronik, yaitu perubahan hemodinamik maupun perubahan metabolik yang terjadi.

### **3.7 Peningkatan Risiko Mikroalbuminuria pada Prediabetes**

Mikroalbuminuria dapat terjadi pada sekitar 15,5% penderita prediabetes. Mikroalbuminuria merupakan baku emas untuk mendiagnosis terjadinya penyakit ginjal diabetes, tetapi pemeriksaan ini memiliki kekuatan prediksi yang terbatas. Pada pasien DM dengan normoalbuminuria ternyata dapat ditemukan perubahan patologi ginjal yang lanjut. Terdapat tiga komponen yang menjadi barier filtrasi glomerulus, yaitu podosit, sel endotel kapiler dan membrana basalis glomerulus. Pada awalnya injuri podosit dianggap sebagai proses akhir yang terjadi setelah proteinuria pada penyakit ginjal diabetes. Tetapi penelitian terakhir telah menghasilkan informasi baru yaitu podosit glomerulus sebagai pemain kunci dalam patogenesis penyakit ginjal diabetes. Kerusakan podosit, baik fungsional maupun struktural sudah terjadi pada fase awal dari nefropati diabetes.

Kerusakan podosit dapat terjadi sebelum adanya kerusakan endotel glomerulus. Saat dilakukan pemeriksaan biopsi untuk melihat endotel yang bersisian di membrana basalis glomerulus, ternyata tidak ditemukan adanya penurunan pada fenestrasi sel endotel yang normal. Hal ini menunjukkan bahwa hilangnya *foot process* tidak mempengaruhi sel endotel. Podosit menghasilkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang penting dalam menjaga fenestrasi sel endotel yang normal. Selain itu terdapat juga peran *glycocalyx* yang berada di permukaan sel endotel. *Glycocalyx* merupakan glikoprotein yang melapisi permukaan kapiler glomerulus dan berperan dalam proteksi sel endotel.

Beberapa protein yang menggambarkan kondisi podosit, seperti nefrin, synaptopodin, podocalyxin dan podocin mengalami peningkatan ekskresi pada pasien diabetes dibanding kontrol. Studi pertama mengenai podosit urin menunjukkan bahwa sel podosit ditemukan pada pasien dengan mikro dan makroalbuminuria. Studi pada tahap awal menggunakan marker podocalyxin urin, tetapi marker ini memiliki spesifisitas yang rendah karena protein ini juga diekspresikan oleh sel endotel, sel epitel parietal, dan beberapa sel nonrenal seperti trombosit dan sel induk hematopoietik. Podocalyxin urin berkorelasi dengan HbA1c, mikroglobulin urin dan N-asetil- $\beta$ -D-glukosaminidase, tetapi tidak berkorelasi dengan kreatinin, estimasi laju filtrasi glomerulus atau proteinuria.

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.

Pada keadaan diabetes, terjadi *downregulasi* dari nefrin yang memiliki sifat antiapoptosis. Nefrin yang terlepas akan keluar melalui urin sehingga dapat dideteksi pada urin pasien. Hilangnya nefrin menyebabkan pendataran *foot process* dari podosit dan peningkatan proteinuria. Wang G *et al* (2007) menemukan bahwa ekspresi nefrin, synaptopodin dan podocin urin meningkat pada pasien DM dibanding kontrol, tetapi hanya nefrin dan synaptopodin yang berkorelasi dengan proteinuria dan penurunan fungsi ginjal.

Secara klinis, nefropati prediabetik ditandai dengan peningkatan progresif proteinuria dan penurunan GFR. Hiperglikemia yang berlangsung lama diketahui sebagai faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan nefropati. Hiperglikemia dapat secara langsung mengakibatkan perluasan mesangial dan cedera oleh peningkatan konsentrasi glukosa sel mesangial. Peningkatan permeabilitas glomerulus akan memungkinkan protein plasma lolos ke dalam filtrat glomerulus. Beberapa dari protein ini diambil oleh sel tubulus

proksimal, yang memulai respon inflamasi yang berkontribusi pada jaringan parut interstisial ginjal yang akhirnya mengarah ke fibrosis ginjal secara menyeluruh.

### **3.8 Peningkatan Risiko Penyakit Arteri Perifer pada Prediabetes**

Penyakit arteri perifer atau *peripheral arterial disease* (PAD) adalah bentuk umum dari penyakit pembuluh darah yang terjadi akibat abnormalitas fungsi dan struktur aorta, cabang aorta, serta arteri tungkai bawah. Penyakit arteri perifer dapat berlangsung kronik dalam proses aterosklerosis atau berlangsung akut dalam proses tromboemboli. *Peripheral arterial disease* ini dikenal juga dengan *peripheral arterial occlusive disease* atau *peripheral vascular disease*.

Berdasarkan *National Clinical Guideline Centre* (NCGC) tahun 2012, PAD tungkai bawah kronis dapat dibedakan berdasarkan gejala klinis, yaitu PAD asimtomatis, klaudikasio intermiten, dan *critical limb ischaemia* atau *severe limb ischaemia*. PAD asimtomatis merupakan PAD tanpa gejala klaudikasio intermiten ataupun nyeri pada saat istirahat. Klaudikasio intermiten adalah timbulnya nyeri pada tungkai bawah setelah berjalan akibat gangguan sirkulasi, yang hilang dengan istirahat. *Critical limb ischaemia* (CLI) atau *severe limb ischaemia* terjadi pada orang dengan kegagalan sirkulasi yang berat dengan risiko kehilangan tungkai jika tidak segera menjalani revaskularisasi. Sedangkan PAD tungkai bawah akut disebut juga dengan *acute limb ischaemia* (ALI), yaitu penurunan perfusi arteri tungkai tiba-tiba yang disebabkan oleh tromboemboli.

Penyakit arteri perifer mengenai 12 juta orang penduduk di Amerika Serikat. Diabetes dan rokok merupakan faktor resiko yang paling berpengaruh terhadap PAD, dengan *odds-ratio* masing-masing 2,72 dan 1,88. Setidaknya 20 – 30% penderita penyakit arteri perifer merupakan pasien diabetes dan lebih dari 60% amputasi terjadi pada pasien dengan hiperglikemia. Berat dan lamanya seseorang menderita DM dapat menjadi prediktor insiden dan peningkatan kasus PAD, sebagaimana yang telah diteliti di *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, dimana setiap peningkatan 1% *glycosylated hemoglobin* berkorelasi dengan peningkatan insiden PAD hingga 28% dan diikuti dengan peningkatan angka kematian, angka komplikasi

mikrovaskular serta amputasi.

Aterosklerosis merupakan faktor risiko utama terjadinya PAD. Faktor risiko yang mendukung perkembangan aterosklerosis terdiri dari usia lanjut, hiperlipidemia, merokok, hipertensi, dan diabetes. Banyak penelitian melaporkan peningkatan risiko penyakit arteri koroner dan aterosklerosis pada pasien prediabetes. Aterosklerosis adalah kondisi sistemik yang mempengaruhi sistem kardiovaskular; oleh karena itu, PAD dapat ditemukan bersamaan dengan penyakit arteri koroner pada orang dengan prediabetes.

Diagnosis PAD terdiri dari anamnesis singkat, pemeriksaan fisik, dan penggunaan prosedur diagnostik noninvasif. Untuk mengevaluasi PAD, prosedur diagnostik harus dilakukan karena riwayat dengan atau tanpa pemeriksaan fisik saja tidak dapat secara pasti mendeteksi PAD pada semua pasien. Selain itu juga sering ditemukan PAD asimtomatik. Berbagai prosedur noninvasif tersedia untuk mengevaluasi PAD seperti *ankle brachial index* (ABI) dan *wrist brachial index, segmental volume plethysmography, exercise testing*, pengukuran oksigen transkutan, dan *photoplethysmography*. Pengukuran ABI dengan USG Doppler mode B adalah metode yang sederhana dan tidak mahal untuk menilai PAD dan dapat dilakukan di rawat jalan.

ABI adalah metode sederhana untuk mendiagnosis insufisiensi vaskular dan mengevaluasi penyakit arteri perifer. Individu dengan ABI  $<0,5$  memiliki risiko lima kali lebih besar untuk kejadian kardiovaskular, seperti MI, stroke iskemik, revaskularisasi koroner, iskemia kaki kritis, atau amputasi. ABI yang normal berada dalam kisaran 1.1-1.3. Ketika diverifikasi dengan angiografi, ABI  $<0,9$  memiliki sensitivitas dan spesifisitas 95% untuk PAD. ABI juga dapat digunakan sebagai indikator keparahan PAD. Secara umum, ABI  $<0,9$  dianggap abnormal. Kalsifikasi arteri medial dapat terjadi pada pasien prediabetes, menyebabkan kekakuan mekanis arteri di ekstremitas bawah, dan ini diketahui menghasilkan nilai ABI yang bias tinggi.

