



PEDOMAN

PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA 2024



PERKUMPULAN ENDOKRINOLOGI INDONESIA

Buku Pedoman
Pengelolaan dan Pencegahan
Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia
2024

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
2024

Buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2024

Tim Penyusun:

Ketua

Dr. dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD, K-EMD, FINASIM, FACP

Anggota

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD, FINASIM

Prof. Dr. dr. Dharma Lindarto, SpPD,K-EMD, FINASIM

Prof. Dr. dr.Eva Decroli, SpPD,K-EMD, FINASIM

Prof. Dr. dr. Hikmat Permana, SpPD,K-EMD, FINASIM

dr. Krishna W Sucipto, SpPD,K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD,K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Budiman, SpPD-KEMD, FINASIM

Dr. dr. M. Robikhul Ikhsan, SpPD,K-EMD, M.Kes, FINASIM

dr. Laksmi Sasiarini, SpPD,K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Himawan Sanusi, SpPD,K-EMD, FINASIM

Dr. dr. K. Heri Nugroho HS, SpPD, K-EMD, FINASIM

dr. Hermawan Susanto, SpPD, K-EMD, FINASIM

Layout Editor: PB PERKENI

14,8 x 21 cm

Xii+59 halaman

ISBN

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan dan dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan oleh:

Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
(PB PERKENI)

KATA PENGANTAR KETUA PP PERKENI

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga buku *Pedoman Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2024* ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Buku ini hadir sebagai bentuk tanggung jawab ilmiah dan komitmen kami dalam mendukung peningkatan kualitas pelayanan kesehatan di Indonesia, khususnya dalam penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) yang semakin menunjukkan tren peningkatan prevalensi secara global maupun nasional. Indonesia saat ini menempati posisi kelima di dunia dalam jumlah penyandang diabetes dewasa. Peningkatan prevalensi ini membawa implikasi besar, tidak hanya terhadap sistem kesehatan nasional, namun juga terhadap produktivitas dan kualitas hidup masyarakat. Tantangan dalam mengelola penyakit ini menjadi semakin kompleks dengan banyaknya komplikasi kronik yang ditimbulkan serta keterbatasan sumber daya manusia kesehatan.

Buku pedoman ini disusun berdasarkan bukti ilmiah terkini dan disesuaikan dengan kondisi sistem pelayanan kesehatan di Indonesia. Tujuan utama dari penyusunan pedoman ini adalah untuk memberikan panduan yang terstandar dan aplikatif bagi tenaga kesehatan dalam tata laksana DMT2 dewasa secara menyeluruh, mulai dari pencegahan, diagnosis dini, hingga pengendalian.

Kami menyadari bahwa keberhasilan pengendalian diabetes melitus tidak hanya bergantung pada kompetensi klinis tenaga medis, namun juga pada edukasi pasien dan dukungan keluarga. Oleh karena itu, sinergi antara penyandang diabetes, keluarga, tenaga kesehatan, serta organisasi profesi menjadi sangat penting dalam menciptakan sistem penanganan diabetes melitus yang berkelanjutan.

Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh tim penyusun, kontributor, dan pihak-pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga pedoman ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat, tidak hanya bagi tenaga kesehatan, namun

juga menjadi dasar bagi pengambilan kebijakan dalam sistem pelayanan kesehatan di Indonesia. Kami berharap pedoman ini dapat memberikan dampak nyata dalam upaya menekan beban diabetes di Indonesia serta meningkatkan derajat kesehatan masyarakat Indonesia secara keseluruhan.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Hormat kami,

Prof. Dr. dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD, FINASIM
Ketua PP Perkeni 2024—2027

KATA PENGANTAR

KETUA PP PERKENI

Segala puji dan syukur dipanjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa dengan dapat diselesaikannya penyusunan buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 Dewasa ini. Saat ini prevalensi penyakit tidak menular yang didalamnya termasuk Diabetes Mellitus (DM) semakin meningkat di Indonesia. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan, terjadi peningkatan prevalensi DM menjadi 10,9%, Sedangkan hasil dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 prevalensi DM berdasarkan pemeriksaan kadar gula darah pada penduduk umur ≥ 15 tahun adalah 11.7%.

