

Buku Referensi

Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate

Diabetes Melitus & Hipoglikemia

Umesh Masharani, MB, BS, MRCP (UK)



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

DIABETES MELITUS

ESSENSIAL

Diabetes Tipe 1

- Poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan terkait dengan glukosa plasma acak 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau lebih.
- Glukosa plasma 126 mg/dL (7.0 mmol/L) atau lebih setelah puasa semalaman, hasil pemeriksaan lebih dari satu kali.
- Ketonemia, ketonuria, atau keduanya.
- Autoantibodi terhadap pancreatic islet sering ditemukan.

Diabetes tipe 2

- Banyak pasien berusia di atas 40 tahun dan mengalami obesitas.
- Poliuria dan polidipsia. Ketonuria dan penurunan berat badan jarang terjadi pada saat diagnosis. Vaginitis kandida mungkin merupakan manifestasi awal.
- Glukosa plasma 126 mg/dL atau lebih setelah puasa semalaman lebih dari satu kali. Dua jam setelah 75 g glukosa oral, nilai diagnostik adalah 200 mg/dL (11,1 mmol) atau lebih.
- Nilai HbA1c 6.5% atau lebih.
- Hipertensi, dislipidemia, dan aterosklerosis sering dikaitkan dengan penyakit ini.

Pertimbangan Epidemiologi

Diperkirakan 34,2 juta orang (10,5%) di Amerika Serikat menderita diabetes melitus, di mana sekitar 5–10% di antaranya menderita diabetes tipe 1 dan sebagian besar sisanya menderita diabetes tipe 2. Kelompok ketiga yang dianggap sebagai "tipe spesifik lainnya" oleh *American Diabetes Association* (ADA) (Tabel 27-1) jumlahnya mencapai ribuan.

Tabel 27–1. Jenis diabetes melitus tertentu lainnya.

Defek genetik fungsi sel B pankreas
MODY 1 (HNF-4alpha); langka
MODY 2 (glukokinase); lebih jarang
MODY 3 (HNF-1alpha); menyumbang dua pertiga dari semua MODY
MODY 4 (PDX1); sangat langka
MODY 5 (HNF-1beta); sangat langka
MODY 6 (neuroD1); sangat langka
DNA mitokondria
Defek genetik dalam kerja insulin
Resistensi insulin tipe A.
Leprechaunisme
Sindrom Rabson-Mendenhall
Diabetes lipoatrofik
Penyakit pankreas eksokrin
Endokrinopati
Diabetes yang diinduksi obat atau bahan kimia

Sindrom genetik lainnya (Down, Klinefelter, Turner, lain-lain) terkadang berhubungan dengan diabetes

MODY, maturity-onset diabetes of the young; PDX1, pancreatic duodenal homeobox 1.

Klasifikasi dan Patogenesis

Diabetes melitus adalah sindrom dengan gangguan pada metabolisme glukosa dan hiperglikemia yang disebabkan karena defisiensi sekresi insulin atau kombinasi resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak memadai untuk mengkompensasi resistensi.

A. Diabetes Melitus Tipe 1

Bentuk diabetes ini disebabkan oleh kerusakan sel B pulau pankreas terutama oleh proses autoimun pada lebih dari 95% kasus (tipe 1A) dan idiopatik pada kurang dari 5% (tipe 1B). Laju kerusakan sel B pankreas cukup bervariasi, cepat pada beberapa individu dan lambat pada individu lain. Ini terjadi pada semua usia tetapi paling sering muncul pada anak-anak dan dewasa muda dengan insiden puncak pada usia 10-14 tahun. Diabetes tipe 1 biasanya dikaitkan dengan ketosis dalam keadaan tidak diobati. Oleh karena itu, insulin eksogen diperlukan untuk

membalikkan keadaan katabolik, mencegah ketosis, mengurangi hiperglukagonemia, dan menurunkan glukosa darah.

1. Diabetes melitus tipe 1 yang dimediasi imun (tipe 1A)

—Kira-kira sepertiga dari kerentanan penyakit ini disebabkan oleh gen dan dua pertiga oleh faktor lingkungan. Gen yang terkait dengan lokus HLA berkontribusi sekitar 40% dari risiko genetik. Sekitar 95% pasien dengan diabetes tipe 1 memiliki HLADR3 atau HLA-DR4, dibandingkan dengan 45-50% kontrol kulit putih. Gen HLA-DQ bahkan merupakan penanda yang lebih spesifik untuk kerentanan tipe 1, karena varietas tertentu (HLA-DQB1 * 0302) ditemukan pada pasien DR4 dengan tipe 1, sedangkan gen "protektif" (HLA-DQB1 * 0602) sering ditemukan pada kontrol DR4. Gen penting lainnya yang berkontribusi terhadap sekitar 10% risiko genetik ditemukan di wilayah polimorfik 5' dari gen insulin. Mutasi pada gen yang terkait dengan toleransi sel T juga dapat menyebabkan diabetes autoimun. Produk gen pengatur autoimun (*autoimmune regulatory gene* [AIRE]) mengatur ekspresi beberapa protein dalam timus

yang menyebabkan penghapusan sel T yang reaktif sendiri. Diabetes melitus tipe 1 serta gangguan autoimun lainnya (sindrom poliglandular autoimun 1) berkembang pada 20% individu dengan mutasi homozigot pada AIRE. Sebagian besar penderita diabetes melitus tipe 1 memiliki antibodi yang bersirkulasi terhadap sel pulau (ICA), asam glutamat dekarboksilase 65 (GAD65), insulin (IAA), tirosin fosfatase IA2 (ICA-512), dan transporter seng 8 (ZnT8) pada saat diagnosis dibuat (Tabel 27-2). Antibodi ini memfasilitasi skrining untuk penyebab autoimun diabetes, terutama skrining saudara kandung dari anak-anak yang terkena, serta orang dewasa dengan fitur atipikal diabetes melitus tipe 2. Selain itu, tingkat rendah antibodi anti-insulin ditemukan di hampir semua pasien setelah mereka diobati dengan insulin.

Tabel 27–2. Sensitivitas diagnostik dan spesifisitas penanda autoimun pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1 yang baru didiagnosis.

	Sensitivitas	Spesifisitas
<i>Islet cell antibody (ICA)</i>	44-100%	96%

<i>Glutamic acid decarboxylase (GAD65)</i>	70-90%	99%
<i>Insulin (IAA)</i>	40-70%	99%
<i>Tyrosine phosphatase (IA-2)</i>	50-70%	99%
<i>Zinc transporter 8 (ZnT8)</i>	50-70%	99%

Anggota keluarga penderita diabetes berada pada peningkatan risiko seumur hidup untuk mengembangkan diabetes melitus tipe 1. Seorang anak yang ibunya menderita diabetes tipe 1 memiliki risiko 3% terkena penyakit dan 6% risiko jika ayah anak mengidapnya. Risiko pada saudara kandung terkait dengan jumlah haplotipe HLA yang dimiliki saudara kandung dengan probandus diabetes. Jika satu haplotipe dibagi, risikonya 6% dan jika dua haplotipe dibagi, risikonya meningkat menjadi 12-25%. Risiko tertinggi terjadi pada kembar monozigot, dengan tingkat kesesuaian 25–50%.

Beberapa pasien dengan ekspresi diabetes melitus tipe 1 yang lebih ringan pada awalnya mempertahankan fungsi sel B yang cukup untuk menghindari ketosis, tetapi karena massa sel B mereka berkurang di kemudian hari, ketergantungan pada terapi insulin berkembang. Survei

antibodi sel pulau di antara orang Eropa utara menunjukkan bahwa hingga 15% dari pasien diabetes "tipe 2" sebenarnya mungkin memiliki bentuk diabetes tipe 1 yang ringan ini (diabetes autoimun laten saat dewasa; LADA). Bukti faktor lingkungan yang berperan dalam perkembangan diabetes tipe 1 termasuk dari pengamatan bahwa penyakit ini lebih sering terjadi di negara-negara Skandinavia dan semakin jarang terjadi di negara-negara yang lebih dekat dan lebih dekat ke ekuator. Selain itu, risiko diabetes tipe 1 meningkat ketika individu yang biasanya memiliki risiko rendah pindah ke belahan bumi utara. Misalnya, anak-anak Pakistan yang lahir dan dibesarkan di Bradford, Inggris, memiliki risiko lebih tinggi terkena diabetes tipe 1 dibandingkan dengan anak-anak yang tinggal di Pakistan sepanjang hidup mereka.

Faktor lingkungan mana yang bertanggung jawab atas peningkatan risiko tidak diketahui pasti. Menyusui dalam 6 bulan pertama kehidupan tampaknya memiliki efek proteksi. Ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa peningkatan kesehatan masyarakat dan penurunan infeksi (terutama parasit) menyebabkan disregulasi sistem

kekebalan dan perkembangan gangguan autoimun seperti asma dan diabetes tipe 1.

Imunoterapi inhibitor untuk keganasan lanjut, seperti nivolumab, pembrolizumab, dan ipilimumab, dapat memicu gangguan autoimun, termasuk diabetes tipe 1. Timbulnya diabetes bisa cepat dan pasien sering mengalami ketoasidosis diabetik saat datang. Autoantibodi terhadap antigen pulau hanya terdapat pada sekitar 50% pasien. Pasien yang menerima obat ini harus dipantau dengan cermat untuk perkembangan diabetes.

2. Diabetes melitus tipe 1 idiopatik (tipe 1B) — Diperkirakan 5% dari subjek tidak memiliki bukti autoimunitas sel B pankreas untuk menjelaskan insulinopenia dan ketoasidosis mereka. Subkelompok ini telah diklasifikasikan sebagai "diabetes tipe 1 idiopatik" dan ditetapkan sebagai "tipe 1B". Meskipun hanya sebagian kecil pasien dengan diabetes tipe 1 yang termasuk dalam kelompok ini, sebagian besar dari individu ini berasal dari Asia atau Afrika. Sekitar 4% orang Afrika Barat yang mengidap diabetes rawan ketosis adalah homozigot karena mutasi pada PAX-4

(Arg133Trp) —faktor transkripsi yang penting untuk perkembangan pulau pankreas.

B. Diabetes Melitus Tipe 2

Kondisi ini mewakili sekelompok kondisi heterogen yang dulu terjadi terutama pada orang dewasa, tetapi sekarang lebih sering ditemui pada anak-anak dan remaja. Insulin endogen yang bersirkulasi cukup untuk mencegah ketoasidosis tetapi tidak memadai untuk mencegah hiperglikemia dalam menghadapi peningkatan kebutuhan karena ketidaksensitifan jaringan (resistensi insulin).

Faktor genetik dan lingkungan bergabung untuk menyebabkan resistensi insulin dan hilangnya sel beta. Sebagian besar data epidemiologi menunjukkan pengaruh genetik yang kuat, karena pada kembar monozigot berusia di atas 40 tahun, konkordansi berkembang di lebih dari 70% kasus dalam satu tahun ketika diabetes tipe 2 berkembang pada satu kembar. Sejauh ini, lebih dari 30 lokus genetik telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2. Sejumlah besar lokus yang diidentifikasi tampaknya mengkode protein yang memiliki peran dalam fungsi atau perkembangan sel beta. Salah satu lokus

genetik dengan efek risiko terbesar adalah TCF7L2. Kode gen ini untuk faktor transkripsi yang terlibat dalam jalur pensinyalan WNT yang diperlukan untuk perkembangan pankreas normal.

Pada awal proses penyakit, hiperplasia sel B pankreas terjadi dan mungkin menyebabkan hiperinsulinisme puasa dan respons insulin dan proinsulin yang berlebihan terhadap glukosa dan rangsangan lainnya. Seiring waktu, deposisi amiloid kronis di pulau-pulau kecil dapat bergabung dengan defek genetik yang diturunkan secara progresif untuk merusak fungsi sel B.

Obesitas merupakan faktor lingkungan terpenting yang menyebabkan resistensi insulin. Derajat dan prevalensi obesitas bervariasi di antara kelompok ras yang berbeda dengan diabetes tipe 2. Sementara obesitas terlihat jelas pada tidak lebih dari 30% pasien Cina dan Jepang dengan tipe 2, itu ditemukan pada 60-70% orang Amerika Utara, European, atau Afrika dengan tipe 2 dan mendekati 100% pasien dengan tipe 2 di antara orang Indian Pima atau Penduduk Kepulauan Pasifik dari Nauru atau Samoa.

Obesitas visceral, akibat penumpukan lemak di daerah omental dan mesenterika, berkorelasi dengan resistensi insulin; lemak abdomen subkutan tampaknya kurang berhubungan dengan insensitivitas insulin. Ada banyak pasien diabetes tipe 2 yang, meskipun tidak terlalu gemuk, mengalami peningkatan lemak visceral; mereka diistilahkan dengan "obesitas metabolik". Olahraga dapat mempengaruhi pengendapan lemak visceral seperti yang disarankan oleh CT scan pegulat Jepang, yang obesitas ekstrimnya didominasi oleh subkutan. Program latihan harian mereka yang berat mencegah penumpukan lemak visceral, dan mereka memiliki lipid serum dan euglikemia normal meskipun asupan harian 5000-7000 kkal dan perkembangan obesitas subkutan masif.

C. Jenis Khusus Lain dari Diabetes Melitus

1. Diabetes onset usia muda (MODY) —subkelompok gangguan monogenik ini ditandai oleh noninsulin yang membutuhkan diabetes dengan pewarisan autosomal dominan dan usia onset 25 tahun atau lebih muda. Pasien tidak obesitas, dan hiperglikemia mereka disebabkan oleh gangguan sekresi insulin yang diinduksi glukosa. Enam

jenis MODY telah dijelaskan (Tabel 27-1). Kecuali untuk MODY 2, di mana gen glukokinase rusak, semua jenis lainnya melibatkan mutasi faktor transkripsi inti yang mengatur ekspresi gen pulau. Pasien yang berusia kurang dari 30 tahun dengan produksi insulin endogen (rasio C-peptida / kreatinin urin 0,2 nmol / mmol atau lebih tinggi) dan autoantibodi negatif merupakan kandidat untuk skrining genetik untuk MODY. Enzim glukokinase adalah langkah pembatas laju dalam glikolisis dan menentukan laju produksi adenosin trifosfat (ATP) dari glukosa dan respons sekresi insulin dalam sel beta. MODY 2, karena mutasi glukokinase, biasanya cukup ringan, hanya berhubungan dengan hiperglikemia puasa ringan dan sedikit jika ada komplikasi diabetes mikrovaskuler. MODY 3, karena mutasi pada faktor inti hati 1 alfa adalah bentuk yang paling umum, terhitung dua pertiga dari semua kasus MODY. Awalnya, pasien dengan MODY 3 responsif terhadap terapi sulfonilurea tetapi perjalanan klinisnya adalah kegagalan sel beta progresif dan akhirnya membutuhkan terapi insulin. Mutasi pada kedua alel glukokinase muncul dengan diabetes neonatal yang lebih parah. Mutasi pada satu alel

homeobox 1 duodenum pankreas (PDX1) menyebabkan diabetes biasanya pada usia yang lebih tua (~35 tahun) dibandingkan bentuk MODY lainnya; mutasi pada kedua alel PDX1 menyebabkan agensis pankreas.

2. Diabetes melitus terkait dengan mutasi DNA

mitokondria — Karena sperma tidak mengandung mitokondria, hanya ibu yang mentransmisikan gen mitokondria kepada keturunannya. Diabetes akibat mutasi DNA mitokondria terjadi pada kurang dari 2% pasien diabetes. Penyebab tersering adalah mutasi A3243G pada gen yang mengkode tRNA (Leu, UUR). Diabetes biasanya berkembang pada pasien ini di usia akhir 30-an, dan secara khas, mereka juga mengalami gangguan pendengaran (diabetes dan tuli yang diwariskan secara maternal (*maternally inherited diabetes and deafness* [MIDD])).

3. Sindrom Wolfram

— Sindrom Wolfram adalah gangguan neurodegeneratif autosomal resesif yang pertama kali terlihat pada masa kanak-kanak. Ini terdiri dari diabetes insipidus, diabetes melitus, atrofi optik, dan

tuli, maka singkatan DIDMOAD. Hal ini disebabkan mutasi pada gen bernama WFS1, yang mengkode protein transmembran 100,3 KDa yang terlokalisasi di retikulum endoplasma. Diabetes insipidus kranial dan tuli sensorineural berkembang selama dekade kedua pada 60-75% pasien. Ureterohidronefrosis, neurogenic bladder, ataksia serebelar, neuropati perifer, dan penyakit kejiwaan berkembang kemudian pada banyak pasien.

4. Sindrom autosomal resesif — mutasi homozigot pada sejumlah faktor transkripsi pankreas, NEUROG3, PTF1A, RFX6, dan GLI-similar 3 (GLIS3), menyebabkan diabetes pada bayi atau anak. Mutasi PTF1A homozigot mengakibatkan pankreas dan atrofi serebelar tidak ada; Mutasi NEUROG3 menyebabkan malabsorpsi dan diabetes yang parah sebelum pubertas. Mutasi homozigot pada RFX6 menyebabkan sindrom Mitchell-Riley yang ditandai dengan tidak adanya semua jenis sel pulau kecuali sel polipeptida pankreas, hipoplasia pankreas dan kandung empedu, dan atresia usus. Gen GLIS3 berperan dalam transkripsi gen insulin, dan mutasi homozigot menyebabkan diabetes neonatal dan hipotiroidisme

kongenital. Gen EIF2AK3 mengkodekan *PKR-like ER kinase* (PERK), yang mengontrol salah satu jalur respon protein yang tidak terlipat. Tidak adanya PERK menyebabkan respons yang tidak memadai terhadap stres ER dan apoptosis sel beta yang dipercepat. Pasien dengan mutasi pada gen ini memiliki diabetes neonatal, displasia epifisis, keterlambatan perkembangan, dan disfungsi hati dan ginjal (sindrom Wolcott-Rallison).

5. Diabetes melitus sekunder akibat penyebab lain —

Tumor endokrin yang mengeluarkan hormon pertumbuhan, glukokortikoid, katekolamin, glukagon, atau somatostatin dapat menyebabkan intoleransi glukosa (Tabel 27–3). Dalam empat situasi pertama ini, respons perifer terhadap insulin terganggu. Dengan kelebihan glukokortikoid, katekolamin, atau glukagon, peningkatan output glukosa hati merupakan faktor penyebab; dalam kasus katekolamin, penurunan pelepasan insulin merupakan faktor tambahan dalam menghasilkan intoleransi karbohidrat, dan dengan somatostatin, penghambatan sekresi insulin merupakan faktor utama. Diabetes terutama terjadi pada individu dengan defek

yang mendasari sekresi insulin, dan hiperglikemia biasanya hilang ketika kelebihan hormon diatasi.

Tabel 27–3. Penyebab sekunder hiperglikemia.

Hiperglikemia akibat ketidakpekaan jaringan terhadap insulin
Pengobatan (kortikosteroid, obat simpatomimetik, niasin, alpelisib)
Tumor hormonal (akromegali, sindrom Cushing, glukagonoma, feokromositoma)
Penyakit hati (sirosis, hemokromatosis)
Gangguan otot (distrofi miotonik)
Gangguan jaringan adiposa (lipodistrofi, obesitas batang)
Hiperglikemia karena sekresi insulin berkurang
Pengobatan (diuretik tiazid, fenitoin, pentamidin, inhibitor kalsineurin)
Tumor hormonal (somatostatinoma, feokromositoma)
Gangguan pankreas (pankreatitis, hemosiderosis, hemokromatosis)

Titer yang tinggi pada antibodi reseptor anti-insulin dapat menghambat pengikatan insulin sehingga menyebabkan sindrom klinis yang ditandai dengan resistensi insulin yang parah, intoleransi glukosa atau diabetes melitus, dan acanthosis nigricans. Pasien-pasien

ini biasanya memiliki kelainan autoimun lainnya. Ada laporan remisi spontan atau remisi dengan terapi sitotoksik.

Banyak obat yang berhubungan dengan intoleransi karbohidrat atau diabetes (Tabel 27–3). Obat tersebut bekerja dengan mengurangi sekresi insulin atau dengan meningkatkan resistensi insulin atau keduanya. Siklosporin dan takrolimus dapat mengganggu sekresi insulin; sirolimus pada dasarnya meningkatkan resistensi insulin. Agen ini berkontribusi pada perkembangan diabetes onset baru setelah transplantasi. Kortikosteroid meningkatkan resistensi insulin tetapi mungkin juga berpengaruh pada fungsi sel beta; dalam studi kasus kontrol dan studi kohort populasi besar, kortikosteroid oral dapat melipatgandakan risiko terjadinya diabetes. Diuretik tiazid dan penyekat beta sedikit meningkatkan risiko diabetes. Mengobati hipokalemia akibat tiazid dapat membalikkan hiperglikemia. Antipsikotik atipikal, terutama olanzapine dan clozapine, berhubungan dengan peningkatan risiko intoleransi glukosa. Obat ini menyebabkan penambahan berat badan dan resistensi insulin tetapi juga dapat merusak fungsi sel beta;

peningkatan tingkat ketoasidosis diabetik (DKA) telah dilaporkan. Alpelisib adalah penghambat phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) dan disetujui untuk digunakan dalam kombinasi dengan fulvestrant untuk kanker payudara yang bermutasi hormon reseptor-positif, HER2-negatif, PIK3CA. PI3K adalah komponen jalur pensinyalan insulin, dan hiperglikemia adalah efek samping yang umum dari pengobatan alpelisib.

Pankreatitis kronis atau pankreatektomi subtotal mengurangi jumlah sel B yang berfungsi dan dapat mengakibatkan gangguan metabolik yang sangat mirip dengan diabetes tipe 1 genetik kecuali bahwa penurunan sel A pankreas secara bersamaan dapat mengurangi sekresi glukagon sehingga dosis penggantian insulin yang relatif lebih rendah adalah dibutuhkan.

Sindrom Resistensi Insulin (Sindrom Metabolik)

Dua puluh lima persen dari populasi nonobese umum, non-diabetes memiliki resistansi insulin yang serupa dengan yang terlihat pada diabetes tipe 2. Pasien-pasien nondiabetes yang resisten terhadap insulin ini berada pada risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengembangkan

diabetes tipe 2 dibandingkan individu yang sensitif terhadap insulin. Pasien-pasien ini juga cenderung memiliki faktor risiko lain untuk penyakit aterosklerotik: peningkatan trigliserida plasma dan lipoprotein densitas rendah (LDL) yang kecil, padat, dan rendah; menurunkan lipoprotein densitas tinggi (HDL); tekanan darah tinggi; hiperurisemia; obesitas abdomen; keadaan prothrombotik dengan peningkatan kadar inhibitor aktivator plasminogen tipe 1 (PAI-1); dan keadaan proinflamasi dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF-alpha.

Telah didalilkan bahwa hiperinsulinemia dan resistensi insulin memainkan peran langsung dalam kelainan metabolik ini, tetapi bukti pendukung tidak meyakinkan. Esensi utama dari pengelompokan gangguan ini sebagai sindrom adalah untuk mengingatkan dokter bahwa tujuan terapeutik tidak hanya untuk memperbaiki hiperglikemia tetapi juga untuk mengelola tekanan darah tinggi dan dislipidemia yang mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas serebrovaskular dan jantung pada pasien.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

1. Diabetes tipe 1 — Kumpulan gejala khas berupa hiperosmolalitas dan hiperketonemia dari akumulasi glukosa dan asam lemak yang bersirkulasi biasanya muncul pada pasien dengan diabetes tipe 1. Ketika defisiensi insulin absolut terjadi secara akut, gejala berikut berkembang secara tiba-tiba: peningkatan buang air kecil dan rasa haus, penglihatan kabur, penurunan berat badan, parestesia, dan perubahan tingkat kesadaran. Ketoasidosis memperburuk keadaan dehidrasi dan hiperosmolalitas dengan menyebabkan terjadinya anoreksia dan mual dan muntah, mengganggu penggantian cairan oral.

A. MENINGKATNYA URINASI DAN RASA HAUS —

Gejala-gejala ini merupakan konsekuensi dari diuresis osmotik sekunder akibat hiperglikemia yang menetap. Diuresis menyebabkan hilangnya glukosa serta air dan elektrolit bebas dalam urin.

B. VISUS YANG BURUK — lensa yang terkena cairan hyperosmolar akan menghasilkan penglihatan kabur.

C. KEHILANGAN BERAT BADAN — Meskipun nafsu makan normal atau meningkat, penurunan berat badan adalah ciri umum tipe 1 bila keadaan ini muncul secara subakut. Penurunan berat badan awalnya karena penipisan simpanan air, glikogen, dan trigliserida; setelah itu, massa otot berkurang terjadi karena asam amino dialihkan untuk membentuk badan glukosa dan keton. Kehilangan lemak subkutan dan pengecilan otot adalah ciri-ciri defisiensi insulin yang muncul lebih lambat. Volume plasma yang menurun menghasilkan gejala hipotensi postural, yang merupakan tanda prognostik yang serius. Kehilangan kalium tubuh total dan katabolisme umum protein otot menyebabkan kelemahan tubuh.

B. **PARESTESIA** — Paresthesia bias ditemukan saat didiagnosis, terutama jika onsetnya subakut. Gejala ini mencerminkan disfungsi sementara dari saraf sensorik perifer, yang hilang saat penggantian insulin mengembalikan tingkat glikemik mendekati normal, menunjukkan neurotoksisitas dari hiperglikemia berkelanjutan.

E. TINGKAT KESADARAN YANG DITUNJUKKAN OLEH PASIEN

— Tingkat kesadaran pasien dapat bervariasi bergantung pada derajat hiperosmolalitas. Ketika defisiensi insulin berkembang relatif lambat dan asupan air yang cukup dipertahankan, pasien tetap relatif waspada dan temuan fisik mungkin minimal. Ketika muntah terjadi sebagai respons terhadap perburukan ketoasidosis, akibatnya akan terjadi dehidrasi dan mekanisme kompensasi menjadi tidak memadai untuk menjaga osmolalitas serum di bawah 320–330 mOsm / L. Dalam keadaan ini, bisa terjadi pingsan atau bahkan koma. Bau napas buah dari aseton lebih lanjut menunjukkan diagnosis KAD.

2. Diabetes tipe 2 — Meskipun peningkatan buang air kecil dan rasa haus mungkin menunjukkan gejala pada beberapa pasien diabetes tipe 2, banyak pasien lain mengalami onset hiperglikemia berbahaya yang awalnya asimtomatik. Hal ini terutama terjadi pada pasien obesitas, yang diabetesnya dapat dideteksi hanya setelah glikosuria atau hiperglikemia dicatat selama pemeriksaan

laboratorium rutin. Kadang-kadang, ketika keadaan ini tersembunyi selama beberapa waktu, pasien dengan diabetes tipe 2 mungkin memiliki bukti komplikasi neuropatik atau kardiovaskular pada saat datang. Koma hiperglikemik hiperosmolar juga dapat terjadi jika osmolalitas serum melebihi 320–330 mOsm / L; dalam kasus ini, pasien mengalami dehidrasi berat, hipotensi, lesu, atau koma tetapi tanpa ditemukan pernapasan Kussmaul.

A. MANIFESTASI KULIT — Infeksi kulit kronis sering terjadi. Pruritus umum dan gejala vaginitis sering menjadi keluhan awal pada pasien wanita. Diabetes harus dicurigai pada wanita dengan vulvovaginitis kandida kronis. Balanopostitis (radang kulup dan kelenjar pada pria yang tidak disunat) dapat terjadi. Temuan kulit lainnya termasuk acanthosis nigricans, yang dikaitkan dengan resistensi insulin yang signifikan. Kulit di ketiak, selangkangan, dan leher belakang mengalami hiperpigmentasi dan hiperkeratotik (Gambar 27–1) Xantoma erupsi pada permukaan fleksor tungkai dan di pantat serta lipemia retinalis akibat hiperkilomikronemia

dapat terjadi pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol yang juga memiliki bentuk familial dari hipertrigliseridemia.



Gambar 27–1. Acanthosis nigricans pada tengkuk, dengan penampilan khas gelap dan seperti beludru. (Digunakan, dengan izin, dari Umesh Masharani, MB, BS, MRCP [UK].)

B. HABITUS TUBUH — Pasien yang kelebihan berat badan atau obesitas sering kali menderita diabetes tipe 2. Bahkan mereka yang tidak terlalu gemuk sering memiliki karakteristik lokalisasi timbunan lemak di area segmen

atas tubuh (terutama abdomen, dada, leher, dan wajah) dan lemak yang relatif lebih sedikit di bagian pelengkap, yang mungkin cukup berotot. Distribusi lemak sentripetal ini ditandai dengan lingkaran pinggang yang tinggi; lingkaran pinggang yang lebih besar dari 40 inci (102 cm) pada pria dan 35 inci (88 cm) pada wanita dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes. Hipertensi ringan sering dijumpai pada pasien diabetes yang mengalami obesitas.

C. KOMPLIKASI OBSTETRIS — Diabetes tipe 2 harus dipertimbangkan pada wanita yang pernah melahirkan bayi dengan berat lebih dari 9 lb (4,1 kg) atau pernah mengalami polihidramnion, preeklamsia, atau keguguran yang tidak diketahui penyebabnya.

B. Temuan Laboratorium

1. Glukosa urin — Metode yang mudah untuk mendeteksi glukosuria adalah dengan menggunakan potongan kertas yang diresapi glukosa oksidase dan sistem kromogen (Clinistix, Diastix), yang sensitif terhadap sedikitnya 100 mg / dL (5,5 mmol) glukosa dalam urin. Ambang batas ginjal normal untuk glukosa serta laju pengosongan kandung kemih sangat penting untuk interpretasi.

Glikosuria nondiabetes (glikosuria ginjal) adalah kondisi asimtomatik jinak di mana glukosa muncul dalam urin meskipun jumlah glukosa normal dalam darah, baik secara basal atau selama tes toleransi glukosa. Penyebabnya dapat bervariasi dari mutasi pada gen SGLT2 yang mengkode transporter natrium-glukosa 2 (glikosuria ginjal familial) hingga mutasi yang terkait dengan disfungsi tubulus ginjal proksimal (sindrom Fanconi, penyakit ginjal kronis), atau mungkin hanya akibat dari penyakit ginjal. peningkatan beban glukosa yang disajikan ke tubulus oleh peningkatan laju filtrasi glomerulus (GFR) selama kehamilan. Sebanyak 50% wanita hamil biasanya memiliki gula yang ditemukan pada pemeriksaan urin, terutama selama bulan ketiga dan keempat. Gula ini secara praktis selalu merupakan glukosa kecuali selama minggu-minggu akhir kehamilan, yang mana kemungkinan bisa merupakan laktosa.

2. Keton urin dan darah — Deteksi kualitatif badan keton dapat dilakukan dengan tes nitroprusside (Acetest atau Ketostix). Meskipun tes ini tidak mendeteksi asam beta-hidroksibutirat, yang tidak memiliki gugus keton, estimasi semikuantitatif dari ketonuria yang diperoleh biasanya

memadai untuk tujuan klinis. Banyak laboratorium mengukur asam beta-hidroksibutirat, dan tersedia alat pengukur (Precision Xtra; Nova Max Plus) untuk penggunaan pasien yang mengukur kadar asam beta-hidroksibutirat dalam sampel glukosa kapiler. Tingkat beta-hidroksibutirat yang lebih besar dari 0,6 mmol / L membutuhkan evaluasi. Pasien dengan kadar lebih dari 3,0 mmol / L, setara dengan keton urin yang sangat besar, memerlukan rawat inap.

3. Glukosa plasma atau serum — Konsentrasi glukosa dalam plasma atau serum 10–15% lebih tinggi daripada di seluruh darah karena tidak ada komponen structural pada sel darah. Kadar glukosa plasma 126 mg / dL (7 mmol / L) atau lebih tinggi pada lebih dari satu kali setelah setidaknya 8 jam puasa merupakan diagnostik diabetes melitus (Tabel 27–4). Kadar glukosa plasma puasa 100–125 mg / dL (5,6–6,9 mmol / L) dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes (gangguan toleransi glukosa puasa).

Tabel 27–4. Kriteria diagnosis diabetes.

	Toleransi Glukosa Normal	Toleransi Glukosa Terganggu	Diabetes Melitus
Glukosa puasa plasma mg/dL (mmol/L)	< 100 (5,6)	≥ 100-125 (5,6-6,9)	≥ 126 (7,0)
Dua jam setelah loading glukosa mg/dL (mmol/L)	< 140 (7,8)	≥ 140-199 (7,8-11,0)	≥ 200 (11,1)
HbA1c	< 5,7	≥ 5,7-6,4	≥ 6,5

¹Lihat teks untuk protokol tes toleransi glukosa oral

²Glukosa plasma puasa ≥126 mg/dL (7,0 mmol) atau HbA1c ≥6,5% merupakan kriteria diagnostik diabetes jika dikonfirmasi dengan pemeriksaan ulang. Kadar glukosa puasa ≥126 mg/dl (7.0 mmol) dan HbA1c ≥6,5% pada *sampel yang sama* juga merupakan kriteria diagnostik diabetes.

4. Tes toleransi glukosa oral - Apabila kadar glukosa plasma puasa kurang dari 126 mg / dL (7 mmol / L) jika diabetes dicurigai, maka tes toleransi glukosa oral standar dapat dilakukan (Tabel 27–4). Untuk mengoptimalkan sekresi dan efektivitas insulin, terutama bila pasien menjalani diet rendah karbohidrat, minimal 150-200 g karbohidrat per hari harus disertakan dalam diet selama 3 hari sebelum tes. Pasien tidak boleh makan apa pun setelah tengah malam sebelum hari tes. Pada pagi hari pemeriksaan, pasien diberikan 75 g glukosa dalam 300 mL air. Beban glukosa dikonsumsi dalam 5 menit. Tes

harus dilakukan di pagi hari karena ada beberapa variasi diurnal dalam toleransi glukosa oral, dan pasien tidak boleh merokok atau aktif selama tes.

Sampel darah untuk glukosa plasma diperoleh pada 0 dan 120 menit setelah konsumsi glukosa. Tes toleransi glukosa oral normal jika nilai glukosa plasma vena puasa kurang dari 100 mg / dL (5,6 mmol / L) dan nilai 2 jam turun di bawah 140 mg / dL (7,8 mmol / L). Nilai puasa 126 mg / dL (7 mmol / L) atau lebih tinggi atau nilai 2 jam lebih dari 200 mg / dL (11,1 mmol / L) merupakan diagnostik diabetes melitus. Pasien dengan nilai 2 jam 140–199 mg / dL (7,8–11,1 mmol / L) mengalami gangguan toleransi glukosa. Hasil positif palsu dapat terjadi pada pasien yang kekurangan gizi, terbaring di tempat tidur, atau menderita infeksi atau stres emosional yang parah.

5. Pengukuran hemoglobin terglikasi (hemoglobin A1) —

Hemoglobin menjadi terglikasi oleh reaksi ketoamine antara glukosa dan gula lain dan gugus amino bebas pada rantai alfa dan beta. Hanya glikasi Nterminal valin pada rantai beta yang memberikan muatan negatif yang cukup ke molekul hemoglobin untuk memungkinkan pemisahan

dengan teknik bergantung muatan. Hemoglobin yang dipisahkan muatan ini secara kolektif disebut sebagai hemoglobin A1 (HbA1). Bentuk utama HbA1 adalah hemoglobin A1c (HbA1c) dimana glukosa adalah karbohidrat. HbA1c terdiri dari 4-6% dari total hemoglobin A.

Karena HbA1c bersirkulasi dalam sel darah merah yang masa hidupnya bertahan hingga 120 hari, HbA1c biasanya mencerminkan keadaan glikemia selama 8-12 minggu sebelumnya, sehingga memberikan metode yang lebih baik untuk menilai pengendalian diabetes. Nilai HbA1c, bagaimanapun, merupakan cerminan tingkat glukosa yang lebih baru (bulan sebelumnya) dan ini menjelaskan mengapa perubahan signifikan dalam HbA1c diamati dengan perubahan jangka pendek (1 bulan) pada rata-rata kadar glukosa plasma. Pengukuran harus dilakukan pada pasien dengan salah satu tipe diabetes melitus dengan interval 3 sampai 4 bulan. Pada pasien yang memantau kadar glukosa darahnya sendiri, nilai HbA1c merupakan pemeriksaan yang berarti untuk pemantauan yang akurat. Pada pasien yang tidak memantau kadar glukosa darahnya sendiri, nilai HbA1c

penting untuk menyesuaikan terapi. *A1c Derived Average Glucose Study* melaporkan bahwa hubungan antara rata-rata glukosa dalam 3 bulan sebelumnya dan HbA1c adalah $(28,7 \times \text{HbA1c}) - 46,7$. Namun demikian, ada variabilitas individu yang substansial; untuk nilai HbA1c antara 6,9% dan 7,1%, kadar glukosa berkisar dari 125 mg / dL hingga 205 mg / dL (6,9–11,4 mmol / L; 95% CI). Untuk HbA1c 6%, rata-rata kadar glukosa berkisar dari 100 mg / dL hingga 152 mg / dL (5,5–8,5 mmol / L); dan untuk 8% berkisar dari 147 mg / dL sampai 217 mg / dL (8,1-12,1 mmol / L). Untuk alasan ini, perkiraan kadar glukosa rata-rata dari HbA1c yang diukur harus dilakukan secara hati-hati.

Keakuratan nilai HbA1c dapat dipengaruhi oleh varian atau sifat hemoglobin. Pada pasien dengan kadar hemoglobin F yang tinggi, hasil immunoassay dapat memberikan nilai HbA1c yang sangat rendah. Situs web *National Glycohemoglobin Standardization Program* (www.ngsp.org) memiliki informasi tentang dampak varian dan sifat hemoglobin yang sering ditemui pada hasil yang diperoleh dengan tes HbA1c yang umum digunakan.

Setiap kondisi yang memperpendek umur eritrosit atau menurunkan usia eritrosit rata-rata (misalnya, pemulihan dari kehilangan darah akut, anemia hemolitik) salah akan menurunkan HbA1c, terlepas dari metode pemeriksaan yang digunakan karena waktu yang lama yang dibutuhkan hemoglobin yang bersirkulasi untuk diglikosilasi.

Terapi besi dan eritropoietin intravena untuk pengobatan anemia pada penyakit ginjal kronis juga secara keliru menurunkan kadar HbA1c. Metode alternatif seperti pemberian fruktosamin harus dipertimbangkan untuk pasien ini. Vitamin C dan E dilaporkan menurunkan hasil tes secara keliru dengan cara menghambat glikasi hemoglobin. Kondisi yang meningkatkan harapan hidup eritrosit seperti splenektomi untuk sferositosis herediter akan meningkatkan kadar HbA1c secara salah. Anemia defisiensi besi juga dikaitkan dengan tingkat HbA1c yang lebih tinggi.

Pemeriksaan HbA1c disarankan oleh ADA sebagai tes diagnostik untuk diabetes tipe 1 dan tipe 2 (Tabel 27–4). Nilai batas 6,5% (48 mmol / mol) dipilih karena risiko retinopati meningkat secara substansial di atas nilai ini.

Keuntungan menggunakan HbA1c untuk mendiagnosis diabetes adalah tidak perlu berpuasa; tes ini memiliki variabilitas intra-individu yang lebih rendah daripada tes glukosa puasa dan tes toleransi glukosa oral; dan memberikan perkiraan kendali glukosa untuk 2–3 bulan sebelumnya. Individu dengan kadar HbA1c 5,7-6,4% (39-46 mmol / mol) harus dianggap berisiko tinggi terkena diabetes (pradiabetes). Diagnosis harus dikonfirmasi dengan tes HbA1c ulang, kecuali pasien menunjukkan gejala dengan kadar glukosa plasma lebih dari 200 mg / dL (11,1 mmol / L). Tes ini tidak sesuai untuk digunakan pada populasi dengan prevalensi hemoglobinopati yang tinggi atau pada kondisi dengan pergantian sel darah merah yang meningkat.