Pengukuran ABI tidak hanya dapat mengidentifikasi PAD tetapi juga dapat memprediksi risiko penyakit kardiovaskular. ABI rendah memiliki spesifisitas tinggi untuk memprediksi kejadian kardiovaskular di masa depan. Oleh karena itu, ABI dapat menjadi bagian dari pemeriksaan kaki rutin pada penderita prediabetes.

### 3.9 Peningkatan Risiko Infeksi pada Prediabetes

Literatur menunjukkan bahwa paparan COVID-19 menyebabkan cedera langsung pada sel beta pankreas yang mensekresi insulin. Oleh karena itu, masuk akal bahwa paparan COVID-19 pada orang prediabetes akan merugikan, terutama pada mekanisme kompensasi ini. SARS-CoV menyebabkan cedera pada sel islet pankreas. Cedera akibat COVID-19 pada sel islet pankreas akan memperburuk resistensi insulin secara signifikan pada individu dengan prediabetes, sehingga dapat menyebabkan hiperglikemia. Beberapa peneliti bahkan telah melaporkan bahwa infeksi COVID-19 dapat memicu kasus baru diabetes tipe 2. Jika ini benar, maka orang dengan prediabetes paling berisiko tidak hanya untuk timbulnya diabetes tipe 2 tetapi juga meningkatkan keparahan penyakit COVID-19.

Peningkatan gula darah pada prediabetes terbukti dapat memprediksi mortalitas pada pasien yang dirawat tanpa diabetes dan 24% pasien dengan COVID-19 sedang-berat memiliki prediabetes. Selain itu, prediabetes terbukti menekan respons imun dengan menghasilkan *advanced glycation end-products* (AGEs) dan inflamasi. Studi eksperimental dan observasional telah menunjukkan peningkatan CRP dan IL-6 pada prediabetes. Marker ini berkontribusi secara signifikan terhadap perkembangan badai sitokin, yang telah terdeteksi pada kasus COVID-19 yang parah. Hal ini menunjukkan bahwa prediabetes bisa menjadi *silent-killer* dalam tatalaksana COVID-19 karena prediabetes sering tidak dipandang sebagai komorbiditas.

Sitokin memiliki peran utama dalam infeksi mikrobakteri. Respon sitokin yang tidak seimbang pada prediabetes juga dapat berperan dalam meningkatkan risiko penyakit TB. Sistem kekebalan tubuh bawaan dapat terganggu karena keadaan hiperglikemia. Paru pada pasien prediabetes akan mengalami perubahan patologis, seperti penebalan epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru yang merupakan akibat sekunder dari komplikasi mikroangopati. Gangguan neuropati dari saraf otonom dapat berupa kejadian hipoventilasi sentral dan *sleep apneu*. Selain itu juga dapat terjadi penurunan elastisitas rekoil paru, penurunan kapasitas difusi karbon monoksida, dan peningkatan endogen produksi karbondioksida.

Kejadian infeksi paru pada penderita prediabetes merupakan akibat kegagalan sistem pertahanan tubuh, dalam hal ini paru mengalami gangguan fungsi pada epitel pernapasan dan juga motilitas silia. Gangguan fungsi dari endotel kapiler vaskular paru, kekakuan korpus sel darah merah, perubahan kurva disosiasi oksigen akibat kondisi hiperglikemia yang lama menjadi faktor kegagalan mekanisme pertahanan melawan infeksi.

Peningkatan risiko TB aktif dapat terjadi pada penderita prediabetes diduga akibat dari gangguan sistem imun yang ada pada penderita prediabetes. Terdapat sejumlah hipotesis sebagai penyebab peningkatan risiko TB pada prediabetes seperti peran sitokin sebagai suatu molekul yang penting dalam mekanisme pertahanan manusia terhadap TB. Meningkatnya risiko TB pada pasien prediabetes diperkirakan disebabkan oleh defek pada makrofag alveolar atau limfosit T. Kadar sitokin TNF- alfa dan IFN- g meningkat pada pasien dengan prediabetes, kedua sitokin ini penting untuk aktivasi makrofag dan membatasi infeksi. Hal ini menunjukkan bahwa respons sel imun selular menurun dan membutuhkan rangsangan yang lebih tinggi untuk optimalisasi respons imun.

Selain infeksi yang disebutkan di atas, risiko infeksi jamur juga ditemukan meningkat pada kondisi resistensi insulin dan hiperglikemia. Infeksi jamur yang dapat terjadi adalah infeksi jamur *Candida albicans* dan infeksi kulit seperti tinea korporis. Gula darah yang tidak terkontrol berkorelasi dengan pertumbuhan jamur. Dengan demikian, pasien prediabetes termasuk kelompok yang berisiko mengalami infeksi jamur ini.

### **3.10 Peningkatan Risiko Hipogonadisme pada Pria Prediabetes**

Terdapat prevalensi yang tinggi dari defisiensi testosteron pada pria dengan prediabetes dan DM2 dibandingkan dengan populasi umum. Beberapa mekanisme yang menyebabkan defisiensi testosteron total serum pada pria dengan prediabetes adalah rendahnya kadar SHBG karena efek supresi terhadap sintesis SHBG di hepar akibat peningkatan konsentrasi insulin. Penurunan kadar SHBG disebabkan oleh peningkatan konsentrasi lipid pada hepar, dan peningkatan sitokin – sitokin proinflamasi, Peningkatan konversi

testosteron menjadi estradiol di perifer dan mekanisme umpan balik negatif pada aksis HHT, serta efek langsung ataupun tidak langsung dari leptin terhadap aksis HHT.

Testosteron adalah hormon steroid yang merangsang perkembangan dan pemeliharaan sistem reproduksi laki-laki, termasuk organ seks primer laki-laki dan perkembangan ciri-ciri seksual sekunder. Testosteron adalah hormon steroid anabolik-androgenik yang disintesis di testis pada pria. Istilah androgen berarti hormon seks steroid yang mempunyai efek maskulinisasi, dan terdiri atas hormon testosteron, dihidrotestosteron dan androstenedion.

Pada pria dewasa, defisiensi testosteron yang paling umum adalah defisiensi testosteron sekunder fungsional. Patogenesis pada gangguan ini bersifat multifaktorial dan umumnya terkait dengan penyakit kronis, termasuk obesitas, sindroma metabolik, prediabetes dan DMT2. Obesitas menyebabkan hipogonadisme hipogonadotropik, karena penekanan aksis hipotalamus hipofisis gonad. Beberapa faktor yang terlibat dalam patogenesis bentuk defisiensi testosteron ini adalah hormon estradiol, insulin, leptin, dan sitokin proinflamasi.

Terdapat hubungan yang terbalik antara kadar testosteron serum dengan faktor risiko kardiovaskular pada penderita DMT2 seperti obesitas, hipertensi, dislipidemia dan resistensi insulin.

*American Diabetes Association (ADA)* pada *Standards of Medical Care in Diabetes* tahun 2021 merekomendasikan pemeriksaan kadar testosteron serum pada pria penderita DMT2 yang mengalami gejala dan tanda defisiensi testosteron seperti menurunnya aktivitas dan dorongan seksual (libido) atau disfungsi ereksi. Di Indonesia, berdasarkan pedoman pengelolaan dan pencegahan DMT2 dewasa pada tahun 2019, pada pria dengan DMT2 yang memiliki gejala atau tanda-tanda defisiensi testosteron seperti penurunan keinginan atau aktivitas seksual (libido), atau disfungsi ereksi direkomendasikan pemeriksaan testosteron serum pada pagi hari.

Defisiensi testosteron, obesitas, dan adipositokin memiliki interaksi patofisiologis yang kompleks dan berkontribusi terhadap akumulasi sel lemak. Akumulasi sel lemak menyebabkan semakin berkurangnya produksi testosteron. Produksi hormon testosteron diatur oleh aksis HHT.