International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021 menempatkan Indonesia sebagai negara peringkat ke 5 dalam jumlah penderita DM yang mencapai 19,5 juta. Prediksi dari IDF menyatakan akan terjadi peningkatan jumlah pasien DM dari 19, 5 juta pada tahun 2021 menjadi 18,6 juta pada tahun 2045.

Perubahan gaya hidup dan urbanisasi nampaknya merupakan penyebab penting timbulnya masalah ini, dan akan terus meningkat pada tahun-tahun mendatang. Diperkirakan masih banyak (sekitar 70%) penyandang diabetes yang belum terdiagnosis di Indonesia. Selain itu hanya dua pertiga saja dari yang terdiagnosis yang menjalani pengobatan, baik non farmakologis maupun farmakologis. Dari yang menjalani pengobatan tersebut hanya sepertiganya saja yang terkontrol dengan baik. Komplikasi dari DM terutama pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta pada sistem saraf atau neuropati akan menyebabkan morbiditas dan mortalitas meningkat dan membawa dampak pembiayaan terhadap DM menjadi tinggi dan produktivitas pasien DM menjadi menurun.

Bukti-bukti menunjukkan bahwa komplikasi diabetes dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal, namun demikian di Indonesia sendiri target pencapaian kontrol glikemik masih belum tercapai secara memuaskan, sebagian besar masih di atas target yang diinginkan sebesar 7%. Oleh karena itu, diperlukan suatu pedoman

pengelolaan yang dapat menjadi acuan dalam penatalaksanaan diabetes melitus. Mengingat sebagian besar penyandang diabetes adalah kelompok DM tipe 2 dewasa, sehingga pedoman pengelolaan ini disusun untuk pasien DM tipe 2 dewasa, sedangkan pedoman untuk DM tipe 1 dan DM gestasional akan dibicarakan pada buku panduan tersendiri.

Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2024 yang disiapkan dan diterbitkan oleh PERKENI ini diharapkan dapat memberikan informasi baru yang sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terkini dalam rangka pencapaian target kontrol glikemik yang optimal. Pedoman pengelolaan ini diharapkan memberikan jawaban terhadap permasalahan perkembangan penyakit DM yang berkaitan dengan beban pembiayaan, serta ditujukan untuk dokter di Indonesia.

Dalam 2 tahun terakhir setelah diterbitkannya Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia pada tahun 2021, banyak penelitian yang dilakukan terkait dengan usaha pencegahan dan pengelolaan, baik untuk diabetes maupun komplikasinya. Dengan diketemukannya obat-obat baru selama kurun waktu tersebut memberikan kemungkinan pengendalian glukosa darah yang lebih baik. Namun demikian, dalam melakukan pemilihan regimen terapi harus selalu memperhatikan faktor keamanan, efektifitas, ketersediaan obat, harga dan toleransi pasien DM.

Buku pedoman ini berisikan Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 yang merupakan revisi pedoman sebelumnya yang merupakan kesepakatan para pakar endokrinologi di Indonesia. Penyusunan buku panduan sudah mulai dirintis oleh PB Perkeni (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) sejak pertemuan tahun 1993 di Jakarta. Revisi buku Pedoman 2024 adalah revisi ke 8 kalinya setelah revisi terakhir tahun 2021. Pedoman ini disusun secara spesifik sesuai kebutuhan kesehatan di bidang diabetes di Indonesia tanpa meninggalkan kaidah-kaidah *evidence-based*. Penyusunan buku Pedoman dilakukan semata hanya untuk kepentingan penatalaksanaan DM tipe 2 dewasa di Indonesia dan bebas dari kepentingan siapapun.

Terima kasih kepada Tim penyusun yang diketuai oleh Dr.dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD, K-EMD, FINASIM, FACP dan semua pihak yang telah terlibat dalam penyusunan buku

Pedoman. Semoga buku ini bisa menjadi acuan penatalaksanaan Diabetes Melitus tipe 2 oleh para profesional kesehatan di seluruh Indonesia dalam pengelolaan diabetes melitus secara menyeluruh.