6. Kadar Fruktosamin serum — Fruktosamin serum dibentuk oleh glikosilasi nonenzimatik protein serum (terutama albumin). Karena albumin serum memiliki waktu paruh yang jauh lebih pendek daripada hemoglobin, fruktosamin serum umumnya mencerminkan keadaan kontrol glikemik hanya selama 1-2 minggu sebelumnya. Penurunan albumin serum (misalnya, keadaan nefrotik, enteropati kehilangan

protein, atau penyakit hati) akan menurunkan nilai fruktosamin serum. Ketika hemoglobin abnormal atau keadaan hemolitik mempengaruhi interpretasi glycohemoglobin atau ketika durasi waktu yang lebih pendek, seperti untuk memastikan kontrol glikemik pada saat ovulasi pada wanita diabetes yang baru saja hamil, tes fruktosamin serum menawarkan beberapa keuntungan. Nilai normal bervariasi dalam kaitannya dengan konsentrasi albumin serum dan 200-285 $\mu\text{mol} / \text{L}$ bila kadar albumin serum 5 g / dL . Nilai HbA1c dan fruktosamin serum sangat berkorelasi. Kadar fruktosamin serum 300, 367, dan 430 $\mu\text{mol}/\text{L}$ mendekati nilai HbA1c masing-masing 7%, 8%, dan 9%. Terdapat variabilitas individu yang substansial ketika memperkirakan kemungkinan nilai HbA1c dari pengukuran fruktosamin.

7. Pemantauan glukosa darah mandiri— Pengukuran glukosa darah kapiler yang dilakukan oleh pasien sendiri, sebagai pasien rawat jalan, sangat berguna. Pengukuran ini sangat diperlukan untuk pasien diabetes tipe 1 yang sedang dalam kontrol metabolik "ketat". Beberapa alat pengukur glukosa darah tersedia di pasaran. Semua akurat, tetapi berbeda dalam hal kecepatan, kenyamanan,

ukuran sampel darah yang diperlukan, kemampuan pelaporan, dan biaya. Model populer termasuk yang diproduksi oleh LifeScan (One Touch), Bayer Corporation (Contour), Roche Diagnostics (Accu-Chek), dan Abbott Laboratories (Precision, FreeStyle). Pengukur glukosa darah ini relatif murah, masing-masing berkisar dari \$ 20 hingga \$ 80. Strip uji tetap menjadi biaya utama, masing-masing seharga sekitar \$ 0,25 hingga \$ 1,50. Setiap pengukur glukosa juga dilengkapi dengan alat lanset dan lancet ukuran 26 hingga 33 sekali pakai. Kebanyakan pengukur dapat menyimpan dari 100 hingga 1000 nilai glukosa dalam sistem memorinya dan dapat diunduh ke dalam komputer atau ponsel pintar. Beberapa alat pengukur dirancang untuk dihubungkan dengan pompa insulin tertentu. Contour Next Link meter, misalnya, dihubungkan dengan pompa MiniMed Medtronic. Keakuratan data yang diperoleh dengan pemantauan glukosa di rumah memang membutuhkan edukasi pasien dalam pengambilan sampel dan prosedur pengukuran serta dalam mengkalibrasi instrumen dengan benar.

Dokter harus menyadari keterbatasan sistem pemantauan glukosa sendiri ini. Strip yang digunakan memiliki jangka waktu pemakaian yang terbatas dan penyimpanan yang tidak tepat (suhu tinggi; botol terbuka) dapat memengaruhi fungsinya. Pasien juga harus disarankan untuk tidak menggunakan strip kadaluwarsa. Peningkatan atau penurunan hematokrit dapat menurunkan atau meningkatkan nilai glukosa yang diukur. Meter dan strip uji dikalibrasi pada konsentrasi glukosa yang berkisar dari 60 mg / dL (3,3 mmol / L) hingga 160 mg / dL (8,9 mmol / L) dan akurasinya tidak sebaik untuk kadar glukosa yang lebih tinggi dan lebih rendah. Jika glukosa kurang dari 60 mg / dL (3,3 mmol / L), perbedaan antara meteran dan nilai laboratorium mungkin mencapai 20%. Sistem amperometri berbasis glukosa oksidase meremehkan kadar glukosa jika ada tekanan oksigen tinggi. Ini mungkin penting pada orang sakit kritis yang menerima oksigen tambahan; dalam keadaan ini, sistem berbasis glukosa dehidrogenase mungkin lebih disukai. Sistem glukosa-dehidrogenase pyrroloquinoline quinone (GDH-PQQ) dapat melaporkan kadar glukosa yang salah tinggi pada pasien yang

menerima produk parenteral yang mengandung gula nonglukosa seperti maltosa, galaktosa, atau xilosa atau metabolitnya. Beberapa alat pengukur telah disetujui untuk mengukur glukosa dalam sampel darah yang diperoleh di lokasi alternatif seperti lengan bawah dan paha. Akan tetapi, terdapat kelambatan 5 hingga 20 menit pada respons glukosa di lengan sehubungan dengan respons glukosa di jari. Oleh karena itu, pengukuran glukosa darah lengan bawah dapat mengakibatkan keterlambatan dalam mendeteksi hipoglikemia yang berkembang pesat. Gangguan sirkulasi ke jari (misalnya, pada pasien dengan penyakit Raynaud) akan menurunkan pengukuran glukosa jari secara artifisial (pseudohipoglikemia).

8. Sistem pemantauan glukosa kontinu — Pasien semakin banyak menggunakan sistem pemantauan glukosa kontinu. Sistem ini, diproduksi oleh Medtronic MiniMed, sistem DexCom, dan Abbott Diagnostics, melibatkan penyisipan sensor subkutan (agak seperti kanula pompa insulin) yang mengukur konsentrasi glukosa secara terus menerus dalam cairan interstisial selama 7-14 hari. Sistem DexCom dan MiniMed mengirimkan data glukosa secara

nirkabel ke smartphone atau ke layar pompa insulin. Panah arah menunjukkan laju dan arah perubahan kadar glukosa, dan peringatan dapat disetel untuk nilai glukosa yang sangat rendah atau tinggi. Sistem sensor FreeStyle Libre (Abbott Diagnostics) mengharuskan pasien untuk memegang perangkat pembacaan atau smartphone di dekat patch sensor selama sekitar satu detik untuk melihat nilai glukosa waktu nyata. Sistem MiniMed memerlukan kalibrasi dengan kadar glukosa ujung jari berkala, yang tidak diperlukan untuk sistem Dexcom dan Freestyle Libre. Sebuah studi terkontrol secara acak selama 6 bulan pada pasien tipe 1 menunjukkan bahwa orang dewasa (25 tahun dan lebih tua) yang menggunakan sistem pemantauan glukosa kontinyu ini telah meningkatkan kendali glikemik tanpa peningkatan kejadian hipoglikemia. Sebuah studi terkontrol secara acak dari pemantauan glukosa terus menerus selama kehamilan menunjukkan peningkatan kontrol glikemik pada trimester ketiga, berat badan lahir yang lebih rendah, dan penurunan risiko makrosomia. Nilai glukosa individu tidak terlalu penting — yang penting adalah arah dan laju perubahan glukosa, yang memungkinkan pengguna untuk

mengambil tindakan korektif. Pemakainya juga mendapatkan wawasan mengenai bagaimana makanan dan aktivitas tertentu memengaruhi kadar glukosa mereka. Manfaat utama lainnya adalah peringatan peringatan glukosa rendah. Ringkasan data pemantauan glukosa berkelanjutan yang dikumpulkan selama 2-12 minggu bisa sangat membantu. Persentase "waktu dalam kisaran" (kadar glukosa 70-180 mg / hari [3,9-10 mmol / L]), kadar glukosa yang rendah atau tinggi, dan variabilitasnya dapat dinilai. Ada korelasi kuat antara kadar glukosa yang 70% "dalam kisaran waktu" dan HbA1c sekitar 7%.

Banyak dari sistem ini dilindungi oleh asuransi. Biaya awal sekitar \$ 800 hingga \$ 1000, dan sensor, yang harus diganti setiap 7 hingga 14 hari, berharga \$ 35 hingga \$ 60; pengeluaran sendiri adalah sekitar \$ 4000 per tahun.

9. Abnormalitas lipoprotein pada diabetes — Sirkulasi lipoprotein bergantung pada insulin seperti halnya glukosa plasma. Pada diabetes tipe 1, kekurangan kontrol hiperglikemia dikaitkan dengan hanya sedikit peningkatan kolesterol LDL dan trigliserida serum dan sedikit jika ada perubahan kolesterol HDL. Setelah

hiperglikemia diperbaiki, kadar lipoprotein biasanya normal. Namun, pada pasien dengan diabetes tipe 2, “dislipidemia diabetik” yang berbeda merupakan karakteristik sindrom resistensi insulin. Ciri-cirinya adalah kadar trigliserida serum yang tinggi (300–400 mg / dL [3,4–4,5 mmol / L]), kolesterol HDL rendah (kurang dari 30 mg / dL [0,8 mmol / L]), dan perubahan kualitatif pada LDL partikel, menghasilkan partikel padat yang lebih kecil yang membrannya membawa kolesterol bebas dalam jumlah supranormal. Partikel LDL padat yang lebih kecil ini lebih rentan terhadap oksidasi, yang membuatnya lebih aterogenik. Tindakan yang dirancang untuk mengoreksi obesitas dan hiperglikemia, seperti olahraga, diet, dan terapi hipoglikemik, adalah pengobatan pilihan untuk dislipidemia diabetes, dan pada pasien tertentu yang berat badan normalnya tercapai, semua fitur kelainan lipoprotein dibersihkan. Karena gangguan primer metabolisme lipid dapat terjadi bersamaan dengan diabetes, kelainan lipid yang menetap setelah pemulihan berat badan normal dan glukosa darah harus segera dilakukan pemeriksaan diagnostik dan kemungkinan

farmakoterapi dari gangguan lipid. Bab 28 membahas masalah ini secara rinci.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S1–212 [PMID: 31862760]

Uji Klinis mengenai Kontrol Glukosa Diabetes Optimal

Temuan Kontrol dari Uji Coba Kontrol dan Komplikasi Diabetes dan Studi Diabetes Prospektif Inggris telah mengkonfirmasi efek menguntungkan dari peningkatan kontrol glikemik pada diabetes tipe 1 dan tipe 2.

A. Diabetes Tipe 1

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), studi terapeutik jangka panjang yang melibatkan 1.441 pasien dengan diabetes melitus tipe 1, melaporkan bahwa normalisasi yang mendekati pada glukosa darah mengakibatkan penundaan onset dan perlambatan besar pada perkembangan komplikasi mikrovaskuler dan neuropatik diabetes selama periode tindak lanjut. sampai 10 tahun. Suntikan insulin ganda (66%) atau pompa

insulin (34%) digunakan pada kelompok yang diobati secara intensif, yang dilatih untuk memodifikasi terapi mereka sebagai respons terhadap pemantauan glukosa yang sering. Kelompok yang diobati secara konvensional menggunakan tidak lebih dari dua suntikan insulin, dan kesejahteraan klinis adalah tujuan tanpa upaya untuk mengubah manajemen berdasarkan penentuan HbA1c atau hasil glukosa.

Pada setengah dari pasien, hemoglobin A1c rata-rata 7,2% (normal: kurang dari 6%) dan rata-rata glukosa darah 155 mg / dL (8,6 mmol / L) dicapai dengan menggunakan terapi intensif, sedangkan pada kelompok HbA1c yang diobati secara konvensional rata-rata 8,9% dengan rata-rata glukosa darah 225 mg / dL (12,5 mmol / L). Selama masa studi, yang rata-rata 7 tahun, ada sekitar 60% penurunan risiko antara kedua kelompok sehubungan dengan retinopati diabetik, nefropati, dan neuropati. Kelompok yang diobati secara intensif juga mengalami penurunan risiko penyakit makrovaskular yang tidak signifikan sebesar 41% (95% CI, - 10% hingga 68%). Pasien yang dirawat secara intensif memiliki risiko tiga kali lipat lebih besar untuk mengalami hipoglikemia

serius serta kecenderungan lebih besar untuk mengalami kenaikan berat badan. Namun, tidak ada kematian yang pasti disebabkan oleh hipoglikemia pada setiap orang dalam penelitian DCCT, dan tidak ada bukti kerusakan kognitif setelah episode hipoglikemil yang terdeteksi.

Subjek yang berpartisipasi dalam studi DCCT kemudian didaftarkan dalam studi observasi lanjutan, studi *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). Meskipun perbedaan antara kelompok dalam rata-rata HbA1c menyempit selama 4 tahun, kelompok yang berada pada kelompok terapi intensif memiliki risiko retinopati yang lebih rendah pada 4 tahun, mikroalbuminuria pada 7 sampai 8 tahun, dan gangguan GFR (kurang dari 60 mL / menit / 1,73 m²) pada 22 tahun tindak lanjut studi lanjutan. Selain itu, pada akhir masa tindak lanjut 11 tahun, kelompok terapi intensif telah secara signifikan mengurangi risiko kejadian penyakit kardiovaskular sebesar 42% (95% CI, 9% hingga 23%; P = 0,02). Jadi, tampaknya manfaat kendali glukosa yang baik tetap ada bahkan ketika kendalinya menjadi buruk di kemudian hari.

Konsensus umum dari ADA mengatakan bahwa terapi insulin intensif yang terkait dengan pelatihan manajemen diri komprehensif harus menjadi terapi standar pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1 setelah usia pubertas. Pengecualian termasuk mereka yang menderita penyakit ginjal kronis lanjut dan orang dewasa yang lebih tua karena dalam kelompok ini risiko merugikan dari hipoglikemia lebih besar daripada manfaat dari kontrol glikemik yang ketat.

B. Diabetes Tipe 2

The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), sebuah studi multisenter, dirancang untuk menentukan apakah risiko komplikasi makrovaskuler atau mikrovaskuler dapat dikurangi dengan kontrol glukosa darah intensif dengan agen hipoglikemik oral atau insulin dan apakah ada terapi tertentu lain yang menguntungkan pada pasien diabetes tipe 2.

Pengobatan intensif dengan sulfonilurea, metformin, kombinasi keduanya, atau insulin dapat mencapai tingkat HbA1c rata-rata 7%. Tingkat kontrol glikemik ini menurunkan risiko komplikasi

mikrovaskuler (retinopati dan nefropati) dibandingkan dengan terapi konvensional (kebanyakan diet saja), yang mencapai kadar HbA1c rata-rata 7,9%. Peningkatan berat badan terjadi pada pasien yang dirawat secara intensif kecuali jika metformin digunakan sebagai monoterapi. Tidak ada kejadian kardiovaskular yang merugikan yang dicatat terlepas dari agen terapeutik. Pada subkelompok kelebihan berat badan atau obesitas, terapi metformin lebih bermanfaat daripada diet saja dalam mengurangi jumlah pasien yang menderita infark miokard dan stroke. Reaksi hipoglikemik terjadi pada kelompok pengobatan intensif, tetapi hanya satu kematian akibat hipoglikemia yang didokumentasikan selama 27.000 pasien-tahun terapi intensif.

Kontrol tekanan darah yang ketat (nilai median 144/82 mm Hg vs 154/87 mm Hg) secara substansial mengurangi risiko penyakit mikrovaskular dan stroke, tetapi tidak untuk infark miokard. Faktanya, mengurangi tekanan darah dengan jumlah ini memiliki dampak yang jauh lebih besar pada hasil mikrovaskular daripada yang dicapai dengan menurunkan HbA1c dari 7,9% menjadi 7%. Analisis epidemiologi dari data UKPDS

menunjukkan bahwa setiap penurunan 10 mm Hg pada tekanan darah sistolik rata-rata dikaitkan dengan penurunan 11% risiko infark miokard. Lebih dari separuh pasien membutuhkan dua atau lebih obat untuk terapi hipertensi yang memadai, dan tidak ada keuntungan yang dapat dibuktikan dari terapi inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) dibandingkan terapi dengan beta-blocker berkaitan dengan end point diabetes. Penggunaan penghambat kanal kalsium yang ditambahkan ke kedua kelompok pengobatan tampaknya aman dalam jangka panjang pada populasi diabetes ini meskipun beberapa kontroversi dalam literatur tentang keamanannya pada pasien diabetes.

Seperti uji coba DCCT, peneliti UKPDS melakukan pemantauan pasca uji coba untuk menentukan apakah ada manfaat jangka panjang dari terapi glukosa dan tekanan darah secara intensif dalam penelitian ini. Kelompok yang diobati secara intensif secara signifikan mengurangi risiko infark miokard (15%, $P = 0,01$) dan kematian karena sebab apapun (13%, $P = 0,007$) selama periode tindak lanjut. Subkelompok subjek kelebihan berat badan atau obesitas yang awalnya diacak untuk terapi metformin

menunjukkan penurunan berkelanjutan dalam risiko infark miokard dan kematian akibat penyebab apa pun dalam periode tindak lanjut. Tidak seperti manfaat berkelanjutan yang terlihat pada kontrol glukosa, tidak ada manfaat berkelanjutan yang diamati pada kelompok dengan tekanan darah yang dikontrol lebih ketat. Kedua kelompok tekanan darah memiliki risiko yang sama untuk kejadian mikrovaskular dan titik akhir terkait diabetes selama masa tindak lanjut.

Dengan demikian, tindak lanjut dari kohort diabetes tipe 2 UKPDS menunjukkan bahwa, seperti pada diabetes tipe 1, manfaat dari kendali glukosa yang baik tetap ada bahkan jika kendali memburuk di kemudian hari. Manfaat pengendalian tekanan darah, bagaimanapun, hanya berlangsung selama tekanan darah terkontrol dengan baik.

Uji Klinis tentang Cara Mencegah Diabetes

A. Pencegahan Diabetes Tipe 1

Pada saat diagnosis diabetes tipe 1, masih terdapat fungsi pankreas sel B. yang signifikan. Ini menjelaskan mengapa segera setelah diagnosis, diabetes mengalami remisi klinis parsial dan sedikit atau tidak ada insulin yang dibutuhkan

("honeymoon"). Remisi klinis berumur pendek, bagaimanapun, dan akhirnya pasien kehilangan semua fungsi sel B dan memiliki kontrol glukosa yang lebih labil. Studi telah dilakukan untuk memperpanjang remisi klinis parsial ini menggunakan agen imunomodulator. Kompleks CD3 adalah elemen transduksi sinyal utama dari reseptor sel T, dan antibodi anti-CD3 dipercaya untuk memodulasi respon autoimun dengan secara selektif menghambat sel T patogen atau dengan menginduksi sel T regulatori. Uji klinis fase I / II dan II / III dari antibodi monoklonal manusiawi terhadap CD3, hOKT3gamma (Ala-Ala) (teplizumab), dan ChAglyCD3 (otelixizumab) tertunda tetapi tidak sepenuhnya menghentikan penurunan produksi insulin pada pasien dengan tipe 1 yang baru didiagnosis diabetes. Uji klinis fase 2 serupa menggunakan teplizumab dilakukan pada kerabat nondiabetes dari pasien diabetes tipe 1 yang memiliki dua atau lebih antibodi terkait diabetes dan intoleransi glukosa. Dalam 5 tahun setelah pengacakan, 43% pasien yang menerima teplizumab dan 72% dari kelompok plasebo ditemukan mengalami diabetes.

B. Pencegahan Diabetes Tipe 2

Program Pencegahan Diabetes mempelajari apakah terapi dengan diet dan olahraga atau metformin dapat mencegah timbulnya diabetes tipe 2 pada pria dan wanita yang kelebihan berat badan berusia 25-85 tahun yang memiliki gangguan toleransi glukosa. Intervensi dengan diet rendah lemak dan 150 menit olahraga sedang (setara dengan jalan cepat) per minggu mengurangi risiko perkembangan menjadi diabetes tipe 2 sebesar 71%. Peserta yang mengkonsumsi metformin 850 mg dua kali sehari mengurangi risiko terkena diabetes tipe 2 sebesar 31%, tetapi intervensi ini relatif tidak efektif pada mereka yang kurang obesitas atau pada kelompok usia yang lebih tua. Delapan puluh delapan persen orang dalam Program Pencegahan Diabetes memilih untuk melanjutkan tindak lanjut dalam Studi Hasil Program Pencegahan Diabetes. Pada 15 tahun masa tindak lanjut, kejadian kumulatif diabetes adalah sebanyak 55% pada kelompok gaya hidup dan 62% pada kelompok kontrol.

Tatalaksana

Diet

Pola makan yang seimbang dan bergizi tetap menjadi elemen dasar terapi. Tidak ada rekomendasi khusus mengenai persentase kalori yang harus berasal dari karbohidrat, protein, dan lemak. Proporsi makronutrien harus disesuaikan dengan pola makan pasien, preferensi, dan tujuan metabolisme. Secara umum, sebagian besar pasien diabetes disarankan mengonsumsi sekitar 45% dari total kalori harian mereka dalam bentuk karbohidrat, 25–35% dalam bentuk lemak, dan 10–35% dalam bentuk protein. Pada pasien diabetes tipe 2, membatasi asupan karbohidrat dan mengganti sebagian kalori dengan lemak tak jenuh tunggal, seperti minyak zaitun, minyak rapeseed (canola), atau minyak dalam kacang-kacangan dan alpukat, dapat menurunkan trigliserida dan meningkatkan kolesterol HDL. Pola makan ala Mediterania (diet yang dilengkapi dengan kenari, almond, hazelnut, dan minyak zaitun) telah terbukti meningkatkan kontrol glikemik dan menurunkan titik akhir gabungan untuk kejadian kardiovaskular dan stroke. Pada pasien dengan obesitas dan diabetes tipe 2, penurunan berat badan dengan pembatasan kalori merupakan tujuan penting dari diet (lihat Bab 29). Penderita diabetes tipe 1 atau diabetes tipe

2 yang menggunakan insulin harus diajari “penghitungan karbohidrat”, sehingga mereka dapat mengelola bolus insulin untuk setiap makanan berdasarkan kandungan karbohidratnya.

Rekomendasi saat ini untuk lemak jenuh dan asupan kolesterol makanan untuk penderita diabetes sama dengan untuk populasi umum. Lemak jenuh harus dibatasi kurang dari 10% kalori harian dan asupan kolesterol makanan harus kurang dari 300 mg / hari. Untuk pasien dengan penyakit ginjal, protein makanan harus dipertahankan pada tunjangan harian yang direkomendasikan 0,8 g / kg / hari. Daftar pertukaran untuk perencanaan makan dapat diperoleh dari American Diabetes Association dan asosiasi afiliasinya atau dari *American Dietetic Association* (<http://www.eatright.org>), 216 W. Jackson Blvd., Chicago, IL 60606 (312-899 -0040).

1. Makanan berserat — Komponen tanaman seperti selulosa, getah, dan pektin tidak dapat dicerna oleh manusia dan disebut "serat" makanan. Serat tidak larut seperti selulosa atau hemiselulosa, seperti yang ditemukan di dedak, cenderung meningkatkan transit usus

dan mungkin memiliki efek yang menguntungkan untuk fungsi kolon. Sebaliknya, serat yang larut seperti getah dan pektin, seperti yang ditemukan pada kacang-kacangan, oatmeal, atau kulit apel, cenderung memperlambat laju penyerapan nutrisi sehingga penyerapan glukosa lebih lambat dan hiperglikemia mungkin sedikit berkurang. Meskipun rekomendasinya tidak memasukkan suplemen serat tidak larut seperti dedak tambahan, ADA merekomendasikan makanan seperti oatmeal, sereal, dan kacang-kacangan dengan kandungan serat larut yang relatif tinggi sebagai komponen makanan pokok pada penderita diabetes. Kandungan serat larut yang tinggi dalam makanan mungkin juga memiliki efek menguntungkan pada kadar kolesterol darah.

2. Indeks glikemik— Indeks glikemik dari makanan yang mengandung karbohidrat ditentukan dengan membandingkan ekskursi glukosa setelah mengonsumsi 50 g makanan uji dengan ekskursi glukosa setelah mengonsumsi 50 g makanan referensi (roti putih):

$$\text{Indeks glikemik} = \frac{\text{Glukosa darah area dibawah kurva (3 jam) untuk makanan yang diuji}}{\text{Glukosa darah area dibawah kurva (3 jam) untuk makanan referensi}} \times 100$$

Mengonsumsi makanan dengan indeks glikemik rendah menghasilkan kadar glukosa yang lebih rendah setelah makan. Makanan dengan indeks glikemik rendah memiliki nilai 55 atau kurang dan mencakup banyak buah-buahan, sayuran, roti kasar, pasta, dan kacang-kacangan. Makanan dengan indeks glikemik tinggi memiliki nilai 70 atau lebih dan termasuk kentang panggang, roti putih, dan nasi putih. Indeks glikemik diturunkan dengan adanya lemak dan protein saat makanan dikonsumsi dalam makanan campuran. Meskipun indeks glikemik makanan tertentu mungkin tidak dapat diprediksi secara akurat dalam konteks suatu makanan, namun tetap masuk akal untuk memilih makanan dengan indeks glikemik rendah.

3. Pemanis buatan dan lainnya — Sakarin (Sweet N Low), sucralose (Splenda), acesulfame potassium (Sweet One), dan rebiana (Truvia) adalah pemanis “buatan” yang dapat digunakan dalam memasak dan memanggang. Aspartame (NutraSweet) kurang memiliki stabilitas panas, sehingga

tidak dapat digunakan untuk memasak. Tak satu pun dari pemanis ini meningkatkan kadar glukosa darah.

Fruktosa mewakili zat gula "alami" yang merupakan pemanis yang sangat efektif, hanya menyebabkan sedikit peningkatan kadar glukosa plasma, dan tidak memerlukan insulin untuk metabolisme. Namun, karena potensi efek samping fruktosa dalam jumlah besar pada peningkatan kolesterol serum, trigliserida, dan kolesterol LDL, fruktosa tidak memiliki keuntungan sebagai agen pemanis dalam diet diabetes. Namun, hal ini tidak menghalangi konsumsi buah dan sayuran yang mengandung fruktosa atau makanan dengan pemanis fruktosa dalam jumlah sedang.

Alkohol gula, juga dikenal sebagai poliol atau polialkohol, biasanya digunakan sebagai pemanis dan agen bulking. Mereka terjadi secara alami dalam berbagai buah dan sayuran tetapi juga dibuat secara komersial dari sukrosa, glukosa, dan pati. Contohnya adalah sorbitol, xylitol, mannitol, laktitol, isomalt, maltitol, dan hidrolisat pati terhidrogenasi (HSH). Mereka tidak mudah diserap seperti gula, sehingga tidak meningkatkan kadar glukosa darah sebanyak itu. Oleh karena itu, alkohol gula sering

digunakan dalam produk makanan yang berlabel "bebas gula", seperti permen karet, permen pelega tenggorokan, permen keras, dan es krim bebas gula. Namun jika dikonsumsi dalam jumlah banyak akan meningkatkan glukosa darah dan bisa menyebabkan kembung dan diare.

B. Pengobatan untuk Mengobati Hiperglikemia

Obat-obatan untuk mengobati diabetes tipe 2 tercantum dalam Tabel 27–5.

Tabel 27–5. Obat untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2.

Obat	Dosis Tablet	Dosis Harian	Durasi Kerja
Sulfonilurea			
Asetoheksamid (Dymelor)(tidak tersedia di AS)	250 dan 500 mg	0.25-1.5 g dosis tunggal dibagi dalam 2 dosis	8-24 jam
Klorpromazin (Diabinese)	100 dan 250 mg	0.1-0.5 g dosis tunggal	24-72 jam
Gliclazide (tidak tersedia di AS)	80 mg	40-80 mg dosis tunggal; 160-320 mg dosis terbagi	12 jam
Glimepirid (Amaryl)	1, 2, dan 4 mg	Dosis biasa: 1-4 mg sekali sehari; dosis maksimal 8 mg	Sampai 24 jam
Glipizid (Glucotrol)	5 dan 10 mg	2.5-40 mg dosis tunggal atau 2 dosis	6-12 jam

		terbagi 30 menit sebelum makan	
(Glucotrol XL)	2.5, 5, dan 10 mg	Dosis biasa: 2.5-10 mg sekali sehari, maksimal 20 mg	Sampai 24 jam
Glyburide			
(Dia Beta, Micronase)	1.25, 2.5, dan 5 mg	1.25-20 mg dosis tunggal atau 2 dosis terbagi	Sampai 24 jam
(Glynase)	1.5, 3, dan 6 mg	1.5-12 mg dosis tunggal atau 2 dosis terbagi	Sampai 24 jam
Tolazamide (Tolinase)	100, 250, dan 500 mg	0.1-1 g dosis tunggal atau 2 dosis terbagi	Sampai 24 jam
Tolbutamide (Orinase)	250 dan 500 mg	0.5-2g dalam 2-3 dosis	6-24 jam
Analog Meglitinide			
Mitiglinide (tersedia di Jepang)	5 dan 10 mg	5 atau 10 mg 3 kali sehari sebelum makan	2 jam
Repaglinide (Prandin)	0.5, 1, dan 2 mg	0.5 sampai 4 mg 3 kali sehari sebelum makan	3 jam
Derivat D-Phenylamine			
Nateglinide (Starlix)	60 dan 120 mg	60 atau 120 mg 3 kali sehari sebelum makan	4 jam
Biguanid			
Metformin (Glucophage) ¹	500, 800, dan 1000 mg	1-2.5 g; 1 tablet bersamaan dengan makan 2-3 kali sehari	4 jam
Metformin, extended release (Glucophage XR) ¹	500, 750, dan 1000 mg	500-2000 mg sekali sehari	Sampai 24 jam
Tiazolidinedion			

Pioglitazon (Actos)	15, 30, dan 45 mg	15-45 mg sehari	Sampai 24 jam
Rosiglitazon (Avandia)	2, 4, dan 8 mg	4-8 mg sehari (dapat dibagi)	Sampai 24 jam
Inhibitor alfa-glukosidase			
Acarbose (Precose)	25, 50, dan 100 mg	25-100 mg 3 kali sehari sebelum makan	4 jam
Miglitol (Glyset)	25, 50, dan 100 mg	25-100 mg 3 kali sehari sebelum makan	4 jam
Voglibose (tidak tersedia di AS)	0.2 dan 0.3 mg	0.2-0.3 mg 3 kali sehari sebelum makan	4 jam
Agonis GLP-1			
Dulaglutide (Trulicity)	0.75, 1.5 mg single dose pen atau suntik	0.75 mg subkutan sekali seminggu, dapat ditingkatkan 1.5 mg jika perlu	1 minggu
Exenatide (Byetta)	1.2 dan 2.4 mL prefilled pen untuk dosis 5 mcg dan 10 mcg	5 mcg subkutan 2 kali sehari dalam 1 jam sarapan atau makan malam, naikkan jadi 10 mcg subkutan 2 kali sehari setelah 1 bulan	6 jam
Exenatide, sediaan lepas panjang (Byetta LAR, Bydureon)	2 mg (bubuk)	Biarkan dalam pengencer dan injeksikan secara subkutan	1 minggu
Liraglutide (Victoza)	Prefilled, multi-dose pen untuk	0.6 mg subkutan sekali sehari (dosis mulai). Naikkan ke 1.2 mg setelah 1	24 jam

	dosis 0.6 mg, 1.2 mg atau 1.8 mg	minggu jika tidak ada efek samping. Dosis dapat dinaikkan sampai 1.8 mg jika perlu	
Lixisenatide (Adlyxin, Lyxumia)	Prefilled pen 3 mL untuk dosis 10 atau 20 mcg	10 mcg sehari. Naikkan ke 20 mcg sehari setelah 2 minggu	24 jam
Semaglutide (Ozempic, Rybelsus)	Prefilled pen untuk dosis 0.25 atau 0.5 mg Tablet 1, 3, 7, 14 mg	0.25 mg perminggu selama 1 bulan dan naikkan ke 0.5 mg perminggu jika tidak ada efek samping. Dosis dapat dinaikkan 1 mg perminggu Lakukan puasa harian dengan air dan tunggu 30 menit untuk makan. Mulai dengan 3 mg selama 1 bulan lalu naikkan ke 7 mg. Dosis dapat dinaikkan sampai 14 mg	1 minggu Harian
Inhibitor DPP-4			
Alogliptin (Nesina)	6.25, 12.5, dan 25 mg	25 mg sekali sehari; eGFR 30-59 ml/menit/1.73 m ² : 12.5 mg sehari; eGFR < 30 ml/menit/1.73 m ² : 6.25 mg sehari	24 jam

Linagliptin (Tradjenta)	5 mg	5 mg sehari	24 jam
Saxagliptin (Januvia)	2.5 dan 5 mg	2.5 mg sekali sehari; \leq eGFR 50 ml/menit/1.73 m ² jika juga mengkonsumsi obat yang merupakan inhibitor CYP3A4/5 seperti ketoconazole: 2.5 mg sehari	24 jam
Sitagliptin (Januvia)	25, 50, dan 100 mg	100 mg sekali sehari; eGFR 30-50 ml/menit/1.73 m ² : 50 mg sekali sehari; eGFR <30 ml/menit: 25 mg sehari	24 jam
Vildagliptin (Galvus)(tidak tersedia di AS)	50 mg	50 mg sekali atau 2 kali sehari. HINDARI jika eGFR \leq 60 ml/menit/1.73 m ² atau AST/ALT 3 kali diatas batas atas normal	24 jam
Inhibitor SGLT2			
Canagliflozin (Invokana)	100 dan 300 mg	Dosis biasa: 100 mg sehari. Dosis 300 mg dapat digunakan jika eGFR normal, mengakibatkan turunnya HbA1c ~0.1-0.25% HINDARI jika eGFR < 45 ml/menit/1.73 m ²	24 jam

Dapaglifozin (Farxiga)	5 dan 10 mg	10 mg sehari	24 jam
Empaglifozin (Jardiance)	10 dan 25 mg	10 mg sehari. Dosis 25 mg dapat digunakan jika perlu	24 jam
Ertuglifozin (Steglatro)	5 dan 15 mg	5 mg sehari. Dosis 15 mg dapat digunakan jika perlu	24 jam
Lainnya			
Bromokriptin (Cycloset)	0.8 mg	0.8 mg sehari. Naikkan perminggu sebanyak 1 tablet sampai dosis maksimal yang ditoleransi 1.6 mg-4.8 mg sehari	24 jam
Colesevelam (Welchol)	625 mg	3 tablet 2 kali sehari	24 jam
Pramlintide (Symlin)	Vial 5 ml berisi 0.6 mg/mL; juga tersedia dalam prefilled pen. Symlin pen 60 atau 120	Untuk pasien DM tipe 2 yang menggunakan insulin, mulai dari 60 mcg subkutan 3 kali sehari (10 unit pada U100 insulin). Naikkan jadi 120 mcg 3 kali sehari (20 unit pada U100 insulin) jika tidak mual selama 3-7 hari. Berikan segera sebelum makan. Untuk pasien DM tipe 1, mulai 15 mcg 3 kali sehari (2.5 unit insulin)	2 jam

		dan naikkan 15 mcg bertahap sampai 60 mcg 3 kali sehari jika ditoleransi Untuk menghindari hipoglikemia, turunkan dosis insulin 50% saat memulai terapi.	
--	--	--	--

¹Pada Juni 2020, beberapa perusahaan telah menarik metformin karena terkontaminasi dengan N-nitrosodimethylamine.

1. Obat-obatan yang merangsang sekresi insulin dengan mengikat reseptor sulfonilurea pada sel betapankreas

A. SULFONILUREAS — Mekanisme utama kerja sulfonilurea adalah merangsang pelepasan insulin dari sel B pankreas. Sulfonilurea digunakan pada pasien dengan diabetes tipe 2 tetapi bukan tipe 1, karena obat-obat ini membutuhkan sel B pankreas yang berfungsi untuk menghasilkan efeknya pada glukosa darah. Sulfonilurea dimetabolisme di hati dan selain asetoheksamid, yang metabolitnya lebih aktif daripada senyawa induk, metabolit dari semua sulfonilurea lainnya lemah aktif atau inaktif. Metabolit ini diekskresikan oleh ginjal dan, pada

sulfonilurea generasi kedua, sebagian diekskresikan di empedu.

Hipoglikemia adalah efek samping yang umum terjadi pada sulfonilurea. Penambahan berat badan juga umum terjadi, terutama pada tahun pertama penggunaan. Mekanisme penambahan berat badan meliputi perbaikan kendali glukosa dan peningkatan asupan makanan sebagai respons terhadap hipoglikemia.

Reaksi idiosinkratik jarang terjadi, dengan ruam kulit atau toksisitas hematologis (leukopenia, trombositopenia) terjadi pada kurang dari 0,1% pengguna.

(1) Sulfonilurea oral generasi pertama (tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, chlorpropamide) —

Tolbutamide mungkin paling baik diberikan dalam dosis terbagi (misalnya, 500 mg sebelum makan dan sebelum tidur); Namun, beberapa pasien hanya membutuhkan satu atau dua tablet setiap hari dengan dosis maksimum 3000 mg / hari. Karena durasinya yang pendek (sekitar 6-10 jam, yang tidak bergantung pada fungsi ginjal), tolbutamide relatif aman digunakan pada penyakit ginjal. Hipoglikemia berkepanjangan jarang dilaporkan dengan tolbutamide, kebanyakan pada pasien yang menerima

sulfonamid antibakteri (sulfisoksazol), fenilbutazon untuk artralgia, atau obat antijamur azol oral untuk mengobati kandidiasis. Obat-obat ini tampaknya bersaing dengan tolbutamide untuk sistem enzim oksidatif di hati, menghasilkan pemeliharaan kadar sulfonilurea aktif yang tidak termetabolisme dalam jumlah tinggi dalam sirkulasi.

Tolazamide, acetohexamide, dan chlorpropamide jarang digunakan. Klorpropamid memiliki efek biologis yang berkepanjangan, dan hipoglikemia berat dapat terjadi terutama pada orang dewasa yang lebih tua karena pembersihan ginjal mereka menurun seiring dengan penuaan. Efek samping lainnya termasuk pembilasan akibat alkohol dan hiponatremia karena efeknya pada sekresi dan kerja vasopresin.

(2) Sulfonilurea generasi kedua (glyburide, glipizide, gliclazide, glimepiride) — Glyburide, glipizide, gliclazide, dan glimepiride 100-200 kali lebih kuat daripada tolbutamide. Obat-obatan ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular atau pada pasien lanjut usia, di mana hipoglikemia yang berkepanjangan akan sangat berbahaya.

Dosis awal **glyburide** yang biasa adalah 2.5 mg / hari, dan rata-rata dosis pemeliharaan adalah 5-10 mg / hari diberikan sebagai dosis pagi tunggal; dosis pemeliharaan yang lebih tinggi dari 20 mg / hari tidak dianjurkan. Beberapa laporan menunjukkan bahwa 10 mg adalah dosis terapi harian maksimum, dengan 15-20 mg tidak memiliki manfaat tambahan pada responden yang buruk dan dosis lebih dari 20 mg sebenarnya memperburuk hiperglikemia. Formulasi "Press Tab" dari glyburide "micronized" - mudah untuk dibagi menjadi dua dengan sedikit tekanan jika perlu - tersedia. Glyburide dimetabolisme di hati dan produk metabolisme glyburide memiliki aktivitas hipoglikemik. Ini mungkin menjelaskan mengapa tes khusus untuk senyawa yang tidak termetabolisme menunjukkan waktu paruh plasma hanya 1-2 jam, namun efek biologis glyburide jelas bertahan 24 jam setelah dosis pagi tunggal pada pasien diabetes. Glyburide adalah khusus di antara sulfonilurea karena tidak hanya mengikat reseptor sulfonilurea membran sel B pankreas tetapi juga terserap di dalam sel B. Hal ini juga dapat menyebabkan efek biologis yang

berkepanjangan meskipun waktu paruh yang bersirkulasi relatif pendek.