Sekresi pulsatil GnRH menstimulasi sekresi LH dan FSH, yang kemudian merangsang testis untuk mensintesis dan mensekresi hormone testosteron. Aksis tersebut diatur oleh *feedback* negatif langsung testosteron pada hipotalamus. Testosteron dimetabolisme menjadi estradiol, terutama di jaringan adiposa oleh enzim aromatase. Estradiol secara langsung memberi umpan balik dan menghambat aksis HHT. Adipositokin, termasuk sitokin proinflamasi TNF , IL6 dan IL1, menghambat sekresi testosteron, baik pada tingkat hipotalamus-hipofisis dan testis. Selain itu peningkatan TNF , IL6 dan IL1 menyebabkan penurunan sintesis *sex hormon-binding globulin*.

Pada obesitas terjadi keadaan hiperleptinemia dan aksis HHT menjadi resisten terhadap leptin. Selain itu, leptin juga menghambat stimulasi gonadotropin pada sel Leydig testis, sehingga menyebabkan turunnya produksi hormon testosteron.

Pada sisi lain, testosteron diduga berperan dalam metabolisme glukosa darah. Efek menguntungkan dari testosteron pada sensitivitas insulin yang diamati secara klinis mungkin disebabkan oleh pengaruh regulasi yang kompleks pada sinyal insulin dan homeostasis glukosa di jaringan target seperti otot rangka, hati, dan adiposa. Gangguan sensitivitas insulin pada ketiga jaringan ini ditandai dengan defek pada aktivitas transpor glukosa yang distimulasi insulin. Sebuah penelitian mendapatkan bahwa pada kelompok yang diberikan terapi pengganti testosteron didapatkan penurunan yang signifikan pada kadar HbA1c ( $p < 0.0001$ ), dan selama 8 tahun 90% dari pasien yang diberikan terapi pengganti testosteron mencapai kadar glukosa darah yang normal (HbA1c  $< 5.7\%$ ). Keadaan yang berbanding terbalik didapatkan pada pasien yang tidak mendapatkan terapi pengganti testosteron, 40.2% diantaranya konversi menjadi DMT2 (kadar HbA1c  $> 6.5\%$ ).

Testosteron meningkatkan ekspresi reseptor insulin dan ekspresi *insulin receptor substrate* (IRS) dan fosforilasi, yang meningkatkan respons seluler terhadap insulin. Ekspresi *glucose transporter 4* (GLUT4) dan translokasi membran juga meningkat sebagai respons terhadap testosteron, yang meningkatkan penyerapan dan pemanfaatan glukosa seluler secara potensial melalui peningkatan fosforilasi *protein kinase B* (AKT) dan *protein kinase C* (PKC). Enzim kunci dalam jalur glikolisis juga dipengaruhi oleh testosteron

menghasilkan pemanfaatan glukosa. Selanjutnya, aktivitas glikogen sintase, enzim pembatas laju dalam glikogenesis, ditingkatkan oleh testosteron, sedangkan aktivitas glikogen fosforilase diturunkan untuk mengurangi pemecahan glikogen dan mengurangi kadar glukosa bebas seluler.



## **BAB IV**

### **MANAJEMEN PREDIABETES**

Penderita prediabetes memiliki sindrom metabolik, yang juga merupakan faktor risiko komplikasi diabetes. Sehingga diperlukan tindakan preventif primer pada manajemen prediabetes. Dalam hal ini, tindakan preventif primer ditujukan pada kelompok prediabetes untuk mencegah konversi atau progresivitasnya menjadi diabetes dan preventif sekunder mencegah komplikasi pada prediabetes.

#### **4.1 Perubahan Gaya Hidup**

Manajemen lini pertama adalah perubahan gaya hidup, seperti pengurangan berat badan pada obesitas, pembatasan asupan asam lemak jenuh dan trans-lemak, kolesterol, dan natrium, dan peningkatan aktivitas fisik serta penggunaan obat untuk mengendalikan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Sasaran terapi termasuk dislipidemia, hipertensi, dan faktor protrombotik.

Satu-satunya cara untuk mencegah (atau menunda) penyakit mikrovaskular pada pasien dengan prediabetes adalah dengan mencegah (atau menunda) perkembangan diabetes. Prioritas intervensi harus dilakukan untuk mengurangi resistensi insulin. Hal ini dapat dicapai dengan intervensi gaya hidup, seperti pengurangan berat badan dan peningkatan aktivitas fisik.

Intervensi gaya hidup akan mencegah atau menunda perkembangan prediabetes. Intervensi gaya hidup dapat mengurangi perkembangan menjadi diabetes sebesar 58% dibandingkan dengan plasebo. Setiap penurunan 1 kg berat badan pada penderita prediabetes, dapat menurunkan 16% risiko menjadi diabetes. Intervensi gaya hidup adalah pendekatan pencegahan diabetes yang hemat biaya, dengan bukti pengurangan risiko relatif 40-70% untuk berkembangnya DMT2 di masa depan.

## 4.2 Terapi Nutrisi Medis

*The National Academy of Medicine* mendefinisikan terapi nutrisi sebagai pengobatan penyakit atau kondisi melalui modifikasi asupan nutrisi atau makanan. Untuk melengkapi terapi nutrisi diabetes, tenaga medis harus memberikan panduan berbasis bukti yang memungkinkan penderita diabetes untuk membuat pilihan makanan sehat yang memenuhi kebutuhan individu mereka dan mengoptimalkan kesehatan mereka.

*The Dietary Guidelines for Americans (DGA) 2015–2020* memberikan dasar untuk makan sehat bagi semua orang dan merekomendasikan agar orang mengonsumsi pola makan sehat yang memperhitungkan semua makanan dan minuman dalam tingkat kalori yang sesuai.

Tujuan terapi nutrisi medis adalah mempromosikan dan mendukung pola makan yang sehat, dengan menekankan pada berbagai makanan padat nutrisi, makanan dalam ukuran porsi yang sesuai, untuk meningkatkan kesehatan secara keseluruhan dan khususnya untuk menurunkan A1C, tekanan darah, dan kadar kolesterol, mencapai dan mempertahankan target berat badan, dan menunda atau mencegah komplikasi diabetes.

### 4.2.1 Makronutrien

Bukti menunjukkan bahwa tidak ada persentase ideal kalori dari karbohidrat, protein, dan lemak untuk semua orang dengan atau berisiko diabetes. Terlepas dari campuran makronutrien, asupan energi total harus sesuai untuk mencapai tujuan manajemen berat badan. Selanjutnya, individualisasi komposisi makronutrien akan tergantung pada status individu, termasuk target metabolisme (glikemia, profil lipid, dll.), aktivitas fisik, preferensi makanan, dan ketersediaan.

Telah diamati bahwa penderita diabetes, rata-rata, makan dengan proporsi makronutrien yang sama dengan masyarakat umum 45% kalori dari karbohidrat, 36 - 40% kalori dari lemak, dan 6-18% dari protein (Tabel 4.1).

#### **4.2.2 Mikro Nutrien dan Suplemen**

Tanpa adanya defisiensi yang mendasari, manfaat multivitamin atau suplemen mineral pada glikemia bagi orang-orang dengan diabetes atau pradiabetes belum didukung oleh bukti, dan oleh karena itu penggunaan rutin tidak dianjurkan.

Direkomendasikan bahwa terapi nutrisi medis untuk orang yang memakai metformin termasuk penilaian tahunan status vitamin B12 dengan panduan pilihan suplementasi jika ada defisiensi.