Hormat kami,

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD, FINASIM
Ketua PP PERKENI 2021—2024

KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PB PAPDI

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Prevalensi diabetes melitus (DM) secara global terus meningkat. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 memperkirakan 10,5% populasi dunia pada kelompok usia 20-79 tahun atau sekitar 537 juta orang dewasa menderita DM, dan diperkirakan prevalensi ini akan meningkat terus dan mencapai 12,2% atau 783 juta orang menderita DM pada tahun 2045.

Kondisi di Indonesia tidak jauh berbeda. Menurut data IDF 2024 Indonesia masih termasuk 5 Negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak. Data dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 prevalensi DM berdasarkan pemeriksaan kadar gula darah pada penduduk umur ≥ 15 tahun adalah 11.7%.

Tingginya prevalensi dan jumlah penderita DM tentu saja diikuti dengan beban biaya yang tinggi pula. Diagnosis dini dan tata laksana komprehensif yang tepat pada penderita DM dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas komorbid ataupun komplikasinya. Namun, dalam upaya penatalaksanaan penderita DM masih terdapat kendala dari segi pasien, jangkauan pelayanan ataupun pembiayaan kesehatan di Indonesia.

Dalam upaya menurunkan prevalensi DM yang semakin meningkat di masa depan, peran dari berbagai pihak terkait sangatlah diharapkan. Salah satu unsur yang memegang peranan penting adalah dokter dan tenaga kesehatan yang menangani kasus diabetes tersebut. Diabetes dengan segala keterkaitannya dengan penyakit lain akibat komplikasi akut dan kronik, membutuhkan penatalaksanaan yang komprehensif dan terintegrasi. Peran seorang dokter umum, dokter spesialis khususnya dokter spesialis penyakit dalam dan subspesialisasi endokrin, metabolik dan diabetes beserta dokter subspesialisasi lain yang terkait sangat penting. Salah satu upaya tatalaksana yang komprehensif tersebut adalah dengan menyusun Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa tahun 2024 ini yang merupakan karya yang sangat berharga dan bermanfaat dari para Sejawat dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI).

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang tinggi kepada para kontributor buku pedoman ini dan kepada Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI) yang telah menyelesaikan edisi terbaru dari Buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Semoga pedoman ini dapat bermanfaat dan menjadi panduan bagi para dokter di Indonesia dalam penanganan diabetes melitus secara komprehensif.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP

Ketua Umum PB PAPDI 2023-2025

DAFTAR ISI

Tim Penyusun	iii
Pengantar Ketua PP PERKENI 2024—2027	iv
Pengantar Ketua PP PERKENI 2021—2025	vi
Sambutan Ketua PB PAPDI	viii
Daftar Isi	x
Daftar Singkatan	xii
Daftar Tabel	xvi
Daftar Gambar	xviii
Bab 1. Pendahuluan	1
Bab 2. Metodologi	4
Bab 3. Definisi, Diagnosis, & Skrining	6
3.1. Definisi & Klasifikasi	6
3.2. Diagnosis.....	7
3.3. Skrining Prediabetes dan Diabetes	8
Bab 4. Pencegahan DM Tipe 2	9
4.1 Pencegahan Primer DMT2	9
4.2. Intervensi Non-Farmakologis	10
4.3. Terapi Farmakologis.....	12
4.4. Terapi Bedah Metabolik	12
4.5. Pencegahan Penyakit Vaskular.....	14
Bab 5. Evaluasi Medis secara Komprehensif dan Penilaian Komorbiditas	16