Glyburide memiliki sedikit efek samping selain potensinya menyebabkan hipoglikemia, yang terkadang dapat berkepanjangan. *Flushing* jarang dilaporkan setelah konsumsi etanol. Ini tidak menyebabkan retensi air, seperti halnya klorpropamid, tetapi sedikit meningkatkan pembersihan air bebas. Glyburide tidak boleh digunakan pada pasien dengan gagal hati dan penyakit ginjal kronis karena risiko hipoglikemia. Pasien lansia memiliki risiko khusus untuk hipoglikemia bahkan dengan dosis harian yang relatif kecil.

Dosis awal glipizide yang dianjurkan adalah 5 mg / hari, hingga 15 mg / hari diberikan sebagai dosis harian tunggal sebelum sarapan. Ketika dosis harian yang lebih tinggi diperlukan, mereka harus dibagi dan diberikan sebelum makan. Dosis maksimum yang direkomendasikan oleh pabrikan adalah 40 mg / hari, meskipun dosis di atas 10–15 mg mungkin memberikan sedikit manfaat tambahan pada penanggap yang buruk dan bahkan mungkin kurang efektif dibandingkan dengan dosis yang lebih kecil. Untuk efek maksimal dalam

mengurangi hiperglikemia postprandial, glipizide harus dicerna 30 menit sebelum makan, karena penyerapan yang cepat tertunda saat obat diminum bersama makanan.

Setidaknya 90% glipizide dimetabolisme di hati menjadi produk yang tidak aktif, dan 10% diekskresikan dalam bentuk tidak berubah dalam urin. Oleh karena itu, terapi glipizide sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan gagal hati. Karena potensinya yang lebih rendah dan durasi kerjanya yang lebih singkat, lebih disukai untuk menggunakan glyburide pada pasien usia lanjut dan untuk pasien dengan penyakit ginjal. Glucotrol-XL memberikan pelepasan glipizide yang diperpanjang selama transit melalui saluran gastrointestinal dengan efektivitas yang lebih besar dalam menurunkan hiperglikemia sebelum sarapan daripada tablet glipizide standar rilis langsung yang berdurasi lebih pendek. Namun, formulasi ini tampaknya telah mengorbankan kecenderungannya yang lebih rendah untuk menyebabkan hipoglikemia berat dibandingkan dengan glyburide yang bekerja lebih lama tanpa menunjukkan keuntungan terapeutik yang dapat dibuktikan dibandingkan dengan glyburide.

Gliclazide (tidak tersedia di Amerika Serikat) adalah sulfonilurea durasi menengah lainnya dengan durasi kerja sekitar 12 jam. Dosis awal yang dianjurkan adalah 40-80 mg / hari dengan dosis maksimum 320 mg. Dosis 160 mg ke atas diberikan sebagai dosis terbagi sebelum sarapan dan makan malam. Obat ini dimetabolisme oleh hati; metabolit dan konjugat tidak memiliki efek hipoglikemik. Sediaan rilis diperpanjang tersedia.

Glimepiride memiliki efek durasi yang lama dengan waktu paruh 5 jam memungkinkan pemberian dosis sekali atau dua kali sehari. Glimepiride mencapai penurunan glukosa darah dengan dosis terendah dari semua senyawa sulfonilurea. Dosis harian tunggal 1 mg / hari telah terbukti efektif, dan dosis maksimal yang direkomendasikan adalah 8 mg. Obat ini sepenuhnya dimetabolisme oleh hati menjadi produk metabolisme yang relatif tidak aktif.

B. ANALOG MEGLITINIDA — Repaglinida secara struktural mirip dengan glyburide tetapi tidak memiliki bagian asam-urea sulfonat. Kerja obat ini adalah dengan

mengikat reseptor sulfonylurea dan menutup saluran kalium yang sensitif terhadap adenosin trifosfat (ATP). Ini dengan cepat diserap dari usus dan kemudian mengalami metabolisme lengkap di hati menjadi produk empedu yang tidak aktif, memberikan waktu paruh plasma kurang dari 1 jam. Oleh karena itu, obat tersebut menyebabkan denyut insulin yang singkat namun cepat. Dosis awal adalah 0,5 mg tiga kali sehari 15 menit sebelum makan. Dosis dapat dititrasi menjadi dosis harian maksimum 16 mg. Seperti sulfonilurea, repaglinida dapat digunakan dalam kombinasi dengan metformin. Hipoglikemia adalah efek samping utama. Seperti sulfonilurea, repaglinida menyebabkan penambahan berat badan. Metabolisme adalah dengan isoenzim sitokrom P450 3A4, dan obat lain yang menginduksi atau menghambat isoenzim ini dapat meningkatkan atau menghambat (masing-masing) metabolisme repaglinida. Obat tersebut mungkin berguna pada pasien dengan gangguan ginjal atau pada orang dewasa yang lebih tua.

Mitiglinide merupakan turunan asam benzylsuccinic yang dapat berikatan dengan reseptor

sulfonylurea dan mirip dengan repaglinide dari segi efek klinisnya. Obat ini disetujui untuk digunakan di Jepang.

C. DERIVAT D-PHENYLALANINE— Nateglinide merangsang sekresi insulin dengan mengikat reseptor sulfonylurea dan menutup saluran kalium yang sensitif terhadap ATP. Ini dengan cepat diserap dari usus, mencapai kadar plasma puncak dalam waktu 1 jam. Ini dimetabolisme di hati dan memiliki waktu paruh plasma sekitar 1,5 jam. Seperti repaglinide, obat ini menyebabkan denyut cepat insulin, dan bila diberikan sebelum makan, hal itu mengurangi kenaikan glukosa darah postprandial. Untuk kebanyakan pasien, dosis awal dan pemeliharaan yang dianjurkan adalah 120 mg tiga kali sehari sebelum makan. Gunakan 60 mg pada pasien yang mengalami peningkatan ringan pada HbA1c. Seperti sekretagog insulin lainnya, efek samping utamanya adalah hipoglikemia dan penambahan berat badan.

2. Obat-obatan yang terutama menurunkan kadar glukosa melalui aksinya pada hati, otot, dan jaringan adiposa

A. METFORMIN — Metformin adalah terapi lini pertama untuk pasien diabetes tipe 2. Ini dapat digunakan sendiri atau dalam hubungannya dengan agen oral lain atau insulin dalam pengobatan pasien dengan diabetes tipe 2. Ini tidak efektif pada pasien dengan diabetes tipe 1.

Efek terapeutik Metformin terutama berasal dari peningkatan aktivitas protein kinase yang diaktivasi oleh adenosin monofosfat hati, yang mengurangi glukoneogenesis dan lipogenesis hati. Metformin memiliki waktu paruh 1,5–3 jam dan tidak terikat pada protein plasma atau dimetabolisme, diekskresikan tanpa diubah oleh ginjal.

Rekomendasi saat ini adalah memulai terapi dengan metformin pada saat diagnosis. Manfaat lain dari terapi metformin adalah kecenderungannya untuk memperbaiki hiperglikemia dan hiperglikemia postprandial dan hipertriglisideremia pada pasien obesitas dengan diabetes tanpa penambahan berat badan yang berhubungan dengan insulin atau terapi sulfonylurea. Pasien dengan penyakit ginjal kronis sebaiknya tidak diberikan obat ini karena

jika tidak dikeluarkan akan menghasilkan darah tinggi dan kadar metformin jaringan yang dapat merangsang produksi asam laktat berlebih. Di Amerika Serikat, penggunaan metformin tidak direkomendasikan pada atau di atas tingkat kreatinin serum 1,4 mg / dL pada wanita dan 1,5 mg / dL pada pria. Di Inggris Raya, rekomendasinya adalah untuk meninjau penggunaan metformin ketika kreatinin serum melebihi 130 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (1,5 mg / dL) atau perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) turun di bawah 45 mL / menit / 1,73 m². Pengobatan harus dihentikan jika kreatinin serum melebihi 150 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (1,7 mg / dL) atau eGFR di bawah 30 mL / menit / 1,73 m². Pasien dengan gagal hati atau orang dengan asupan alkohol berlebihan sebaiknya tidak menerima obat ini karena risiko asidosis laktat.

Dosis maksimum metformin adalah 2550 mg, meskipun sedikit manfaat terlihat di atas dosis total 2000 mg. Penting untuk memulai dengan dosis rendah dan meningkatkan dosis secara bertahap dalam dosis terbagi — diminum bersama makanan — untuk mengurangi gangguan gastrointestinal minor. Jadwal umum adalah satu tablet 500 mg tiga kali sehari dengan makanan atau

satu tablet 850 atau 1000 mg dua kali sehari saat sarapan dan makan malam. Sampai 2000 mg sediaan lepas-diperpanjang dapat diberikan sekali sehari. Dosis yang lebih rendah harus digunakan pada pasien dengan eGFR antara 30 dan 45 mL / menit / 1,73 m² dan pada orang tua yang berisiko lebih tinggi untuk injuri ginjal akut akibat penurunan cadangan fungsional ginjal.

Efek samping metformin yang paling sering adalah gejala gastrointestinal (anoreksia, mual, muntah, ketidaknyamanan abdomen, diare), yang terjadi pada hingga 20% pasien. Efek ini terkait dengan dosis, cenderung terjadi pada permulaan terapi, dan seringkali bersifat sementara. Namun, pada 3-5% pasien, terapi mungkin harus dihentikan karena ketidaknyamanan diare yang terus-menerus. Pasien yang beralih dari metformin lepas segera ke dosis yang sebanding dengan metformin lepas lambat mungkin mengalami lebih sedikit efek samping gastrointestinal. Pada saat publikasi ini pada bulan Juni 2020, lima perusahaan telah menarik metformin dari pasaran karena terkontaminasi N-nitrosodimethylamine. Perusahaan lain tampaknya tidak

memiliki masalah dengan kontaminasi dan terus memproduksi metformin.

Hipoglikemia tidak terjadi dengan dosis terapeutik metformin, yang memungkinkan deskripsinya sebagai obat "euglikemik" atau "antihiperqlikemik" daripada sebagai agen hipoglikemik oral. Toksisitas dermatologis atau hematologis jarang terjadi. Metformin mengganggu penyerapan kompleks vitamin B12-intrinsik yang bergantung pada kalsium di ileum terminal; Kekurangan vitamin B12 dapat terjadi setelah bertahun-tahun penggunaan metformin. Skrining berkala dengan kadar vitamin B12 harus dipertimbangkan, terutama pada pasien dengan neuropati perifer atau jika terjadi anemia makrositik. Peningkatan asupan kalsium makanan dapat mencegah malabsorpsi B12 yang diinduksi metformin.

Asidosis laktat telah dilaporkan sebagai efek samping tetapi jarang terjadi dengan metformin berbeda dengan fenformin. Hampir semua kasus yang dilaporkan telah melibatkan orang dengan faktor risiko terkait yang seharusnya dikontraindikasikan penggunaannya (ginjal, hati, atau insufisiensi kardiorespirasi dan alkoholisme). Cedera ginjal akut bisa jarang terjadi pada pasien tertentu

yang memakai metformin yang menerima agen radiokontras. Oleh karena itu, terapi metformin harus dihentikan sementara pada hari pemberian radiokontras dan dimulai kembali satu atau dua hari kemudian setelah konfirmasi bahwa fungsi ginjal tidak memburuk.

B. TIAZOLIDINEDION — Dua obat kelas ini, rosiglitazone dan pioglitazone, tersedia untuk penggunaan klinis. Obat-obat ini membuat jaringan perifer menjadi sensitif terhadap insulin. Mereka mengikat reseptor nuklir peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor gamma (PPAR-gamma) dan mempengaruhi ekspresi sejumlah gen. Seperti biguanides, golongan obat ini tidak menyebabkan hipoglikemia.

Baik rosiglitazone dan pioglitazone efektif digunakan sebagai monoterapi dan dalam kombinasi dengan sulfonilureas atau metformin atau insulin, menurunkan HbA1c sebesar 1-2%. Ketika digunakan dalam kombinasi dengan insulin, obat-obat ini dapat menghasilkan pengurangan dosis insulin sebanyak 30-50%, dan beberapa pasien dapat melepaskan insulin sepenuhnya. Dosis oral rosiglitazone adalah 4–8 mg

setiap hari dan pioglitazone, 15–45 mg setiap hari, dan obat tidak harus dikonsumsi bersama makanan. Rosiglitazone terutama dimetabolisme oleh isoenzim CYP 2C8 dan pioglitazone dimetabolisme oleh CYP 2C8 dan CYP 3A4.

Kombinasi tiazolidinedion dan metformin memiliki keuntungan tidak menyebabkan hipoglikemia. Pasien yang tidak ditangani secara memadai dengan sulfonilureas dapat melakukannya dengan baik pada kombinasi sulfonilurea dan rosiglitazone atau pioglitazone.

Obat-obat ini memiliki beberapa efek tambahan selain menurunkan glukosa. Terapi rosiglitazone dikaitkan dengan peningkatan kolesterol total, kolesterol LDL (15%), dan kolesterol HDL (10%). Terjadi penurunan asam lemak bebas sekitar 8–15%. Perubahan trigliserida umumnya tidak berbeda dengan plasebo. Pioglitazone dalam uji klinis menurunkan trigliserida (9%) dan meningkatkan kolesterol HDL (15%) tetapi tidak menyebabkan perubahan yang konsisten pada kadar kolesterol total dan kolesterol LDL. Perbandingan prospektif acak dari efek metabolik pioglitazone dan

rosiglitazone menunjukkan efek serupa pada HbA1c dan penambahan berat badan. Penelitian prospektif kecil telah menunjukkan bahwa pengobatan dengan obat-obatan ini mengarah pada perbaikan fitur biokimia dan histologis penyakit hati berlemak non-alkohol. Tiazolidinedion juga dapat membatasi proliferasi otot polos pembuluh darah setelah cedera, dan terdapat laporan bahwa pioglitazone dapat mengurangi proliferasi neointimal setelah pemasangan stent koroner. Dalam satu studi double-blind, placebo terkontrol, rosiglitazone terbukti terkait dengan penurunan rasio albumin urin dengan ekskresi kreatinin.

Masalah keamanan dan beberapa efek samping yang mengganggu membatasi penggunaan kelas obat ini. Penggunaan rosiglitazone menurun ketika meta-analisis dari 42 uji klinis acak menunjukkan bahwa obat ini meningkatkan risiko angina pectoris atau infark miokard; Badan Obat Eropa menengguhkan penggunaan rosiglitazone di Eropa. Di Amerika Serikat, FDA menetapkan program distribusi terbatas. Uji klinis prospektif besar berikutnya (studi RECORD) gagal untuk mengkonfirmasi temuan meta-analisis dan pembatasan dicabut di Amerika Serikat.

Edema terjadi pada sekitar 3-4% pasien yang menerima monoterapi rosiglitazone atau pioglitazone. Edema terjadi lebih sering (10-15%) pada pasien yang menerima terapi insulin secara bersamaan dan dapat menyebabkan gagal jantung. Obat-obatan tersebut dikontraindikasikan pada individu diabetes dengan status jantung New York Heart Association kelas III dan IV. Thiazolidinediones juga telah dilaporkan terkait dengan onset baru atau edema makula yang memburuk. Tampaknya, ini adalah efek samping yang jarang terjadi, dan sebagian besar pasien ini juga mengalami edema perifer. Edema makula sembuh atau membaik setelah pengobatan dihentikan.

Troglitazone, pengobatan pertama di kelas ini, ditarik dari penggunaan klinis karena gagal hati fatal terkait pengobatan. Meskipun rosiglitazone dan pioglitazone belum dilaporkan menyebabkan cedera hati, FDA merekomendasikan bahwa obat-obatan tersebut tidak boleh digunakan pada pasien dengan bukti klinis penyakit hati aktif atau peningkatan kadar alanine aminotransferase (ALT) sebelum pengobatan yang 2,5 kali lebih besar dari tingkat atas. batas normal. Tes

biokimia hati harus dilakukan pada semua pasien sebelum memulai pengobatan dan secara berkala setelahnya.

Peningkatan risiko fraktur pada wanita (tetapi tidak pada pria) telah dilaporkan dengan rosiglitazone dan pioglitazone. Risiko fraktur berada pada kisaran 1,9 per 100 pasien-tahun dengan thiazolidinedione dibandingkan dengan 1,1 per 100 pasien-pasien pada pengobatan pembanding. Setidaknya dalam satu penelitian mengenai rosiglitazone, risiko fraktur ditemukan meningkat pada wanita premenopause dan postmenopause.

Efek samping lain termasuk anemia, yang terjadi pada 4% pasien yang diobati dengan obat ini; hal ini mungkin disebabkan oleh efek pengenceran dari peningkatan volume plasma daripada penurunan massa sel darah merah. Penambahan berat badan terjadi, terutama bila obat dikombinasikan dengan sulfonilurea atau insulin. Beberapa peningkatan berat badan adalah retensi cairan, tetapi ada juga peningkatan massa lemak total. Studi klinis telah melaporkan hasil yang bertentangan mengenai hubungan kanker kandung kemih dengan penggunaan pioglitazone. Sebuah studi kohort observasi selama 10 tahun terhadap pasien yang memakai

pioglitazone gagal menemukan hubungan dengan kanker kandung kemih. Analisis gabungan multipopulasi yang besar (1,01 juta orang di atas 5,9 juta orang-tahun) juga gagal menemukan hubungan antara paparan kumulatif pioglitazone atau rosiglitazone dan kejadian kanker kandung kemih. Studi berbasis populasi lain, bagaimanapun, menghasilkan 689.616 orang-tahun tindak lanjut menemukan bahwa pioglitazone tetapi tidak rosiglitazone dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kandung kemih.

3. Obat-obatan yang mempengaruhi absorpsi glukosa —

Penghambat alfa-glukosidase secara kompetitif menghambat enzim alfa-glukosidase di usus yang mencerna pati makanan dan sukrosa. Dua dari obat ini — acarbose dan miglitol — tersedia untuk penggunaan klinis di Amerika Serikat. Voglibose, penghambat alfa-glukosidase lain tersedia di Jepang, Korea, dan India. Akarbosa dan miglitol adalah penghambat glukamilase, alfa-amilase, dan sukrase yang kuat tetapi memiliki efek yang lebih kecil pada isomaltase dan hampir tidak ada pada trehalase dan laktase.

A. AKARBOSA — Dosis awal acarbose yang dianjurkan adalah 50 mg per oral dua kali sehari, secara bertahap ditingkatkan menjadi 100 mg tiga kali sehari. Untuk manfaat maksimal pada hiperglikemia postprandial, acarbose harus diberikan dengan makanan yang pertama kali dicerna. Pada pasien diabetes, obat ini mengurangi hiperglikemia postprandial sebesar 30-50%, dan efek keseluruhannya adalah menurunkan HbA1c sebesar 0,5-1%.

Efek samping utama yang terlihat pada 20-30% pasien, adalah abdomen kembung. Hal ini disebabkan oleh karbohidrat yang tidak tercerna mencapai usus bagian bawah, di mana gas dihasilkan oleh flora bakteri. Dalam 3% kasus, diare yang mengganggu terjadi. Ketidaknyamanan gastrointestinal ini cenderung menghalangi konsumsi karbohidrat yang berlebihan dan meningkatkan kepatuhan pasien tipe 2 dengan resep diet mereka. Jika acarbose diberikan sendiri, tidak ada risiko hipoglikemia. Namun, jika dikombinasikan dengan insulin atau sulfonilureas, obat ini dapat meningkatkan risiko hipoglikemia dari agen-agen ini. Sedikit

peningkatan aminotransferase hati telah dicatat dalam uji klinis dengan acarbose (5% vs 2% pada kontrol plasebo, dan terutama dengan dosis lebih dari 300 mg / hari). Kadar biasanya kembali normal saat menghentikan pengobatan.

B. MIGLITOL — Miglitol mirip dengan acarbose dari segi efek klinisnya. Ini diindikasikan untuk digunakan pada pasien yang diobati dengan diet atau sulfonilurea dengan diabetes tipe 2. Terapi dimulai dengan dosis efektif terendah 25 mg secara oral tiga kali sehari. Dosis pemeliharaan biasa adalah 50 mg tiga kali sehari, meskipun beberapa pasien mungkin mendapat manfaat dari peningkatan dosis menjadi 100 mg tiga kali sehari. Efek samping gastrointestinal terjadi seperti pada acarbose. Obat tidak dimetabolisme dan diekskresikan tanpa diubah oleh ginjal. Miglitol tidak boleh digunakan pada penyakit ginjal kronis stadium akhir, ketika pembersihannya akan terganggu.

4. Incretin — Glukosa oral memicu respons insulin tiga kali lipat hingga empat kali lipat lebih tinggi daripada dosis setara glukosa yang diberikan secara intravena. Ini

karena glukosa oral menyebabkan pelepasan hormon usus, terutama glukagon-like peptide 1 (GLP-1) dan insulinotropic polypeptide (GIP) yang bergantung pada glukosa, yang memperkuat pelepasan insulin yang diinduksi glukosa. “Efek inkretin” dari sekresi GLP-1 (tetapi bukan sekresi GIP) berkurang pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan ketika GLP-1 diinfuskan pada pasien dengan diabetes tipe 2, ini merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa. GLP-1, tidak seperti sulfonilurea, hanya memiliki efek stimulasi insulin sederhana pada konsentrasi normoglikemik. Ini berarti GLP-1 memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah daripada sulfonilurea. Selain efek stimulasi insulinnya, GLP-1 juga memiliki sejumlah efek pankreas dan ekstrapankreas lainnya. Ini menekan sekresi glukagon dan dengan demikian dapat memperbaiki hiperglukagonemia yang ada pada diabetisi dan memperbaiki hiperglikemia postprandial. GLP-1 bekerja di abdomen menunda pengosongan lambung; pentingnya efek ini pada penurunan glukosa diilustrasikan oleh pengamatan bahwa antagonis dari perlambatan pengosongan lambung secara nyata mengurangi efek penurunan glukosa dari GLP-1.

Reseptor GLP-1 ada di sistem saraf pusat dan mungkin berperan dalam efek anorektik obat. Pasien diabetes tipe 2 yang menjalani infus GLP-1 kurang lapar; tidak jelas apakah ini terutama disebabkan oleh perlambatan pengosongan lambung atau apakah ada efek sistem saraf pusat juga.

A. AGONIS RESEPTOR GLP-1 — Waktu paruh GLP-1 hanya 1–2 menit. Ia dengan cepat mengalami proteolisis oleh dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) dan oleh enzim lain, seperti endopeptidase 24.11, dan juga dibersihkan dengan cepat oleh ginjal. Oleh karena itu, peptida asli tidak dapat digunakan sebagai terapi. Lima agonis reseptor GLP-1 dengan waktu paruh yang lebih lama, exenatide, liraglutide, dulaglutide, lixisenatide, dan semaglutide, tersedia untuk penggunaan klinis.

Exenatide (Exendin 4) adalah agonis reseptor GLP-1 yang diisolasi dari air liur Gila monster (kadal berbisa) yang lebih tahan terhadap kerja DPP-4 dan dibersihkan oleh ginjal. Waktu paruhnya 2,4 jam, dan efek penurunan glukosanya sekitar 6 jam. Exenatide dibagi dalam dua dosis tetap (5 mcg dan 10 mcg). Ini disuntikkan 60 menit

sebelum sarapan dan sebelum makan malam. Pasien dengan diabetes tipe 2 harus diberi resep 5 mcg pen untuk bulan pertama dan, jika ditoleransi, dosisnya kemudian dapat ditingkatkan menjadi 10 mcg dua kali sehari. Obat ini tidak dianjurkan pada pasien dengan eGFR kurang dari 30 mL / menit / 1,73 m². Dalam uji klinis, menambahkan terapi exenatide pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang sudah menggunakan metformin atau sulfonilurea, atau keduanya, selanjutnya menurunkan nilai HbA1c sebesar 0,4% menjadi 0,6% selama periode 30 minggu. Pasien-pasien ini juga mengalami penurunan berat badan 3–6 pon. Exenatide LAR adalah sediaan sekali seminggu yang dibagikan sebagai bubuk (2 mg). Ini ditangguhkan dalam pengencer yang disediakan tepat sebelum injeksi. Dalam uji klinis komparatif, obat yang bekerja lama menurunkan tingkat HbA1c sedikit lebih banyak daripada obat dua kali sehari. Antibodi titer rendah terhadap exenatide berkembang pada lebih dari sepertiga (38%) pasien, tetapi efek klinisnya tidak berkurang. Antibodi titer tinggi berkembang pada subset pasien (~ 6%), dan pada sekitar setengah dari kasus ini, penurunan respons glikemik juga terlihat.

Liraglutide adalah analog GLP-1 terasilasi asam lemak larut. Waktu paruh sekitar 12 jam, memungkinkan obat disuntikkan sekali sehari. Dosis dimulai pada 0,6 mg setiap hari, ditingkatkan setelah 1 minggu menjadi 1,2 mg setiap hari. Beberapa pasien mungkin mendapat manfaat dari peningkatan dosis menjadi 1,8 mg. Dalam uji klinis yang berlangsung selama 26 dan 52 minggu, menambahkan liraglutide ke rejimen terapeutik (metformin, sulfonilurea, thiazolidinedione) pasien dengan diabetes tipe 2 semakin menunjukkan penurunan nilai HbA1c. Tergantung pada dosis dan desain penelitian, penurunan HbA1c berkisar antara 0,6% hingga 1,5%. Para pasien mengalami penurunan berat badan 1-6 pon. Liraglutide dengan dosis 3 mg setiap hari telah disetujui untuk menurunkan berat badan.

Dalam studi multinasional pascapemasaran terhadap 9340 pasien diabetes tipe 2 dengan penyakit kardiovaskular yang diketahui, penambahan liraglutide dikaitkan dengan hasil komposit primer yang lebih rendah dari kematian akibat penyebab kardiovaskular, infark miokard nonfatal, atau stroke nonfatal (rasio bahaya 0,87, $P = 0,01$). Pasien yang memakai liraglutide memiliki

kadar HbA1c yang lebih rendah, penurunan berat badan 2,3 kg, tekanan darah sistolik yang lebih rendah, dan episode hipoglikemia berat yang lebih sedikit.

Dulaglutide terdiri dari dua molekul analog GLP-1 yang secara kovalen terkait dengan fragmen Fc dari IgG4 manusia. Molekul GLP-1 memiliki substitusi asam amino yang menahan aksi DPP-4. Waktu paruh dulaglutide adalah sekitar 5 hari. Dosis biasa adalah 0,75 mg setiap minggu dengan injeksi subkutan. Dosis maksimum yang dianjurkan adalah 1,5 mg setiap minggu. Monoterapi dulaglutide dan terapi kombinasi menurunkan HbA1c sekitar 0,7% hingga 1,6%. Penurunan berat badan berkisar dari 2 pound hingga 7 pound.

Lixisenatide merupakan analog sintetik exendin 4 (penghapusan prolin dan penambahan 6 lisina ke wilayah terminal-C) dengan waktu paruh 3 jam. Ini dibagikan sebagai dua kandang dosis tetap (10 mcg dan 20 mcg). Dosis 10 mcg disuntikkan sekali sehari sebelum sarapan selama 2 minggu pertama, dan jika ditoleransi, dosis kemudian ditingkatkan menjadi 20 mcg setiap hari. Efek klinisnya hampir sama dengan exenatide dengan penurunan HbA1c dalam kisaran 0,4-0,6%. Penurunan

berat badan berkisar dari 2 pound hingga 6 pound. Antibodi terhadap lixisenatide sering muncul (70%) dan ~ 2,4% dengan titer antibodi tertinggi telah melemahkan respons glikemik.

Semaglutide adalah analog sintetik GLP-1 dengan waktu paruh obat sekitar 1 minggu. Ia memiliki substitusi asam alfa-aminoisobutirat pada posisi 8 yang membuat molekul resisten terhadap aksi DPP4 dan rantai asam lemak C-18 yang terikat pada lisin pada posisi 26 yang mengikat albumin, yang menyumbang waktu paruh obat yang panjang. Semaglutide dibagi dalam dua jenis pena: satu pena memberikan dosis 0,25 mg atau 0,5 mg dan pena lainnya memberikan dosis 1 mg. Dosis yang dianjurkan adalah 0,25 mg setiap minggu selama 4 minggu dan jika ditoleransi, dosis tersebut kemudian ditingkatkan menjadi 0,5 mg per minggu. Dosis 1 mg per minggu dapat memberikan efek penurunan glukosa tambahan. Monoterapi semaglutide dan terapi kombinasi menurunkan HbA1c dari 1,5% menjadi 1,8%.

Semaglutide merupakan obat oral; Pasien harus puasa dengan segelas air lalu menunggu setengah jam sebelum makan, minum, atau minum obat lain. Dosis

awal yang direkomendasikan adalah 3 mg setiap hari untuk bulan pertama dan ditingkatkan menjadi 7-14 mg setiap hari sesuai toleransi dan sesuai kebutuhan untuk kontrol glukosa.

Reaksi merugikan yang paling sering dari penggunaan agonis reseptor GLP-1 adalah mual (11-40%), muntah (4-13%), dan diare (9-17%). Reaksi lebih sering terjadi pada dosis yang lebih tinggi. Dalam uji klinis sekitar 1-5% peserta menarik diri dari penelitian karena gejala gastrointestinal.

Agonis reseptor GLP-1 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko pankreatitis. Pankreatitis parah (hemoragik atau nekrosis) dalam 6 kasus, dan 2 dari pasien ini meninggal. Dalam uji klinis liraglutide dan dulaglutide, ada 13 dan 5 kasus pankreatitis pada kelompok yang diobati dengan obat dibandingkan 1 dan 1 kasus pada kelompok pembanding. Ini berarti sekitar 1,4-2,2 vs 0,6-0,9 kasus pankreatitis per 1000 pasien-tahun. Pasien yang memakai GLP-1 reseptor agonis harus dinasehati untuk mencari perawatan medis segera jika mereka mengalami sakit abdomen parah yang terus-menerus tanpa sebab yang jelas.

Ada laporan langka mengenai cedera ginjal akut pada pasien yang memakai exenatide. Beberapa dari pasien ini memiliki penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya, dan yang lainnya memiliki satu atau lebih faktor risiko penyakit ginjal. Sejumlah pasien melaporkan mual, muntah, dan diare, dan kemungkinan efek samping ini menyebabkan penurunan volume dan berkontribusi pada perkembangan cedera ginjal. Untuk alasan ini, agonis reseptor GLP-1 harus diresepkan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal. Liraglutide, semaglutide, dan dulaglutide dimetabolisme oleh proteolisis dan merupakan pilihan yang lebih disukai pada pasien dengan gagal ginjal.

Agonis reseptor GLP-1 dapat merangsang neoplasia sel C dan menyebabkan karsinoma tiroid meduler pada tikus. Sel C manusia mengekspresikan sangat sedikit reseptor GLP-1, dan relevansinya dengan terapi manusia tidak jelas. Obat, bagaimanapun, tidak boleh digunakan pada pasien dengan riwayat pribadi atau keluarga karsinoma tiroid meduler atau sindrom neoplasia endokrin multipel (MEN) tipe 2.

A. **DPP-4 INHIBITOR** — Pendekatan alternatif untuk penggunaan GLP-1 reseptor agonis adalah dengan menghambat enzim DPP-4 dan memperpanjang kerja GLP-1 dan GIP yang dilepaskan secara endogen. Empat obat penghambat DPP-4 oral, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin, tersedia di Amerika Serikat untuk pengobatan diabetes tipe 2. Penghambat DPP-4 tambahan, vildagliptin, tersedia di Eropa. Penghambat DPP-4 lainnya — gemigliptin, anagliptin, teneligliptin, trelagliptin, omarigliptin, evogliptin, dan gosogliptin — telah disetujui di luar Amerika Serikat dan Uni Eropa (Korea, India, Thailand, Jepang, Rusia, dan beberapa negara Amerika Selatan).

Sitagliptin, bila digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan obat diabetes lain, dapat menurunkan HbA1c sekitar 0,5%. Dosis biasa dari sitagliptin adalah 100 mg sekali sehari, tetapi dosis dikurangi menjadi 50 mg setiap hari jika klirens kreatinin yang dihitung adalah 30-50 mL / menit dan hingga 25 mg untuk pembersihan kurang dari 30 mL/menit. Saxagliptin, ketika ditambahkan ke rejimen terapeutik (metformin,

sulfonylurea, thiazolidinedione) pasien dengan diabetes tipe 2, selanjutnya menurunkan nilai HbA1c sekitar 0,7-0,9%. Dosisnya adalah 2,5 mg atau 5 mg per oral sekali sehari. Dosis 2,5 mg harus digunakan pada pasien dengan eGFR kurang dari 50 mL / menit / 1,73 m².

Alogliptin dapat menurunkan HbA1c sekitar 0,5-0,6% saat ditambahkan ke metformin, sulfonylurea, atau pioglitazone. Dosis biasa adalah 25 mg per oral setiap hari. Dosis 12,5 mg digunakan pada pasien dengan eGFR 30-60 mL / menit / 1,73 m²; dan 6,25 mg untuk pembersihan kurang dari 30 mL / menit / 1,73 m². Linagliptin menurunkan HbA1c sekitar 0,4-0,6% saat ditambahkan ke metformin, sulfonylurea, atau pioglitazone. Dosisnya 5 mg per oral setiap hari, dan karena, terutama diekskresikan tanpa metabolisme melalui empedu, tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan penyakit ginjal. Vildagliptin menurunkan HbA1c sekitar 0,5-1% bila ditambahkan ke rejimen terapeutik pasien dengan diabetes tipe 2. Dosisnya 50 mg sekali atau dua kali sehari.

Efek samping utama dari penghambat DPP-4 tampaknya menjadi predisposisi nasofaringitis atau

infeksi saluran pernapasan bagian atas. Reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis, angioedema, dan kondisi kulit eksfoliatif (seperti sindrom Stevens-Johnson), telah dilaporkan. Ada juga laporan pankreatitis, tetapi frekuensi kejadiannya tidak jelas. Kasus gagal hati telah dilaporkan dengan penggunaan alogliptin, tetapi tidak pasti apakah penyebabnya adalah alogliptin. Namun, pengobatan harus dihentikan jika terjadi gagal hati. Kasus langka disfungsi hati, termasuk hepatitis, telah dilaporkan berkaitan dengan penggunaan vildagliptin; dan pemeriksaan biokimia hati direkomendasikan setiap tiga bulan selama tahun pertama penggunaan dan secara berkala setelahnya. Saxagliptin dapat meningkatkan risiko gagal jantung. Dalam studi pasca pemasaran terhadap 16.492 pasien dengan diabetes tipe 2, gagal jantung terjadi pada 3,5% pada kelompok saxagliptin dan 2,8% pada kelompok plasebo (rasio hazard 1,27). Pasien dengan risiko gagal jantung tertinggi adalah mereka yang memiliki riwayat gagal jantung atau memiliki peningkatan kadar N-terminal dari prohormone B-type natriuretic peptide (NT-pBNP) atau memiliki gangguan ginjal. Dalam studi pasca-pemasaran yang besar,

alogliptin, seperti saxagliptin, dikaitkan dengan sedikit peningkatan angka gagal jantung. FDA telah mengeluarkan peringatan bahwa DPP-4 inhibitor dapat kadang-kadang menyebabkan nyeri sendi yang sembuh setelah obat dihentikan.

5. Penghambat ko-transporter natrium-glukosa 2 —

Glukosa secara bebas disaring oleh glomerulus ginjal dan diserap kembali di tubulus proksimal oleh aksi ko-transporter natrium-glukosa (SGLT). Sodium-glukosa co-transporter 2 (SGLT2) menyumbang sekitar 90% dari reabsorpsi glukosa dan penghambatannya menyebabkan glikosuria pada penderita diabetes, menurunkan kadar glukosa plasma. Penghambat SGLT2 oral canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, dan ertugliflozin disetujui untuk penggunaan klinis di Amerika Serikat. Agen ini mengurangi ambang batas glikosuria dari ambang glukosa plasma sekitar 180 mg / dL menjadi sekitar 40 mg / dL; dan menurunkan HbA1c sebesar 0,5–1% bila digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan agen oral atau insulin lainnya. Kemanjuran lebih tinggi pada tingkat HbA1c yang lebih tinggi ketika lebih banyak glukosa

diekskresikan sebagai akibat dari penghambatan SGLT2. Hilangnya kalori menyebabkan penurunan berat badan ringan 2-5 kg.

Dosis umum canagliflozin adalah 100 mg setiap hari tetapi hingga 300 mg setiap hari dapat digunakan pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Dosis dapagliflozin adalah 10 mg / hr tetapi 5 mg / hr merupakan dosis awal yang dianjurkan pada pasien dengan gagal hati. Dosis biasa empagliflozin adalah 10 mg setiap hari tetapi dosis yang lebih tinggi 25 mg setiap hari dapat digunakan. Dosis awal ertugliflozin yang dianjurkan adalah 5 mg, tetapi dosis dapat ditingkatkan menjadi 15 mg setiap hari jika diperlukan penurunan glukosa tambahan.

Dalam studi multinasional pascapemasaran terhadap 7.020 pasien diabetes tipe 2 dengan penyakit kardiovaskular yang diketahui, penambahan empagliflozin dikaitkan dengan hasil komposit primer yang lebih rendah dari kematian akibat penyebab kardiovaskular, infark miokard nonfatal, atau stroke nonfatal (rasio bahaya 0,86, $P = 0,04$). Mekanisme terkait manfaatnya masih belum jelas. Penurunan berat badan, tekanan darah rendah, dan diuresis mungkin berperan

karena ada lebih sedikit kematian akibat gagal jantung pada kelompok yang diobati sedangkan tingkat infark miokard tidak berubah. Sebuah studi multinasional serupa dilakukan dengan penambahan canagliflozin. Ini adalah penelitian terhadap 10.142 pasien dengan diabetes tipe 2 yang diketahui atau berisiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular. Kelompok yang diobati canagliflozin memiliki hasil komposit primer yang lebih rendah dari kematian akibat penyebab kardiovaskular, infark miokard nonfatal, atau stroke nonfatal (rasio hazard 0,86, $P = 0,02$). Dalam studi gagal jantung 2019 dari 4744 pasien dengan gagal jantung NYHA kelas II, III, IV dan fraksi ejeksi kurang dari 40%, dapagliflozin mengurangi insiden kumulatif dari memburuknya gagal jantung atau kematian kardiovaskular (rasio hazard 0,74, $P < 0,001$). Empat puluh dua persen pasien menderita diabetes; temuan pada pasien dengan dan tanpa diabetes adalah sama. Baik empagliflozin dan canagliflozin menunjukkan manfaat dalam hal perkembangan albuminuria dan cedera ginjal, mungkin dengan menurunkan hiperfiltrasi glomerulus. Dalam studi multinasional 2019 terhadap 4401 pasien dengan diabetes tipe 2 dan penyakit ginjal kronis

albuminurik (eGFR 30-89 mL / menit / 1,73 m² dengan rasio albumin [mg] terhadap kreatinin [g] > 300 hingga 5.000) dan menggunakan penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin, canagliflozin mengurangi risiko penyakit ginjal stadium akhir, penggandaan kadar kreatinin serum, dan kematian akibat penyakit ginjal.