Penggunaan rutin suplemen mikronutrien kromium atau vitamin D atau suplemen herbal apa pun, termasuk kayu manis, kurkumin, atau lidah buaya, untuk memperbaiki glikemia pada penderita diabetes tidak didukung oleh bukti dan oleh karena itu tidak direkomendasikan

Tabel 4. 1 Jenis Pola Makan yang Disarankan untuk Penderita Diabetes

<b>Pola Diet</b>	<b>Deskripsi</b>	<b>Keuntungan</b>
<i>Mediterranean-style</i>	Menekankan makanan nabati (sayuran, kacang-kacangan, kacang-kacangan dan biji-bijian, buah-buahan, dan biji-bijian utuh); ikan dan makanan laut lainnya; minyak zaitun sebagai sumber utama lemak makanan; produk susu (terutama yogurt dan keju) dalam jumlah rendah hingga sedang; biasanya kurang dari 4 telur/minggu; daging merah dalam frekuensi dan jumlah yang rendah; anggur dalam jumlah rendah hingga sedang; dan gula pekat atau madu jarang.	Mengurangi risiko diabetes Pengurangan A1C Menurunkan trigliserida Mengurangi risiko mayor kejadian kardiovaskular
<i>Vegetarian or vegan</i>	Dua pendekatan paling umum yang ditemukan dalam literatur menekankan makan vegetarian nabati tanpa semua makanan daging tetapi termasuk produk telur dan/atau susu, atau makan nabati tanpa semua makanan daging dan produk turunan hewani.	Mengurangi risiko diabetes Pengurangan A1C Penurunan berat badan Menurunkan LDL-C dan non-HDL-C
<i>Low-fat</i>	Menekankan sayuran, buah-buahan, pati (misalnya, roti/kerupuk, pasta, biji-bijian utuh, sayuran bertepung), sumber protein tanpa lemak (termasuk kacang-kacangan), dan produk susu rendah lemak. Dalam ulasan ini, didefinisikan sebagai asupan lemak total <30% dari total kalori dan asupan lemak jenuh <10%.	Mengurangi risiko diabetes Penurunan berat badan
<i>Very low-fat</i>	Menekankan sayuran yang kaya serat, kacang-kacangan, buah-buahan, biji-bijian utuh, susu tanpa lemak, ikan, dan putih telur, yang terdiri dari 70-77% karbohidrat (termasuk 30-60 g serat), 10% lemak, 13-20% protein	Menurunkan berat badan Penurunan tekanan darah

<i>Low-carbohydrate</i>	<p>Menekankan sayuran rendah karbohidrat (seperti selada, brokoli, kembang kol, mentimun, kol, dan lain-lain); lemak dari makanan hewani, minyak, mentega, dan alpukat; dan protein berupa daging, unggas, ikan, kerang, telur, keju, kacang-kacangan, dan biji-bijian. Beberapa paket termasuk buah (mis., Berry) dan lebih banyak sayuran non-tepung. Hindari makanan bertepung dan manis seperti pasta, nasi, kentang, roti, dan permen. Tidak ada definisi yang konsisten tentang karbohidrat "rendah". Dalam ulasan ini, pola makan rendah karbohidrat didefinisikan sebagai pengurangan karbohidrat hingga 26-45% dari total kalori.</p>	<p>Penurunan A1C  Penurunan berat badan  Menurunkan tekanan darah  Meningkatkan HDL-C dan menurunkan trigliserid</p>
<i>Very low-carbohydrate</i>	<p>Mirip dengan pola rendah karbohidrat tetapi lebih jauh membatasi makanan yang mengandung karbohidrat, dan makanan biasanya menghasilkan lebih dari setengah kalori dari lemak. Seringkali memiliki target 20-50 g karbohidrat nonfiber per hari untuk menginduksi ketosis nutrisi. Dalam ulasan ini pola makan VLC didefinisikan sebagai pengurangan karbohidrat hingga &lt;26% dari total kalori.</p>	<p>Penurunan A1C  Penurunan berat badan  Menurunkan tekanan darah  Meningkatkan HDL-C dan menurunkan trigliserid</p>
<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)</i>	<p>Menekankan sayuran, buah-buahan, dan produk susu rendah lemak; termasuk biji-bijian utuh, unggas, ikan, dan kacang-kacangan; mengurangi lemak jenuh, daging merah, permen, dan minuman yang mengandung gula. Dapat juga dikurangi garam.</p>	<p>Mengurangi risiko diabetes  Penurunan berat badan  Menurunkan tekanan dara</p>

### **4.3 Olahraga**

Olahraga merupakan salah satu intervensi gaya hidup yang bermanfaat dan ekonomis dalam pengelolaan prediabetes. Ketika melakukan aktifitas fisik, penyerapan glukosa ke otot rangka yang aktif meningkat melalui jalur insulin-independen. Kadar glukosa darah dipertahankan oleh peningkatan hormon glukoregulasi yang diturunkan dalam produksi glukosa hati dan mobilisasi asam lemak bebas, yang mungkin terganggu oleh resistensi insulin atau diabetes. Perbaikan secara sistemik, sensitivitas insulin setelah aktivitas fisik apapun dapat berlangsung dari 2 sampai 72 jam, dengan penurunan glukosa darah terkait erat dengan durasi dan intensitas aktivitas fisik. Selain itu, aktivitas fisik reguler meningkatkan fungsi sel, sensitivitas insulin, fungsi vaskular, dan mikrobiota usus, yang semuanya dapat menyebabkan diabetes dan manajemen kesehatan yang lebih baik serta penyakit. pengurangan risiko.

#### **4.3.1 Dampak Olahraga /Aktivitas Fisik Terhadap Penatalaksanaan Prediabetes Dan Risiko Kesehatan Penderita Prediabetes**

Beberapa jenis aktivitas fisik meningkatkan kesehatan dan manajemen glikemik pada orang dengan prediabetes, meskipun pelatihan olahraga terstruktur telah dipelajari paling sering. Banyak manfaat yang telah terbukti dihasilkan dari peningkatan sensitivitas insulin, hiperglikemia postprandial, dan risiko kardiovaskuler.

##### **4.3.1.1 Latihan aerobik**

Latihan aerobik jangka pendek meningkatkan sensitivitas insulin pada orang dewasa dengan prediabetes, sejajar dengan peningkatan fungsi mitokondria. Latihan aerobik yang kuat selama 7 hari dapat memperbaiki glikemia tanpa menurunkan berat badan melalui peningkatan pelepasan glukosa yang dirangsang insulin dan penekanan produksi glukosa hepatik. Latihan aerobik jangka pendek pada individu dengan obesitas dan prediabetes meningkatkan aksi insulin seluruh tubuh melalui peningkatan sensitivitas insulin perifer lebih dari sensitivitas insulin hati. Meta-analisis dan tinjauan sistematis telah mengkonfirmasi bahwa latihan aerobik teratur meningkatkan

glikemia pada orang dewasa dengan diabetes, dengan kunjungan hiperglikemik harian yang lebih sedikit dan pengurangan 0,5%-0,7% dalam hemoglobin A1C (A1C). Latihan teratur juga meningkatkan sensitivitas insulin, lipid, tekanan darah, parameter metabolisme lainnya, dan tingkat kebugaran, bahkan tanpa penurunan berat badan.

#### **4.3.1.2 Latihan ketahanan**

Latihan ketahanan pada orang dewasa dengan diabetes melitus biasanya menghasilkan peningkatan kekuatan 10%-15%, kepadatan mineral tulang, tekanan darah, profil lipid, massa otot rangka, dan sensitivitas insulin. Dikombinasikan dengan penurunan berat badan sederhana, latihan ketahanan dapat meningkatkan massa otot rangka tanpa lemak dan mengurangi A1C tiga kali lipat lebih banyak pada orang dewasa yang lebih tua dengan T2D dibandingkan dengan kelompok yang tidak berolahraga yang kehilangan massa otot rangka. Sebuah meta-analisis baru-baru ini dari latihan ketahanan menunjukkan bahwa pelatihan intensitas tinggi lebih bermanfaat daripada pelatihan intensitas rendah hingga sedang untuk manajemen glukosa secara keseluruhan dan pelemahan kadar insulin pada orang dewasa dengan diabetes melitus.

#### **4.3.1.3 Latihan gabungan**

Intervensi dengan kombinasi latihan aerobik dan latihan ketahanan mungkin lebih baik daripada salah satu mode saja. Penurunan A1C yang lebih besar telah dicatat pada orang dewasa dengan diabetes melitus yang melakukan program pelatihan gabungan dibandingkan dengan salah satu jenis saja; namun, peserta kelompok pelatihan gabungan memiliki volume latihan yang lebih besar. Dalam percobaan lain, pelatihan gabungan secara signifikan menurunkan level A1C dibandingkan kontrol yang tidak berolahraga, meskipun baik pelatihan resistensi maupun aerobik saja tidak menghasilkan perubahan yang signifikan. Selain itu, kelompok gabungan lebih banyak menurunkan berat badan dan meningkatkan kebugaran aerobik lebih dari kontrol. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa ketiga modalitas latihan berdampak baik terhadap glikemia dan sensitivitas

insulin dan latihan gabungan dapat menghasilkan pengurangan yang lebih besar dalam A1C daripada salah satu modalitas latihan saja.

#### **4.3.1.4 Latihan interval intensitas tinggi / *High-intensity interval exercise (HIIE)***

Intensitas latihan aerobik yang lebih tinggi umumnya dianggap lebih unggul daripada latihan intensitas rendah. Latihan interval intensitas tinggi adalah rejimen yang melibatkan latihan aerobik yang dilakukan antara 65% dan 90%  $VO_{2peak}$  atau 75% dan 95% puncak denyut jantung selama 10 detik hingga 4 menit dengan 12 detik hingga 5 menit aktif atau pasif pemulihan. HIIE telah mendapatkan perhatian sebagai modalitas yang berpotensi efisien waktu yang dapat memperoleh adaptasi fisiologis dan metabolik yang signifikan. Satu sesi HIIE (10 x 60 detik bersepeda pada 90% denyut jantung maksimum) mengurangi hiperglikemia postprandial pada orang dewasa dengan diabetes melitus. Pelatihan HIIE selama dua minggu di sore hari terbukti memperbaiki glikemia yang dipantau terus menerus dengan monitor glukosa, sedangkan pelatihan pagi hari dapat meningkatkan kadar glukosa pada hari-hari olahraga, terutama jika dilakukan dengan puasa. Pelatihan HIIE juga secara signifikan meningkatkan tingkat kebugaran dan mengurangi A1C dan indeks massa tubuh (BMI) pada orang dewasa dengan diabetes melitus. Dibandingkan dengan berjalan terus menerus yang sesuai dengan pengeluaran energi, pelatihan HIIE menghasilkan kebugaran yang lebih baik, komposisi tubuh yang lebih baik, dan perbaikan glikemia yang dipantau terus menerus dengan monitor glukosa, serta peningkatan sensitivitas insulin dan fungsi sel pankreas pada orang dewasa dengan diabetes melitus. Individu dengan diabetes melitus yang berusaha untuk memperbaiki glikemia dengan HIIE harus memantau respons mereka terhadap latihan, karena latihan intensif kronis mungkin memiliki efek negatif seperti hiperglikemia sementara pasca latihan.

### **4.3.2 Pelaksanaan Olahraga pada Pasien Diabetes**

Berikut ini adalah contoh-contoh praktis yang menggambarkan bagaimana olahraga dapat dilakukan:

#### **4.3.2.1 Latihan aerobik**

- a) Mulailah dengan berjalan dengan kecepatan yang nyaman selama 5 hingga 15 menit pada satu waktu.
- b) Peningkatana bertahap selama 12 minggu hingga 50 menit per sesi (termasuk pemanasan dan pendinginan) jalan cepat.
- c) Alternatif lain yaitu, sesi latihan yang lebih pendek dalam sehari, misal 10 menit 3 kali sehari setelah makan, dapat menggantikan satu sesi yang lebih lama dengan durasi dan intensitas yang setara.

#### **4.3.2.2 Latihan ketahanan**

- a) Pilih sekitar 6 sampai 8 latihan yang menargetkan kelompok otot utama dalam tubuh.
- b) Tingkatkan beban secara bertahap hingga anda dapat melakukan 3 set dengan 8 hingga 12 pengulangan untuk setiap latihan, dengan istirahat 1 hingga 2 menit di antara set.
- c) Jika ingin memulai latihan ketahanan, Anda harus menerima instruksi awal dan pengawasan berkala oleh instruktur latihan yang berkualifikasi untuk memaksimalkan manfaat, sekaligus meminimalkan risiko cedera, setidaknya untuk sesi awal.

#### **4.3.2.3 Latihan interval**

- a) Latihan dilakukan dalam interval, bergantian antara intensitas yang lebih tinggi dan intensitas yang lebih rendah, dapat digunakan oleh peserta yang mengalami kesulitan mempertahankan latihan aerobik terus menerus, atau dapat digunakan untuk mempersingkat durasi latihan total atau meningkatkan variasi. Cobalah bergantian antara 3 menit

berjalan lebih cepat dan 3 menit berjalan lebih lambat.

- b) Bentuk lain dari latihan interval, yaitu latihan interval intensitas tinggi / *High-intensity interval exercise* (HIIE), dapat dilakukan melalui interval yang lebih pendek dari latihan dengan intensitas lebih tinggi (misalnya 30 detik hingga 1 menit dengan intensitas mendekati maksimal bergantian dengan 1-3 menit aktivitas dengan intensitas lebih rendah) dan dapat dilakukan dengan berjalan/berlari atau modalitas lain, seperti sepeda statis.
- c) Mulailah dengan hanya beberapa interval dan lanjutkan ke durasi yang lebih lama dengan menambahkan interval tambahan.

#### **4.3.3 Senam Diabetes di Indonesia.**

Di Indonesia sendiri ada senam kesehatan yang terutama ditujukan untuk penderita diabetes. Senam diabetes dibuat oleh dokter spesialis yang berkaitan dengan diabetes, diantaranya adalah ahli rehabilitasi medik, penyakit dalam, kedokteran olahraga, serta ahli gizi dan sanggar senam. Gerakan senam diabetes merupakan gerakan yang energik tapi tidak mengentak seperti pada senam kesegaran jasmani (SKJ) namun juga tidak *low impact* seperti pada senam lansia. Yang terutama gerakan senam diabetes sendiri mampu untuk membakar kalori tubuh sehingga dapat juga menurunkan kadar gula darah. Variasi gerakan dalam senam diabetes sendiri cukup banyak sehingga bisa menggerakkan semua bagian tubuh, mulai dari kepala hingga ujung kaki.

Berikut adalah gerakan senam diabetes:

- a) Pemanasan 1

Berdiri di tempat. Angkat kedua tangan keatas selurus bahu. Kedua tangan bertautan. Lakukan bergantian dengan posisi kedua tangan di depan tubuh.

- b) Pemanasan 2

Berdiri ditempat. Angkat kedua tangan ke depan tubuh hingga lurus bahu. Kemudian gerakkan kedua jari tangan

seperti hendak meremas. Lalu, buka lebar. Lakukan secara bergantian, namun tangan diangkat kekanan-kiri tubuh hingga lurus bahu.

c) Inti 1

Posisi berdiri tegap. Kaki kanan maju selangkah kedepan. Kaki kiri tetap ditempat. Tangan kanan diangkat kekanan tubuh selurus bahu. Sedangkan tangan kiri ditekuk hingga telapak tangan mendekati dada. Lakukan secara bergantian.

d) Inti 2

Posisi berdiri tegap. Kaki kanan diangkat hingga paha dan betis bentuk sudut 90 derajat. Kaki kiri tetap ditempat. Tangan kanan diangkat kekanan tubuh selurus bahu. Sedangkan tangan kiri ditekuk hingga telapak tangan mendekati dada. Lakukan secara bergantian.

e) Pendinginan 1

Kaki kanan agak menekuk, kaki kiri lurus. Tangan kiri lurus kedepan selurus bahu. Tangan kanan ditekuk ke dalam. Lakukan secara bergantian.

f) Pendinginan 2

Posisi kaki bentuk huruf V terbalik. Kedua tangan direntangkan keatas dengan membentuk huruf V.

Gerakan yang bervariasi pada senam tersebut juga berfungsi sebagai media latihan mengingat pada otak, karena dengan membiasakan otak bekerja akan dapat membantu meningkatkan daya ingat dan mencegah terjadinya pikun. Senam diabetes ini tidak hanya digunakan oleh penderita diabetes agar terhindar dari komplikasi diabetes namun senam diabetes ini juga efektif mencegah terjadinya diabetes pada pasien prediabetes. Senam ini akan efektif bila dilakukan 2-3 kali seminggu.

#### **4.3.4 Menari satu jam sehari baik untuk penderita prediabetes.**

Salah satu negara dengan angka prediabetes tertinggi adalah Negara Kepulauan Nauru yang berada di kawasan pasifik. Negara kecil yang hanya berpenduduk 10 ribu jiwa ini menjadi perbincangan

dunia karena mayoritas penduduknya bertubuh gemuk. Berdasarkan catatan badan kesehatan dunia atau WHO, sekitar 95 persen warga negara di kawasan Samudra Pasifik itu menderita obesitas dan sebagian besar penduduknya menderita diabetes. Mereka yang tergolong obesitas memiliki Indeks masa tubuh (BMI) lebih dari 30. Kegemaran masyarakat mengkonsumsi makanan berlemak dan mengandung gula serta rendahnya pengetahuan masyarakat mengenai gaya hidup sehat menjadi penyebab tingginya angka obesitas di negara ini. Masyarakat Nauru mengalami perubahan gaya hidup sejak ditemukannya cadangan fosfat yang melimpah di awal tahun 1900an. Perbaikan tingkat perekonomian mengubah gaya hidup masyarakat setempat. Buah dan ikan yang awalnya merupakan makanan utama masyarakat setempat berubah menjadi makanan siap saji yang kaya akan lemak .