Kerja dari inhibitor SGLT2 berkurang pada penyakit ginjal kronis. Obat ini juga dapat meningkatkan kreatinin dan menurunkan eGFR, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal. Penggunaannya umumnya tidak direkomendasikan pada pasien dengan eGFR kurang dari 45 mL / menit / 1,73 m² dan dikontraindikasikan pada pasien dengan eGFR kurang dari 30 mL / menit / 1,73 m². Efek samping utama adalah peningkatan insiden infeksi mikotik genital dan infeksi saluran kemih yang mempengaruhi ~ 8-9% pasien. Kasus fasciitis nekrotikans pada perineum (gangren Fournier) telah dilaporkan. Ada juga laporan kasus pielonefritis dan sepsis yang membutuhkan rawat inap. Glikosuria dapat menyebabkan kontraksi volume intravaskular dan hipotensi.

Studi multinasional dengan canagliflozin menunjukkan peningkatan risiko amputasi, terutama pada jari kaki (rasio hazard 1,97). Temuan ini belum diamati dalam penelitian lain yang menggunakan obat ini atau dengan penghambat SGLT2 lainnya.

Canagliflozin telah dilaporkan menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang di tulang belakang lumbar dan pinggul. Dalam analisis gabungan dari delapan uji klinis (durasi rata-rata 68 minggu), peningkatan patah tulang sebesar 30% diamati pada pasien yang memakai canagliflozin. Sepertinya efek pada tulang adalah efek kelas dan tidak terbatas pada canagliflozin. Semua penghambat SGLT2 menyebabkan sedikit peningkatan kadar kolesterol LDL (3-8%). Juga, dalam uji klinis, pasien yang memakai dapagliflozin memiliki tingkat kanker payudara yang lebih tinggi (sembilan kasus vs tidak ada pada kelompok pembanding) dan kanker kandung kemih (10 kasus vs 1 pada kelompok plasebo). Angka kanker ini melebihi angka yang diharapkan pada populasi diabetes rujukan yang disesuaikan dengan usia.

Kasus KAD telah dilaporkan dengan penggunaan off-label inhibitor SGLT2 pada pasien dengan diabetes tipe 1. Pasien tipe 1 diajari untuk memberikan lebih sedikit insulin jika kadar glukosa mereka tidak meningkat. Penghambat SGLT2 menurunkan kadar glukosa dengan mengubah ambang ginjal dan bukan dengan kerja insulin. Pasien tipe 1 yang menggunakan penghambat SGLT2, karena kadar glukosa tidak meningkat, dapat menahan atau mengurangi dosis insulin mereka sedemikian rupa sehingga menyebabkan ketoasidosis. Penghambat SGLT2 tidak boleh digunakan pada pasien dengan diabetes tipe 1 dan pada pasien yang dianggap memiliki diabetes tipe 2 tetapi sangat kekurangan insulin dan rawan ketosis.

6. Lainnya — Pramlintide adalah analog sintetik dari islet amyloid polypeptide (IAPP atau amylin). Ketika diberikan secara subkutan, ini menunda pengosongan lambung, menekan sekresi glukagon, dan menurunkan nafsu makan. Ini disetujui untuk digunakan pada diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2 yang diobati dengan insulin. Dalam studi klinis 6 bulan dengan pasien tipe 1 dan tipe 2 yang diobati dengan insulin, mereka yang menggunakan

obat tersebut mengalami penurunan sekitar 0,4% dalam HbA1c dan sekitar 1,7 kg penurunan berat badan dibandingkan dengan plasebo. Penurunan HbA1c dipertahankan selama 2 tahun tetapi beberapa berat badan kembali. Obat diberikan melalui suntikan sesaat sebelum makan. Hipoglikemia dapat terjadi, dan dianjurkan agar dosis insulin short-acting atau premixed dikurangi hingga 50% saat pengobatan dimulai. Karena pengobatan memperlambat pengosongan lambung, pemulihan dari hipoglikemia bisa menjadi masalah karena keterlambatan penyerapan karbohidrat yang bekerja cepat. Mual adalah efek samping utama lainnya, mempengaruhi 30-50% orang, tetapi cenderung membaik seiring waktu. Pada pasien dengan diabetes tipe 1, dosis awal pramlintide adalah 15 mcg sebelum makan dan dititiasi dengan penambahan 15 mcg menjadi dosis pemeliharaan 30 mcg atau 60 mcg sebelum makan. Pada pasien dengan diabetes tipe 2, dosis awal 60 mcg premeals ditingkatkan menjadi 120 mcg dalam 3 sampai 7 hari jika tidak terjadi mual yang signifikan.

Bromocriptine, agonis reseptor dopamin 2, telah terbukti dapat sedikit menurunkan HbA1c sebesar 0,1-

0,5% bila dibandingkan dengan baseline dan 0,4-0,5% dibandingkan dengan plasebo. Efek samping yang umum adalah mual, muntah, pusing, dan sakit kepala.

Colesevelam, sebuah sekuestran asam empedu, ketika ditambahkan ke metformin atau sulfonilurea atau insulin, dapat menurunkan HbA1c 0,3-0,4% dibandingkan dengan baseline dan 0,5-0,6% dibandingkan dengan plasebo. Namun, penurunan HbA1c tidak diamati dalam uji klinis monoterapi tunggal yang membandingkan colesevelam dengan plasebo. Penggunaan Colesevelam dikaitkan dengan ~ 20% peningkatan kadar trigliserida. Efek samping lainnya termasuk sembelit dan dispepsia.

Karena penurunan glukosa yang tidak berarti dan efek samping yang signifikan, penggunaan bromocriptine atau colesevelam untuk mengobati diabetes tidak dianjurkan.

7. Kombinasi obat - Beberapa kombinasi obat tersedia dalam ukuran dosis yang berbeda, termasuk glyburide dan metformin (Glucovance); glipizide dan metformin (Metaglip); repaglinide dan metformin (Prandi-Met);

rosiglitazone dan metformin (Avandamet); pioglitazone dan metformin (ACTOplusMet); rosiglitazone dan glimepiride (Avandaryl); pioglitazone dan glimepiride (Duetact); sitagliptin dan metformin (Janumet); saxagliptin dan metformin XR (Kombiglyze XR); linagliptin dan metformin (Jentadueto); alogliptin dan metformin (Kazano); alogliptin dan pioglitazone (Oseni); dapagliflozin dan metformin (Xigduo); canagliflozin dan metformin (Invokamet); empagliflozin dan metformin (Synjardy); empagliflozin dan linagliptin (Glyxambi); ertugliflozin dan metformin (Segluormet); ertugliflozin dan sitagliptin (Steglujan); insulin degludec dan liraglutide (Xultophy); dan insulin glargine dan lixisenatide (Soliqua). Kombinasi obat ini, bagaimanapun, membatasi kemampuan dokter untuk secara optimal menyesuaikan dosis dari masing-masing obat dan oleh karena itu tidak dianjurkan.

C. Insulin

Insulin diindikasikan untuk diabetes tipe 1 serta untuk pasien diabetes tipe 2 dengan insulinopenia yang

hiperglikemia tidak merespon terapi diet baik sendiri atau dikombinasikan dengan obat hipoglikemik lainnya.

1. Karakteristik sediaan insulin yang tersedia —

Insulin manusia terbagi dalam beberapa formulasi: reguler (R) atau NPH (N). Enam analog insulin manusia — tiga yang bekerja cepat (insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisine) dan tiga insulin kerja panjang (insulin glargine, detemir insulin, dan insulin degludec) —setujui oleh FDA untuk penggunaan klinis. Sediaan insulin komersial berbeda dalam hal waktu onset dan durasi kerja biologisnya (Tabel 27- 6). Semua insulin yang tersedia saat ini mengandung kurang dari 10 ppm proinsulin dan diberi label sebagai "dimurnikan." Insulin yang dimurnikan ini mempertahankan potensinya, sehingga pendinginan disarankan tetapi tidak terlalu penting. Selama perjalanan, persediaan insulin cadangan dapat dengan mudah diangkut selama berminggu-minggu tanpa kehilangan potensi jika dilindungi dari panas atau dingin yang ekstrim. Semua insulin di Amerika Serikat tersedia dalam konsentrasi 100 unit / mL (U100) dan dibagikan dalam botol 10-mL atau kartrid 0,3 mL atau pena sekali

pakai yang telah diisi sebelumnya. Beberapa insulin tersedia pada konsentrasi yang lebih tinggi: insulin glargine, 300 unit / mL (U300); insulin degludec, 200 unit / mL (U200); insulin lispro, 200 unit / mL (U200); dan insulin reguler, 500 unit / mL (U500).

Tabel 27–6. Ringkasan karakteristik ketersediaan hayati dari insulin.

Preparat Insulin	Onset Kerja	Puncak Kerja	Durasi Efek
Insulin lispro, aspart ¹ , glulisin	5-15 menit	1-1.5 jam	3-4 jam
Human regular	30-60 menit	2 jam	6-8 jam
Human NPH	2-4 jam	6-7 jam	10-20 jam
Insulin glargine	0.5-1 jam	Mendatar	~24 jam
Insulin detemir	0.5-1 jam	Mendatar	17 jam
Insulin degludec	0.5-1.5 jam	Mendatar	>42 jam
Technosphere inhaled insulin	5-15 menit	1 jam	3 jam

¹Insulin aspart yang diformulasikan dengan niacinamide memiliki onset kerja lebih cepat ~10 menit

1. **Sediaan insulin** — Lihat Tabel 27–7. Analog insulin kerja cepat dan insulin kerja panjang dirancang untuk pemberian subkutan, sedangkan insulin reguler juga dapat diberikan secara intravena.

Tabel 27–7. Sediaan insulin tersedia di Amerika Serikat¹

<p>Analog insulin manusia yang bekerja cepat Insulin lispro (Humalog, Lilly; Admelog, Sanofi) Aspart insulin (Novolog, FiAsp, Novo Nordisk) Insulin glulisine (Apidra, Sanofi Aventis)</p> <p>Insulin reguler kerja pendek Insulin reguler (Lilly, Novo Nordisk) Technosphere inhaled regular insulin (Afrezza)</p> <p>Insulin kerja menengah Insulin NPH (Lilly, Novo Nordisk)</p> <p>Insulin <i>premixed</i> 70% NPH / 30% reguler (70/30 insulin — Lilly, Novo Nordisk) 70% NPL / 25% insulin lispro (Campuran Humalog 75/25 — Lilly) 50% NPL / 50% insulin lispro (Campuran Humalog 50/50 — Lilly) 70% insulin aspart protamine / 30% insulin aspart (Novolog Mix 70 / 30— Novo Nordisk) 70% insulin degludec / 30 insulin aspart (Ryzodeg, Novo Nordisk)</p> <p>Analog insulin manusia kerja panjang</p>
--

Insulin glargine (Lantus (U100), Toujeo (U300), Sanofi Aventis; Basaglar (U100), Lilly) Detemir insulin (Levemir, Novo Nordisk) Insulin degludec (Tresiba, Novo Nordisk)

¹Semua insulin yang tersedia di Amerika Serikat adalah analog insulin manusia atau manusia rekombinan. Semua insulin di atas disalurkan pada konsentrasi U100. Ada tambahan U500 persiapan insulin biasa; Persiapan U300 untuk insulin glargine; Persiapan U200 insulin lispro; Persiapan U200 insulin degludec. NPH, Hagedorn protamin netral.

A. SEDIAAN INSULIN KERJA PENDEK

(1) Insulin reguler — Insulin reguler adalah insulin kristal yang larut kerja pendek yang efeknya muncul dalam 30 menit setelah injeksi subkutan dan berlangsung 5-7 jam ketika jumlah biasa diberikan. Infus insulin reguler intravena sangat berguna dalam pengobatan DKA dan selama manajemen perioperatif pasien diabetes yang membutuhkan insulin. Untuk orang yang sangat resisten terhadap insulin yang seharusnya memerlukan larutan insulin dalam jumlah besar, sediaan insulin reguler manusia U500 tersedia baik dalam bentuk botol maupun pena sekali pakai. Jarum suntik insulin U500 harus digunakan jika bentuk botolnya dibagikan. Insulin reguler U500 jauh lebih mahal daripada konsentrasi U100 dan jarang dibutuhkan.

(2) Analog insulin kerja cepat — Insulin lispro (Humalog, Admelog) adalah analog insulin di mana prolin pada posisi B28 dibalik dengan lisin pada B29. Insulin aspart (Novolog) adalah substitusi tunggal prolin oleh asam aspartat pada posisi B28. Dalam insulin glulisine (Apidra), asparagin pada posisi B3 digantikan oleh lisin dan lisin pada posisi B29 oleh asam glutamat. Ketiga analog ini memiliki kecenderungan yang lebih kecil untuk membentuk heksamer, berbeda dengan insulin manusia. Ketika disuntikkan secara subkutan, analog dengan cepat berdisosiasi menjadi monomer dan diserap dengan sangat cepat, mencapai nilai serum puncak dalam waktu 1 jam — berbeda dengan insulin manusia biasa, yang heksamernya membutuhkan lebih banyak waktu untuk berdisosiasi dan diserap. Perubahan asam amino pada analog ini tidak mengganggu pengikatannya ke reseptor insulin, dengan waktu paruh yang bersirkulasi, atau dengan imunogenisitasnya, yang semuanya identik dengan insulin reguler manusia. Formulasi aspart insulin (FiAsp) yang mengandung niacinamide (vitamin B3) memiliki penyerapan awal yang lebih cepat dan onset kerjanya sekitar 10 menit lebih cepat daripada formulasi

aspart insulin standar. Karena onset kerja yang lebih cepat ini, ekskresi glukosa postprandial 1 jam (bukan 2 jam) lebih rendah dibandingkan dengan formulasi standar.

Uji klinis telah menunjukkan bahwa waktu optimal injeksi subkutan preprandial dengan dosis yang sebanding dari analog insulin kerja cepat dan insulin manusia biasa adalah masing-masing 20 menit dan 60 menit, sebelum makan. Onset kerja yang lebih cepat dengan analog insulin yang bekerja cepat memungkinkan pasien untuk menyuntikkan insulin sebelum makan daripada menunggu selama 60 menit sesuai kebutuhan untuk mendapatkan insulin biasa. Fitur lain yang diinginkan dari analog insulin yang bekerja cepat adalah durasi kerjanya tetap sekitar 4 jam untuk dosis yang paling umum digunakan. Ini berbeda dengan insulin biasa, yang durasi kerjanya diperpanjang secara signifikan ketika dosis yang lebih besar digunakan.

Analog yang bekerja cepat biasanya digunakan dengan menggunakan pompa. Dalam studi silang *double-blind* yang membandingkan insulin lispro dengan insulin reguler di pompa insulin, individu yang menggunakan insulin lispro memiliki nilai HbA_{1c} yang lebih rendah dan

memperbaiki kontrol glukosa postprandial dengan frekuensi hipoglikemia yang sama. Jika terjadi kegagalan pada pompa, pengguna analog insulin kerja cepat akan lebih cepat mengalami hiperglikemia dan ketosis.

Sementara insulin aspart telah disetujui untuk penggunaan intravena (misalnya, dalam keadaan darurat hiperglikemik), tidak ada keuntungan dalam menggunakan insulin aspart dibandingkan insulin biasa dengan rute ini. Konsentrasi insulin lispro U200 tersedia dalam pena yang sudah diisi sebelumnya. Satu-satunya keuntungan dari U200 dibandingkan sediaan insulin lispro U100 adalah bahwa sediaan ini memberikan dosis yang sama dalam setengah volume.

B. SEDIAAN INSULIN KERJA PANJANG

(1) Insulin NPH (protamin netral Hagedorn atau isofan)

—NPH adalah insulin kerja menengah yang onset kerjanya tertunda hingga 2-4 jam, dan respons puncaknya umumnya dicapai dalam waktu sekitar 6-7 jam. Onset kerja ditunda dengan menggabungkan 2 bagian insulin seng kristal larut dengan 1 bagian insulin seng protamin. Ini menghasilkan jumlah insulin dan protamin yang

setara, sehingga tidak ada yang hadir dalam bentuk yang tidak rumit ("isofan"). Karena durasi kerjanya sering kurang dari 24 jam (dengan kisaran 10-20 jam), kebanyakan pasien memerlukan setidaknya dua suntikan setiap hari untuk mempertahankan efek insulin yang berkelanjutan. Botol kecil insulin NPH cenderung menunjukkan penggumpalan yang tidak biasa dari isinya atau "frosting" wadah, dengan hilangnya bioaktivitas yang cukup besar. Ketidakstabilan ini jarang terjadi dan lebih jarang terjadi jika insulin manusia NPH disimpan di lemari es saat tidak digunakan dan jika botol dibuang setelah 1 bulan penggunaan.

(2) Insulin glargine — Dalam insulin ini, asparagin pada posisi 21 rantai insulin A digantikan oleh glisin dan dua arginin ditambahkan ke terminal karboksil rantai B. Arginin menaikkan titik isoelektrik molekul lebih dekat ke netral sehingga lebih larut dalam lingkungan asam. Sebaliknya, insulin manusia memiliki titik isoelektrik pH 5,4. Insulin glargine adalah insulin bening, yang ketika disuntikkan ke dalam lingkungan pH netral jaringan subkutan, membentuk mikropresipitat yang perlahan-lahan melepaskan insulin ke dalam sirkulasi. Insulin ini

berlangsung selama sekitar 24 jam tanpa puncak yang jelas dan diberikan sekali sehari untuk memberikan cakupan basal. Insulin ini tidak dapat dicampur dengan insulin manusia lainnya karena pH asamnya. Ketika insulin ini diberikan sebagai suntikan tunggal pada waktu tidur untuk pasien tipe 1 dalam uji klinis, hiperglikemia puasa lebih baik dikendalikan dengan hipoglikemia nokturnal yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan insulin NPH.

Bentuk insulin glargine (U300) yang lebih terkonsentrasi tersedia sebagai pena insulin. Dalam uji klinis pada pasien tipe 1, penggunaan U300 tidak menghasilkan kontrol yang lebih baik atau mengurangi tingkat hipoglikemia. Meskipun data klinis yang terbatas menunjukkan bahwa insulin glargine aman untuk kehamilan, penggunaan ini tidak disetujui.

(3) Insulin Detemir — Dalam analog insulin ini, treonin pada posisi B30 telah dilepaskan dan rantai asam lemak 14-C (asam tetradekanoat) dipasang ke lisin pada posisi 29 melalui asilasi. Tindakannya yang berkepanjangan disebabkan oleh dihexamerization dan pengikatan hexamers dan dimer ke albumin di tempat injeksi serta

pengikatan monomer melalui rantai samping asam lemaknya ke albumin dalam sirkulasi. Afinitas detemir insulin empat kali lipat hingga lima kali lipat lebih rendah daripada insulin yang dapat larut pada manusia dan oleh karena itu formula detemir insulin U100 memiliki konsentrasi insulin 2400 nmol/mL dibandingkan dengan 600 nmol / mL untuk NPH. Durasi kerja detemir insulin adalah sekitar 17 jam pada dosis yang relevan dengan terapi. Dianjurkan agar insulin disuntikkan sekali atau dua kali sehari untuk mencapai cakupan basal yang stabil. Telah disetujui untuk digunakan selama kehamilan.

(4) Insulin degludec — Dalam analog insulin ini, treonin pada posisi B30 telah dihilangkan, dan lisin pada posisi B29 terkonjugasi menjadi asam heksdekanoat melalui pengatur jarak gamma-L-glutamil. Di dalam vial, dengan adanya fenol dan seng, insulin dalam bentuk dihexamers tetapi ketika disuntikkan secara subkutan, insulin akan bergabung dengan rantai multiheksamerik besar yang terdiri dari ribuan dihexamers. Rantai perlahan-lahan larut di jaringan subkutan dan monomer insulin dilepaskan dengan mantap ke dalam sirkulasi sistemik. Waktu paruh insulin degludec adalah 25 jam. Onset kerjanya dalam 30–

dengan insulin NPH. Kombinasi pra-campuran NPL dan insulin lispro (campuran 75% NPL / 25% insulin lispro [Humalog Mix 75/25] dan 50% NPL / 50% campuran insulin lispro [Humalog Mix 50/50]) tersedia untuk penggunaan klinis. Demikian pula, insulin aspart protamine / 30% insulin aspart (NovoLog Mix 70/30) juga tersedia. Keuntungan utama dari campuran ini adalah dapat diberikan dalam waktu 15 menit setelah memulai makan dan lebih baik dalam mengontrol kenaikan glukosa postprandial setelah makan kaya karbohidrat. Manfaat ini belum diterjemahkan ke dalam peningkatan tingkat HbA1c bila dibandingkan dengan campuran biasa 70% NPH / 30% biasa. Analog insulin yang bekerja lebih lama, insulin glargine dan insulin detemir, tidak dapat dicampur dengan insulin biasa atau analog insulin yang bekerja cepat. Insulin degludec, bagaimanapun, dapat dicampur dan tersedia sebagai 70% insulin degludec / 30% insulin aspart dan disuntikkan sekali atau dua kali sehari.

3. Metode pemberian insulin

A. Jarum suntik dan jarum suntik plastik sekali pakai - tersedia dalam ukuran 1- mL, 0,5 mL, dan 0,3 mL. Jarum

suntik 0,3 mL "dosis rendah" sangat populer karena banyak pasien diabetes tidak mengambil lebih dari 30 unit insulin dalam sekali suntikan kecuali dalam kasus yang jarang terjadi resistensi insulin yang ekstrim. Tersedia tiga jarum panjang: 6 mm, 8 mm, dan 12,7 mm. Jarum panjang lebih disukai pada pasien obesitas untuk mengurangi variabilitas absorpsi insulin. Jarumnya terdiri dari 28, 30, dan 31 alat pengukur. Jarum 31-gauge hampir tidak menimbulkan rasa sakit. Jarum suntik "sekali pakai" dapat digunakan kembali sampai jarum suntik terjadi tumpul (biasanya setelah tiga sampai lima suntikan). Sterilitas yang memadai untuk menghindari infeksi dengan penggunaan kembali tampaknya dapat dijaga dengan menutup kembali jarum suntik di antara waktu penggunaan. Membersihkan jarum dengan alkohol mungkin tidak diinginkan pasien karena dapat melarutkan lapisan silikon dan meningkatkan rasa sakit pada kulit yang tertusuk.

B. LOKASI INJEKSI — Bagian tubuh mana pun yang tertutup kulit kendur dapat menjadi lokasi injeksi, seperti abdomen, paha, lengan atas, panggul, dan bokong bagian

atas. Persiapan dengan alkohol tidak diperlukan sebelum penyuntikan selama kulit bersih. Rotasi situs dianjurkan untuk menghindari penyerapan tertunda ketika fibrosis atau lipohipertrofi terjadi dari penggunaan berulang dari satu situs. Insulin biasa diserap lebih cepat saat disuntikkan di deltoid atau abdomen dibandingkan di paha dan bokong. Olah raga dapat meningkatkan penyerapan bila tempat suntikan berdekatan dengan otot olah raga. Bagi kebanyakan pasien, abdomen merupakan area yang direkomendasikan untuk injeksi karena menyediakan area yang memadai untuk memutar situs. Efek daerah anatomi tampaknya tidak terlalu terlihat dengan insulin analog.

C. PERANGKAT INJEKTOR PEN INSULIN — Pena insulin menghilangkan kebutuhan untuk membawa botol dan jarum suntik insulin. Kartrid insulin lispro dan insulin aspart tersedia untuk pena yang dapat digunakan kembali (Novo Nordisk, dan Owen Mumford). Pena prefilled sekali pakai juga tersedia untuk insulin reguler (U100 dan U500), insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisine, detemir insulin, insulin glargine, insulin degludec, NPH,

70% NPH / 30% reguler, 75% NPL / 25% insulin lispro, 50% NPL / 50% insulin lispro, 70% insulin aspart protamine / 30% insulin aspart, dan 70% insulin degludec / 30% insulin aspart. Jarum pena tersedia dalam ukuran 29, 31, dan 32 dan panjang 4-, 5-, 6-, 8-, dan 12,7 mm (Novofine; BD).

D. POMPA INSULIN — Di Amerika Serikat, Medtronic Mini-Med, Insulet, dan Tandem membuat pompa infus insulin subkutan berkelanjutan (*continuous subcutaneous insulin infusion* (CSII) yang dioperasikan dengan baterai. Pompa ini kecil (seukuran pager) dan mudah diprogram. Mereka menawarkan banyak fitur, termasuk kemampuan untuk menetapkan sejumlah tingkat basal yang berbeda selama 24 jam dan untuk menyesuaikan waktu pemberian dosis bolus. Mereka juga dapat mendeteksi peningkatan tekanan jika kateter tertekuk. Kateter yang menghubungkan reservoir insulin ke kanula subkutan dapat diputuskan, sehingga pasien dapat melepas pompa untuk sementara waktu (misalnya untuk mandi). Ominpod (Insulet Corporation) adalah sistem infus insulin dimana reservoir insulin dan set infus terintegrasi

menjadi satu kesatuan (pod), sehingga tidak terdapat kateter (*electronic patch pump*). Polong, ditempatkan di kulit, mengirimkan insulin basal dan bolus subkutan berdasarkan instruksi yang dikirimkan secara nirkabel dari asisten digital pribadi. Keuntungan besar infus insulin subkutan kontinu adalah memungkinkan membentuk profil basal yang disesuaikan dengan pasien sehingga memungkinkan kontrol glukosa semalam dan di antara waktu makan yang lebih baik. Kemampuan untuk menyesuaikan infus insulin basal memudahkan pasien untuk mengelola kunjungan glikemik yang terjadi dengan olahraga. Pompa memiliki perangkat lunak yang dapat membantu pasien menghitung bolus berdasarkan pembacaan glukosa dan karbohidrat yang akan dikonsumsi. Mereka melacak waktu yang telah berlalu sejak bolus insulin terakhir; pasien diingatkan akan hal ini ketika dia mencoba memberikan bolus koreksi tambahan sebelum efek dari bolus sebelumnya telah hilang (fitur "insulin on board"). Fitur ini mengurangi risiko koreksi berlebihan dan hipoglikemia berikutnya.

Terapi CSII cocok untuk pasien diabetes tipe 1 yang memiliki motivasi, kecenderungan akan hal mekanis,

memiliki pengetahuan cukup mengenai diabetes (diet, tindakan insulin, pengobatan hipoglikemia dan hiperglikemia), dan bersedia memantau glukosa darah mereka empat sampai enam kali sehari. Komplikasi CSII yang diketahui termasuk ketoasidosis, yang dapat terjadi ketika pengiriman insulin terganggu, dan infeksi kulit. Kerugian lainnya adalah biaya dan waktu yang dibutuhkan oleh dokter dan staf untuk memulai terapi. Hampir semua pasien menggunakan analog insulin kerja cepat dalam pompa mereka.

V-go (Valeritas) adalah pompa tempel mekanis yang dirancang khusus untuk penderita diabetes tipe 2 yang menggunakan regimen insulin basal / bolus. Perangkat ini diatur untuk mengirimkan salah satu dari tiga tarif basal tetap dan datar (20, 30, atau 40 unit) selama 24 jam (di mana harus diganti) dan ada tombol yang mengirimkan dua unit per pers untuk membantu menutupi makanan .

E. SISTEM LOOP TERTUTUP — Algoritme telah dirancang untuk menggunakan data glukosa dari sistem pemantauan glukosa kontinu untuk secara otomatis

mengirimkan insulin melalui pompa infus insulin subkutan kontinu. Sistem loop tertutup ini (pankreas buatan) telah ditunjukkan dalam studi klinis untuk meningkatkan kontrol glukosa malam hari, menurunkan kadar HbA1c, dan mengurangi risiko hipoglikemia nokturnal. MiniMed 670 G dan Tandem Control-IQ, telah disetujui untuk penggunaan klinis. Sistem loop tertutup MiniMed 670 G menggunakan data glukosa dari sensor untuk secara otomatis menyesuaikan dosis insulin basal setiap 5 menit, menargetkan level glukosa sensor 120 mg / dL (6,7 mmol / L). Pengiriman insulin dihentikan ketika kadar glukosa sensor turun di bawah atau diperkirakan turun di bawah tingkat target. Target glukosa dapat disesuaikan hingga 150 mg / dL (8,3 mmol / L) untuk aktivitas fisik. Tandem Control-IQ menargetkan level glukosa sensor 112,5 mg / dL (6,25 mmol / L). Pasien masih bertanggung jawab untuk menggunakan insulin untuk makanan dan kudapan. Ada juga sistem loop tertutup Do-It-Yourself yang menggunakan perangkat lunak sumber terbuka gratis. Salah satu sistem tersebut, yang disebut "Loop", menggunakan sensor Dexcom G6, iPhone, dan pompa insulin Omnipod. Pengontrol "Loop"

dapat diunduh ke iPhone, dan menggunakan pengukuran glukosa sensor Dexcom G6 (juga di iPhone) untuk secara otomatis menyesuaikan pengiriman insulin basal pada pompa Omnipod. Semakin banyak pasien tipe 1 yang menggunakan sistem Do-It-Yourself ini, tetapi mereka tidak disetujui untuk digunakan oleh FDA. Namun, keberhasilan penggunaan mengharuskan pasien mahir menggunakan pompa insulin dan monitor glukosa kontinu. Sistemnya mahal; pompa insulin, yang perlu diganti setiap 4 tahun, harganya sekitar \$ 6000 dan persediaan pompa \$ 1500 per tahun. Biaya sistem pemantauan glukosa berkelanjutan sekitar \$ 4000 per tahun.

F. INSULIN INHALASI — Insulin teknofer (Afrezza) adalah formulasi bubuk kering dari insulin reguler manusia rekombinan yang dapat dihirup. Terdiri dari kristal 2 hingga 2,5 μm dari eksipien fumaril diketopiperazine yang menyediakan area permukaan yang luas untuk adsorpsi protein seperti insulin. Insulin teknofer cepat diserap dengan kadar insulin puncak yang dicapai dalam 12-15 menit dan menurun ke nilai dasar

dalam 3 jam; waktu median untuk efek maksimum dengan insulin yang dihirup adalah sekitar 1 jam dan menurun ke awal sekitar 3 jam. Sebaliknya, waktu median untuk mendapatkan efek maksimum dengan insulin lispro subkutan adalah sekitar 2 jam dan menurun ke nilai dasar sebesar 4 jam. Dalam uji klinis, insulin teknofer yang dikombinasikan dengan insulin basal sama efektifnya dalam menurunkan glukosa seperti analog insulin kerja cepat yang dikombinasikan dengan insulin basal. Diformulasikan sebagai kartrid berkode warna sekali pakai yang mengirimkan 4, 8, atau 12 unit segera sebelum makan. Pabrikan menyediakan tabel konversi dosis; pasien yang menyuntikkan hingga 4 unit analog insulin kerja cepat harus menggunakan kartrid 4 unit. Mereka yang menyuntikkan 5 hingga 8 unit harus menggunakan kartrid 8 unit. Jika dosisnya adalah 9-12 unit premeal insulin kerja cepat, maka satu kartrid 4 unit dan satu kartrid 8 unit atau satu kartrid 12 unit harus digunakan. Inhaler ini berukuran seukuran peluit wasit.

Reaksi merugikan yang paling umum dari insulin yang dihirup adalah batuk, yang mempengaruhi sekitar 27% pasien. Penurunan kecil pada fungsi paru (volume

ekspirasi paksa dalam 1 detik [FEV1]) terlihat dalam 3 bulan pertama penggunaan, yang berlangsung selama 2 tahun masa tindak lanjut. Insulin inhalasi merupakan kontraindikasi pada pasien yang merokok dan pasien dengan penyakit paru-paru kronis, seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronik. Spirometri harus dilakukan untuk mengidentifikasi penyakit paru-paru potensial sebelum memulai terapi. Selama uji klinis, ada dua kasus kanker paru-paru pada pasien yang menggunakan insulin inhalasi dan tidak ada pada pasien yang diobati dengan pembanding. Semua pasien yang menderita kanker paru-paru memiliki riwayat pernah merokok sebelumnya. Ada juga dua kasus karsinoma sel skuamosa paru-paru pada bukan perokok yang terpajan insulin inhalasi; kasus ini terjadi setelah uji klinis selesai. Kasus kanker paru-paru juga dilaporkan pada perokok yang menggunakan preparat insulin inhalasi yang sebelumnya tersedia (Exubera). Tingkat kejadian pada kelompok yang diobati dengan Exubera adalah 0,13 per 1000 pasien-tahun dan 0,03 per 1000 pasien-tahun pada kelompok yang diobati dengan pembanding.

D. Transplantasi

1. Transplantasi pankreas — Semua pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir dan diabetes tipe 1 yang merupakan calon transplantasi ginjal harus dipertimbangkan sebagai kandidat potensial untuk transplantasi pankreas. Kriteria kelayakan termasuk usia di bawah 55 tahun dan risiko kardiovaskular minimal. Kontraindikasi termasuk penyakit arteri koroner yang tidak dapat diperbaiki, penyakit vaskular perifer yang luas, dan obesitas yang signifikan (berat badan lebih dari 100 kg). Transplantasi pankreas dapat terjadi bersamaan dengan transplantasi ginjal atau setelah transplantasi ginjal. Pasien yang menjalani transplantasi pankreas dan ginjal secara simultan memiliki peluang 83% untuk bertahan hidup dengan transplantasi pankreas dalam 1 tahun dan 69% pada 5 tahun. Transplantasi pankreas soliter dengan tidak adanya kebutuhan untuk transplantasi ginjal hanya dipertimbangkan pada pasien langka yang tidak merespon semua pendekatan terapi insulin lainnya dan yang sering mengalami hipoglikemia berat, atau yang memiliki komplikasi yang mengancam jiwa terkait dengan kurangnya kontrol metabolik. . Harapan hidup

transplantasi pankreas soliter adalah 78% pada 1 tahun dan 54% pada 5 tahun.

2. Transplantasi islet pankreas — Pankreatektomi total dapat menyembuhkan untuk sindrom nyeri parah yang berhubungan dengan pankreatitis kronis. Namun, pankreatektomi menyebabkan diabetes bedah. Memanen pulau dari pankreas yang diangkat dan melakukan transplantasi otomatis ke hati (melalui vena portal) dapat mencegah perkembangan diabetes atau menyebabkan diabetes “ringan” (fungsi pulau parsial) yang lebih mudah untuk ditangani. Karena pulau-pulau itu autologus, tidak diperlukan immunosupresi. Jumlah pulau yang ditransplantasikan adalah prediktor utama kemandirian insulin.

Pasien dengan diabetes tipe 1 dapat menjadi independen insulin setelah menerima sel pulau yang diisolasi dari pankreas donor (transplantasi alloislet). Pulau-pulau tersebut diinfuskan ke dalam vena portal menggunakan pendekatan transhepatik perkutan, dan mereka menetap di hati untuk melepaskan insulin sebagai respons terhadap rangsangan fisiologis. Imunosupresi

jangka panjang diperlukan untuk mencegah penolakan allograft dan untuk menekan proses autoimun yang menyebabkan penyakit ini. Kemandirian insulin selama lebih dari 5 tahun telah dibuktikan pada pasien yang mendapat antibodi anti-CD3 atau immunosupresi anti-timosit induksi globulin dan penghambat kalsineurin, penghambat mTor, dan mikofenolat mofetil sebagai pemeliharaan immunosupresi. Salah satu keterbatasan utama adalah kebutuhan lebih dari satu infus pulau kecil untuk mencapai kemandirian insulin. Ini karena hilangnya pulau-pulau kecil secara signifikan selama isolasi dan periode sebelum penerukan. Transplantasi alloislet luas bergantung pada peningkatan tingkat independesitas insulin dengan menggunakan satu infus dan juga menunjukkan bahwa hasil jangka panjang sama baiknya dengan transplantasi pankreas saja.

DeFronzo RA et al. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Jan;13(1):11–26. [PMID: 27941935]

McMurray JJV et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. [PMID: 31535829]

Perkovic V et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295–306. [PMID: 30990260]

Qaseem A et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes melitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 21;166(4):279–90. [PMID: 28055075]

Langkah-langkah Penatalaksanaan Penderita Diabetes

A. Pemeriksaan Diagnostik

Upaya harus dilakukan untuk mengkarakterisasi diabetes sebagai tipe 1 atau tipe 2 atau tipe spesifik lainnya seperti MODY, berdasarkan gambaran klinis yang ada dan apakah ketonuria menyertai glikosuria atau tidak. Fitur yang menunjukkan insensitivitas insulin endorgan terhadap insulin, seperti obesitas visceral, acanthosis nigricans, atau keduanya, harus diidentifikasi. Riwayat keluarga harus mendokumentasikan tidak hanya kejadian diabetes pada anggota keluarga lainnya tetapi juga usia saat onset, hubungan dengan obesitas, kebutuhan insulin, dan apakah ada komplikasi. Untuk pasien sesekali,

pengukuran antibodi GAD65, IAA, ICA 512, dan zinc transporter 8 dapat membantu membedakan antara diabetes tipe 1 dan tipe 2 (Tabel 27-2). Banyak pasien dengan diabetes tipe 1 yang baru didiagnosis masih memiliki produksi insulin endogen yang signifikan, dan kadar peptida C tidak dapat diandalkan untuk membedakan antara diabetes tipe 1 dan tipe 2. Faktor lain yang meningkatkan risiko jantung, seperti riwayat merokok, adanya hipertensi atau hiperlipidemia, atau penggunaan pil kontrasepsi oral, harus dicatat.

Diagnosis laboratorium diabetes harus mendokumentasikan kadar glukosa plasma puasa di atas 126 mg / dL (7 mmol / L) atau nilai postprandial secara konsisten di atas 200 mg / dL (11,1 mmol / L) atau HbA1c minimal 6,5% dan apakah ketonuria menyertai glikosuria. Pengukuran HbA1c juga berguna untuk menilai efektivitas terapi di masa depan. Nilai dasar termasuk trigliserida plasma puasa, kolesterol total dan kolesterol HDL, elektrokardiografi, studi fungsi ginjal, denyut nadi perifer, dan pemeriksaan neurologis, podiatrik, dan oftalmologi untuk membantu memandu penilaian di masa mendatang.

B. Edukasi Pasien (Pelatihan Manajemen Diri)

Karena diabetes adalah kondisi yang dialami seumur hidup, edukasi pasien dan keluarga mungkin merupakan kewajiban terpenting dari dokter yang memberikan perawatan. Pasien-pasien terbaik dalam menangani penyakit ini dipengaruhi oleh fluktuasi harian dalam stres lingkungan, olahraga, diet, dan infeksi adalah pasien itu sendiri dan keluarganya. “Kurikulum pengajaran” harus mencakup penjelasan oleh dokter atau perawat mengenai karakteristik diabetes dan potensi bahaya akut dan kronis dan bagaimana penyakit ini dapat dikenali sejak dini dan dicegah atau diobati. Swa-monitor glukosa darah harus ditekankan, terutama pada pasien diabetes yang membutuhkan insulin, dan instruksi harus diberikan pada pemeriksaan yang tepat dan pencatatan data.

Pasien yang menggunakan insulin harus memiliki pemahaman tentang kerja insulin basal dan bolus. Mereka harus diajari untuk menentukan apakah dosis basal tepat dan bagaimana menyesuaikan dosis insulin yang bekerja cepat untuk kandungan karbohidrat makanan. Pasien beserta keluarga dan teman-temannya harus diajari untuk

mengenali tanda dan gejala hipoglikemia dan cara menangani reaksi glukosa rendah. Olahraga berat dapat memicu hipoglikemia, dan oleh karena itu pasien harus diajari untuk mengurangi dosis insulin untuk mengantisipasi aktivitas berat atau mengonsumsi karbohidrat tambahan. Injeksi insulin ke tempat yang paling jauh dari otot yang paling terlibat dalam latihan dapat membantu memperbaiki hipoglikemia akibat olahraga, karena insulin yang disuntikkan di dekat otot yang sedang berolahraga dapat dimobilisasi lebih cepat. Latihan olahraga juga meningkatkan keefektifan insulin, dan dosis insulin harus disesuaikan. Infeksi dapat menyebabkan resistensi insulin, dan pasien harus diinstruksikan tentang cara menangani hiperglikemia dengan insulin tambahan yang bekerja cepat.