Ledakan obesitas membuat pemerintah Nauru harus bekerja keras menyelamatkan warganya dari risiko penyakit terkait obesitas. Berbagai program pelangsingan diluncurkan , mulai dari kelas senam gratis, olahraga, seminar gizi. Tradisi menari dilakukan untuk mencegah diabetes. Bahkan pemerintah Nauru sudah mencanangkan program menari satu jam sehari sebagai program wajib bagi masyarakat. Salah satu jenis tarian tradisional yang kerap kali di tarikan adalah tari hula-hula. Terbukti angka penderita diabetes disana menurun. Nauru merupakan negara dengan angka prediabetes tertinggi di dunia. Negara dengan luas kawasan 21 km persegi dan berpenduduk 13 juta orang itu berhasil menurunkan angka diabetes dengan cukup drastis yaitu sekitar 30 persen. Prevalensi IGT menurun secara signifikan dari 21,1% pada tahun 1975 menjadi 8,7% pada 1987.

#### **4.4 Pencegahan diabetes menggunakan metode *short Message service/SMS* .**

Sebuah penelitian di India menggunakan teknologi informasi seperti *short message service/ SMS* berbasis ponsel yang sekarang masih sedang dalam uji coba dalam upaya pencegahan onset diabetes pada pasien prediabetes. Dalam program ini pasien akan terlebih dahulu diperiksa berat badan (BMI), kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam setelah makan. Kemudian masing –masing peserta akan manerima sms dua kali seminggu yang berisi tentang

tips gaya hidup sehat, seperti aktivitas fisik yang sebaiknya dilakukan kemudian cara mengolah makanan yang benar.

Contoh isi sms:

- *Makan sehat, sehat dan bahagia*
- *Pola makan yang teratur membantu menjaga gula darah tetap normal*
- *Konsumsi buah secara utuh dan bukan sebagai jus*
- *Melewatkan sarapan akan membuat Anda makan berlebihan saat makan siang*
- *Menghindari gula sederhana dan karbohidrat olahan*
- *Kurangi asupan lemak total (<20 g per hari)*
- *Batasi penggunaan lemak jenuh*
- *Sertakan lebih banyak makanan kaya serat—misalnya, biji-bijian, kacang-kacangan, sayur, dan buah*
- *Apakah Anda stres! Stres meningkatkan gula darah. Pergi untuk jalan-jalan dan bersantai*

Pada penelitian dengan SMS dalam upaya pencegahan diabetes dengan masa uji 2 tahun telah menunjukkan betapa efektifitas SMS dalam mendidik dan memotivasi orang-orang dengan IGT menunjukkan angka yang cukup memuaskan. Dengan metode ini terjadi 36% pengurangan risiko diabetes.

#### **4.5 Pencegahan perkembangan diabetes menggunakan siaran Televisi kabel**

Metode ini dilakukan dalam suatu penelitian yang melibatkan pasien prediabetes atau orang dengan risiko diabetes di Amerika Serikat. Penelitian ini dilakukan selama 1 tahun. Partisipan dibagi dala 2 kelompok. Setiap partisipan akan diberikan episode *video on demand* (VOD) yang sama. Kelompok pertama partisipan akan diberikan *kit* selamat datang dan skala berat badan seluler, petunjuk dan peralatan untuk melacak perilaku diet dan aktivitas fisik mereka saat berpartisipasi dalam program ini. Kelompok kedua akan akan diberikan instruksi untuk mengakses portal web interaktif yang

termasuk didalamnya tambahan konten pendidikan, alat elektronik pelacak perilaku, *platform* media sosial dan pilihan untuk berinteraksi langsung dengan pelatih gaya hidup virtual yang akan menanggapi peserta dan diskusi kelompok melalui surat elektronik atau melalui *posting-an* dalam forum *online*. Dari hasil penelitian ini 64% dari 262 orang partisipan mengalami penurunan berat badan.

Program latihan fisik secara teratur dilakukan 3-5 hari seminggu selama 30-45 menit, dengan total 150 menit per minggu, dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Latihan fisik selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan fisik yang dianjurkan berupa latihan fisik yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Latihan fisik sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran fisik.

Olahraga seperti yoga dapat mengurangi stres, meningkatkan profil metabolisme, mengatur sistem saraf otonom dan mengubah HPA axis yang bertindak sebagai mediator saraf hiperglikemia. Yoga juga dapat bermanfaat dalam pengurangan indeks massa tubuh (IMT), lingkaran pinggang, tekanan darah sistolik dan glukosa darah puasa. Yoga menawarkan intervensi gaya hidup yang menjanjikan untuk mengurangi prediabetes terkait berat badan dan faktor risiko DMT2 dan berpotensi meningkatkan kesejahteraan psikologis.

#### **4.6 Farmakoterapi**

Selain modifikasi gaya hidup, beberapa obat telah teruji efektivitasnya dalam mencegah diabetes di antara penderita prediabetes. Beberapa agen farmakologis yang disetujui tersebut seperti pengobatan untuk obesitas (misalnya orlistat) dan obat-obatan yang digunakan untuk pengobatan DMT2 (metformin, thiazolidinediones, penghambat alfa-glukosidase). Obat-obatan yang telah diuji memiliki efektivitas variabel dan sering dikaitkan dengan efek samping. Karakteristik obat yang diinginkan dan dapat diterima untuk pencegahan primer DMT2 dapat dilihat pada Tabel 4.2

Tabel 4. 2 Ciri-ciri obat prediabetes yang ideal

- 
- Efektivitas harus sama atau melebihi intervensi gaya hidup (> 60% pengurangan risiko diabetes).
  - Mekanisme kerja obat harus mengatasi penyebab dan proses patofisiologis yang mendasari prediabetes.
  - Efek obat harus menormalkan metabolisme glukosa.
  - Obat harus memiliki efek yang bertahan lebih lama dari periode paparan.
  - Obat tidak boleh menyebabkan penambahan berat badan, tetapi harus menurunkan berat badan atau netral terhadap berat badan.
  - Obat harus memiliki toksisitas minimal dan penggunaannya tidak memerlukan pemantauan keamanan.
  - Obat harus ditoleransi dengan baik, tanpa efek samping yang signifikan.
  - Biaya eceran obat harus lebih rendah daripada obat paling murah untuk pengobatan diabetes.
  - Obat harus tersedia secara luas untuk semua populasi pasien tanpa memandang status sosial ekonomi
- 

Metformin telah digunakan selama beberapa dekade untuk pengobatan diabetes dan memiliki hasil yang menguntungkan seperti pengurangan IMT dan peningkatan profil kolesterol. Glitazon adalah ligan sintesis untuk reseptor- $\gamma$  yang diaktifkan oleh proliferasi peroksisom. Glitazon meningkatkan *uptake* glukosa di organ perifer dan menurunkan glukoneogenesis di hepar, sehingga mengurangi resistensi insulin. Pioglitazon ditemukan menurunkan risiko diabetes hingga > 70% pada subjek obesitas dengan TGT dalam studi ACT NOW. Beberapa manfaat tambahan adalah penurunan tekanan darah diastolik, penurunan tingkat ketebalan media intima karotis dan peningkatan kolesterol HDL yang lebih besar tetapi dikaitkan dengan peningkatan berat badan (> 3 kg dari plasebo) dan edema (13% vs 6% pada kontrol).

Terdapat masalah keamanan untuk thiazolidinedione seperti penambahan berat badan, toksisitas hepar, peningkatan risiko kardiovaskular dan kemungkinan hubungan dengan kanker kandung

kemih yang membatasi penggunaan terapi ini untuk pengobatan prediabetes. *Glukosidase inhibitor* seperti acarbose dan voglibose bekerja dengan memperpanjang waktu pencernaan karbohidrat secara keseluruhan dan mengurangi tingkat penyerapan glukosa sehingga menurunkan kenaikan glukosa darah postprandial.

Analog *glucagon like peptide-1* (GLP-1) memanfaatkan efek fisiologis GLP-1, golongan obat ini bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin *post prandial*, menekan produksi glukagon dan glukosa hepar, memperlambat pengosongan lambung, dan mengurangi nafsu makan. Exenatide dan liraglutide telah terbukti memiliki efektivitas jangka panjang untuk penurunan berat badan yang berkelanjutan pada subjek obesitas dan mengurangi prevalensi prediabetes selama periode pemantauan 1-2 tahun. Efek samping yang paling umum dengan obat ini adalah mual dan muntah. Orlistat adalah *inhibitor lipase* gastrointestinal yang digunakan untuk pengobatan obesitas yang bekerja dengan menghambat penyerapan lemak makanan sekitar 30%.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Agarwal A, Hegde A, Yadav C, Ahmad A, Manjrekar P, Rukmini M. Interleukin-6 in impaired fasting glucose. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2018; 55: 424-8
2. Ahsan S, Ahmed SDH, Jamali SN, Imran M, Haque MS, Qasim R. Frequency and risk of metabolic syndrome in prediabetics versus normal glucose tolerant subjects: A comparative study. *J Pak Med Assoc*. 2015;65:496-500.
3. Amiri P, Sara J, Mehrdad K, Reza T, Sara K, Firoozeh H, *et al*. Factors associated with prediabetes in tehranian men and woman: a structural equations modelling. *Japan: Oplos One*. 2017;12(12):1-4
4. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):e194498:1-9.
5. Anjana. Incidence of Diabetes and Prediabetes and Predictors of Progression Among Asian Indians: 10-Year Follow-up of the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). 2015; 38(8): 1441-8.
6. Decroli E, Afriant R, Kam A, Puspita U. Correlation between Insulin Resistance with soluble CD40 Ligand and Plasminogen Activator Inhibitor-I Plasma in Pre-diabetic Patient. *Maced J Med Science*. 2022; 10(B): 351-6.
7. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, *et al*. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843-854 [PMID: 21844879 DOI: 10.1038/ijo.2011.158]
8. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2013). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013, 46, 1-384. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158> Desember 2013

9. Barale, Cristina, Isabella. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(623): 1-27.
10. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Phenotyping the Prediabetic Population—A Closer Look at Intermediate Glucose Status and Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6864):1-19
11. Benyamin AF, Minhajat R, Bayu D, Saleh S, Harjianti T. Association Between PAI-1 Activity Levels and t-PA Antigen with Glycemic Status in Prediabetic Population, *Acta Medica Indonesiana - The Indonesian Journal of Internal Medicine.* 2016;8(3): 1-8
12. Benyamin, Fachruddin A. Gangguan hemostasis pada diabetes melitus, Dalam Buku Ajar Penyakit Dalam. Jilid II. Edisi VI. Jakarta, 2014: 2807-8.
13. Berlanga-Acosta J, Mendoza-Marí Y, Rodríguez N, García del Barco Herrera D, García-Ojalvo A. Burn injury insulin resistance and central nervous system complications: A review. *Burn Open.* 2020 ; 4 : 41-52
14. Beulens JWJ , Rutters F, Ryde'n L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, *et al.* Risk and management of pre-diabetes. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2019;26(2S):47–54.
15. Bose S, Maity C, Roy N. Inflammatory markers in pre-diabetics. *J. Evolution Med. Dent. Sci.* 2016;5(35):2056-60
16. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Experimental Biology and Medicine.* 2016;241: 1323–31.
17. Carstensen M, Herder C, Kivimaki M, Jokela M, Roden M, Shipley MJ, *et al.* Accelerated Increase in Serum Interleukin-1 Receptor Antagonist Starts 6 Years Before Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Journal.* 2010;Vol. 59:1222–7.
18. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.

19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494 [PMID: 12876091 DOI: 10.1001/jama.290.4.486]
20. Cho NH, Ku EJ, Jung KY, Oh TJ, Kwak SH, Moon JH, et al. Estimated Association Between Cytokines and the Progression to Diabetes: 10-year Follow-Up From a Community-Based Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105(3):e381–9
21. Rahmadi A, Decroli E, Kam A. Sepsis in Latent Autoimmune Diabetes in Adult with Diabetic Ketoacidosis. *Maced J Med Sci*. 2019; 17(20) : 3501-4
22. Ciccone MM, Scicchitano P, Cameli M, Cecere A, Cortese F, Dentamaro I, et al, Endothelial Function in Pre-diabetes, Diabetes and Diabetic Cardiomyopathy: A Review. *J Diabetes Metab*. 2014;5(4):1-10
23. Cobb J, Walter G, Klaus P, Pamela N, Eric B, James H, et al. A Novel Fasting Blood Test for Insulin Resistance and Prediabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2013:100-110
24. Dagogo-Jack S, Edeoga C. Understanding and identifying pre-diabetes – can we halt the diabetes epidemic? *Eur Endocrinol* 2008;4:16–8.
25. Daniele G, DeFronzo R, Abdul-Ghani M. What are the pharmacotherapy options for treating prediabetes? *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2003–18
26. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364: 1104-1115 [PMID: 21428766 DOI: 10.1056/NEJMoa1010949]
27. 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*.2019;7(1):103-106
28. Dewi PN, Fadrian F, Vitresia H. Profil tingkat keparahan retinopati diabetik dengan atau tanpa hipertensi di RSUP Dr . M. Djamil

Padang. Jurnal Kesehatan Andalas. 2019;8(2):204-10

29. Dongre, Trupti A, Vidula PG. D-Dimer in Identifying Progression of Diabetes Mellitus, *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2019,5(5), 54-56
30. Eibl, N. Improved metabolic control decreases platelet activation markers in patients with type-2 diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004 : 34, 205–209
31. Rafliis, Yuwono HS, Yanwirasti, Decroli E. Vitamin D receptor gene polymorphism fokI and 25-hydroxyvitamin D levels among Indonesian diabetic foot patient. *Maced J Med Science.* 2022 : 4 : 298-03.
32. Ferreiro JL, Dirk S, Dominick JA. Trombosit function testing and risk of bleeding complications. *Thromb Haemost.* 2010; 103: 1128–35
33. Garcia UG, Vicente AB, Jebari S, Sebal AL, Siddiqi H, Uribe KB, *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* August 2020; 21(6275) :1-34.
34. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Soluble CD40L is associated with insulin resistance, but not with glucose tolerance in obese nondiabetic patients. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2016:1-21
35. Ghani M, Ralph A. Pathophysiology of prediabetes. USA: *Current Diabetes Reports.* 2009; 9(3):193–9.
36. Ghosh, K. Diabetes as a Prothrombotic State. *Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus. Advances in Biochemistry in Health and Disease.* 2017;361–76.
37. Giovanni Davì and Carlo Patrono. Trombosit Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2482-94
38. Gokulakrishnana K, Deepaa R, Mohana V, Gross MD. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2006;55; 237 – 242

39. Gong Q, Gregg EW, Wang J. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia*. 2011;54(2):300–7.
40. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
41. Grundy SM. Prediabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;14;59(7):635-43
42. Gupta AK, Menon A, Brashear M, Johnson WD. Prediabetes: Prevalence, Pathogenesis, and Recognition of Enhanced Risk. *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome*. Elsevier. 2018;2:15-32
43. Hadi AR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes melitus, *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(6) 853–876
44. Heianza Y, Hara S, Arasa Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5·7-6·4 and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): A longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378:147–55
45. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, *et al*. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321-1326 [PMID: 10809036]
46. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs* 2015;75:1071–94
47. Hosseinzadegan H, Tafti DK, Mechanisms of Platelet Activation, Adhesion and Aggregation, *Thromb Haemost Res*. 2017; 1(2): 1008.
48. Hsueh W, Quinones M. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003 : 92(Suppl.): 10J–7J.