Anjuran mengenai kebersihan diri, termasuk petunjuk rinci tentang perawatan kaki dan gigi, harus disediakan. Semua infeksi (terutama yang piogenik) memicu pelepasan antagonis insulin tingkat tinggi, seperti katekolamin atau glukagon, dan dengan demikian menyebabkan peningkatan kebutuhan insulin yang nyata. Pasien yang menggunakan obat oral mungkin mengalami

dekompensasi dan untuk sementara waktu membutuhkan insulin. Pasien harus diberitahu tentang lembaga komunitas, seperti asosiasi Diabetes, yang dapat berperan sebagai sumber instruksi berkelanjutan.

Akhirnya, upaya keras harus dilakukan untuk membujuk pasien dengan diabetes yang baru didiagnosis yang merokok untuk menghentikan kebiasaan, karena pembuluh darah perifer pembuluh besar penyakit dan retinopati yang melemahkan lebih jarang terjadi pada pasien diabetes yang tidak merokok.

C. Terapi

Terapi yang diberikan harus individual berdasarkan jenis diabetes dan kebutuhan khusus setiap pasien. Bagaimanapun, prinsip umum manajemen terapi dapat diuraikan untuk keadaan hiperglikemik dari tipe yang berbeda.

1. Diabetes tipe 1 — Regimen insulin tradisional sekali atau dua kali sehari biasanya tidak efektif pada pasien tipe 1 tanpa residu insulin endogen. Jika glukosa darah mendekati normalisasi, setidaknya empat pengukuran

glukosa darah kapiler dan tiga atau empat suntikan insulin diperlukan.

Kombinasi analog insulin kerja cepat dan analog insulin kerja panjang memungkinkan penggantian insulin yang lebih fisiologis. Tabel 27–8 mengilustrasikan rejimen dengan analog insulin kerja cepat dan detemir insulin atau insulin glargine yang mungkin sesuai untuk orang dengan berat badan 70 kg dengan diabetes tipe 1 yang makan makanan yang menyediakan asupan karbohidrat standar dan kandungan lemak sedang hingga rendah.

Tabel 27–8. Contoh rejimen insulin intensif yang menggunakan analog insulin kerja cepat (insulin lispro, aspart, atau glulisine) dan insulin detemir, atau insulin glargine atau degludec pada pria dengan berat badan 70 kg dengan diabetes tipe 1.¹⁻³

	Sebelum sarapan	Sebelum makan siang	Sebelum makan malam	Sebelum tidur
Analog insulin kerja cepat	5 unit	4 unit	6 unit	
Insulin detemir ³	6-7 unit			8-9 unit
ATAU				
Analog insulin kerja cepat	5 unit	4 unit	6 unit	-

Insulin glargine atau degludec ³		-		15-16 unit
---	--	---	--	------------

¹Asumsiikan pasien mengkonsumsi kira-kira 75 gram karbohidrat saat sarapan, 60 gram saat makan siang, dan 90 gram saat makan malam

²Dosis insulin kerja cepat dapat dinaikkan 1-2 unit jika mengkonsumsi karbohidrat tambahan (15-30 gram) atau jika kadar glukosa darah sebelum makan >170 mg/dL (9.4 mmol/L).

³Insulin glargine atau detemir harus diberikan dalam injeksi terpisah

Insulin glargine atau insulin degludec biasanya diberikan satu kali pada malam hari untuk memberikan perlindungan selama 24 jam. Ada beberapa pasien yang insulin glargine tidak bertahan selama 24 jam, dan dalam kasus seperti itu, perlu diberikan dua kali sehari. Insulin detemir biasanya harus diberikan dua kali sehari untuk mendapatkan cakupan basal 24 jam yang memadai. Sebagai alternatif, dosis kecil NPH (~ 3-4 unit) dapat diberikan dengan setiap makan untuk memberikan cakupan basal siang hari dengan dosis yang lebih besar di malam hari.

CSII dengan perangkat “loop terbuka” yang dioperasikan dengan baterai portabel memungkinkan pengaturan tingkat basal yang berbeda selama 24 jam dan memungkinkan penyesuaian dosis bolus dengan peningkatan sesedikit 0,05 unit. Dosis basal 24 jam

biasanya didasarkan pada usia dan berat badan. Seorang remaja mungkin membutuhkan sebanyak 0,4 unit / kg / hari; dewasa muda (kurang dari 25 tahun), 0,35 unit per / kg / hari; dan orang dewasa yang lebih tua, 0,25 unit / kg / hari. Misalnya, orang berusia 70 kg, 30 tahun mungkin memerlukan tarif basal 0,7 unit per jam selama 24 jam dengan pengecualian pukul 3 pagi hingga 8 pagi, ketika 0,8 unit per jam mungkin sesuai (mengingat " fenomena fajar "—mengurangi sensitivitas jaringan terhadap insulin antara jam 5 pagi dan 8 pagi). Bolus makan bervariasi berdasarkan waktu dan usia orang tersebut. Remaja dan dewasa muda biasanya membutuhkan 1 unit untuk sekitar 10 g karbohidrat. Orang dewasa yang lebih tua biasanya membutuhkan sekitar 1 unit untuk 15 g karbohidrat. Faktor koreksi — berapa banyak insulin yang dibutuhkan untuk menurunkan kadar glukosa hingga 50 mg / dL — dapat dihitung dari rasio insulin-ke-karbohidrat. Misalnya, jika 1 unit diperlukan untuk 15 g karbohidrat, maka 1 unit akan menurunkan kadar glukosa hingga 50 mg / dL. Jika 1,5 unit insulin diperlukan untuk 15 g karbohidrat (yaitu, 1 unit untuk 10 g karbohidrat), maka 1,5 unit insulin akan menurunkan kadar glukosa sebesar

50 mg / dL (yaitu, 1 unit akan menurunkan kadar glukosa sebesar 33 mg / dL). Untuk orang berusia 70 kg 30 tahun, rasio bolus 1 unit untuk 12-15 g karbohidrat ditambah 1 unit untuk 50 mg / dL glukosa darah di atas nilai target 120 mg / dL akan menjadi titik awal yang masuk akal. Penyesuaian lebih lanjut terhadap dosis basal dan bolus akan bergantung pada hasil pemantauan glukosa darah. Salah satu masalah terapeutik yang lebih sulit dalam menangani pasien diabetes tipe 1 adalah menentukan penyesuaian dosis insulin yang tepat ketika kadar glukosa darah sebelum sarapan tinggi. Kadang-kadang, hiperglikemia sebelum sarapan disebabkan oleh efek Somogyi, di mana hipoglikemia nokturnal menyebabkan lonjakan hormon kontra regulasi untuk menghasilkan kadar glukosa darah tinggi pada pukul 7 pagi. Namun, penyebab hiperglikemia sebelum sarapan yang lebih umum adalah berkurangnya kadar insulin yang bersirkulasi di pagi hari.

Diagnosis penyebab hiperglikemia sebelum sarapan dapat difasilitasi dengan swa-monitor glukosa darah pada jam 3 pagi di samping pengukuran waktu tidur biasa dan jam 7 pagi atau dengan menganalisis data dari monitor

glukosa kontinu. Ini diperlukan hanya untuk beberapa malam, dan ketika pola tertentu muncul dari pemantauan kadar glukosa darah semalaman, tindakan terapeutik yang tepat dapat diambil. Efek Somogyi dapat diobati dengan menurunkan dosis insulin basal sebelum tidur atau dengan makan camilan sebelum tidur. Bila tingkat insulin yang memudar adalah penyebabnya, maka meningkatkan dosis insulin basal malam atau mengalihkannya dari waktu makan malam ke waktu tidur (atau keduanya) dapat menjadi efektif. Jika gagal, terapi pompa insulin mungkin diperlukan. Sistem loop tertutup yang tersedia saat ini memungkinkan pasien untuk mencapai kadar glukosa yang mendekati normal di pagi hari dengan risiko rendah hipoglikemia nokturnal.

2. Diabetes tipe 2 — Rekomendasi terapi didasarkan pada kontribusi relatif dari insufisiensi sel beta dan insensitivitas insulin pada setiap pasien. Kemungkinan bahwa pasien individu memiliki penyebab etiologi spesifik untuk diabetes mereka harus selalu dipertimbangkan, terutama bila pasien tidak memiliki riwayat keluarga diabetes tipe 2 atau tidak memiliki bukti

obesitas sentral atau resistensi insulin. Pasien tersebut harus dievaluasi untuk jenis diabetes lain seperti LADA atau MODY (Tabel 27-1). Pasien dengan LADA harus diresepkan insulin saat penyakitnya didiagnosis dan dirawat seperti pasien diabetes tipe 1. Penting juga untuk dicatat bahwa banyak pasien dengan diabetes melitus tipe 2 mengalami kehilangan fungsi sel beta secara progresif dan akan membutuhkan intervensi terapeutik tambahan seiring berjalannya waktu.

A. PENURUNAN BERAT BADAN - Salah satu cara utama terapi pada pasien obesitas dengan diabetes tipe 2 adalah penurunan berat badan. Normalisasi glikemia dapat dicapai dengan penurunan berat badan dan peningkatan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Kombinasi pembatasan kalori, peningkatan olahraga, dan modifikasi perilaku diperlukan jika program penurunan berat badan ingin berhasil. Memahami risiko yang terkait dengan diagnosis diabetes dapat memotivasi pasien untuk menurunkan berat badan.

Untuk pasien tertentu, pilihan medis atau bedah untuk menurunkan berat badan harus dipertimbangkan.

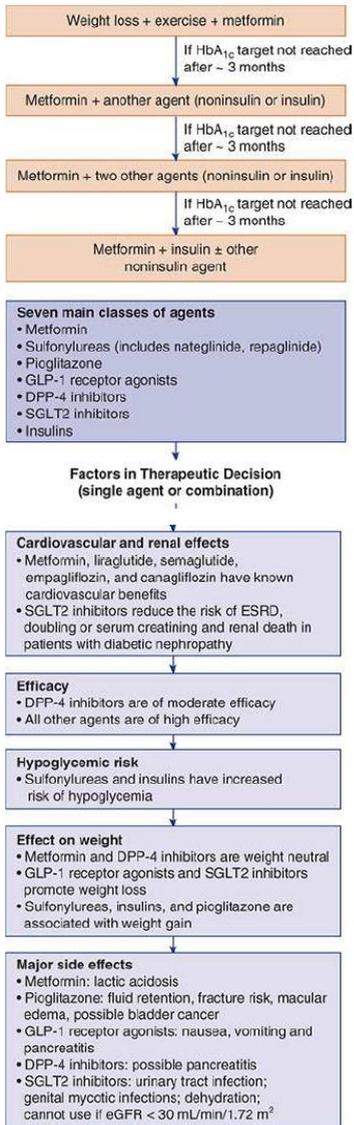
Orlistat, phentermine / topiramate, lorcaserin, naltrexone / extended-release bupropion, dan liraglutide dosis tinggi (3 mg setiap hari) adalah obat penurun berat badan yang disetujui untuk digunakan dalam kombinasi dengan diet dan olahraga (lihat Bab 29).

Pembedahan bariatrik (Roux-en-Y, pengikatan lambung, lengan lambung, pengalihan biliopankreas / saklar duodenum) biasanya menghasilkan penurunan berat badan yang substansial dan peningkatan kadar glukosa. Sebuah meta-analisis yang meneliti dampak operasi bariatrik pada pasien dengan diabetes dan BMI 40 kg / m² atau lebih mencatat bahwa 82% pasien memiliki resolusi manifestasi klinis dan laboratorium diabetes dalam 2 tahun pertama setelah operasi dan 62% tetap bebas diabetes lebih dari 2 tahun setelah operasi. Perbaikan paling terlihat pada prosedur yang menyebabkan penurunan berat badan terbesar (pengalihan biliopankreas / saklar duodenum). Namun, terdapat atrisi tinggi pasien yang tersedia untuk tindak lanjut, dan hanya ada sedikit informasi tentang jenis etnis yang berbeda. Berat badan kembali terjadi setelah operasi bariatrik, dan diharapkan bahwa 20-25% dari berat badan

yang hilang akan kembali dalam 10 tahun. Dampak kenaikan berat badan ini pada kekambuhan diabetes pada prinsipnya bergantung pada derajat disfungsi sel beta.

Pasien nonobese dengan diabetes tipe 2 sering mengalami peningkatan adipositas viseral — yang disebut pasien dengan berat badan normal yang mengalami obesitas secara metabolik. Ada sedikit penekanan pada penurunan berat badan, tetapi olahraga tetap menjadi aspek pengobatan yang penting.

B. AGEN PENURUN GLUKOSA — Gambar 27-2 menguraikan pendekatan pengobatan berdasarkan algoritma konsensus yang diusulkan oleh Asosiasi Diabetes Amerika dan Asosiasi Eropa untuk Studi Diabetes. Rekomendasi saat ini adalah memulai terapi metformin saat diagnosis dan tidak menunggu untuk melihat apakah pasien dapat mencapai kontrol glikemik target dengan manajemen berat badan dan olahraga. Lihat pembahasan masing-masing obat di atas.



Cost

- All agents except metformin and sulfonylureas are expensive
- Insulins are expensive if the additional cost of monitoring is taken into consideration

Gambar 27–2. Algoritma pengobatan diabetes tipe 2 berdasarkan rekomendasi 2018 dari panel konsensus American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes.

Ketika diabetes tidak terkontrol dengan baik dengan terapi awal (biasanya metformin), maka agen kedua harus ditambahkan. Adanya penyakit kardiovaskular atau ginjal, atau keduanya, akan menentukan pilihan agen kedua. Liraglutide, semaglutide, empagliflozin, canagliflozin, dan dapagliflozin telah meningkatkan hasil kardiovaskular. Penghambat SGLT2 mungkin sangat bermanfaat pada pasien dengan gagal jantung atau nefropati diabetik, atau keduanya. Agonis reseptor GLP1 dan inhibitor SGLT2 meningkatkan penurunan berat badan, dan mungkin tidak perlu menambahkan agen ketiga. Sulfonilurea telah tersedia selama bertahun-tahun dan penggunaannya dalam kombinasi dengan metformin sudah mapan. Namun, mereka memiliki kecenderungan menyebabkan hipoglikemia dan penambahan berat badan.

Pada pasien yang mengalami hiperglikemia setelah makan kaya karbohidrat (seperti makan malam), pemberian secretagogue kerja singkat (repaglinide atau nateglinide) sebelum makan mungkin cukup untuk mengembalikan kadar glukosa ke kisaran target. Pasien dengan resistensi insulin yang parah mungkin menjadi kandidat untuk pioglitazone. Pioglitazone juga dapat mengurangi risiko stroke berulang pada pasien yang memiliki riwayat stroke atau serangan iskemik transien. Jika dua agen tidak mencukupi, maka agen ketiga ditambahkan, meskipun data mengenai kemanjuran terapi kombinasi tersebut terbatas.

Ketika kombinasi agen oral (dan reseptor GLP-1 suntik agonis) gagal mencapai euglikemia pada pasien diabetes tipe 2, maka terapi insulin harus dilakukan. Berbagai regimen insulin mungkin efektif. Salah satu regimen yang diusulkan adalah melanjutkan terapi kombinasi oral dan kemudian menambahkan dosis NPH sebelum tidur atau insulin analog kerja lama (insulin glargine atau insulin detemir) untuk mengurangi output glukosa hati nokturnal yang berlebihan dan meningkatkan kadar glukosa puasa. Jika pasien tidak mencapai kadar

glukosa target pada siang hari, maka pengobatan insulin siang hari dapat dimulai. Rejimen insulin yang tepat dalam keadaan ini adalah dosis split 70/30 NPH / campuran biasa (atau Humalog Mix 75/25 atau NovoLogMix 70/30) sebelum sarapan dan sebelum makan malam. Jika rejimen ini gagal mencapai tujuan glikemik yang memuaskan atau dikaitkan dengan frekuensi episode hipoglikemik yang tidak dapat diterima, maka rejimen suntikan insulin ganda yang lebih intensif dapat dilakukan seperti pada pasien dengan diabetes tipe 1. Metformin pada dasarnya mengurangi output glukosa hati, dan masuk akal untuk melanjutkan pengobatan ini ketika terapi insulin dimulai. Pioglitazone, yang meningkatkan sensitivitas insulin perifer, dapat digunakan bersama dengan insulin tetapi kombinasi ini dikaitkan dengan penambahan berat badan dan edema perifer. Sulfonilurea, agonis reseptor GLP-1, penghambat DPP-4, dan penghambat SGLT2 juga telah terbukti bermanfaat secara berkelanjutan. Intervensi penurunan berat badan harus dilanjutkan bahkan setelah terapi insulin dimulai dan memungkinkan penyederhanaan rejimen terapeutik di masa depan.

D. Tingkat Kontrol Glikemik yang Dapat Diterima

Tujuan terapi yang masuk akal adalah untuk mendekati kunjungan glikemik normal tanpa memicu hipoglikemia yang parah atau sering. Tabel 27-9 merangkum tujuan glukosa darah dan HbA1c untuk kelompok pasien yang berbeda. Studi UKPDS menunjukkan bahwa kontrol tekanan darah sama signifikan atau lebih signifikan daripada kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes tipe 2 terkait pencegahan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.

Tabel 27–9. Target glikemik untuk berbagai kelompok pasien diabetes.

	Target glukosa darah (mg/dL [mmol/L])	Target HbA1c (% [mmol/mol])
Dewasa sehat tidak hamil	Glukosa sebelum makan 90-130 (5-7.2) 1 jam puncak <180 (10) 2 jam puncak <150 (8.3)	<7 (53). Targetkan <6.5 (48) jika dapat dicapai tanpa hipoglikemia signifikan atau polifarmasi
Hamil	Glukosa sebelum makan \leq 95 (5.3)	6-6.5 (42-48). Targetkan <6 (42) jika dapat dicapai

	1 jam puncak <140 (7.8) 2 jam puncak <120 (6.7)	tanpa hipoglikemia signifikan
Dewasa tua Sehat	Sebelum makan 90-130 (5-7.2) Saat tidur 90-150 (5-8.3)	<7.5 (58)
Renta dengan ekspektasi hidup terbatas	Sebelum makan 100-180 (5.6-10) Saat tidur 110- 200 (6.1-11.1)	<8.5 (69)
Riwayat hipoglikemia parah	Sebelum makan 90-150 (5-8.3) Saat tidur 100- 180 (5.6-10)	<8 (64)
Rawat inap	140-180 (7.8-10)	-
CKD	Target glikemik pada pasien CKD sama dengan pasien tanpa CKD. HbA1c dan fruktosamin mungkin tidak akurat pada penyakit ginjal stadium akhir dan tingkatnya harus dipikirkan pada pengukuran glukosa di rumah	
Anak dan remaja	Sebelum makan 90-130 (5-7.2)	<7.5 (58)

	Saat tidur 90-150 (5-8.3)	
--	------------------------------	--

Mingrone G et al. Bariatric surgery dibandingkan conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1577–85. [PMID: 22449317]

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin dependent diabetes melitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977–86. [PMID: 8366922]

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837–53. [PMID: 9742976]

E. Komplikasi Terapi Insulin

1. Hipoglikemia — Reaksi hipoglikemik adalah komplikasi yang terjadi paling umum pada pasien diabetes yang diterapi dengan insulin. Tanda dan gejala hipoglikemia dapat dibagi menjadi yang dihasilkan dari stimulasi sistem saraf otonom dan yang berasal dari neuroglukopenia (glukosa yang tidak mencukupi untuk fungsi sistem saraf pusat yang normal). Ketika glukosa

darah turun menjadi sekitar 54 mg / dL (3 mmol / L), pasien mulai mengalami gejala sistem saraf simpatis (takikardia, palpitasi, berkeringat, gemetar) dan parasimpatis (mual, lapar). Jika gejala otonom ini diabaikan dan kadar glukosa turun lebih jauh (menjadi sekitar 50 mg / dL [2.8 mmol / L]), maka gejala neuroglukopenik muncul, termasuk iritabilitas, kebingungan, penglihatan kabur, kelelahan, sakit kepala, dan kesulitan berbicara. Penurunan glukosa lebih lanjut dapat menyebabkan hilangnya kesadaran atau bahkan kejang. Dengan episode berulang hipoglikemia, terjadi adaptasi, dan gejala otonom tidak terjadi sampai kadar glukosa darah jauh lebih rendah sehingga gejala pertama sering kali disebabkan oleh neuroglukopenia. Kondisi ini disebut sebagai "ketidaksadaran hipoglikemik". Telah terbukti bahwa ketidaksadaran hipoglikemik dapat dibalik dengan menjaga kadar glukosa tetap tinggi selama beberapa minggu. Kecuali untuk berkeringat, sebagian besar gejala simpatis hipoglikemia berkurang pada pasien yang menerima obat penghambat beta. Meskipun tidak mutlak merupakan kontraindikasi, obat-obatan ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien diabetes yang

membutuhkan insulin, dan agen penghambat selektif beta-1 lebih disukai.

Hipoglikemia dapat terjadi pada pasien yang mengonsumsi sulfonilureas, repaglinide, dan nateglinide, terutama jika pasien berusia lanjut, menderita penyakit ginjal atau hati, atau sedang mengonsumsi obat lain yang mengubah metabolisme sulfonilurea (misalnya, fenilbutazon, sulfonamida, atau warfarin). Ini terjadi lebih sering dengan penggunaan sulfonilurea kerja panjang dibandingkan dengan agen kerja pendek. Jika tidak, hipoglikemia pada pasien yang diobati dengan insulin terjadi sebagai akibat dari tiga faktor: masalah perilaku, gangguan sistem regulasi, dan komplikasi diabetes.

Masalah perilaku termasuk menyuntikkan terlalu banyak menyuntikkan insulin dibandingkan jumlah karbohidrat yang dikonsumsi. Minum alkohol secara berlebihan, terutama saat abdomen kosong, juga bisa menyebabkan hipoglikemia. Pada pasien diabetes tipe 1, hipoglikemia dapat terjadi selama atau bahkan beberapa jam setelah olahraga, sehingga kadar glukosa perlu dipantau dan makanan serta insulin disesuaikan. Beberapa pasien tidak suka kadar glukosa mereka tinggi, dan

mereka memperlakukan setiap kadar glukosa tinggi secara agresif. Orang-orang yang “menumpuk” insulin mereka — yaitu, memberikan dosis insulin lagi sebelum suntikan pertama bekerja penuh — dapat mengembangkan hipoglikemia.

Masalah kontra regulasi yang menyebabkan hipoglikemia termasuk gangguan respons glukagon, respons simpatis-adrenal, dan defisiensi kortisol. Pasien dengan diabetes dengan durasi lebih dari 5 tahun kehilangan respons glukagon terhadap hipoglikemia. Akibatnya, mereka berada pada kerugian yang signifikan dalam melindungi diri mereka sendiri dari penurunan kadar glukosa. Begitu respons glukagon hilang, respons simpato-adrenal mereka menjadi semakin penting. Sayangnya, penuaan, neuropati otonom, atau ketidaksadaran hipoglikemik karena kadar glukosa rendah yang berulang semakin menumpulkan respons simpato-adrenal. Kadang-kadang, penyakit Addison berkembang pada penderita diabetes melitus tipe 1; ketika ini terjadi, kebutuhan insulin turun secara signifikan, dan kecuali dosis insulin dikurangi, hipoglikemia berulang akan berkembang.

Komplikasi diabetes yang meningkatkan risiko hipoglikemia termasuk neuropati otonom, gastroparesis, dan penyakit ginjal kronis stadium akhir. Sistem saraf simpatis adalah sistem penting yang memperingatkan individu bahwa kadar glukosa turun dengan menyebabkan gejala takikardia, jantung berdebar, berkeringat, dan gemetar. Kegagalan respons simpato-adrenal meningkatkan risiko hipoglikemia. Selain itu, pada pasien gastroparesis, jika insulin diberikan sebelum makan, puncak kerja insulin dapat terjadi sebelum makanan diserap sehingga menyebabkan kadar glukosa turun. Akhirnya, pada penyakit ginjal kronis stadium akhir, hipoglikemia dapat terjadi karena penurunan klirens insulin serta hilangnya kontribusi ginjal terhadap glukoneogenesis pada keadaan postabsorpsi.

Untuk mencegah dan mengobati hipoglikemia akibat insulin, pasien diabetes harus selalu membawa tablet glukosa atau jus. Untuk sebagian besar episode, konsumsi 15 gram karbohidrat sudah cukup untuk membalikkan hipoglikemia. Pasien harus diinstruksikan untuk memeriksa glukosa darah dalam 15 menit dan diobati kembali jika kadar glukosa masih rendah. Kit

darurat glukagon parenteral (1 mg) atau inhalasi hidung (3 mg) harus disediakan untuk setiap pasien diabetes yang menerima terapi insulin. Keluarga atau teman harus diinstruksikan bagaimana cara menyuntikkannya secara subkutan atau intramuskular ke bokong, lengan, atau paha atau memberikan dosis hidung jika pasien tidak sadarkan diri atau menolak makanan. Obat kadang-kadang dapat menyebabkan muntah, dan pasien yang tidak sadar harus dibalikkan untuk melindungi jalan napas. Glukagon memobilisasi glikogen dari hati, meningkatkan glukosa darah sekitar 36 mg / dL (2 mmol / L) dalam waktu sekitar 15 menit. Setelah kesadaran pasien pulih, karbohidrat oral tambahan harus diberikan. Orang dengan diabetes yang menerima terapi pengobatan hipoglikemik juga harus memakai gelang atau kalung identifikasi MedicAlert atau membawa kartu di dompetnya (1-800-ID-ALERT, www.medicalert.org).

Tenaga medis yang menangani hipoglikemia berat dapat memberikan 50 mL larutan glukosa 50% dengan infus intravena cepat. Jika akses intravena tidak tersedia, 1 mg glukagon dapat disuntikkan secara intramuskular atau 3

mg diberikan melalui semprotan hidung.

2. Immunopatologi terapi insulin — Setidaknya lima kelas molekul antibodi insulin diproduksi selama terapi insulin pada diabetes, termasuk IgA, IgD, IgE, IgG, dan IgM. Dengan peralihan ke insulin manusia dan babi yang dimurnikan, berbagai sindrom imunopatologi seperti alergi insulin, resistensi insulin imun, dan lipoatrofi menjadi sangat jarang karena titer dan keranjingan antibodi yang diinduksi ini umumnya cukup rendah.

A. ALERGI INSULIN — Alergi insulin, atau hipersensitivitas tipe langsung, adalah suatu kondisi yang jarang terjadi di mana urtikaria lokal atau sistemik disebabkan oleh pelepasan histamin dari sel mast jaringan yang tersensitisasi oleh kepatuhan antibodi IgE anti-insulin. Pada kasus yang parah, terjadi anafilaksis. Ketika hanya insulin manusia yang telah digunakan sejak awal terapi insulin, alergi insulin sangat jarang terjadi. Antihistamin, kortikosteroid, dan bahkan desensitisasi mungkin diperlukan, terutama untuk hipersensitivitas sistemik. Ada laporan kasus keberhasilan penggunaan

insulin lispro pada pasien langka yang memiliki alergi umum terhadap insulin manusia atau resistensi insulin karena titer antibodi insulin yang tinggi.

B. IMUNITAS RESISTENSI INSULIN — Titer rendah dari antibodi IgG anti-insulin yang bersirkulasi yang menetralkan kerja insulin berkembang pada sebagian besar pasien yang diobati dengan insulin. Dengan insulin hewan tua, titer tinggi dari antibodi yang bersirkulasi kadang-kadang berkembang, menghasilkan kebutuhan insulin yang sangat tinggi — seringkali lebih dari 200 unit setiap hari. Ini sekarang jarang terlihat dengan peralihan ke manusia atau insulin babi yang sangat dimurnikan dan belum dilaporkan dengan analog.

C. LIPODISTROFI — Atrofi jaringan lemak subkutan yang menyebabkan penggalan yang rusak dan area yang tertekan jarang terjadi di tempat suntikan. Komplikasi ini diakibatkan oleh reaksi kekebalan, dan semakin jarang terjadi dengan perkembangan sediaan insulin manusia dan yang sangat dimurnikan. Lipohipertrofi, di sisi lain, adalah konsekuensi dari efek farmakologis insulin yang

disimpan di lokasi yang sama berulang kali. Ini dapat terjadi dengan insulin yang dimurnikan juga. Rotasi tempat suntikan dapat mencegah lipohipertrofi.

Rodriguez-Gutierrez R et al. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. *BMJ*. 2019 Nov 5;367:15887. [PMID: 31690574]

Komplikasi Kronis Diabetes

Manifestasi klinis lanjut dari diabetes melitus meliputi sejumlah perubahan patologis yang melibatkan pembuluh darah kecil dan besar, saraf kranial dan perifer, kulit, dan lensa mata. Lesi ini menyebabkan hipertensi, penyakit ginjal kronis stadium akhir, kebutaan, neuropati otonom dan perifer, amputasi ekstremitas bawah, infark miokard, dan kecelakaan serebrovaskular. Manifestasi lanjut ini berkorelasi dengan durasi keadaan diabetes setelah dimulainya pubertas. Pada diabetes tipe 1, penyakit ginjal kronis stadium akhir berkembang pada hingga 40% pasien, dibandingkan dengan kurang dari 20% pasien dengan diabetes tipe 2. Retinopati proliferasi akhirnya berkembang pada kedua jenis diabetes tetapi memiliki

prevalensi yang sedikit lebih tinggi pada pasien tipe 1 (25% setelah durasi 15 tahun). Pada penderita diabetes tipe 1, komplikasi dari penyakit ginjal kronik stadium akhir merupakan penyebab utama kematian, sedangkan penderita diabetes tipe 2 lebih cenderung memiliki penyakit makrovaskuler yang menyebabkan infark miokard dan stroke sebagai penyebab utama kematian. Penggunaan rokok secara signifikan menambah risiko komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskular pada pasien diabetes.

A. Komplikasi Mata

1. Katarak diabetik — Katarak prematur terjadi pada pasien diabetes dan tampaknya berhubungan dengan durasi diabetes dan tingkat keparahan hiperglikemia kronis. Glikosilasi nonenzymatic protein lensa dua kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan pada orang nondiabetes dengan usia yang sama dan dapat berkontribusi pada terjadinya katarak prematur.

2. Retinopati diabetik — Ada dua kategori utama retinopati diabetik: nonproliferatif dan proliferasif (lihat

Bab 7). Edema makula diabetes dapat terjadi pada semua tahap. Retinopati nonproliferatif ("latar belakang") merupakan tahap paling awal dari keterlibatan retina oleh diabetes dan ditandai dengan perubahan seperti mikroaneurisma, perdarahan titik, eksudat, dan edema retinal. Prevalensi retinopati nonproliferatif pada penderita diabetes tipe 2 adalah 60% setelah 16 tahun.

Retinopati proliferasif melibatkan pertumbuhan kapiler baru dan jaringan fibrosa di dalam retina dan masuk ke dalam bilik vitreous. Ini adalah konsekuensi dari oklusi pembuluh darah kecil, yang menyebabkan hipoksia retina; ini pada gilirannya merangsang pertumbuhan pembuluh darah baru. Pembentukan pembuluh darah baru dapat terjadi di disk optik atau di tempat lain di retina. Sebelum proliferasi kapiler baru, fase preproliferatif sering terjadi di mana iskemia arteriolar dimanifestasikan sebagai bintik kapas (area infark kecil pada retina). Penglihatan biasanya normal sampai perdarahan vitreous atau pelepasan retinal terjadi.

Retinopati proliferasif dapat terjadi pada kedua jenis diabetes tetapi lebih sering terjadi pada tipe 1, berkembang sekitar 7-10 tahun setelah timbulnya gejala,

dengan prevalensi 25% setelah durasi 15 tahun. Retinopati yang mengancam penglihatan hampir tidak pernah muncul pada pasien tipe 1 dalam 3-5 tahun pertama diabetes atau sebelum pubertas. Hingga 20% pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki retinopati pada saat diagnosis, karena banyak yang mungkin menderita diabetes untuk jangka waktu yang lama sebelum diagnosis. Konsultasi tahunan dengan dokter mata harus diatur untuk pasien yang telah menderita diabetes tipe 1 selama lebih dari 3–5 tahun dan untuk semua pasien dengan diabetes tipe 2. Bab 7 menjelaskan pengobatan retinopati dan edema makula. Tidak ada kontraindikasi penggunaan aspirin pada pasien dengan retinopati proliferaatif.

3. Glaukoma — Glaukoma terjadi pada sekitar 6% penderita diabetes. Ini responsif terhadap terapi biasa untuk penyakit sudut terbuka. Neovaskularisasi iris pada pasien diabetes dapat menjadi predisposisi glaukoma sudut tertutup, tetapi ini relatif jarang terjadi kecuali setelah ekstraksi katarak, ketika pertumbuhan pembuluh

darah baru telah diketahui berkembang pesat, melibatkan sudut iris dan menghalangi aliran keluar.

B. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik awalnya dimanifestasikan dengan adanya albuminuria; selanjutnya, saat fungsi ginjal menurun, ureum dan kreatinin menumpuk di dalam darah (lihat Bab 22). Pengumpulan urin konvensional 24 jam, selain tidak nyaman bagi pasien, juga menunjukkan variabilitas ekskresi albumin yang luas, karena beberapa faktor seperti postur tegak yang berkelanjutan, protein makanan, dan olahraga cenderung meningkatkan tingkat ekskresi albumin. Untuk alasan ini, rasio albumin-kreatinin dalam urin spot pagi yang dikumpulkan saat bangun lebih disukai. Pada spot urine pagi hari, rasio albumin (mcg / L) dengan kreatinin (mg / L) kurang dari 30 mcg / mg kreatinin adalah normal, dan rasio 30-300 mcg / mg kreatinin menunjukkan mikroalbuminuria abnormal. Setidaknya dua pengumpulan urin di pagi hari selama periode 3 sampai 6 bulan harus abnormal sebelum diagnosis mikroalbuminuria dibenarkan. Hiperglikemia jangka pendek, olahraga, infeksi saluran kemih, gagal

jantung, dan penyakit demam akut dapat menyebabkan albuminuria sementara sehingga pemeriksaan mikroalbuminuria harus ditunda sampai masalah ini diselesaikan.

Penyakit ginjal kronis stadium akhir selanjutnya dapat diprediksi dengan tingkat ekskresi albumin urin yang persisten melebihi 30 mcg / mg kreatinin. Kontrol glikemik serta diet protein ~ 0,8 g / kg / hari dapat mengurangi hiperfiltrasi dan peningkatan mikroalbuminuria pada pasien di tahap awal diabetes dan mereka dengan nefropati diabetik yang baru jadi. Terapi antihipertensi juga menurunkan mikroalbuminuria. Bukti dari beberapa penelitian mendukung peran spesifik inhibitor ACE dalam mengurangi tekanan intraglomerular selain menurunkan hipertensi sistemik. Penghambat ACE (kaptopril, 50 mg dua kali sehari) pada pasien diabetes normotensi menghambat perkembangan menjadi proteinuria dan mencegah peningkatan laju ekskresi albumin. Karena mikroalbuminuria telah terbukti berkorelasi dengan peningkatan tekanan darah sistolik nokturnal, ada kemungkinan bahwa pasien diabetes “normotensi” dengan mikroalbuminuria mengalami

sedikit peningkatan tekanan darah sistolik selama tidur, yang diturunkan selama terapi antihipertensi. Tindakan ini mungkin berkontribusi pada keberhasilan penghambat ACE yang dilaporkan dalam mengurangi mikroalbuminuria pada pasien “normotensi”. Terapi SGLT2 harus diberikan pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang mengalami perkembangan penyakit ginjal meskipun telah menggunakan terapi antihipertensi yang optimal, yang mencakup penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin.

C. Neuropati Diabetik

Neuropati diabetes adalah komplikasi diabetes yang paling umum, mempengaruhi hingga 50% pasien yang lebih tua dengan diabetes tipe 2.

1. Neuropati perifer

A. POLINEUROPATI SIMETRIS DISTAL

Ini adalah bentuk neuropati perifer paling umum di mana hilangnya fungsi muncul dalam pola kaus kaki dan disebabkan oleh proses neuropatik aksonal. Saraf yang lebih panjang sangat rentan, sehingga berdampak pada

kaki. Konduksi saraf motorik dan sensorik tertunda di saraf perifer, dan sentakan pergelangan kaki mungkin tidak ada.

Keterlibatan sensorik biasanya terjadi pertama kali dan umumnya bilateral, simetris, dan terkait dengan persepsi getaran, nyeri, dan suhu yang tumpul. Rasa sakitnya bisa berkisar dari ketidaknyamanan ringan hingga gejala melumpuhkan yang parah. Defisit sensorik pada akhirnya dapat mencapai derajat yang cukup untuk mencegah pasien merasakan nyeri. Oleh karena itu, pasien yang memiliki neuropati sensorik harus diperiksa dengan filamen Semmes-Weinstein 5.07 dan mereka yang tidak dapat merasakan filamen tersebut harus dianggap berisiko mengalami cedera neuropatik yang tidak terlihat.

Denervasi otot-otot kecil kaki dapat menyebabkan jari-jari kaki terlihat seperti mencakar (clawing) dan bergesernya bantalan lemak submetatarsal ke anterior. Perubahan ini, bersama dengan perubahan sendi dan jaringan ikat, mengubah biomekanik kaki dan meningkatkan tekanan plantar. Kombinasi dari penurunan ambang nyeri, tekanan kaki tinggi yang tidak normal, dan stres berulang (seperti saat berjalan) dapat menyebabkan

kapalan dan ulserasi di area bertekanan tinggi seperti di atas kepala metatarsal (Gambar 27–3). Neuropati perifer, neuropati otonom, dan trauma juga mempengaruhi perkembangan artropati Charcot. Kasus akut artropati kaki Charcot muncul dengan rasa sakit dan bengkak, dan jika tidak diobati, menyebabkan deformitas dan ulserasi "rocker bottom". Perubahan radiologis awal menunjukkan subluksasi sendi dan fraktur periartikular. Saat proses berlangsung, terjadi kerusakan osteoklastik yang mengarah ke sendi yang tidak stabil dan tidak stabil terutama di bagian tengah kaki. Tidak mengherankan, masalah utama penyembuhan ulkus neuropatik di kaki dengan suplai vaskular yang baik adalah pembongkaran mekanis. Selain itu, setiap infeksi harus diobati dengan debridemen dan antibiotik yang sesuai; durasi penyembuhan 8-10 minggu adalah tipikal. Kadang-kadang, ketika penyembuhan tampak refrakter, faktor pertumbuhan yang diturunkan dari platelet (becaplermin [Regranex]) harus dipertimbangkan untuk aplikasi lokal. Setelah tukak sembuh, alas kaki terapeutik adalah kunci untuk mencegah kekambuhan. Sepatu cetakan khusus disediakan untuk pasien dengan kelainan bentuk kaki

yang signifikan. Pasien lain dengan neuropati mungkin memerlukan sol akomodatif yang mendistribusikan beban ke area seluas mungkin. Pasien dengan kelainan bentuk kaki dan kehilangan ambang perlindungan harus mendapatkan perawatan rutin dari ahli penyakit kaki. Pasien harus diedukasi mengenai penggunaan alas kaki yang sesuai dan pasien dengan fungsi pelindung sensoris yang hilang harus diinstruksikan untuk memeriksa kaki mereka aka nada tidaknya area yang memerah, blister, abrasi, atau laserasi.



Gambar 27–3. Ulkus kaki diabetik di atas kepala metatarsal pertama (panah). (Digunakan, seizin, dari

Dekan SM, Satiani B, Abraham WT. Color Atlas and Synopsis of Vascular Diseases. McGraw-Hill, 2014.)

Pada beberapa pasien, hipersensitivitas terhadap sentuhan ringan dan nyeri "terbakar" yang terkadang parah, terutama pada malam hari, dapat mengganggu secara fisik dan emosional. Nortriptyline atau desipramine dalam dosis 25–150 mg / hari secara oral dapat meredakan nyeri secara dramatis akibat neuropati diabetik, seringkali dalam waktu 48–72 jam. Respon cepat ini berbeda dengan 2 atau 3 minggu yang dibutuhkan untuk efek antidepresif. Pasien sering mengaitkan manfaat dengan tidur malam yang nyenyak. Rasa kantuk ringan sampai sedang adalah efek samping yang biasanya membaik seiring berjalannya waktu atau dapat dikurangi dengan memberikan obat beberapa jam sebelum tidur. Pengobatan ini tidak boleh dilanjutkan jika perbaikan tidak terjadi setelah 5 hari terapi. Amitriptyline, 25-75 mg per oral sebelum tidur, juga dapat digunakan tetapi memiliki lebih banyak efek antikolinergik. Antidepresan trisiklik, dalam kombinasi dengan fluphenazine (3 mg setiap hari dalam tiga dosis terbagi)

telah ditunjukkan dalam dua penelitian untuk menjadi efektif dalam neuropati yang menyakitkan, dengan manfaat yang tidak terkait dengan pengurangan depresi. Gabapentin (900–1800 mg per oral setiap hari dalam tiga dosis terbagi) juga telah terbukti efektif dalam pengobatan neuropati yang menyakitkan dan harus dicoba jika obat trisiklik terbukti tidak efektif. Pregabalin, serupa dengan gabapentin, telah terbukti dalam studi selama 8 minggu lebih efektif dibandingkan plasebo dalam menangani neuropati perifer yang sangat nyeri.

Namun, obat ini tidak dibandingkan dengan kontrol aktif. Juga, karena potensi penyalahgunaannya, itu telah dikategorikan sebagai zat terkontrol jadwal V. Duloxetine (60-120 mg), penghambat reuptake serotonin dan norepinefrin, disetujui untuk pengobatan neuropati diabetes yang menyakitkan. Capsaicin, iritan topikal, efektif dalam mengurangi nyeri saraf lokal; itu dibagikan sebagai krim (Zostrix 0,025%, Zostrix-HP 0,075%) untuk dioleskan ke kulit di daerah yang sakit dua sampai empat kali sehari. Sarung tangan harus digunakan untuk aplikasi karena kontaminasi tangan dapat menyebabkan ketidaknyamanan jika krim mengenai mata atau area

sensitif seperti alat kelamin. Penerapan tambalan lidokain 5% pada area dengan nyeri maksimal telah dilaporkan bermanfaat. Itu disetujui untuk pengobatan neuralgia postherpetic.

Kakheksia neuropatik diabetik adalah sindrom yang ditandai dengan neuropati perifer simetris yang berhubungan dengan penurunan berat badan yang dalam (hingga 60% dari total berat badan) dan nyeri disestesia yang memengaruhi tungkai bawah proksimal, tangan, atau batang tubuh bagian bawah. Pengobatan biasanya dengan insulin dan analgesik. Prognosis umumnya baik, dan pasien biasanya memulihkan berat badan awal mereka dengan resolusi gejala sensorik yang menyakitkan dalam waktu 1 tahun.

B. NEUROPATI PERIFER TERISOLASI

Keterlibatan distribusi hanya satu saraf ("mononeuropati") atau beberapa saraf ("mononeuropati multipleks") ditandai dengan onset mendadak dengan pemulihan berikutnya dari semua atau sebagian besar fungsi. Neuropatologi ini dikaitkan dengan iskemia vaskular atau kerusakan traumatis. Saraf kranial dan

femoralis biasanya terlibat, dan kelainan motorik mendominasi. Pasien dengan keterlibatan saraf kranial biasanya memiliki diplopia dan kelemahan saraf ketiga, keempat, atau keenam pada pemeriksaan tetapi pupilnya tidak terlihat. Pemulihan penuh fungsi terjadi dalam 6-12 minggu. Amiotrofi diabetik muncul dengan timbulnya nyeri hebat di bagian depan paha. Dalam beberapa hari atau minggu sejak timbulnya nyeri, kelemahan dan pengecilan otot paha depan berkembang. Saat kelemahan muncul, rasa sakit cenderung membaik. Penatalaksanaan meliputi analgesia dan peningkatan pengendalian diabetes. Gejala membaik selama 6-18 bulan.

2. Neuropati otonom — Neuropati sistem otonom terjadi terutama pada pasien diabetes dalam waktu lama. Keadaan ini mempengaruhi banyak fungsi visceral yang beragam termasuk tekanan darah dan denyut nadi, aktivitas gastrointestinal, fungsi kandung kemih, dan disfungsi ereksi. Pengobatan diarahkan secara khusus pada setiap kelainan. Keterlibatan sistem gastrointestinal dapat dimanifestasikan dengan mual, muntah, kepenuhan postprandial, refluks atau disfagia, konstipasi atau diare

(atau keduanya), dan inkontinensia fekes. Gastroparesis harus dipertimbangkan pada pasien diabetes tipe 1 yang mengalami fluktuasi dan variabilitas tak terduga dalam kadar glukosa darah setelah makan. Metoclopramide telah membantu dalam mengobati gastroparesis diabetik. Ini diberikan dalam dosis 10 mg secara oral tiga atau empat kali sehari, 30 menit sebelum makan dan sebelum tidur. Mengantuk, gelisah, lelah, dan lesu adalah efek samping yang umum terjadi. Tardive dyskinesia dan efek ekstrapiramidal dapat terjadi, terutama bila digunakan lebih dari 3 bulan, dan FDA telah memperingatkan penggunaan metoclopramide dalam jangka panjang.

Eritromisin tampaknya dapat mengikat reseptor motilin di gaster dan dapat meningkatkan pengosongan lambung dalam jangka pendek dalam dosis 250 mg tiga kali sehari, tetapi keefektifannya tampaknya berkurang seiring waktu. Pada pasien tertentu, suntikan toksin botulinum ke dalam pilorus dapat mengurangi resistensi sfingter pilorus dan meningkatkan pengosongan lambung. Stimulasi listrik lambung telah dilaporkan memperbaiki gejala dan indeks kualitas hidup pada pasien dengan gastroparesis yang refrakter terhadap terapi farmakologis.

Diare yang terkait dengan neuropati otonom kadang-kadang merespon terhadap terapi antibiotik spektrum luas (seperti rifaximin, metronidazol, amoksisilin/klavulanat, siprofloksasin, atau doksisisiklin), meskipun sering mengalami remisi spontan. Diare diabetik refraktori sering dikaitkan dengan gangguan kontrol sfingter dan inkontinensia feses. Terapi dengan loperamide, 4-8 mg setiap hari, atau difenoksilat dengan atropin, dua tablet sampai empat kali sehari, dapat meredakan nyeri. Dalam kasus yang lebih parah, tingtur paregorik atau kodein (tablet 60 mg) mungkin diperlukan untuk mengurangi frekuensi diare dan meningkatkan konsistensi feses. Klonidin telah dilaporkan mengurangi diare diabetik; Namun, kegunaannya dibatasi oleh kecenderungannya untuk menurunkan tekanan darah pada pasien yang telah menderita neuropati otonom, yang mengakibatkan hipotensi ortostatik. Sembelit biasanya merespons obat pencahar stimulan seperti senna.

Pengosongan kandung kemih yang tidak sempurna terkadang bisa terjadi. Bethanechol dalam dosis 10-50 mg per oral tiga kali sehari terkadang meningkatkan pengosongan kandung kemih atonik. Dekompresi kateter

dari buncit kandung kemih telah dilaporkan meningkatkan fungsinya, dan manfaat yang cukup besar telah dilaporkan setelah pembedahan memotong sfingter vesikula internal.

Penggunaan stoking Jobst, memiringkan kepala saat tidur, dan bangun perlahan dari posisi terlentang dapat membantu dalam mengobati gejala hipotensi ortostatik. Jika tindakan tersebut tidak memadai, maka pengobatan dengan fludrokortison 0,1-0,2 mg per oral setiap hari dapat dipertimbangkan. Obat ini, Namun, dapat menyebabkan hipertensi terlentang dan hipokalemia. Midodrine (10 mg per oral tiga kali sehari), agonis alfa, juga bisa digunakan.

Neuritis insulin atau neuropati akibat pengobatan diabetes kadang-kadang terjadi pada pasien dengan kontrol glukosa yang buruk dan yang kadar glukosa meningkat dengan cepat dalam beberapa hari atau beberapa minggu. Gejala berupa nyeri neuropatik sensorik yang parah dan terkadang fungsi otonom. Gejala ini membaik dalam beberapa bulan.

Disfungsi ereksi dapat disebabkan oleh penyebab neurologis, psikologis, atau vaskular, atau kombinasi dari

penyebab ini. Penghambat fosfodiesterase tipe 5 (PDE5) sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), dan tadalafil (Cialis) telah ditunjukkan dalam uji klinis terkontrol plasebo untuk meningkatkan ereksi sebagai respons terhadap rangsangan seksual. Dosis sildenafil yang dianjurkan untuk kebanyakan pasien adalah satu tablet 50 mg yang diminum sekitar 1 jam sebelum aktivitas seksual. Efek puncak terjadi pada 1,5-2 jam, dengan beberapa efek bertahan selama 4 jam. Pasien dengan diabetes melitus yang menggunakan sildenafil melaporkan peningkatan fungsi ereksi sebesar 50-60%. Dosis maksimum yang dianjurkan adalah 100 mg. Dosis yang dianjurkan untuk vardenafil dan tadalafil adalah 10 mg. Dosis dapat ditingkatkan menjadi 20 mg atau diturunkan menjadi 5 mg berdasarkan kemanjuran dan efek samping. Tadalafil telah terbukti meningkatkan fungsi ereksi hingga 36 jam setelah pemberian dosis. Dosis rendah tersedia untuk penggunaan sehari-hari.

Dalam uji klinis, hanya beberapa efek samping yang dilaporkan — sakit kepala ringan sementara, kemerahan, dispepsia, dan beberapa perubahan penglihatan warna. Priapisme dapat terjadi dengan obat-obatan ini, dan pasien

harus disarankan untuk segera mencari pertolongan medis jika ereksi berlanjut lebih dari 4 jam. Penghambat PDE5 mempotensiasi efek hipotensi nitrat dan penggunaannya dikontraindikasikan pada pasien yang secara bersamaan menggunakan nitrat organik dalam bentuk apa pun. Perhatian disarankan untuk pria yang menderita serangan jantung, stroke, atau aritmia yang mengancam jiwa dalam 6 bulan sebelumnya; pria yang mengalami hipotensi atau hipertensi istirahat; dan pria yang memiliki riwayat gagal jantung atau angina tidak stabil. Jarang, penurunan penglihatan atau kehilangan penglihatan permanen telah dilaporkan setelah penggunaan penghambat PDE5.

Injeksi obat vasoaktif intracorporeal menyebabkan pembengkakan dan ereksi penis. Obat yang paling umum digunakan termasuk papaverine saja, papaverine dengan phentolamine, dan alprostadil (prostaglandin E1). Suntikan alprostadil relatif tidak menimbulkan rasa sakit, tetapi instruksi yang cermat sangat penting untuk mencegah trauma lokal, priapisme, dan fibrosis. Pelet intraurethral dari alprostadil menghindari masalah injeksi obat.

Terapi vakum eksternal (Erec-Aid System) adalah perawatan non-bedah yang terdiri dari alat isap yang dioperasikan dengan pompa tangan yang menciptakan ruang hampa di sekitar penis. Ini menarik darah ke dalam penis untuk menghasilkan ereksi yang dipertahankan dengan cincin penegang yang dirancang khusus yang dipasang di sekitar pangkal penis dan yang dapat disimpan di tempatnya hingga 20-30 menit. Meskipun metode ini umumnya efektif, namun sifatnya yang rumit membatasi daya tariknya.

Implan bedah penis prostesis tetap menjadi pilihan bagi pasien yang pendekatan non-bedah tidak efektif.

D. Komplikasi Kardiovaskular

1. Penyakit jantung — Mikroangiopati terjadi pada jantung pasien diabetes dan dapat menjelaskan etiologi kardiomiopati kongestif pada mereka yang tidak memiliki penyakit arteri koroner yang dapat dibuktikan. Namun, yang lebih umum, penyakit jantung pada pasien diabetes disebabkan oleh aterosklerosis koroner. Infark miokard tiga sampai lima kali lebih sering terjadi pada pasien diabetes dan merupakan penyebab utama kematian pada

pasien diabetes tipe 2. Risiko penyakit kardiovaskular juga meningkat pada pasien diabetes tipe 1, meskipun risiko absolutnya lebih rendah dibandingkan pada pasien diabetes tipe 2. Wanita pramenopause yang biasanya memiliki tingkat penyakit arteri koroner yang lebih rendah kehilangan perlindungan ini setelah diabetes berkembang. Peningkatan risiko pada penderita diabetes tipe 2 mencerminkan kombinasi hiperglikemia, hiperlipidemia, kelainan kelengketan trombosit, faktor koagulasi, hipertensi, stres oksidatif, dan inflamasi. Studi intervensi besar tentang pengurangan faktor risiko pada diabetes masih kurang, tetapi masuk akal untuk mengasumsikan bahwa mengurangi faktor risiko ini akan memiliki efek yang menguntungkan. Menurunkan kolesterol LDL mengurangi kejadian pertama pada pasien tanpa penyakit koroner yang diketahui dan kejadian sekunder pada pasien dengan penyakit koroner yang diketahui. Studi intervensi ini mencakup beberapa pasien dengan diabetes, dan manfaat penurunan kolesterol LDL terlihat jelas pada kelompok ini. Pedoman praktik klinis Program Pendidikan Kolesterol Nasional telah menetapkan diabetes sebagai risiko koroner yang setara

dan telah merekomendasikan bahwa pasien dengan diabetes harus memiliki sasaran kolesterol LDL kurang dari 100 mg / dL (2,6 mmol / L). Menurunkan kolesterol LDL hingga 70 mg / dL (1,8 mmol / L) mungkin memiliki manfaat tambahan dan merupakan target yang masuk akal untuk sebagian besar pasien diabetes tipe 2 yang memiliki banyak faktor risiko penyakit kardiovaskular.

Aspirin dengan dosis 81–325 mg setiap hari efektif dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien yang memiliki riwayat infark miokard atau stroke (pencegahan sekunder). Untuk pencegahan primer, studi acak 2018 terhadap 15.480 orang dengan diabetes tetapi tidak ada penyakit kardiovaskular yang terbukti mengamati bahwa 100 mg aspirin mengurangi kejadian vaskular pertama infark miokard, stroke atau serangan iskemik transien atau kematian akibat kejadian vaskular (tidak termasuk perdarahan intrakranial) (tingkat rasio 0,88; interval kepercayaan 95% 0,79 hingga 0,97). Namun, ada lebih banyak kejadian perdarahan besar, terutama gastrointestinal, pada kelompok aspirin (rasio rasio 1,29; interval kepercayaan 95% 1,09 hingga 1,52). Oleh karena

itu, untuk pencegahan primer, penggunaan aspirin sebaiknya hanya dipertimbangkan untuk pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan risiko perdarahan rendah dan umumnya tidak untuk orang dewasa yang berusia lebih dari 70 tahun. Berdasarkan Studi Retinopati Diabetik Pengobatan Dini (ETDRS), tampaknya tidak ada kontraindikasi penggunaan aspirin untuk mencapai manfaat kardiovaskular pada pasien diabetes yang mengalami retinopati proliferasi. Aspirin juga tampaknya tidak mempengaruhi keparahan perdarahan vitreous / preretinal atau resolusinya.

2. Hipertensi — ADA merekomendasikan penurunan tekanan darah sistolik menjadi kurang dari 140 mm Hg dan tekanan diastolik menjadi kurang dari 90 mm Hg pada pasien diabetes. Target sistolik 130 mm Hg atau kurang dan target diastolik 80 mm Hg atau kurang direkomendasikan untuk pasien yang lebih muda jika dapat dicapai tanpa beban pengobatan yang tidak semestinya. *The Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) melaporkan bahwa mengobati tekanan darah sistolik kurang dari 120 mm Hg dapat mengurangi

kejadian kardiovaskular sebesar 25% dan kematian akibat penyebab kardiovaskular sebesar 43% selama 3,26 tahun masa tindak lanjut. Orang dengan diabetes, bagaimanapun, dikeluarkan dari penelitian ini, dan tidak jelas apakah hasil tersebut berlaku untuk populasi ini. Pasien dengan diabetes tipe 2 yang sudah memiliki penyakit kardiovaskular atau mikroalbuminuria harus dipertimbangkan untuk pengobatan dengan inhibitor ACE. Lebih banyak studi klinis diperlukan untuk menjawab pertanyaan apakah pasien dengan diabetes tipe 2 yang tidak memiliki penyakit kardiovaskular atau mikroalbuminuria secara khusus akan mendapat manfaat dari pengobatan inhibitor ACE.

3. Penyakit vaskular perifer — Aterosklerosis meningkat tajam di arteri yang lebih besar. Seringkali menyebar, dengan peningkatan terlokalisasi di area tertentu dari aliran darah turbulen, seperti pada percabangan aorta atau pembuluh besar lainnya. Manifestasi klinis penyakit vaskular perifer meliputi iskemia pada ekstremitas bawah, disfungsi ereksi, dan angina usus.

Insiden gangren kaki pada pasien diabetes adalah 30 kali lipat pada kontrol yang disesuaikan dengan usia. Faktor yang bertanggung jawab untuk perkembangannya, selain penyakit vaskular perifer, adalah penyakit pembuluh darah kecil, neuropati perifer dengan hilangnya sensasi nyeri dan respons inflamasi neurogenik, dan infeksi sekunder. Pada dua pertiga pasien dengan gangren iskemik, denyut pedal tidak teraba. Pada sepertiga sisanya yang memiliki denyut teraba, aliran darah yang berkurang melalui pembuluh-pembuluh ini dapat ditunjukkan dengan pemeriksaan *plethysmographic* atau ultrasonografi Doppler. Pencegahan cedera kaki sangat penting. Agen yang mengurangi aliran darah perifer seperti tembakau harus dihindari. Pengendalian faktor risiko lain seperti hipertensi sangat penting. Beta-blocker relatif dikontraindikasikan karena dugaan konsekuensi hemodinamik perifer negatif tetapi data yang mendukung hal ini masih kurang. Agen penurun kolesterol berguna sebagai terapi tambahan ketika tanda-tanda iskemik dini terdeteksi dan saat dislipidemia hadir. Pasien harus dinasihati untuk mencari perawatan medis segera jika ulkus kaki diabetik berkembang. Peningkatan aliran darah

perifer dengan endarterektomi dan operasi bypass dimungkinkan pada pasien tertentu.

E. Komplikasi Kulit dan Mukosa

Infeksi piogenik kronis pada kulit dapat terjadi, terutama pada pasien diabetes yang tidak terkontrol dengan baik. Infeksi kandida dapat menyebabkan eritema dan edema pada area intertriginous di bawah payudara, ketiak, dan di antara jari-jari. Infeksi ini juga menyebabkan vulvovaginitis pada wanita dengan diabetes kronis yang tidak terkontrol dengan glukosuria persisten dan sering menjadi penyebab keluhan pruritus. Sementara krim antijamur yang mengandung mikonazol atau klotrimazol merupakan terapi utama untuk vulvovaginitis, kekambuhan sering terjadi kecuali keadaan glukosuria diatasi.

Pada beberapa pasien dengan diabetes tipe 2, kontrol glikemik yang buruk dapat menyebabkan hipertriglikemia berat, yang dapat bermanifestasi sebagai xantoma kutaneus erupsi dan pankreatitis. Lesi kulit muncul sebagai erupsi morbilliformis berwarna kuning dengan diameter 2-5 mm dengan areola eritematosa.

Erupsi ini terjadi pada permukaan ekstensor (siku, lutut, bokong) dan menghilang setelah kadar trigliserida berkurang.

Necrobiosis lipoidica diabetorum biasanya berlokasi di atas anterior permukaan kaki atau permukaan punggung pergelangan kaki. Plak berbentuk oval atau tidak beraturan dengan batas berbatas tegas dan permukaan kuning berkilau dan terjadi pada wanita dua hingga empat kali lebih sering daripada pria. Secara patologis, lesi menunjukkan degenerasi kolagen, inflamasi granulomatosa jaringan subkutan dan pembuluh darah, penebalan membran basal kapiler dan obliterasi lumina pembuluh darah. Kondisi tersebut berhubungan dengan diabetes tipe 1, meski bisa terjadi pada pasien diabetes tipe 2, dan juga pada pasien tanpa diabetes. Terapi lini pertama termasuk kortikosteroid topikal dan subkutan. Meningkatkan kontrol glikemik dapat membantu kondisi tersebut.

“Shin spot” tidak jarang terjadi pada orang dewasa dengan diabetes. Lesi kulit di daerah pretibial berwarna kecoklatan, bulat, dan tidak nyeri.

F. Komplikasi Tulang dan Sendi

Diabetes dalam jangka panjang dapat menyebabkan kekakuan progresif pada tangan akibat kontraktur dan pengencangan kulit di atas sendi (diabetes cheiroarthropathy), bahu beku (kapsulitis adhesif), sindrom terowongan karpal, dan kontraktur Dupuytren. Komplikasi ini diyakini karena glikosilasi kolagen dan mungkin protein lain di jaringan ikat. Mungkin juga ada komponen inflamasi.

Data tentang kepadatan mineral tulang dan risiko patah tulang pada penderita diabetes memberikan hasil kontradiktif. Pasien dengan diabetes tipe 2 tampaknya memiliki peningkatan risiko patah tulang nonvertebralis. Wanita dengan diabetes tipe 1 memiliki peningkatan risiko patah tulang jika dibandingkan dengan wanita tanpa diabetes. Faktor lain, seperti durasi lamanya diabetes, dan komplikasi diabetes, seperti neuropati dan penyakit ginjal, kemungkinan besar memengaruhi kepadatan mineral tulang dan risiko patah tulang.

Hiperostosis skeletal idiopatik difus (*Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* [DISH]) ditandai dengan

osifikasi ligamen longitudinal anterior tulang belakang dan berbagai ligamen ekstrapinal. Ini menyebabkan kekakuan dan penurunan rentang gerak tulang belakang. Sendi perifer yang paling sering terkena adalah sendi metacarpophalangeal, siku, dan bahu. Diabetes, obesitas, hipertensi, dan dislipidemia merupakan faktor risiko untuk kondisi ini.

Hiperurisemia dan gout akut dan tophaceous lebih sering terjadi pada diabetes tipe 2.

Bursitis, terutama pada bahu dan pinggul, terjadi lebih sering dari yang diharapkan pada pasien dengan diabetes.

ASCEND Study Collaborative Group et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes melitus. *N Engl J Med.* 2018 Oct 8;379(16):1529–39. [PMID: 30146931]

Grennan D. Diabetic foot ulcers. *JAMA.* 2019 Jan 1;321(1):114. [PMID: 30620372]

Hinchliffe RJ et al; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36 Suppl 1:e3276. [PMID:31958217]

- Salutini E et al. The complexity of diabetic foot management: from common care to best practice. The Italian Expert Opinion by Delphi Survey. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019 Dec 15;15:1534734619890814. [PMID: 31838925]
- Selvarajah D et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Dec;7(12):938–48. [PMID: 31624024]
- Shen JI et al. Evidence for and against ACC/AHA 2017 guideline for target systolic blood pressure of < 130 mm Hg in persons with type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Nov 23;21(11):149. [PMID: 31760494]

Situasi Khusus

A. Penatalaksanaan Diabetes di Rumah Sakit

Kebanyakan pasien diabetes dirawat di rumah sakit karena alasan selain diabetes. Memang, hingga 10-15% dari semua pasien yang dirawat di rumah sakit menderita diabetes. Menjalani terapi oral rawat jalan atau rejimen insulin di rumah sakit merupakan hal yang menantang karena pasien tidak makan seperti biasanya dan mereka sering berpuasa untuk menjalani prosedur. Kejadian klinis meningkatkan reaksi merugikan yang terkait dengan obat diabetes, misalnya thiazolidinedion dapat menyebabkan retensi cairan dan memperburuk gagal jantung; metformin

tidak boleh digunakan pada pasien dengan penyakit ginjal atau hati kronis yang signifikan atau mereka yang mendapatkan kontras untuk studi radiografi; dan penghambat SGLT2 mungkin terkait dengan peningkatan risiko ketoasidosis diabetikum. Terapi insulin subkutan atau intravena sering diganti dengan obat diabetes lainnya karena dosis insulin dapat disesuaikan agar sesuai dengan perubahan kebutuhan rawat inap, dan insulin aman digunakan pada pasien dengan penyakit jantung, ginjal, dan hati. Data tentang penggunaan monitor glukosa kontinu, pompa insulin, dan sistem loop tertutup hibrid pada pasien rawat inap tidak mencukupi. Apakah pasien tetap menggunakan sistem ini di rumah sakit akan bergantung pada tingkat keparahan penyakit mereka dan akses ke perawatan spesialis. Secara umum, keputusan mengenai dosis insulin harus dibuat berdasarkan pengukuran glukosa darah kapiler dan bukan berdasarkan data dari monitor glukosa kontinu. Untuk pasien tertentu, mungkin lebih baik jika mereka tetap menggunakan sistem hybrid closed loop. Pasien harus dialihkan ke rejimen insulin basal bolus subkutan konvensional jika mereka tidak dapat mengelola pompa dan / atau monitor

glukosa kontinu karena penyakit mereka atau jika mereka menolak untuk mengikuti pedoman institusional tentang penggunaan pompa atau monitor kontinu (mis., Memberi sendiri bolus insulin dan tidak memberi tahu staf klinis). Sistem harus dilepas jika pasien menjalani MRI.

Pada layanan rawat inap medis dan bedah umum, sebagian besar pasien dirawat dengan regimen insulin subkutan. Studi cross-sectional dan prospektif yang terbatas menunjukkan bahwa kontrol glukosa terbaik dicapai pada kombinasi rejimen basal dan bolus dengan 50% kebutuhan insulin harian yang disediakan oleh insulin kerja menengah atau panjang. Rangkaian pesanan standar dapat mengurangi kesalahan, dan sering kali menyertakan algoritme untuk pengenalan dan pengobatan hipoglikemia (lihat <http://ucsfpatientdiabetes.pbworks.com> sebagai referensi). Obat-obatan oral, terutama metformin dan sulfonilureas, dapat dilanjutkan saat pasien bersiap untuk keluar dari rumah sakit.

Di unit perawatan intensif (ICU), kadar glukosa paling sering dikontrol menggunakan infus insulin. Pasien yang menerima nutrisi parenteral total dapat

menambahkan insulin ke dalam kantong. Nutrisi parenteral total standar mengandung dekstrosa 25% sehingga kecepatan infus 50 mL/jam menghasilkan 12,5 g dekstrosa per jam.

Berdasarkan bukti yang tersedia, pasien ICU dengan diabetes dan hiperglikemia onset baru dengan kadar glukosa darah di atas 180 mg / dL (10 mmol / L) harus diobati dengan insulin, dengan target kadar glukosa antara 140 mg / dL (7,8 mmol / L) dan 180 mg / dL (10 mmol / L). Dalam pengaturan ICU, menargetkan kadar glukosa darah mendekati 100 mg / dL (5,6 mmol / L) tidak bermanfaat dan bahkan mungkin berbahaya. Ketika pasien meninggalkan ICU, nilai glukosa target antara 100 mg / dL (5,6 mmol / L) dan 180 mg / dL (10 mmol / L) mungkin sesuai, meskipun pandangan ini didasarkan pada observasi klinis daripada bukti yang konklusif.

Lihat Bab 3 untuk diskusi tentang manajemen diabetes pra operasi dan perioperatif.

Morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes dua kali lipat dibandingkan pasien nondiabetes. Mereka yang dengan hiperglikemia onset baru (yaitu, mereka yang tidak didiagnosis diabetes sebelum masuk) memiliki

mortalitas yang lebih tinggi — hampir delapan kali lipat dari pasien nondiabetes dalam satu penelitian. Pengamatan ini menimbulkan pertanyaan apakah kontrol glikemik yang ketat di rumah sakit dapat meningkatkan hasil akhir.

Kansagara D et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011 Feb 15;154(4):268–82. [PMID: 21320942]

B. Kehamilan dan Penderita Diabetes

Lihat Bab 19. Kontrol glikemik yang ketat dengan kadar HbA1c normal sangat penting selama kehamilan. Pada awal kehamilan, kontrol yang buruk meningkatkan risiko aborti spontan dan malformasi kongenital. Di akhir kehamilan, kontrol yang buruk dapat menyebabkan polihidramnion, persalinan prematur, lahir mati, dan makrosomia janin dengan masalah terkaitnya. Komplikasi diabetes dapat berdampak pada kesehatan ibu dan janin. Retinopati diabetes pertama kali dapat berkembang selama kehamilan atau retinopati yang sudah ada dapat memburuk. Wanita diabetes dengan mikroalbuminuria dapat mengalami perburukan albuminuria selama kehamilan dan berisiko lebih tinggi mengalami

preeklamsia. Aspirin dosis rendah (81 mg) dapat mengurangi risiko preeklamsia dan harus diresepkan setelah 12 minggu kehamilan. Pasien yang mengalami gagal ginjal sebelumnya (klirens kreatinin sebelum hamil kurang dari 80 mL / menit) berisiko tinggi mengalami penurunan fungsi ginjal lebih lanjut selama kehamilan, dan ini mungkin tidak pulih setelah melahirkan. Gastroparesis diabetik dapat memperparah mual dan muntah selama kehamilan dan beberapa pasien mungkin memerlukan bantuan cairan dan nutrisi.

Meskipun ada bukti bahwa glyburide aman digunakan selama kehamilan, namun untuk praktik saat ini dianjurkan untuk mengontrol gula darah dengan terapi insulin. Setiap upaya harus dilakukan, menggunakan beberapa suntikan insulin atau infus insulin secara terus menerus dengan pompa, untuk mempertahankan nilai glukosa darah puasa dan preprandial yang mendekati normal sambil menghindari hipoglikemia.

Insulin reguler dan NPH serta analog insulin lispro, aspart, dan detemir diberi label kategori kehamilan B. Insulin glargine, glulisine, dan degludec diberi label kategori C karena kurangnya data keamanan klinis.

Sebuah penelitian kecil menggunakan insulin glargine pada 32 kehamilan tidak menemukan adanya masalah.

Kecuali jika ada komplikasi pada janin atau ibu, wanita penderita diabetes harus bisa hamil hingga cukup bulan, melahirkan pada usia 38 hingga 41 minggu. Induksi persalinan sebelum 39 minggu dapat dipertimbangkan jika ada kekhawatiran tentang peningkatan berat badan janin. Lihat Bab 19 untuk rincian lebih lanjut.

American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S183–92. PMID: 31862757

Prognosis

DCCT menunjukkan bahwa prognosis yang sebelumnya buruk untuk sebanyak 40% pasien diabetes tipe 1 secara nyata meningkat dengan perawatan yang optimal; ada bukti bahwa harapan hidup orang dengan diabetes tipe 1 relatif terhadap populasi umum telah meningkat selama beberapa tahun terakhir. Penyakit ginjal dan

kardiovaskuler merupakan kontributor utama sebagian besar kematian.

Untuk diabetes tipe 2, UKPDS mendokumentasikan penurunan jumlah penyakit mikrovaskuler dengan kontrol glikemik, meskipun hal ini tidak terlihat pada subkelompok dengan obesitas. Hasil kardiovaskular tidak membaik dengan kontrol glikemik, meskipun terapi antihipertensi menunjukkan manfaat dalam mengurangi jumlah komplikasi kardiovaskular yang merugikan serta dalam mengurangi terjadinya penyakit mikrovaskuler di antara pasien hipertensi.

Selain faktor genetik yang kurang dipahami terkait dengan perbedaan kerentanan individu terhadap perkembangan komplikasi jangka panjang hiperglikemia, jelas bahwa pada kedua jenis diabetes, kesadaran pasien diabetes tentang potensi komplikasi penyakit dan motivasi berkontribusi signifikan terhadap hasil akhir.

Kapan Harus Merujuk

- Semua pasien harus menerima edukasi mengenai manajemen mandiri saat diagnosis diabetes ditegakkan dan pada interval setelahnya. Tim instruksional harus

mencakup ahli gizi terdaftar dan perawat terdaftar; mereka harus merupakan *Certified Diabetes Educators* (CDE).

- Pasien dengan diabetes tipe 1 harus didampingi oleh ahli endokrinologi dan penyedia perawatan primer.
- Pasien dengan diabetes tipe 2 harus dirujuk ke ahli endokrin jika tujuan pengobatan tidak tercapai atau jika pasien membutuhkan rejimen yang semakin kompleks untuk mempertahankan kendali glikemik.
- Pasien dengan diabetes tipe 2 harus dirujuk ke dokter mata atau dokter mata untuk pemeriksaan mata dilatasi ketika diabetes didiagnosis, dan pasien dengan diabetes tipe 1 harus dirujuk 5 tahun setelah diagnosis ditegakkan.
- Pasien dengan neuropati perifer, terutama mereka yang kehilangan ambang pelindung sensasi sensorik (tidak dapat mendeteksi filamen 5.07 Semmes-Weinstein) atau masalah kaki struktural, harus dirujuk ke ahli penyakit kaki.
- Rujukan ke spesialis lain mungkin diperlukan untuk penatalaksanaan komplikasi kronis diabetes.

Academy of Nutrition and Dietetics.
<https://www.eatright.org>
American Association of Diabetes Educators.
<https://www.diabeteseducator.org>
American Diabetes Association.
<https://www.diabetes.org>
American Diabetes Association. Standards of Medical
Care in Diabetes—2015. Diabetes Care. 2015
Jan;38(Suppl 1):S11–90. [PMID: 25537706]
Juvenile Diabetes Research Foundation.
<https://www.jdrf.org>

KOMA DIABETIKUM

Koma mungkin disebabkan oleh berbagai penyebab yang tidak berhubungan langsung dengan diabetes. Penyebab tertentu yang berhubungan langsung dengan diabetes memerlukan diferensiasi: (1) Koma hipoglikemik akibat dosis insulin yang berlebihan atau agen hipoglikemik oral. (2) Koma hiperglikemik terkait dengan defisiensi insulin berat (DKA) atau defisiensi insulin ringan hingga sedang (keadaan hiperglikemik hiperosmolar). (3) Asidosis laktat yang berhubungan dengan diabetes, terutama pada pasien diabetes yang mengalami infeksi berat atau dengan kolaps kardiovaskular.

KETOASIDOSIS DIABETIK

Intisari Diagnosis

- Hiperglikemia lebih dari 250 mg / dL (13,9 mmol / L).
- Asidosis metabolik dengan pH darah <7,3; serum bikarbonat kurang dari 15 mEq / L.
- Serum positif untuk keton.

Pertimbangan Umum

Ketoasidosis diabetikum (KAD) merupakan kelainan yang terutama terjadi pada pasien diabetes tipe 1 tetapi dapat terjadi pada pasien diabetes tipe 2 yang memiliki penyakit parah. KAD mungkin merupakan manifestasi awal dari diabetes tipe 1 atau mungkin hasil dari peningkatan kebutuhan insulin pada pasien diabetes tipe 1 selama infeksi, trauma, infark miokard, atau pembedahan. Ini adalah keadaan darurat medis yang mengancam jiwa dengan tingkat kematian di bawah 5% pada individu di bawah usia 40 tahun, tetapi dengan prognosis yang lebih serius pada orang dewasa yang lebih tua, yang memiliki tingkat kematian lebih dari 20%. Grup Data Nasional melaporkan kejadian tahunan sebanyak

lima hingga delapan episode KAD per 1.000 penderita diabetes. Ketoasidosis dapat berkembang pada pasien dengan diabetes tipe 2 ketika stres berat seperti sepsis atau trauma hadir. KAD merupakan salah satu komplikasi serius yang lebih umum dari terapi pompa insulin, terjadi pada sekitar 1 per 80 pasien-bulan pengobatan. Banyak pasien yang memantau glukosa darah kapiler secara teratur mengabaikan pengukuran keton urin, yang menandakan kemungkinan kebocoran insulin atau kegagalan pompa sebelum penyakit serius berkembang. Kepatuhan yang buruk, baik karena alasan psikologis atau karena pendidikan yang tidak memadai, adalah salah satu penyebab paling umum dari KAD berulang.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Munculnya KAD biasanya didahului dengan gejala poliuria dan polidipsia sehari atau lebih yang terkait dengan kelelahan, mual, dan muntah yang ditandai. Jika tidak diobati, defisit mental dapat berkembang menjadi koma. Penurunan kesadaran cukup umum ditemui, namun koma hanya terjadi pada sekitar 10% pasien. Pada

pemeriksaan fisik, bukti dehidrasi pada pasien yang pingsan dengan napas dalam yang cepat dan bau napas "buah" dari aseton sangat mengarah pada diagnosis. Hipotensi disertai takikardia menunjukkan deplesi cairan dan elektrolit yang dalam, dan biasanya terdapat hipotermia ringan. Nyeri abdomen dan bahkan nyeri tekan dapat muncul tanpa adanya penyakit abdomen. Sebaliknya, kolesistitis atau pankreatitis dapat terjadi dengan gejala dan tanda yang minimal.

B. Temuan Laboratorium

Pada umumnya, pasien dengan KAD memiliki kadar glukosa plasma 350-900 mg / dL (19,4-50 mmol / L), keton serum dengan pengenceran 1: 8 atau lebih atau beta-hidroksibutirat lebih dari 4 nmol / L, hiperkalemia (kadar kalium serum 5–8 mEq / L), hiponatremia ringan (natrium serum sekitar 130 mEq / L), hiperfosfatemia (kadar fosfat serum 6-7 mg / dL [1,9–2,3 mmol / L]), dan peningkatan nitrogen urea darah dan kadar kreatinin serum (Tabel 27-10). Asidosis bisa parah (pH berkisar dari 6,9 sampai 7,2 dan serum bikarbonat berkisar dari 5 mEq / L sampai 15 mEq / L); PCO₂ rendah (15-20 mm Hg) terkait dengan

hiperventilasi kompensasi. Penipisan cairan ditandai, biasanya sekitar 100 mL / kg. Pada ketoasidosis euglikemik, pasien dapat mengalami asidosis berat dan penipisan cairan tetapi kadar glukosa plasma hanya sedikit meningkat, biasanya kurang dari 250 mg / hari (13,9 mmol / L). Kondisi ini terlihat pada pasien yang mengalami ketoasidosis diabetikum saat menerima pengobatan dengan penghambat SGLT2. Ketoasidosis dengan kadar glukosa yang lebih rendah juga terjadi pada kehamilan dan mungkin menggambarkan volume plasma yang membesar dan laju filtrasi glomerulus yang meningkat.

Tabel 27–10. Diagnosis laboratorium koma pada pasien diabetes.