49. Huang Y, Cai X. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis BMJ 2016; 355 :i5953
50. Huemer MT, Huth C, Schederecker F, Klug SJ, Meisinger C, Koenig W, et al. Association of endothelial dysfunction with incident prediabetes, type 2 diabetes and related traits: the KORA F4/FF4 study. *BMJ Open Diab Res Care*. 2020;8(e001321):1-10
51. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition. International Diabetes Federation (IDF). 2019.
52. Ji L, Pranoto A, Silva AA, Deerochanawong C, Phuoc DV, Tan KCB, et al. Western pacific consensus proposals for management of prediabetes. *International Journal of Clinical Practice*, 2021: 75(10). doi:10.1111/ijcp.14019
53. Jyotsna VP. Prediabetes and type 2 diabetes mellitus: Evidence for effect of yoga. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;18(6):745-749.
54. Kacker S, Saboo N, Sorout J. Prediabetes: Pathogenesis and Adverse Outcomes. *International Journal of Medical Research Professionals*. 2018; 4(2): 1-6.
55. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ, Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2003 : 92:1362–1365
56. King, George L, Kyoungmin Park, Qian Li. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2016;65:1462–71
57. Kiswari, Rukman. 2014. *Hematologi dan Transfusi*. Jakarta : Erlangga
58. Kleinherenbrinka W, Oseib E, den Hertogc HM, Zandbergen AAM. Prediabetes and Macrovascular Disease: Review of the association, influence on outcome and effect of treatment. *European Journal of Internal Medicine*. 2018 : 1-6.
59. Knowler WC, Barrett-Connor. Diabetes Prevention program

- Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
60. Kohler, H.P., Grant,P. J. Plasminogen-Activator Inhibitor Type 1 and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 2000;342(24): 1792–801
  61. Laryushina Y, Parakhina V, Turgunova L, Sheryazdanova D, Dosmagambetova S, Turmukhambetova A, et al, Association of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Cardiovascular Events Development in Patients with Prediabetes. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021 Aug 28; 9(B):726-733
  62. Leftkowitz JB. Coagulation pathway and physiology.Dalam: Kotte-Marchant K. An algorithmic approach to hemostasis testing. Washington: College of American Pathologists Press; 2008.h.3-12
  63. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *AHA journal*. June 2004;109(22):2698-704.
  64. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, *et al*. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474–80
  65. Li, X, Weber, N.C, Cohn, D.M, Hollmann, M.W, DeVries, J.H.; Hermanides, J, et al. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *J. Clin. Med*. 2021;10(2419):1-14
  66. Decroli E, Manaf A, Syahbuddin S, Syafrita Y, Dillasamola D. Correlation between Malondialdehyde and Nerve Growth Factor Serum Level with Diabetic Peripheral Neuropathy Score. *Maced J Med Sci*. 2019; 7(1): 103-6.
  67. Libby, Peter, Paul M Ridker. Inflammation and Atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;Vol.48(A):1-14.

68. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M. Finnish Diabetes Prevention Study Group The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3230
69. Longstaff C, Kolev K, Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 13 (Suppl. 1): 98–105
70. Lopez-Jaramillo P. Pre-diabetes: A risk factor or a disease?. Scientific Highlights of the 2019 LATAM Diabetes Management Workshop. A satellite symposium held during the 17th Congress of the Latin American Diabetes Association. 2019:1-12
71. Luca CD, Jerrold MO. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*. 2008; 582 : 97–105.
72. Manaf A. Pengendalian Hiperglikemia Akut Postprandial dalam Upaya Menghambat Progresi Resistensi Insulin pada Individu dengan Toleransi Glukosa Terganggu [Disertasi]. Surabaya : Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga ; 2004.
73. Mandob DE, Sabine P. Metabolic Syndrome Prevalence among Prediabetic and Normogluco tolerant Women. *J Diabetes Metab* 2016, 7;10:1-5
74. Margetic, Sandra. Inflammation and haemostasis. *Biochemia Medica*. 2012;22(1):49–62.
75. Maschirow L, K Khalaf, H. A Al-Aubaidy, H. F. Jelinek, Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes — Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening, *Clinical Biochemistry* 48 (2015) 581–585
76. Matteo C, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): a Key Factor Linking Fibrinolysis and Age-Related Subclinical And Clinical Conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010 ; 28(5): 72–91.
77. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2006;55(2):530-7.

78. Mihardja L, Delima, Alwi Q, Ghani L, Nainggolan O, Raflizar. Follow-up Toleransi Glukosa terganggu Riskesdas 2007 DKI Jakarta pada Tahun 2009. Buletin Sistem Kesehatan (17). 2014. 233-239.
79. Bansal N, Prediabetes diagnosis and treatment: A review, World J Diabetes 2015 15; 6(2): 296-303
80. Nwose EU, Richards RS, Jelinek HF, Kerr PG. D-dimer identifies stages in the progression of diabetes melitus from family history of diabetes to cardiovascular complications. Pathology. 2007; 39(2):252-7.
81. Perkeni, Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia; 2019.
82. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M, *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care 2014;37:2622-31
83. Petersen, Max C, Gerald I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev. 2018;98:2133-223.
84. Pour OR, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a therapeutic target. Clin Chem 2011;57:215-20
85. Rajput R, Rajput M, Mishra S, Ahlawat P, Prevalence of Metabolic Syndrome in Prediabetes. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2019; XX(XX):1-5
86. Rasmussen S, Glimmer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. Diabetologia. 2008.p:249-257
87. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. Diabetologia. 2015;58:443-55.

88. Rugmini PS, Sinha RN. Effect of yoga therapy in Diabetes Mellitus. New Delhi: Seminar on yoga. Man and Science;1976.175-89
89. Salazar M, Horacio A, Walter G, Marcelo A, Carlos E, Betty C, *et al.* Insulin resistance: the linchpin between prediabetes and cardiovascular disease. USA: Diabetes & Vascular Disease Reseach. 2016;13(2):157-60.
90. Santilli, Francesca, Simeone P, Liani Rossela. The Role of Platelets in Diabetes Mellitus. Department of Medicine and Aging and Haemostasis and Thrombosis Unit. Elsevier. 2019 : 469-503
91. Santilli F, Zaccardi F, Liani R, Petrucci G, Simeone P, Pitocco D. In vivo thromboxane-dependent platelet activation is persistently enhanced in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(2):e3232. doi: 10.1002/dmrr.3232
92. Schafer A, Alp NJ, Cai S, Lygate CA, Neubauer S, Eigenthaler M, *et al.* Reduced vascular NO bioavailability in diabetes increases trombositi activation in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1720 - 6.
93. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;15;159(8):543-51.
94. Setyopranoto I, Bayuangga HF, Panggabean AS, Alifaningdyah S, Lazuardi L, Dewi FST, *et al.* Prevalence of stroke and associated risk factors in Sleman district of Yogyakarta Special Region, Indonesia. Hindawi Stroke Research and Treatment. 2019; 2642458.
95. Shreelaxmi V, Adhikari P, Shetty S. Effect of community-based yoga intervention on oxidative stress and glycemic parameters in prediabetes: a randomized controlled trial. 2013;21(6):571-6.
96. Soares, Leticia A, Sousa MO, Fernandes P, Carvalho M, Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes melitus, Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(6):482-488
97. Su Y, Liu XM, Sun YM, Jin HB, Fu R, Wang YY, *et al.* The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes

- and prediabetes *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):877-82. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01776.x.
98. Taba'k A, Herder C, Rathmann W, Brunner E, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279–90
  99. The Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003;26:977–80
  100. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161 [PMID: 14693982]
  101. Vatcheva K P, Fisher-Hoch SP, Reininger BM, McCormick JB. Sex and Age Differences in Prevalence and Risk Factors for Prediabetes in Mexican-Americans. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159(107950): 1-31
  102. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1879-83.
  103. Vegt F, Dekker J, Jager A, Hienkens E, Kostense P, Stehouwer C, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population. *JAMA.* 2001. 285 (16): 2109-13.
  104. Wang Z, Shen XH, Feng WM, Ye G, Qiu W, Li B. Analysis of Inflammatory Mediators in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Diabetes Research.* 2016;1-10
  105. Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J, Lukens JN. *Clinical hematology.* 11ed. Vol.1. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 573-581
  106. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Bao B, Cheng KK, Thomas GN. Plasminogen Activator Inhibitor-1 and HbA1c defined prediabetes: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clinical Endocrinology.* 2011;74: 528–531.

107. Ye, Jianping, Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013;7(1): 14–24.
108. Yip W, Ivana R, Lindsay P, Sally D. Prevalence of Prediabetes Across Ethnicities: a Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) for Classification of Dysglycaemia. *Nutrients.* 2017;9(11):1273–8
109. Zhao Y, Jie Z, Juanwen Z, Jianping W, Diabetes Mellitus Is Associated with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Fibrinogen Values, *plos one journal*, 2011 ; 6 (1) : 1-4
110. Faghihimani E, Darakhshandeh A, Feizi1 A, Amini M. Evaluation of Peripheral Arterial Disease in Prediabetes *International Journal of Preventive Medicine.* 2014; 5 (9): 1099-105.
111. Sosibo AM, Khathi A. Pre-diabetes and COVID-19, could we be missing the silent killer? *Experimental Biology and Medicine* 2021; 246: 369–370. DOI: 10.1177/1535370220973451