	Glukosa urin	Keton urin	Glukosa plasma	Bikarbonat plasma	Keton plasma
Berhubungan dengan diabetes					
Hipoglikemia	0 ¹	0 atau +	Rendah	Normal	0
KAD	++++	+++ +	Tinggi	Rendah	++++
HHS	++++	0	Tinggi	Normal atau sedikit rendah	0

Asidosis laktat	0 atau +	0 atau +	Normal atau rendah atau tinggi	Rendah	0 atau +
Tidak terkait dengan diabetes					
Alkohol atau obat toksik lainnya	0 atau +	0 atau +	Mungkin rendah	Normal atau rendah ²	0 atau +
Kejadian kardiovaskular atau trauma kepala	+ atau 0	0	Sering tinggi	Normal	0
Uremia	0 atau +	0	Tinggi atau normal	Rendah	0 atau +

¹Urin sisa di kandung kemih mungkin masih mengandung glukosa dari hiperglikemia sebelumnya

²Alkohol dapat meningkatkan laktat plasma seperti ketoasidosis sehingga menurunkan pH

Perbedaan antara pH vena dan arteri adalah 0,02 hingga 0,15 unit pH dan bikarbonat vena dan arteri adalah 1,88 mEq / L. Perbedaan kecil ini tidak akan mempengaruhi diagnosis atau penatalaksanaan KAD, dan tidak perlu untuk mengambil darah arteri untuk mengukur status asam basa.

Hiperkalemia terjadi meskipun terjadi penurunan total kalium tubuh karena pergeseran kalium dari ruang intraseluler ke ekstraseluler yang terjadi pada asidosis sistemik. Rata-rata defisit kalium tubuh total akibat

diuresis osmotik, asidosis, dan kehilangan gastrointestinal adalah sekitar 3–5 mEq / kg. Demikian pula, meskipun fosfat serum meningkat, fosfat tubuh total umumnya mengalami deplesi. Natrium serum umumnya berkurang karena hilangnya ion natrium (7-10 mEq / kg) oleh poliuria dan muntah dan karena hiperglikemia berat menggeser air intraseluler ke dalam kompartemen interstisial. Untuk setiap 100 mg/dL glukosa plasma, natrium serum menurun 1,6 mEq/L (5,56 mmol/L). Penurunan natrium serum mungkin lebih besar apabila pasien mengalami hiperglikemia yang lebih parah (lebih dari 400 mg/dL, 22,2 mmol/L) dan faktor koreksi 2,4 mEq/L dapat digunakan. Hipertrigliseridemia harus dipertimbangkan jika natrium yang dikoreksi sangat rendah. Osmolalitas serum dapat langsung diukur dengan tes standar depresi titik beku atau dapat diperkirakan dengan menghitung molaritas natrium, klorida, dan glukosa dalam serum. Metode yang mudah untuk memperkirakan osmolalitas serum yang efektif adalah sebagai berikut (nilai normal pada manusia adalah 280-300 mOsm / kg):

$$\text{mOsm/kg} = 2 [\text{measured Na}^+] + \frac{\text{Glucose (mg/dL)}}{18}$$

Perkiraan yang dihitung ini biasanya 10-20 mOsm / kg lebih rendah dari nilai yang diukur dengan teknik krioskopik standar. Depresi atau koma sistem saraf pusat terjadi ketika osmolalitas serum efektif melebihi 320–330 mOsm/L. Koma pada pasien diabetes dengan osmolalitas lebih rendah harus segera dicari penyebab koma selain hiperosmolalitas (lihat Tabel 27-10 dan Bab 24).

Ketoasidemia menunjukkan efek kekurangan insulin pada lokus beberapa enzim. Kekurangan insulin yang terkait dengan peningkatan kadar hormon pertumbuhan, katekolamin, dan glukagon berkontribusi terhadap peningkatan lipolisis dari jaringan adiposa dan ketogenesis hati. Selain itu, penurunan ketolisis oleh jaringan perifer yang kekurangan insulin berkontribusi pada ketoasidemia. Satu-satunya asam “keto” yang benar adalah asam asetoasetat yang, bersama dengan produk samping asetonnya, diukur dengan pereaksi nitroprusida (Asetest dan Ketostix). Sensitivitas untuk aseton, bagaimanapun, adalah buruk karena membutuhkan lebih dari 10 mmol / L, yang jarang dicapai dalam plasma

pasien ketoasidosis — meskipun konsentrasi yang dapat dideteksi ini dengan mudah dicapai dalam urin. Jadi, dalam plasma pasien ketotik, hanya asetoasetat yang diukur dengan reagen ini. Asam betahidroksibutirat yang lebih umum tidak memiliki gugus keton dan oleh karena itu tidak terdeteksi oleh uji nitroprusside konvensional. Hal ini sangat penting dengan adanya kolaps sirkulasi selama KAD, dimana peningkatan asam laktat dapat menggeser keadaan redoks untuk meningkatkan asam beta-hidroksibutirat dengan mengorbankan asam asetoasetat yang mudah dideteksi. Reagen diagnostik yang diletakkan di samping tempat tidur tidak dapat diandalkan, menunjukkan tidak ada ketonemia dalam kasus di mana asam beta-hidroksibutirat merupakan faktor utama dalam menghasilkan asidosis. Pengukur glukosa dan keton gabungan (Precision Xtra, Nova Max Plus) yang mengukur konsentrasi beta-hidroksibutirat darah pada darah kapiler tersedia. Banyak laboratorium klinis juga menawarkan pengukuran beta-hidroksibutirat darah langsung.

Peningkatan serum amilase dan lipase yang tidak spesifik terjadi pada sekitar 16-25% kasus KAD, dan studi

pencitraan mungkin diperlukan jika diagnosis pankreatitis akut sedang dipertimbangkan secara serius. Leukositosis setinggi 25.000 / mL dengan pergeseran ke kiri dapat terjadi dengan atau tanpa infeksi terkait. Adanya peningkatan atau bahkan suhu normal dapat menunjukkan adanya infeksi, karena pasien dengan KAD umumnya mengalami hipotermia jika tidak terinfeksi.

Tatalaksana

Pasien dengan KAD ringan berada dalam keadaan sadar dan memiliki kadar pH antara 7,25 dan 7,30 dan kadar beta-hidroksibutirat 3–4 mmol/L; pasien yang dengan ketoasidosis sedang dapat memiliki tingkat kesadaran yang baik atau sedikit mengantuk dan memiliki tingkat pH antara 7,0 dan 7,24 dan tingkat beta-hidroksibutirat 4–8 mmol / L; dan pasien-pasien dengan ketoasidosis berat biasanya tidak sadarkan diri dan memiliki nilai pH <7.0 dan kadar beta-hidroksibutirat lebih besar dari 8 mmol / L. Pasien yang dengan ketoasidosis ringan dapat dirawat di unit gawat darurat, tetapi mereka dengan ketoasidosis sedang atau berat memerlukan masuk ke ICU atau unit step-down. Tujuan terapeutiknya adalah mengembalikan

volume plasma dan perfusi jaringan, menurunkan glukosa darah dan osmolalitas ke arah normal, memperbaiki asidosis, mengisi kembali kehilangan elektrolit, dan mengidentifikasi serta mengobati faktor pencetus. Intubasi lambung dianjurkan pada pasien koma untuk mencegah muntah dan aspirasi yang mungkin terjadi akibat atonia lambung, komplikasi umum dari KAD. Kateter urin menetap juga mungkin diperlukan. Pada pasien dengan gagal jantung atau ginjal yang sudah ada sebelumnya atau mereka yang mengalami kolaps kardiovaskular parah, kateter tekanan vena sentral harus dipasang untuk mengevaluasi derajat hipovolemia dan untuk memantau pemberian cairan selanjutnya.

Lembaran alur komprehensif yang mencakup tanda-tanda vital, data laboratorium serial, dan intervensi terapeutik (misalnya, cairan, insulin) harus dipelihara dengan cermat oleh dokter yang bertanggung jawab atas perawatan pasien. Glukosa plasma harus dicatat setiap jam dan elektrolit dan pH setidaknya setiap 2-3 jam selama periode pengobatan awal. Pengukur glukosa di samping tempat tidur harus digunakan untuk mentitrasi terapi insulin. Pasien tidak boleh menerima obat penenang

atau opioid untuk menghindari tanda dan gejala yang menghalangi edema serebral.

A. Penggantian Cairan

Pada kebanyakan pasien, defisit cairan adalah 4–5 L. Awalnya, larutan saline 0,9% adalah larutan pilihan untuk membantu menambah kembali volume pembuluh darah yang berkurang dan harus dimulai pemberiannya di unit gawat darurat segera setelah diagnosis ditegakkan. Larutan garam harus diinfuskan dengan cepat untuk menghasilkan 1 L / jam selama 1-2 jam pertama. Setelah 2 L cairan pertama diberikan, infus intravena harus berada pada kecepatan 300–400 mL / jam. Gunakan saline 0,9% (“normal”) kecuali jika natrium serum lebih besar dari 150 mEq / L, bila larutan saline 0,45% (“setengah normal”) harus digunakan. Status volume harus dipantau secara klinis dengan sangat hati-hati. Kegagalan untuk memberikan penggantian volume yang cukup (setidaknya 3–4 L dalam 8 jam) untuk mengembalikan perfusi normal adalah salah satu kekurangan terapeutik yang paling serius yang mempengaruhi pemulihan yang memuaskan. Penggantian cairan yang berlebihan (lebih dari 5 L dalam

8 jam) dapat menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut atau edema serebral. Ketika glukosa darah turun menjadi sekitar 250 mg / dL (13,9 mmol / L), cairan harus diubah menjadi larutan yang mengandung glukosa 5% untuk menjaga glukosa serum dalam kisaran 250–300 mg / dL (13,9–16,7 mmol / L). Ini akan mencegah perkembangan hipoglikemia dan juga akan mengurangi kemungkinan edema serebral, yang bisa diakibatkan oleh penurunan glukosa darah yang terlalu cepat.

B. Penggantian Insulin

Segera setelah penggantian cairan dimulai, insulin reguler dapat diberikan secara intravena dengan dosis muatan 0,1 unit / kg sebagai bolus untuk menyalurkan reseptor insulin ke jaringan. Setelah bolus awal, dosis insulin intravena serendah 0,1 unit / kg / jam terus menerus diinfuskan atau diberikan setiap jam sebagai injeksi intramuskular; ini cukup untuk menggantikan defisit insulin pada kebanyakan pasien. Sebuah studi prospektif acak menunjukkan bahwa dosis bolus tidak diperlukan jika pasien diberikan infus insulin setiap jam dengan 0,14 unit / kg. Penggantian kekurangan insulin akan membantu

memperbaiki asidosis dengan mengurangi aliran asam lemak ke hati, mengurangi produksi keton oleh hati, dan juga meningkatkan pembuangan keton dari darah. Pengobatan insulin mengurangi hiperosmolalitas dengan mengurangi hiperglikemia. Ini dilakukan dengan meningkatkan pembuangan glukosa melalui penggunaan perifer serta dengan menurunkan produksi glukosa oleh hati. Efek terakhir ini dicapai dengan penghambatan langsung glukoneogenesis dan glikogenolisis serta dengan menurunkan aliran asam amino dari otot ke hati dan mengurangi hiperglukagonemia.

Infus insulin harus "ditopang" ke dalam saluran cairan sehingga kecepatan penggantian cairan dapat diubah tanpa mengubah kecepatan pengiriman insulin. Jika kadar glukosa plasma gagal turun setidaknya 10% dalam satu jam pertama, direkomendasikan pemberian dosis pemuatan berulang (0,1 atau 0,14 unit / kg). Jarang, pasien dengan resistensi insulin kekebalan ditemui, dan ini memerlukan penggandaan dosis insulin setiap 2-4 jam jika hiperglikemia tidak membaik setelah dua dosis insulin pertama. Dosis insulin harus disesuaikan untuk menurunkan konsentrasi glukosa sekitar 50-70 mg / dL /

jam (2.8-3.9 mmol / L). Jika keadaan klinis mencegah penggunaan infus insulin, maka insulin dapat diberikan secara intramuskuler. Awal 0,15 unit / kg insulin reguler diberikan secara intravena, dan pada saat yang sama, dosis ukuran yang sama diberikan secara intramuskular. Selanjutnya, insulin reguler diberikan secara intramuskuler setiap jam dengan dosis 0,1 unit / kg sampai glukosa darah turun menjadi sekitar 250 mg / dL, ketika insulin dapat diberikan secara subkutan. Pasien yang biasanya menggunakan insulin glargine atau insulin detemir dapat diberikan dosis pemeliharaan yang biasa selama pengobatan awal KAD mereka. Kelanjutan dari pemberian insulin basal subkutan berarti bahwa dibutuhkan insulin intravena dosis rendah, dan akan ada transisi yang lebih mulus dari pemberian infus insulin intravena ke regimen subkutan.

C. Kalium

Total kehilangan kalium tubuh akibat poliuria dan muntah bisa mencapai 200 mEq. Namun, karena pergeseran kalium dari sel ke ruang ekstraseluler sebagai akibat asidosis, kalium serum biasanya normal hingga sedikit

meningkat sebelum pemberian pengobatan. Saat asidosis dikoreksi, kalium mengalir kembali ke dalam sel, dan hipokalemia dapat berkembang jika penggantian kalium tidak dilakukan. Jika pasien tidak mengalami uremik dan memiliki output urin yang memadai, kalium klorida dalam dosis 10-30 mEq / jam harus diinfuskan selama jam kedua dan ketiga setelah memulai terapi segera setelah asidosis mulai membaik. Penggantian harus dimulai lebih cepat jika kalium serum awal tidak normal atau rendah dan harus ditunda jika kalium serum gagal merespons terapi awal dan tetap di atas 5 mEq / L, seperti dalam kasus penyakit ginjal kronis. Kadang-kadang, pasien mungkin datang dengan kadar kalium serum kurang dari 3,5 mEq / L, dalam hal ini terapi insulin harus ditunda sampai kadar kalium terkoreksi menjadi lebih dari 3,5 mEq / L. EKG dapat membantu memantau status kalium pasien: Gelombang T yang memuncak tinggi adalah tanda hiperkalemia, dan gelombang T yang diratakan dengan gelombang U adalah tanda hipokalemia. Makanan tinggi kandungan kalium harus diresepkan saat pasien sudah cukup pulih untuk mengonsumsi makanan secara oral. Jus

tomat memiliki 14 mEq kalium per 240 mL, dan pisang berukuran sedang menyediakan sekitar 10 mEq.

D. Natrium Bikarbonat

Penggunaan natrium bikarbonat dalam pengelolaan KAD telah dipertanyakan karena manfaat klinis tidak ditunjukkan dalam satu uji coba prospektif acak dan karena konsekuensi yang berpotensi berbahaya berikut ini: (1) perkembangan hipokalemia dari pergeseran cepat kalium ke dalam sel jika asidosis terjadi. dikoreksi berlebihan; (2) anoksia jaringan akibat berkurangnya disosiasi oksigen dari hemoglobin ketika asidosis dibalik dengan cepat (pergeseran kurva disosiasi oksigen ke kiri); dan (3) asidosis serebral akibat penurunan pH cairan serebrospinal. Namun, harus ditekankan bahwa pertimbangan ini kurang penting jika terjadi asidosis yang sangat parah. Oleh karena itu, dianjurkan pemberian bikarbonat dalam KAD jika pH darah arteri 7,0 atau kurang, dengan pemantauan yang cermat untuk mencegah koreksi berlebih. Satu atau dua ampul natrium bikarbonat (satu ampul mengandung 44 mEq / 50 mL) harus ditambahkan ke 1 L larutan garam 0,45% dengan 20 mEq

KCl atau ke 400 mL air steril dengan 20 mEq KCl dan diinfuskan selama 1 sampai 2 jam. (Catatan: Penambahan natrium bikarbonat ke larutan garam 0,9% akan menghasilkan larutan hipertonik yang nyata yang dapat memperburuk keadaan hiperosmolar yang sudah ada.) Ini dapat diulangi sampai pH arteri mencapai 7,1, tetapi tidak boleh diberikan jika pH 7,1 atau lebih besar karena bikarbonat tambahan akan meningkatkan risiko alkalosis metabolik rebound karena keton dimetabolisme. Alkalosis menggeser kalium dari serum ke dalam sel, yang dapat memicu aritmia jantung yang fatal.

E. Fosfat

Penggantian fosfat jarang diperlukan dalam terapi KAD. Namun, jika hipofosfatemia berat kurang dari 1 mg / dL (0,32 mmol / L) berkembang selama terapi insulin, sejumlah kecil fosfat dapat diganti per jam sebagai garam kalium. Tiga studi acak, di mana fosfat diganti pada pasien dengan KAD tidak menunjukkan manfaat klinis yang jelas dari pemberian fosfat. Selain itu, upaya untuk menggunakan kalium fosfat sebagai satu-satunya cara untuk menggantikan kalium telah menyebabkan sejumlah

kasus hipokalsemia berat dengan tetani yang dilaporkan. Untuk meminimalkan risiko menyebabkan tetani dari penggantian fosfat yang terlalu cepat, defisit rata-rata 40-50 mmol fosfat harus diganti secara intravena dengan kecepatan tidak lebih dari 3-4 mmol / jam pada orang dengan berat badan 60-70 kg. Larutan stok (Abbott) menyediakan campuran 1,12 g KH_2PO_4 dan 1,18 g K_2HPO_4 dalam botol dosis tunggal 5 mL (ini sama dengan 22 mmol kalium dan 15 mmol fosfat). Setengah dari botol ini (2,5 mL) harus ditambahkan ke 1 L garam 0,45% atau dekstroza 5% dalam air. Dua liter larutan ini, yang diinfuskan dengan kecepatan 400 mL / jam, akan memperbaiki defisit fosfat pada kecepatan optimal 3 mmol / jam sambil menyediakan 4,4 mEq kalium per jam. (Kalium tambahan harus diberikan sebagai kalium klorida untuk memberikan total 10-30 mEq kalium per jam, seperti disebutkan di atas.) Jika fosfat serum tetap di bawah 2,5 mg / dL (0,8 mmol / L) setelah infus ini, pemberian infus 5 jam dapat diberikan.

F. Asidosis Hiperkloremik Selama Terapi

Karena hilangnya asam keto dalam urin selama fase awal terapi, substrat untuk regenerasi bikarbonat selanjutnya hilang dan koreksi defisit bikarbonat total terhambat. Sebagian dari defisit bikarbonat diganti dengan ion klorida yang diinfuskan dalam jumlah besar sebagai garam untuk memperbaiki dehidrasi. Pada kebanyakan pasien, saat ketoasidosis menghilang selama penggantian insulin, pola hiperkloremik, rendah bikarbonat muncul dengan celah anion normal. Ini adalah kondisi yang relatif jinak yang berbalik sendiri selama 12-24 jam setelah saline intravena tidak lagi diberikan. Penggunaan larutan elektrolit yang ekuivalen dengan pH 7,4 dan 98 mEq / L klorida seperti Plasma-lyte sebagai pengganti garam normal (pH ~ 5,5; klorida 154 mEq / L) telah dilaporkan untuk mencegah asidosis hiperkloremik.

G. Pengobatan Infeksi Terkait

Antibiotik diresepkan sesuai indikasi (Tabel 30-5). Kolesistitis dan pielonefritis mungkin sangat parah pada pasien ini.

H. Transisi ke Regimen Insulin Subkutan

Setelah KAD terkontrol dan apabila pasien terjaga serta dapat makan, terapi insulin subkutan dapat dimulai. Pasien dengan diabetes tipe 1 mungkin memiliki resistensi insulin jaringan yang signifikan dan mungkin memerlukan dosis insulin harian total sekitar 0,6 unit / kg. Jumlah insulin yang dibutuhkan dalam 8 jam sebelumnya juga dapat membantu dalam memperkirakan dosis insulin awal. Separuh dari total dosis harian dapat diberikan sebagai insulin basal kerja-panjang dan separuh lainnya sebagai premeals insulin kerja-pendek. Pasien harus menerima insulin basal subkutan dan analog insulin kerja cepat dengan makan pertama dan infus insulin dihentikan satu jam kemudian. Tindakan insulin subkutan yang tumpang tindih dan infus insulin diperlukan untuk mencegah kekambuhan KAD. Pada pasien dengan diabetes yang sudah ada sebelumnya, pemberian insulin basal melalui injeksi subkutan saat memulai pengobatan menyederhanakan transisi dari regimen intravena ke subkutan. Peningkatan resistensi insulin hanya terjadi selama beberapa hari, dan penting untuk mengurangi insulin basal dan bolus untuk menghindari hipoglikemia. Seorang pasien dengan diabetes tipe 1 onset baru biasanya

masih memiliki fungsi sel beta yang signifikan dan mungkin tidak memerlukan insulin basal dan hanya insulin kerja cepat dosis sangat rendah sebelum makan setelah pemulihan dari ketoasidosis. Pasien dengan diabetes tipe 2 dan KAD karena penyakit parah pada awalnya mungkin memerlukan terapi insulin tetapi seringkali dapat beralih kembali ke obat oral selama follow up rawat jalan.

Prognosis

Infus insulin dosis rendah dan penggantian cairan dan elektrolit dikombinasikan dengan pemantauan yang cermat terhadap respon klinis dan laboratorium pasien terhadap terapi telah secara dramatis mengurangi angka mortalitas akibat KAD hingga kurang dari 5%. Namun, komplikasi ini tetap menjadi risiko yang signifikan pada orang lanjut usia yang memiliki tingkat kematian lebih dari 20% dan pada pasien dalam keadaan koma berat yang pengobatannya telah ditunda. Infark miokard akut dan infark usus setelah hipotensi yang berkepanjangan memperburuk pandangan. Tanda prognostik yang serius adalah adanya penyakit ginjal kronis stadium akhir, dan

disfungsi ginjal sebelumnya memperburuk prognosis secara signifikan karena ginjal memainkan peran kunci dalam mengkompensasi pH masif dan kelainan elektrolit. Edema serebral simptomatik dapat terjadi terutama pada populasi anak-anak. Faktor risiko untuk perkembangannya termasuk asidosis dasar yang parah, koreksi hiperglikemia yang cepat, dan pemberian volume berlebih dalam 4 jam pertama. Onset sakit kepala atau kemunduran status mental selama pengobatan harus mempertimbangkan akan mungkin komplikasi ini. Manitol intravena dengan dosis 1-2 g / kg diberikan selama 15 menit adalah pengobatan andalan. Infus kristaloid yang berlebihan dapat memicu edema paru. Sindrom gangguan pernapasan akut merupakan komplikasi yang jarang dari pengobatan KAD.

Setelah pemulihan dan stabilisasi, pasien harus diinstruksikan tentang cara mengenali gejala dan tanda awal ketoasidosis. Keton urin atau beta-hidroksibutirat darah kapiler harus diukur pada pasien dengan tanda-tanda infeksi atau pada pasien yang dirawat dengan pompa insulin ketika glukosa darah kapiler tetap tinggi secara tidak terduga dan terus-menerus. Ketika ketonuria

berat dan glikosuria bertahan pada beberapa pemeriksaan berturut-turut, insulin kerja cepat tambahan harus diberikan dan makanan cair seperti jus tomat yang sedikit asin dan kaldu harus dicerna untuk mengisi cairan dan elektrolit. Pasien harus diinstruksikan untuk menghubungi dokter jika ketonuria berlanjut, dan terutama jika ada muntah dan ketidakmampuan untuk menahan cairan. Episode ketoasidosis berat yang berulang sering menunjukkan kepatuhan yang buruk terhadap rejimen insulin, dan pasien ini akan memerlukan konseling intensif.

Fayfman M et al. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*. 2017 May;101(3):587–606. [PMID: 28372715]

Islam T et al. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis—a mini-review. *World J Diabetes*. 2018 Dec 15;9(12):226–29. [PMID: 30588284]

Karslioglu French E et al. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019 May 29;365:l114. [PMID: 31142480]

Modi A et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. *Curr Diabetes Rev.*2017;13(3):315–21. [PMID: 27097605]

**KEADAAN HIPERGLIKEMIK HIPEROSMOLAR
(*HYPERGLYCEMIC HYPEROSMOLAR STATE*
[HHS])**

ESSENSIAL

- Hiperglikemia lebih dari 600 mg / dL (33,3 mmol / L).
- Osmolalitas serum lebih besar dari 310 mOsm / kg.
- Tidak ada asidosis; pH darah > 7.3.
- Serum bikarbonat lebih besar dari 15 mEq / L.
- Celah anion normal (kurang dari 14 mEq / L).

Pertimbangan Umum

Bentuk koma hiperglikemik kedua yang paling umum ini ditandai dengan hiperglikemia berat dengan tidak adanya ketosis yang signifikan, dengan hiperosmolalitas dan dehidrasi. Keadaan ini terjadi pada pasien dengan diabetes ringan atau okulta, dan kebanyakan pasien biasanya berusia paruh baya hingga lanjut usia. Angka yang akurat tidak tersedia untuk kejadian sebenarnya, tetapi dari data

keluar dari rumah sakit lebih jarang daripada KAD bahkan pada kelompok usia yang lebih tua. Penyakit ginjal kronis yang mendasari atau gagal jantung sering terjadi, dan kehadiran salah satu dari keduanya memperburuk prognosis. Pencetus keadaan ini seperti infeksi, infark miokard, stroke, atau operasi yang baru dijalani. Obat-obatan tertentu seperti fenitoin, diazoksida, kortikosteroid, dan diuretik telah terlibat dalam patogenesisnya, seperti halnya prosedur yang terkait dengan pemberian beban glukosa seperti dialisis peritoneal.

Patogenesis

Defisiensi insulin parsial atau relatif dapat mengakibatkan terjadinya sindrom ini dengan mengurangi penggunaan glukosa pada otot, lemak, dan hati sekaligus memicu hiperglukagonemia dan meningkatkan output glukosa hati. Dengan glikosuria masif, terjadi kehilangan air wajib. Jika pasien tidak dapat mempertahankan asupan cairan yang cukup karena penyakit akut atau kronis terkait atau telah mengalami kehilangan cairan yang berlebihan, terjadi dehidrasi yang nyata. Saat volume plasma

berkontraksi, fungsi ginjal menjadi terganggu, membatasi kehilangan glukosa urin dan memperburuk hiperglikemia. Hiperosmolalitas parah berkembang yang menyebabkan kebingungan mental dan akhirnya koma. Tidak jelas mengapa ketosis hampir tidak ada dalam kondisi insufisiensi insulin ini, meskipun penurunan kadar hormon pertumbuhan mungkin menjadi faktor, bersama dengan konsentrasi insulin vena portal yang cukup untuk menahan ketogenesis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Onsetnya mungkin berbahaya selama beberapa hari atau minggu, dengan kelemahan, poliuria, dan polidipsia. Kurangnya fitur KAD dapat memperlambat pengenalan sindrom dan menunda terapi sampai dehidrasi menjadi lebih parah daripada ketoasidosis. Pengurangan asupan cairan bukanlah gambaran sejarah yang tidak biasa, baik karena kurangnya rasa haus, mual, atau tidak dapat diaksesnya cairan untuk pasien lanjut usia yang terbaring di tempat tidur. Riwayat konsumsi cairan yang mengandung glukosa dalam jumlah besar, seperti

minuman ringan atau jus jeruk sering dijumpai. Lesu dan penurunan tingkat kesadaran muncul saat osmolalitas serum melebihi 310 mOsm / kg, dan kejang dan koma dapat terjadi jika osmolalitas melebihi 320–330 mOsm / kg. Pemeriksaan fisik memastikan adanya dehidrasi berat pada pasien lesu atau koma tanpa pernapasan Kussmaul.

B. Temuan Laboratorium

Ditemukan hiperglikemia berat, dengan nilai glukosa darah mulai dari 800 mg / dL sampai 2400 mg / dL (44,4 mmol / L sampai 133,2 mmol / L) (Tabel 27-10). Dalam kasus ringan, di mana dehidrasi tidak terlalu parah, hiponatremia pengenceran serta kehilangan natrium urin dapat mengurangi natrium serum hingga 120–125 mEq / L, yang melindungi sampai batas tertentu dari hiperosmolalitas yang ekstrem. Namun, saat dehidrasi berlangsung, natrium serum dapat melebihi 140 mEq / L, menghasilkan pembacaan osmolalitas serum 330–440 mOsm / kg. Ketosis dan asidosis biasanya tidak ada atau ringan. Azotemia prerenal adalah keharusan, dengan peningkatan serum urea nitrogen lebih dari 100 mg / dL (35,7 mmol / L) menjadi tipikal.

Tatalaksana

A. Penggantian Cairan

Penggantian cairan sangat penting dalam mengobati koma hiperglikemik nonketotik. Timbulnya hiperosmolaritas lebih berbahaya pada orang lanjut usia tanpa ketosis dibandingkan pada individu yang lebih muda dengan kadar keton serum yang tinggi, yang memberikan indikator awal penyakit parah (muntah, napas dalam yang cepat, bau aseton, dll). Akibatnya, diagnosis dan pengobatan sering ditunda sampai defisit cairan mencapai tingkat 6-10 L.

Jika ada hipovolemia yang dibuktikan dengan hipotensi dan oliguria, terapi cairan harus dimulai dengan saline 0,9%. Dalam semua kasus lain, saline 0,45% tampaknya lebih disukai sebagai larutan pengganti awal karena cairan tubuh pasien ini sangat hiperosmolar. Sebanyak 4–6 L cairan mungkin diperlukan dalam 8–10 jam pertama. Pemantauan pasien yang cermat diperlukan untuk penggantian natrium dan air yang tepat. Titik akhir penting dari terapi cairan adalah mengembalikan output urin menjadi 50 mL / jam atau lebih. Setelah glukosa

darah mencapai 250 mg / dL (13,9 mmol / L), penggantian cairan harus mencakup dekstrosa 5% dalam air, larutan garam 0,45%, atau larutan garam 0,9%. Tingkatan infus dekstrosa harus disesuaikan untuk mempertahankan tingkat glikemik 250-300 mg / dL (13,9-16,7 mmol / L) untuk mengurangi risiko edema serebral.

B. Insulin

Lebih sedikit insulin mungkin diperlukan untuk mengurangi hiperglikemia pada pasien nonketosis dibandingkan dengan pasien dengan koma ketoasidosis diabetikum. Faktanya, penggantian cairan saja dapat mengurangi hiperglikemia dengan memperbaiki hipovolemia, yang kemudian meningkatkan filtrasi glomerulus dan ekskresi glukosa oleh ginjal. Oleh karena itu, pengobatan insulin harus ditunda kecuali pasien memiliki ketonemia yang signifikan (beta-hidroksibutirat lebih dari 1 mmol / L). Mulai kecepatan infus insulin pada 0,05 unit / kg / jam (bolus tidak diperlukan) dan titrasi untuk menurunkan kadar glukosa darah sebesar 50–70 mg / dL per jam (2,8–3,9 mmol / L / jam). Setelah pasien stabil dan glukosa darah turun menjadi sekitar 250 mg /

dL (13,9 mmol / L), insulin dapat diberikan secara subkutan.

C. Kalium

Dengan tidak adanya asidosis, mungkin tidak ada hiperkalemia awal kecuali ada penyakit ginjal kronis stadium akhir yang terkait. Hal ini menyebabkan deplesi kalium total yang tidak terlalu parah dibandingkan dengan KAD, dan oleh karena itu diperlukan penggantian kalium yang lebih sedikit. Namun, karena kalium serum awal biasanya tidak meningkat dan karena menurun dengan cepat akibat efek insulin dalam mendorong kalium secara intraseluler, disarankan agar penggantian kalium dimulai lebih awal daripada pada pasien ketotik, dengan asumsi tidak ada penyakit ginjal kronis atau oliguria. Kalium klorida (10 mEq / L) dapat ditambahkan ke cairan awal yang diberikan jika kalium serum pasien tidak meningkat.

D. Fosfat

Jika hipofosfatemia berat (fosfat serum kurang dari 1 mg / dL [0,32 mmol / L]) berkembang selama terapi insulin,

penggantian fosfat dapat diberikan seperti yang dijelaskan untuk pasien ketoasidosis (pada 3 mmol / jam).

Prognosis

Dehidrasi berat dan keadaan output rendah dapat mempengaruhi terjadinya komplikasi seperti infark miokard, stroke, emboli paru, trombosis vena mesenterika, dan koagulasi intravaskular diseminata. Penggantian cairan tetap menjadi pendekatan utama untuk pencegahan komplikasi ini. Profilaksis heparin dosis rendah masuk akal tetapi manfaat antikoagulasi rutin tetap meragukan. Rhabdomyolisis adalah komplikasi yang diketahui dan harus dicari serta diobati.

Tingkat kematian keseluruhan dari keadaan hiperglikemik hiperosmolar koma lebih dari sepuluh kali lipat dari KAD, terutama karena insiden yang lebih tinggi pada pasien yang lebih tua, yang mungkin telah membahayakan sistem kardiovaskular atau penyakit utama terkait dan yang dehidrasinya sering berlebihan karena keterlambatan dalam pengenalan dan pengobatan. (Ketika pasien disesuaikan dengan usianya, prognosis dari dua keadaan darurat hiperglikemik ini cukup

sebanding.) Ketika terapi yang cepat dilakukan, angka kematian dapat diturunkan dari hampir 50% menjadi yang terkait dengan keparahan gangguan yang hidup berdampingan.

Setelah pasien distabilkan, rejimen penatalaksanaan diabetes jangka panjang yang tepat harus ditentukan. Terapi insulin harus dilanjutkan selama beberapa minggu tetapi pasien biasanya memulihkan sekresi insulin endogen yang cukup untuk membuat percobaan diet atau diet ditambah agen oral bermanfaat. Jika episode terjadi pada pasien yang telah mengidap diabetes, maka pendidikan pasien dan perawat harus dilembagakan. Pasien harus diajari bagaimana mengenali situasi (mual dan muntah, infeksi) yang mempengaruhi kambuhnya hiperglikemik, keadaan hiperosmolar, serta informasi rinci tentang bagaimana mencegah dehidrasi yang meningkat yang berpuncak pada koma hiperosmolar (sedikit teguk bebas gula cairan, peningkatan terapi hipoglikemik biasa, atau kontak awal dengan dokter).

Fayfman M et al. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar

state. *Med Clin North Am.* 2017 May;101(3):587–606. [PMID: 28372715]
Scott AR; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care; JBDS hyperosmolar hyperglycaemic guidelines group. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. *Diabet Med.* 2015 Jun;32(6):714–24. [PMID: 25980647]

ASIDOSIS LAKTAT

ESSENSIAL

- Asidosis metabolik berat dengan hiperventilasi terkompensasi.
- PH darah <7,30.
- Serum bikarbonat kurang dari 15 mEq / L.
- Celah anion lebih besar dari 15 mEq / L.
- Keton serum tidak ada.
- Serum laktat lebih besar dari 5 mmol / L.

Pertimbangan Umum

Asidosis laktat ditandai dengan akumulasi kelebihan asam laktat dalam darah. Biasanya, sumber utama asam ini adalah eritrosit (yang kekurangan enzim untuk oksidasi aerobik), otot rangka, kulit, dan otak. Konversi asam laktat menjadi glukosa dan oksidasinya terutama oleh hati tetapi juga oleh ginjal merupakan jalur utama untuk menghilangkannya. Hiperlaktatemia dan asidosis terjadi

ketika produksi laktat melebihi konsumsi laktat. Penyebabnya termasuk hipoksia jaringan (global atau lokal), gangguan yang meningkatkan kadar epinefrin (asma berat dengan penggunaan agonis beta-adrenergik yang berlebihan, syok kardiogenik atau hemoragik, feokromositoma), dan obat-obatan yang merusak fosforilasi oksidatif (agen antiretroviral dan propofol). Sebagian besar kasus asidosis laktat terkait metformin terjadi pada pasien dengan kontraindikasi penggunaan metformin, khususnya gagal ginjal. Kadar metformin biasanya lebih besar dari 5 mcg / L bila metformin terlibat sebagai penyebab asidosis laktat. Penyebab lain dari asidosis laktik termasuk beberapa kesalahan metabolisme bawaan dan sindrom MELAS (mitokondria ensefalopati, asidosis laktat, dan episode mirip stroke). Asidosis D-laktat dapat terjadi pada pasien dengan sindrom usus pendek ketika karbohidrat yang tidak diserap disajikan sebagai substrat untuk fermentasi oleh bakteri kolon.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gambaran klinis utama dari asidosis laktat adalah hiperventilasi. Ketika asidosis laktat terjadi akibat hipoksia jaringan atau kolaps vaskuler, gambaran klinisnya bervariasi, karena penyakit katastrofik yang umum terjadi. Namun, pada variasi idiopatik, atau spontan, onsetnya cepat (biasanya dalam beberapa jam), tekanan darah normal, sirkulasi perifer baik, dan tidak ada sianosis.

B. Temuan Laboratorium

Kadar bikarbonat plasma dan pH darah cukup rendah, menunjukkan adanya asidosis metabolik yang parah. Keton biasanya tidak ada dalam plasma dan urin atau setidaknya tidak menonjol. Petunjuk pertama mungkin berupa anion gap yang tinggi (natrium serum dikurangi jumlah anion klorida dan bikarbonat [dalam mEq / L] tidak boleh lebih dari 15). Nilai yang lebih tinggi menunjukkan adanya kompartemen anion yang abnormal. Jika hal ini tidak dapat dijelaskan secara klinis dengan kelebihan asam keto (diabetes), asam anorganik (uremia), atau anion akibat overdosis obat (salisilat, metil alkohol, etilen glikol), maka asidosis laktat mungkin merupakan

diagnosis yang tepat. (Lihat juga Bab 21.) Dengan tidak adanya azotemia, hiperfosfatemia mungkin merupakan petunjuk adanya asidosis laktat karena alasan yang tidak jelas. Diagnosis dipastikan dengan konsentrasi asam laktat plasma 5 mmol / L atau lebih tinggi (nilai setinggi 30 mmol / L telah dilaporkan). Nilai plasma normal rata-rata 1 mmol / L, dengan rasio laktat / piruvat normal 10:1. Rasio ini sangat terlampaui pada asidosis laktat.¹

Tatalaksana

Pengobatan agresif terhadap penyebab pencetus asidosis laktat adalah komponen utama terapi, seperti memastikan oksigenasi yang adekuat dan perfusi vaskular jaringan. Pemberian antibiotik empiris untuk sepsis harus diberikan setelah sampel kultur diperoleh pada setiap pasien yang penyebab asidosis laktatnya tidak jelas (**Tabel 30-5**).

Alkalinisasi dengan natrium bikarbonat intravena untuk menjaga pH di atas 7,2 telah direkomendasikan oleh beberapa orang dalam pengobatan darurat asidosis laktat; sebanyak 2000 mEq dalam 24 jam telah digunakan. Namun, tidak ada bukti bahwa tingkat kematian dipengaruhi secara menguntungkan dengan pemberian

bikarbonat, dan penggunaannya masih kontroversial. Hemodialisis mungkin berguna dalam kasus di mana beban natrium yang besar tidak dapat ditoleransi dengan baik dan dalam kasus yang terkait dengan toksisitas metformin.

Prognosis

Angka kematian asidosis laktat spontan tinggi. Prognosis dalam banyak kasus adalah kelainan primer yang menghasilkan asidosis laktat.

DeFronzo R et al. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016 Feb;65(2):20–9. [PMID: 26773926]

HIPOGLIKEMIA

Hipoglikemia spontan pada orang dewasa terdiri dari dua jenis utama: puasa dan postprandial. Gejala dimulai pada kadar glukosa plasma di kisaran 60 mg / dL (3,3 mmol / L) dan gangguan fungsi otak sekitar 50 mg / dL (2,8 mmol / L). Hipoglikemia puasa seringkali subakut atau kronis dan biasanya muncul dengan neuroglikopenia sebagai manifestasi utamanya; hipoglikemia postprandial relatif

akut dan sering ditandai dengan gejala pelepasan otonom neurogenik (berkeringat, jantung berdebar, cemas, gemetar).

Diagnosis Banding (Tabel 27-11)

Tabel 27–11. Penyebab umum hipoglikemia pada orang dewasa¹

Hipoglikemia puasa

Tumor sel B pankreas

Pemberian insulin atau sulfonilureas secara diam-diam

Tumor ekstrapankreas

Hipoglikemia postprandial

Operasi lambung

Diabetes melitus okulta

Hipoglikemia terkait alkohol

Hipoglikemia imunopatologis

Antibodi anti-insulin idiopatik (yang melepaskan insulin terikat mereka)

Antibodi terhadap reseptor insulin (yang bertindak sebagai agonis)

Hipoglikemia akibat obat

¹Tidak ada kelainan endokrin, ginjal, atau hati yang jelas secara klinis dan eksklusif diabetes melitus yang diobati dengan agen hipoglikemik.

Hipoglikemia saat puasa dapat terjadi pada kelainan endokrin tertentu, seperti hipopituitarisme, penyakit Addison, atau miksedema; dalam gangguan yang

berhubungan dengan kerusakan hati, seperti alkoholisme akut atau gagal hati; dan dalam kasus penyakit ginjal kronis stadium akhir, terutama pada pasien yang membutuhkan dialisis. Kondisi ini biasanya jelas, dengan hipoglikemia hanya sebagai gambaran sekunder. Ketika hipoglikemia puasa adalah manifestasi utama yang berkembang pada orang dewasa tanpa gangguan endokrin yang jelas atau penyakit metabolik bawaan sejak masa kanak-kanak, kemungkinan diagnostik utama termasuk (1) hiperinsulinisme, baik karena tumor sel B pankreas, pemberian insulin atau sulfonilurea iatrogenik atau diam-diam; dan (2) hipoglikemia akibat tumor ekstrapankreas.

Hipoglikemia postprandial (reaktif) dapat terlihat setelah operasi gastrointestinal dan terutama terkait dengan sindrom dumping setelah operasi gastrektomi dan operasi bypass lambung Roux-en-Y. Diabetes samar kadang-kadang muncul dengan hipoglikemia postprandial. Jarang terjadi pada hiperplasia sel pulau — yang disebut sindrom hipoglikemia pankreatogen noninsulinoma.

Hipoglikemia terkait alkohol disebabkan oleh penipisan kandungan glikogen hati yang dikombinasikan

dengan penghambatan glukoneogenesis yang dimediasi oleh alkohol. Hal ini paling sering terjadi pada individu yang kekurangan gizi dengan asupan alkohol yang berlebihan tetapi dapat terjadi pada siapa saja yang tidak dapat menelan makanan setelah episode alkoholik akut yang diikuti oleh gastritis dan muntah.

Hipoglikemia imunopatologis adalah kondisi yang sangat jarang terjadi di mana antibodi anti-insulin atau antibodi terhadap reseptor insulin berkembang secara spontan.

HIPOGLIKEMIA AKIBAT TUMOR SEL BETA PANKREAS

ESSENSIAL

- Gejala hipoglikemik — seringkali neuroglikopenik (kebingungan, penglihatan kabur, kecemasan, kejang).
- Pemulihan segera setelah pemberian glukosa.
- Glukosa darah kurang dari 45 mg / dL (2.5 mmol / L) dengan kadar insulin serum 6 mikrounit / mL atau lebih.

Pertimbangan Umum

Hipoglikemia puasa pada orang dewasa yang sehat dan bergizi baik jarang terjadi dan paling sering disebabkan oleh adenoma pulau Langerhans. Sembilan puluh persen dari tumor tersebut bersifat tunggal dan jinak, tetapi beberapa adenoma dapat terjadi serta tumor ganas dengan metastasis fungsional. Adenoma mungkin berasal dari keluarga, dan beberapa adenoma telah ditemukan sehubungan dengan tumor paratiroid dan hipofisis (MEN tipe 1 [MEN 1]). Sekitar 30% tumor insulinoma sporadik memiliki mutasi somatik pada gen YY1 (T372R) yang mengkode penekan transkripsi YY1. Lebih dari 99% insulinoma terletak di dalam pankreas dan kurang dari 1% di jaringan pankreas ektopik.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kriteria terpenting untuk mendiagnosis insulinoma adalah dengan mempertimbangkannya, terutama pada orang yang tampak relatif sehat yang memiliki hipoglikemia puasa yang terkait dengan beberapa derajat disfungsi sistem saraf pusat seperti kebingungan atau perilaku abnormal. Keterlambatan diagnosis dapat mengakibatkan

pengobatan yang tidak perlu untuk epilepsi psikomotorik atau gangguan kejiwaan dan dapat menyebabkan kerusakan otak yang tidak dapat diperbaiki. Dalam kasus yang sudah berlangsung lama, obesitas dapat terjadi akibat makan berlebihan untuk meredakan gejala.

Triad Whipple adalah karakteristik hipoglikemia dengan apa pun penyebabnya. Trias ini terdiri dari (1) adanya riwayat gejala hipoglikemik, (2) tingkat glukosa plasma rendah yang terkait (40-50 mg / dL), dan (3) meredakan gejala saat menelan karbohidrat yang bekerja cepat dalam waktu sekitar 15 menit. Gejala hipoglikemik pada insulinoma sering berkembang di pagi hari atau setelah melewati makan. Kadang-kadang terjadi setelah berolahraga.

Pasien biasanya mengeluhkan gejala neuroglikopenik seperti penglihatan kabur atau diplopia, sakit kepala, perasaan lepas, bicara cadel, dan kelemahan. Perubahan kepribadian dan mental bervariasi dari kecemasan hingga perilaku psikotik, dan kemunduran neurologis dapat menyebabkan kejang atau koma. Ketidaksadaran hipoglikemik sangat umum dan gejala adrenergik jantung berdebar dan berkeringat mungkin

tidak terlihat. Dengan ketersediaan sistem pemantauan glukosa darah di rumah, pasien kadang-kadang datang dengan kadar glukosa darah yang terdokumentasi di usia 40-an dan 50-an pada saat gejala muncul. Akses ke pengobatan diabetes (sulfonilurea atau insulin) harus dieksplorasi — apakah ada anggota keluarga yang mengidap diabetes, atau apakah pasien atau anggota keluarganya bekerja di bidang medis? Kesalahan pemberian obat harus dikecualikan — apakah resep obat pasien berubah bentuk atau warnanya? Penderita insulinoma atau hipoglikemia buatan biasanya menjalani pemeriksaan fisik normal.

B. Temuan Laboratorium

Adenoma sel B tidak mengurangi sekresi insulin jika ada hipoglikemia, dan tes diagnostiknya adalah dengan membuktikan adanya peningkatan kadar insulin serum, proinsulin, dan C-peptida yang tidak tepat, pada saat kadar glukosa plasma di bawah 45 mg / dL.

Kriteria diagnostik untuk insulinoma setelah puasa 72 jam tercantum dalam Tabel 27-12. Penyebab lain hipoglikemia hiperinsulinemik termasuk pemberian

insulin atau sulfonilurea. Penggunaan insulin palsu akan mengakibatkan penekanan sekresi insulin endogen dan kadar C-peptida yang rendah. Pada pasien yang telah menyuntikkan insulin, rasio insulin / C-peptida (pmol / L) akan lebih besar dari 1. Peningkatan kadar proinsulin dalam sirkulasi dengan adanya hipoglikemia puasa merupakan karakteristik dari sebagian besar adenoma sel B dan tidak terjadi pada hiperinsulinisme buatan. Jadi, tingkat C-peptida (dengan pemeriksaan imunokemiluminometri [ICMA]) lebih dari 200 pmol / L dan tingkat proinsulin (dengan radioimmunoassay [RIA]) lebih dari 5 pmol / L adalah karakteristik insulinomas. Pada pasien dengan insulinoma, kadar betahidroksibutirat plasma ditekan menjadi 2,7 mmol / L atau kurang. Tidak ada pengukuran hormon tunggal (insulin, proinsulin, C-peptida) yang 100% sensitif dan spesifik untuk diagnosis insulinoma, dan kasus insulinoma telah dilaporkan dengan kadar insulin di bawah 3 mikrounit / mL (uji ICMA) atau kadar proinsulin di bawah 5 pmol / L. Tes hormonal ini juga tidak standar, dan mungkin ada variasi yang signifikan pada hasil tesnya. Oleh karena itu,

diagnosis harus didasarkan pada beberapa parameter biokimia.

Tabel 27–12. Kriteria diagnostik untuk insulinoma setelah puasa 72 jam.

Tes Laboratorium	Hasil
Glukosa plasma	<45 mg/dL (2.5 mmol/L)
Plasma insulin (RIA)	≥ 6 mikrounit/mL (36 pmol/L)
Plasma insulin (ICMA)	≥ 3 mikrounit/mL (18 pmol/L)
Plasma C-peptide	≥200 pmol/L (0.2 nmol/L, 0.6 ng/mL)
Plasma proinsulin	≥5 pmol/L
Beta-hidroksibutirat	≤ 2.7 mmol/L
Sulfonilurea (termasuk repaglinide dan nateglinide)	Negatif

ICMA, immunochemiluminometric assay; RIA, radioimmunoassay

Pada pasien dengan gawat epigastrik, riwayat batu ginjal, atau disfungsi menstruasi atau ereksi, kadar kalsium serum, gastrin, atau prolaktin mungkin berguna dalam skrining MEN 1 yang terkait dengan insulinoma.

C. Tes Diagnostik

Jika riwayatnya sesuai dengan hipoglikemia spontan episodik, pasien harus diberikan monitor glukosa darah di rumah dan disarankan untuk memantau kadar glukosa darah pada saat gejala dan sebelum konsumsi karbohidrat, jika hal ini dapat dilakukan dengan aman. Pasien dengan insulinomas sering melaporkan kadar glukosa darah antara 40 mg / dL (2,2 mmol / L) dan 50 mg / dL (2,8 mmol / L) pada saat gejala muncul. Diagnosis, bagaimanapun, tidak dapat dibuat berdasarkan pemeriksaan glukosa darah yang diambil dari ujung jari. Hal ini diperlukan untuk memiliki glukosa laboratorium yang rendah bersamaan dengan peningkatan insulin plasma, proinsulin, dan kadar C-peptida dan skrining sulfonilurea negatif. Ketika pasien memberikan riwayat gejala hanya dalam waktu singkat setelah berhenti makan atau dengan olahraga, maka penilaian rawat jalan dapat dicoba. Pasien harus dibawa oleh anggota keluarga ke rumah sakit setelah puasa semalaman dan diobservasi di rumah sakit. Aktivitas seperti berjalan kaki dianjurkan harus dilakukan oleh pasien dan pengukuran glukosa darah dari ujung jari perlu dilakukan berulang kali selama observasi. Jika gejala terjadi atau glukosa darah ujung jari

di bawah 50 mg / dL (2,8 mmol / L) maka sampel untuk glukosa plasma, insulin, C-peptida, proinsulin, skrining sulfonilurea, keton serum, dan antibodi terhadap insulin harus diambil. Jika observasi rawat jalan tidak menimbulkan gejala atau hipoglikemia dan jika kecurigaan klinis tetap tinggi, maka pasien harus menjalani rawat inap dengan pengawasan puasa 72 jam. Protokol yang disarankan untuk puasa yang diawasi ditunjukkan pada Tabel 27-13.

Tabel 27–13. Protokol rumah sakit yang disarankan untuk pengawasan cepat dalam diagnosis insulinoma.

- (1) Tempatkan kanula intravena dan dapatkan pengukuran glukosa plasma, insulin, proinsulin, beta-hidroksibutirat, dan C-peptida dasar pada permulaan cepat.
- (2) Hanya izinkan konsumsi cairan bebas kalori dan bebas kafein dan melakukan aktivitas yang diawasi (seperti berjalan kaki).
- (3) Lakukan pengukuran glukosa setiap 4 jam sampai diperoleh nilai <60 mg / dL. Kemudian

tingkatkan frekuensi ujung jari menjadi setiap jam, dan bila nilai glukosa kapiler <45 mg / dL kirim sampel darah vena ke laboratorium untuk pemeriksaan glukosa plasma.¹ Sering periksa manifestasi neuroglukopenia.

(4) Pada 48 jam setelah puasa, kirim sampel darah vena untuk pengukuran glukosa plasma, insulin, proinsulin, C-peptida, beta-hidroksibutirat, dan sulfonilurea.

1. (5) Jika gejala hipoglikemia terjadi atau jika nilai laboratorium glukosa serum <45 mg / dL, atau jika 72 jam telah berlalu, akhiri puasa dengan sampel darah akhir untuk glukosa plasma, 1 insulin, proinsulin, C-peptida, pengukuran beta-hidroksibutirat, dan sulfonilurea. Kemudian berikan karbohidrat kerja cepat oral diikuti dengan makan. Jika pasien bingung atau tidak dapat menggunakan obat oral, berikan 50 mL dekstrosa 50% secara intravena selama 3-5 menit. Jangan menyimpulkan puasa hanya berdasarkan

pengukuran glukosa darah kapiler — tunggu
nilai glukosa laboratorium — kecuali jika
pasien sangat bergejala dan berbahaya
menunggu.

¹Sampel glukosa harus dikumpulkan dalam tabung yang mengandung natrium fluorida di atas es untuk mencegah glikolisis dan plasma dipisahkan segera setelah diterima di laboratorium. Atur laboratorium untuk menjalankan "stat" sampel glukosa.

Pada 30% pasien dengan insulinoma, kadar glukosa darah sering turun di bawah 45 mg / dL (2.5 mmol / L) setelah puasa semalaman, tetapi beberapa pasien memerlukan hingga 72 jam untuk mengembangkan gejala hipoglikemia. Namun, istilah "puasa 72 jam" sebenarnya keliru dalam banyak kasus karena puasa harus segera dihentikan begitu gejala muncul dan konfirmasi laboratorium untuk hipoglikemia tersedia. Pada subjek pria normal, glukosa darah tidak turun di bawah 55-60 mg / dL (3.1-3.3 mmol / L) selama puasa 3 hari. Sebaliknya, pada wanita pramenopause normal glukosa plasma dapat mencapai nilai serendah 35 mg / dL (1,9 mmol / L). Namun, dalam kasus ini, wanita tidak menunjukkan gejala, mungkin karena perkembangan ketonemia yang cukup untuk memasok kebutuhan energi ke otak.

Sebaliknya, pasien insulinoma menjadi bergejala ketika glukosa plasma turun ke tingkat di bawah normal, karena sekresi insulin yang tidak tepat membatasi pembentukan keton. Selain itu, demonstrasi tingkat insulin nonsuppressed 3 mikrounit / mL atau lebih menggunakan uji ICMA (lebih dari 6 mikrounit / mL menggunakan uji RIA) dengan adanya hipoglikemia menunjukkan diagnosis insulinoma. Jika hipoglikemia tidak berkembang pada pasien pria setelah berpuasa hingga 72 jam — dan terutama jika puasa berkepanjangan ini diakhiri dengan periode olahraga sedang — insulinoma harus dianggap sebagai diagnosis yang tidak mungkin.

Tes stimulasi dengan sekretagog sel B pankreas seperti tolbutamide, glukagon, atau leusin telah dirancang untuk menunjukkan sekresi insulin yang berlebihan dan berkepanjangan dengan adanya insulinomas. Namun, karena tumor yang mensekresi insulin memiliki kandungan granul dan derajat diferensiasi yang luas, mereka sangat responsif terhadap sekretagog ini; dan respons negatif tidak selalu menyingkirkan insulinoma. Untuk alasan ini, tes stimulasi tidak dianjurkan dalam pemeriksaan diagnostik insulinoma.

Tes toleransi glukosa oral tidak ada gunanya dalam mendiagnosis tumor yang mensekresi insulin. Kadar HbA1c mungkin rendah tetapi ada banyak tumpang tindih dengan pasien normal dan tidak ada nilai khusus yang dapat mendiagnosis.

D. Lokalisasi Sebelum Operasi Tumor Sel B.

Setelah diagnosis insulinoma secara tegas dibuat berdasarkan temuan klinis dan laboratorium, penelitian untuk melokalisasi tumor harus dimulai. Sebagian besar tumor berada di pankreas, dan kasus ektopik jarang terjadi.

Karena ukuran tumor ini kecil (rata-rata diameter 1,5 cm dalam satu seri besar), studi pencitraan tidak selalu mengidentifikasi semuanya. CT scan heliks fase ganda pankreas dengan sayatan tipis dapat mengidentifikasi 82-94% lesi. Pemindaian MRI dengan gadolinium dapat membantu mendeteksi tumor pada 85% kasus. Satu laporan kasus menunjukkan bahwa *diffusion-weighted* MRI bisa jadi berguna untuk mendeteksi dan melokalisasi insulinoma kecil, terutama bagi mereka yang tidak memiliki pola hipervaskular. Pemindaian in-octreotide

untuk insulinomas, yang biasanya mengekspresikan reseptor somatostatin tipe 3, positif hanya pada 50-70% kasus. Pemindaian PET / CT menggunakan analog somatostatin berlabel galium seperti DOTA-1- Na³-octreotide (DOTA-NOC), yang memiliki afinitas lebih tinggi untuk subtype reseptor somatostatin 2, 3, dan 5, telah dilaporkan bermanfaat dalam melokalisasi tumor. Insulinoma mengekspresikan reseptor GLP-1, dan agonis reseptor GLP-1 berlabel radiolabel seperti Lys (40) (Ahx-hydrazinonicotinamide [HYNIC] - [(99m) Tc) NH (2)] - exendin-4 untuk SPECT / CT juga telah dilaporkan untuk memvisualisasikan tumor. Studi pencitraan yang digunakan akan bergantung pada ketersediaan lokal dan keterampilan radiologis lokal. Jika pemeriksaan pencitraan normal, maka USG endoskopi harus dilakukan. Di tangan yang berpengalaman, sekitar 80-90% tumor dapat dideteksi dengan prosedur ini. Aspirasi jarum halus pada lesi yang teridentifikasi dapat dilakukan untuk memastikan adanya tumor neuroendokrin. Jika tumor tidak teridentifikasi atau hasil pencitraan tidak jelas, maka pasien harus menjalani angiografi terstimulasi kalsium selektif, yang dilaporkan dapat melokalisasi

tumor ke wilayah pankreas tertentu sekitar 90% dari waktu. Dalam tes ini, angiografi dikombinasikan dengan suntikan kalsium glukonat ke dalam arteri mesenterika gastroduodenal, limpa, dan superior, dan kadar insulin diukur dalam efluen vena hati. Prosedur ini dilakukan setelah puasa semalaman. Larutan kalsium glukonat 10% diencerkan hingga volume 5 mL dengan saline 0,95% dilarutkan ke dalam arteri yang dipilih dengan dosis 0,0125 mmol kalsium / kg (0,005 mmol kalsium / kg untuk pasien obesitas). Sampel kecil darah (5 mL) diambil dari efluen hati pada waktu 0, 30, 60, 90, 120, dan 180 detik setelah injeksi kalsium. Kadar glukosa darah fingerstick diukur pada interval dan infus dekstrosa dipertahankan selama prosedur untuk mencegah hipoglikemia. Kalsium menstimulasi pelepasan insulin dari insulinomas tetapi bukan pulau normal, sehingga peningkatan dari baseline dalam kadar insulin pada 30 atau 60 detik (dua kali lipat atau lebih) meregionalisasi sumber hiperinsulinisme ke kepala pankreas untuk arteri gastroduodenal, proses uncinata untuk arteri mesenterika superior, dan tubuh serta ekor pankreas untuk infus kalsium arteri limpa. Kenaikan insulin yang kurang dari

dua kali lipat dalam sampel 120 detik mungkin menunjukkan efek kalsium yang bersirkulasi dan tidak dianggap sebagai lokalisasi positif. Pada insulinoma tunggal, respons hanya ada di satu arteri kecuali tumor berada di area yang diberi makan oleh dua arteri atau jika terdapat beberapa insulinoma (misalnya, di MEN 1). Pasien yang mengalami hiperplasia pulau difus (sindrom hipoglikemia pankreatogen noninsulinoma) akan memiliki respons positif pada beberapa arteri. Karena diazoksida dapat mengganggu pemeriksaan ini, maka harus dihentikan setidaknya selama 48-72 jam sebelum pengambilan sampel. Pasien harus diawasi secara ketat selama prosedur untuk menghindari hipoglikemia (serta hiperglikemia, yang dapat mempengaruhi gradien insulin). Studi ini dikombinasikan dengan ultrasonografi intraoperatif yang cermat dan palpasi oleh seorang ahli bedah yang berpengalaman dalam operasi insulinoma mengidentifikasi hingga 98% tumor.

Tatalaksana

Perawatan pilihan untuk tumor yang mensekresi insulin adalah reseksi bedah. Sambil menunggu pembedahan,

pasien harus diberikan diazoksida oral. Dosis terbagi 300-400 mg / hari biasanya mencukupi, meskipun kadang-kadang pasien membutuhkan hingga 800 mg / hari. Efek sampingnya termasuk edema karena retensi natrium, iritasi lambung, dan hirsutisme ringan. Hydrochlorothiazide, 25-50 mg setiap hari, dapat digunakan untuk mengatasi retensi natrium dan edema serta mempotensiasi efek hiperglikemik diazoksida.

Pada pasien dengan adenoma sel B pankreas jinak tunggal, 90-95% memiliki kesembuhan yang berhasil pada upaya pembedahan pertama ketika USG intraoperatif digunakan oleh ahli bedah yang terampil. Diazoksida harus diberikan pada hari operasi karena mengurangi risiko hipoglikemia selama operasi. Biasanya, itu tidak menutupi kenaikan glikemik yang mengindikasikan penyembuhan bedah. Glukosa darah harus dipantau selama operasi, dan infus dekstrosa 5% atau 10% harus digunakan untuk mempertahankan euglikemia. Dalam kasus di mana diagnosis telah ditegakkan tetapi tidak ada adenoma yang ditemukan setelah palpasi yang cermat dan penggunaan ultrasonografi intraoperatif, tidak lagi disarankan untuk

mereseksi tubuh dan ekor pankreas secara membabi buta, karena tumor yang tidak terpalpasi yang terlewat oleh pemeriksaan ultrasound kemungkinan besar tertanam di dalamnya. kepala berdaging dari pankreas yang tertinggal dengan reseksi subtotal. Kebanyakan ahli bedah lebih memilih untuk menutup sayatan dan menjadwalkan stimulasi kalsium arteri selektif dengan pengambilan sampel vena hepatic untuk menemukan lokasi tumor sebelum operasi ulang. Laparoscopi menggunakan ultrasound dan enukleasi telah berhasil dilakukan dengan tumor tunggal pada tubuh atau ekor pankreas, tetapi operasi terbuka tetap diperlukan untuk tumor di kepala pankreas.

Pada pasien dengan karsinoma sel islet yang tidak dapat dioperasi dengan dan tanpa metastasis hati dan pada sekitar 5–10% kasus MEN1 ketika pengangkatan subtotal dari pankreas gagal menghasilkan penyembuhan, pendekatan pengobatannya sama seperti untuk jenis tumor neuroendokrin pankreas lainnya. (pNET). Diazoksida adalah pengobatan pilihan untuk mencegah hipoglikemia. Pemberian makan karbohidrat yang sering (setiap 2–3 jam) juga dapat membantu, meskipun

penambahan berat badan dapat menjadi masalah. Analog somatostatin, oktreotida atau lanreotida, harus dipertimbangkan jika diazoksida tidak efektif atau jika ada perkembangan tumor. Pembedahan atau embolisasi (hambar, kemo- dan radio-) atau ablasi termal (frekuensi radio, gelombang mikro, dan cryoablasi) dapat digunakan untuk mengurangi beban tumor dan juga meredakan gejala. Regimen kemoterapi yang dapat dipertimbangkan termasuk kombinasi streptozocin, 5-fluorouracil, dan doxorubicin; capecitabine dan oxaliplatin; dan capecitabine dan temozolomide (Tabel 39–3). Terapi dengan target terhadap beberapa langkah dalam jalur PI3K / AKT / mTor telah terbukti membantu. Everolimus, penghambat mTor, disetujui untuk pengobatan pNET lanjutan. Sunitinib, antibodi monoklonal melawan reseptor VEGF 2 dan 3, PDGFR alpha dan beta, dan c-kit, telah terbukti memperlambat pertumbuhan pNET. Pengobatan dengan radioisotop (indium-111 atau yttrium-90 atau lutetium-177) yang dihubungkan dengan analog somatostatin telah dilaporkan menunjukkan manfaat pada sebagian pasien.

HIPOGLIKEMIA AKIBAT TUMOR SEL NONISLET

Penyebab langka hipoglikemia ini termasuk tumor mesenkim seperti sarkoma retroperitoneal, karsinoma hepatoseluler, karsinoma adrenokortikal, dan tumor jenis epitel lain-lain. Tumor seringkali berukuran besar dan mudah teraba atau divisualisasikan pada CT scan atau MRI.

Pada banyak kasus, hipoglikemia disebabkan oleh ekspresi dan pelepasan faktor pertumbuhan mirip insulin 2 (IGF-2) yang diproses secara tidak lengkap oleh tumor.

Diagnosis didukung oleh dokumentasi laboratorium kadar insulin serum di bawah 5 mikrounit / mL dengan kadar glukosa plasma 45 mg / dL (2,5 mmol / L) atau lebih rendah. Nilai untuk hormon pertumbuhan dan IGF-1 juga menurun. Kadar IGF-2 dapat ditingkatkan tetapi seringkali jumlahnya "normal", meskipun terdapat bentuk IGF-2 yang belum matang dan berbobot molekul lebih tinggi, yang hanya dapat dideteksi dengan teknik laboratorium khusus.

Tidak semua pasien dengan hipoglikemia tumor sel nonislet mengalami peningkatan pro-IGF-2. Produksi

insulin ektopik telah dijelaskan pada karsinoma bronkial, karsinoma ovarium, dan karsinoma sel kecil serviks. Hipoglikemia karena IgF-1 yang dilepaskan dari karsinoma sel besar metastatik pada paru juga telah dilaporkan. Tumor yang mensekresi GLP-1 (ovarium dan pNET) juga dapat menyebabkan hipoglikemia dengan merangsang pelepasan insulin dari pulau pankreas normal.

Prognosis untuk tumor ini umumnya buruk, dan operasi pengangkatan harus dilakukan jika memungkinkan. Manajemen diet hipoglikemia adalah andalan perawatan medis, karena diazoksida biasanya tidak efektif.

Bodnar TW et al. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):713–22. [PMID:24423303]

HIPOGLIKEMIA POSTPRANDIAL

1. Hipoglikemia Setelah Operasi Gaster

Hipoglikemia terkadang berkembang pada pasien yang telah menjalani operasi lambung (misalnya, gastrektomi, vagotomi, piloroplasti, gastrojejunostomi, Nissan

fundoplication, prosedur Billroth II, dan Roux-en-Y), terutama ketika mereka mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat tingkat tinggi yang mudah diserap. Sindrom pembuangan terlambat ini terjadi sekitar 1-3 jam setelah makan dan merupakan hasil dari pengiriman cepat karbohidrat konsentrasi tinggi di usus halus bagian proksimal dan penyerapan glukosa yang cepat. Respon hiperinsulinemik terhadap beban karbohidrat tinggi menyebabkan hipoglikemia. Pelepasan hormon gastrointestinal yang berlebihan seperti GLP-1 kemungkinan berperan dalam respons hiperinsulinemik. Gejalanya meliputi pusing, berkeringat, kebingungan, dan bahkan kehilangan kesadaran setelah makan makanan berkarbohidrat tinggi. Untuk membuktikan adanya hipoglikemia, pasien harus mengonsumsi makanan yang menyebabkan gejala selama kehidupan sehari-hari. Tes toleransi glukosa oral tidak dianjurkan karena banyak orang normal memiliki hasil tes positif palsu. Ada laporan kasus sindrom hipoglikemia pankreatogen insulinoma dan noninsulinoma pada pasien dengan hipoglikemia pasca operasi Roux-en-Y. Tidak jelas seberapa sering hal ini terjadi. Identifikasi riwayat yang cermat dapat

mengidentifikasi pasien yang memiliki riwayat hipoglikemia dengan olahraga atau melewati makan, dan orang-orang ini mungkin memerlukan puasa 72 jam formal untuk menyingkirkan insulinoma.

Perawatan untuk pembuangan sekunder termasuk modifikasi pola makan, tetapi ini mungkin sulit dipertahankan. Pasien dapat mencoba makan lebih sering dengan porsi lebih kecil dari karbohidrat yang kurang cepat dicerna. Terapi alfa-glukosidase mungkin merupakan tambahan yang berguna untuk diet rendah karbohidrat. Octreotide 50 mcg yang diberikan secara subkutan dua atau tiga kali sehari 30 menit sebelum makan telah dilaporkan memperbaiki gejala akibat sindrom dumping terlambat. Pengobatan dengan exendin 9-39, agonis reseptor GLP-1, dapat mencegah hipoglikemia bypass lambung pasca. Penghambat SGLT2 dapat memperbaiki peningkatan glukosa postprandial, respons insulin berikutnya, dan hipoglikemia. Ada laporan dari seorang pasien pasca operasi Roux-en-Y yang mengalami resolusi sempurna dari hiperglikemia dan hipoglikemia ketika dia diberi kanagliflozin. Berbagai prosedur pembedahan untuk menunda

pengosongan lambung telah dilaporkan dapat mengurangi gejala tetapi studi efikasi jangka panjang masih kurang memadai.

2. Hipoglikemia Alimentasi Fungsional

Pasien memiliki gejala yang menunjukkan peningkatan aktivitas simpatis, termasuk kecemasan, kelemahan, tremor, berkeringat, atau jantung berdebar setelah makan. Pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium normal. Tidak disarankan pasien dengan gejala yang menunjukkan peningkatan aktivitas simpatis menjalani tes toleransi glukosa oral yang berkepanjangan atau tes makanan campuran. Sebaliknya, pasien harus diberikan monitor glukosa darah di rumah (dengan ingatan) dan diinstruksikan untuk memantau kadar glukosa tepat pada saat gejala muncul. Hanya pasien yang memiliki gejala ketika glukosa darah kapiler ujung jarinya rendah (kurang dari 50 mg / dL) dan yang mengalami resolusi gejala saat glukosa dinaikkan dengan makan karbohidrat yang dicerna cepat yang perlu mendapat evaluasi tambahan. Pasien yang tidak memiliki bukti kadar glukosa rendah pada saat gejala umumnya diyakinkan oleh temuan yang

ditunjukkan. Konseling dan dukungan suportif harus dilakukan dalam terapi, dengan modifikasi diet hanya sebagai tambahan.

3. Diabetes Okulta

Kondisi ini ditandai dengan keterlambatan pelepasan insulin awal dari sel B pankreas, mengakibatkan hiperglikemia awal yang berlebihan selama tes toleransi glukosa. Menanggapi hiperglikemia ini, pelepasan insulin yang berlebihan menghasilkan hipoglikemia lanjut 4-5 jam setelah konsumsi glukosa. Pasien-pasien ini seringkali mengalami obesitas dan seringkali memiliki riwayat keluarga diabetes melitus.

Pasien dengan jenis hipoglikemia postprandial ini sering memberi respon terhadap pengurangan asupan gula rafinasi dengan pemberian makan kecil yang banyak, berjarak, dan tinggi serat makanan. Pada penderita obesitas, pengobatan diarahkan pada penurunan berat badan untuk mencapai berat badan ideal. Pasien-pasien ini harus dianggap memiliki pradiabetes atau diabetes dini (tipe 1 atau 2) dan disarankan untuk menjalani evaluasi medis berkala.

4. Hipoglikemia autoimun

Pasien dengan hipoglikemia autoimun mengalami hiperglikemia postprandial dini diikuti oleh hipoglikemia 3-4 jam kemudian. Hipoglikemia dikaitkan dengan disosiasi kompleks imun antibodi insulin, melepaskan insulin bebas.

Gangguan ini terkait dengan pengobatan methimazole untuk penyakit Graves, meskipun dapat juga terjadi pada pasien yang diobati dengan berbagai obat lain yang mengandung sulfhydryl (kaptopril, penicillamine) serta obat lain seperti hydralazine, isoniazid, dan procainamide. Selain itu, telah dilaporkan pada pasien dengan gangguan autoimun seperti rheumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, dan polymyositis serta pada mieloma sel plasma (sebelumnya mieloma multipel) dan diskrasia sel plasma lainnya di mana paraprotein atau antibodi bereaksi silang dengan insulin. Ada juga hubungan dengan alel HLA kelas II (DRB1 * 0406, DQA1 * 0301, dan DQB1 * 0302). Alel-alel ini 10 hingga 20 kali lebih umum pada populasi Jepang dan Korea, yang

menjelaskan mengapa gangguan tersebut dilaporkan sebagian besar pada pasien orang Jepang.

Titer autoantibodi insulin yang tinggi, biasanya kelas IgG, dapat dideteksi. Kadar insulin, proinsulin, dan C-peptida mungkin meningkat, tetapi hasilnya mungkin salah karena gangguan antibodi insulin dengan *immunoassay* untuk peptida ini.

Dalam kebanyakan kasus, hipoglikemia bersifat sementara dan biasanya sembuh secara spontan dalam waktu 3-6 bulan setelah diagnosis, terutama bila obat yang mengganggu dihentikan. Manfaat terapeutik yang paling konsisten dalam penatalaksanaan sindrom ini dicapai dengan pengobatan diet dengan makanan rendah karbohidrat yang sedikit dan sering. Prednison (30-60 mg per oral setiap hari) telah digunakan untuk menurunkan titer antibodi insulin.

HIPOGLIKEMIA FAKTISIOSA

Hipoglikemia tiruan (*factitious*) mungkin sulit untuk didokumentasikan. Kecurigaan hipoglikemia yang diinduksi sendiri didukung ketika pasien terkait dengan profesi kesehatan atau memiliki akses ke insulin atau obat

sulfonylurea yang diminum oleh anggota keluarga penderita diabetes. Tiga serangkai tanda berupa hipoglikemia, insulin imunoreaktif tinggi, dan imunoreaktivitas C-peptida plasma yang mengalami supresi adalah patognomonik dari pemberian insulin eksogen. Insulin dan C-peptida disekresikan dalam rasio molar 1: 1. Sebagian besar insulin endogen dibersihkan oleh hati, sedangkan C-peptida, yang dibersihkan oleh ginjal, memiliki tingkat pembersihan metabolik yang lebih rendah. Untuk alasan ini, rasio molar insulin dan C-peptida pada pasien hipoglikemik harus kurang dari 1,0 pada kasus insulinoma dan lebih besar dari 1,0 pada kasus pemberian insulin eksogen. Ketika sulfonilurea, repaglinide, dan nateglinide dicurigai sebagai penyebab hipoglikemia faktitiosa, deteksi kadar obat-obatan ini di plasma mungkin diperlukan untuk membedakan temuan laboratorium dari insulinoma.

HIPOGLIKEMIA AKIBAT ANTIBODI RESEPTOR INSULIN

Hipoglikemia akibat autoantibodi reseptor insulin merupakan sindrom yang sangat jarang terjadi;

kebanyakan kasus sering terjadi pada wanita dengan riwayat penyakit autoimun. Hampir semua pasien ini juga pernah mengalami episode diabetes resisten insulin dan acanthosis nigricans. Hipoglikemia yang terjadi bisa terjadi saat puasa atau postprandial dan seringkali parah dan dikaitkan dengan aksi agonistik dari antibodi pada reseptor insulin. Keseimbangan antara efek antagonis dan agonistik dari antibodi menentukan apakah terjadi diabetes resisten insulin atau hipoglikemia. Hipoglikemia ini memberi respon terhadap terapi kortikosteroid tetapi tidak untuk plasmaferesis atau imunosupresi.

Kim CH et al. Autoimmune hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with anti-insulin and insulin receptor antibodies. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):288–9. [PMID: 14694017]

HIPOGLIKEMIA YANG DIINDUKSI MEDIKASI DAN ETANOL

Sejumlah obat selain sulfonilurea terkadang dapat menyebabkan hipoglikemia. Penyebab umum termasuk fluorokuinolon seperti gatifloxacin dan levofloxacin,

pentamidine, quinine, ACE inhibitor, salisilat dan agen penghambat beta-adrenergik. Fluoroquinolones, terutama gatifloxacin, telah dikaitkan dengan hipoglikemia dan hiperglikemia. Diperkirakan bahwa obat tersebut bekerja pada saluran kalium yang sensitif terhadap ATP dalam sel beta. Hipoglikemia adalah kejadian awal, dan hiperglikemia terjadi beberapa hari setelah terapi. Pentamidin intravena bersifat sitotoksik terhadap sel beta dan menyebabkan hiperinsulinemia akut dan hipoglikemia yang diikuti oleh insulinopenia dan hiperglikemia. Pasien puasa yang menggunakan beta-blocker nonkardioselektif dapat memiliki respons hipoglikemik yang berlebihan terhadap kelaparan. Beta-blocker menghambat pelepasan substrat asam lemak dan glukoneogenesis dan mengurangi respon glukagon plasma. Terapi dengan ACE inhibitor dapat meningkatkan risiko hipoglikemia pada pasien yang memakai insulin atau sulfonilureas mungkin karena obat ini meningkatkan kepekaan terhadap insulin yang bersirkulasi dengan meningkatkan aliran darah ke otot. Beberapa opioid menyebabkan hipoglikemia. Penggunaan tramadol telah dikaitkan dengan peningkatan

risiko rawat inap karena hipoglikemia. Overdosis metadon juga dilaporkan menyebabkan hipoglikemia dan peningkatan dosis metadon yang cepat pada pasien kanker dapat menurunkan kadar glukosa.

Hipoglikemia terkait etanol mungkin disebabkan oleh aktivitas dehidrogenase alkohol hati yang menghabiskan NAD. Perubahan yang dihasilkan dalam keadaan redoks — peningkatan rasio NADH terhadap NAD + — menyebabkan blok parsial di beberapa titik jalur glukoneogenik. Dengan kelaparan yang berkepanjangan, cadangan glikogen menjadi habis dalam waktu 18-24 jam dan keluaran glukosa hati menjadi sangat bergantung pada glukoneogenesis. Dalam keadaan ini, konsentrasi etanol dalam darah serendah 45 mg/dL (9,8 mmol/L) dapat menyebabkan hipoglikemia berat dengan memblokir glukoneogenesis. Neuroglikopenia pada pasien yang napasnya berbau alkohol dapat disalahartikan sebagai pingsan akibat alkohol. Pencegahan terdiri dari asupan makanan yang cukup selama konsumsi etanol. Terapi terdiri dari pemberian glukosa untuk mengisi kembali simpanan glikogen sampai glukoneogenesis dilanjutkan.

Ketika minuman ringan yang mengandung gula digunakan sebagai campuran untuk mengencerkan alkohol dalam minuman (gin dan tonik, rum dan cola), tampaknya ada pelepasan insulin yang lebih besar daripada ketika hanya meminum minuman ringan saja dan kecenderungan lebih banyak untuk mengalami hipoglikemik lanjut. *Overswing* terjadi 3–4 jam kemudian. Pencegahan terdiri dari menghindari pencampur gula saat mengkonsumsi alkohol dan memastikan pemberian asupan makanan tambahan untuk memberikan penyerapan yang berkelanjutan.

Vue MH et al. Drug-induced glucose alterations part 1: drug-induced hypoglycemia. *Diabetes Spectrum*. 2011 Aug;24(3):171–7.

¹Dalam mengumpulkan sampel, sangat penting untuk segera mendinginkan dan memisahkan darah untuk menghilangkan sel darah merah, yang terus melakukan glikolisis pada suhu kamar merupakan sumber kesalahan yang umum dalam laporan laktat plasma tinggi. Plasma beku tetap stabil untuk pemeriksaan selanjutnya.