5.1.	Evaluasi Medis Secara Komprehensif.....	16
5.2.	Penilaian Komorbiditas	22
Bab 6. Pemantauan Status Glikemik		29
6.1.	Pemeriksaan HbA1c	29
6.2.	Pemantauan Glukosa Darah Mandiri.....	29
6.3.	Continuous Glucose Monitoring	30
6.4.	Kriteria Pengendalian DM.	31
Bab 7. Terapi Non-farmakologi		34
7.1.	Edukasi.....	34
7.2.	Aktivitas Fisik	37
7.3.	Terapi Nutrisi pada DMT2	38
Bab 8. Terapi Farmakologi DMT2 Dewasa		62
8.1.	Jenis Obat Oral Anti Diabetes (OAD).....	63
8.2.	Obat Antihiperqlikemia Suntik	72
8.3.	Pilihan Terapi Antihiperqlikemik.....	77
Bab 9. Penyulit Diabetes Melitus		86
9.1.	Komplikasi Akut	86
9.2.	Komplikasi Kronis	91
Bab 10. Vaksinasi pada DMT2		95
Bab 11. Remisi pada DMT2.....		100
Bab 12. Sistem Rujukan Penderita Diabetes Mellitus.....		103
Daftar Bacaan.....		109

DAFTAR SINGKATAN

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologist</i>
ABI	<i>ankle-brachial pressure index</i>
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ACR	<i>albumin creatinine ratio</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADO	anti diabetes oral
AGE	<i>advanced glycated end</i>
ALT	<i>alanine aminotransferase</i>
Apo-B	<i>apolipoprotein B</i>
AR GLP-1	<i>agonis reseptor glucagon like peptide-1</i>
AST	<i>aspartate aminotransferase</i>
BB	berat badan
CGM	<i>continuous glucose monitoring</i>
CHF	<i>congestive heart failure</i>
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
CSII	<i>continuous subcutaneous insulin infusion</i>
CVOT	<i>Cardiovascular Outcome Trial</i>
DASH	<i>Diet Approaches to Stop Hypertension</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DEXA	<i>dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DM	diabetes melitus
DMG	diabetes melitus gestasional
DMT2	diabetes melitus tipe 2
DPP	<i>Diabetes Prevention Program</i>

DPP-4	<i>dipeptidil peptidase-4</i>
eLFG	estimasi laju filtrasi glomerulus
ESRD	<i>end stage renal disease</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Finnish DPS	<i>Finnish Diabetes Prevention Study</i>
GD	glukosa darah
GDP	glukosa darah puasa
GDPT	glukosa darah puasa terganggu
GDS	glukosa darah sewaktu
GIP	<i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>
GIST	<i>gastrointestinal stromal tumor</i>
GLP-1	<i>glucagon like peptide 1</i>
HbEE	<i>homozygous hemoglobin E</i>
HbS	<i>sickle hemoglobin</i>
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HF	<i>heart failure</i>
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HIIT	<i>high-intensity interval training</i>
HIV/AIDS	<i>human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome</i>
IBS	<i>irritable bowel syndrome</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IF	<i>intermittent fasting</i>
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>

IMT	indeks massa tubuh
IRIS	<i>Insulin Resistance Intervention after Stroke</i>
KAD	ketoasidosis diabetik
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LFG	laju filtrasi glomerulus
MACE	<i>major cardiovascular event</i>
MASLD	<i>Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease</i>
MET	<i>metabolic equivalent</i>
MODY	<i>maturity-onset diabetes of the young</i>
NAFLD	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
NASH	<i>non-alcoholic steatohepatitis</i>
NGSP	<i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellent</i>
NICTH	<i>non islet cell tumor hypoglycemia</i>
NNT	<i>number needed to treat</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OSA	<i>obstructive sleep apnea</i>
PAD	<i>peripheral arterial disease</i>
PCOS	<i>polycystic ovary syndrome</i>
PCV15	<i>15-valent pneumococcal conjugate vaccine</i>
PCV20	<i>20-valent pneumococcal conjugate vaccine</i>
PEDI	Perkumpulan Edukator Diabetes Indonesia
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PERSADIA	Persatuan Diabetes Indonesia
PGDM	pemantauan glukosa darah mandiri
PGK	penyakit ginjal kronis
PJK	penyakit jantung koroner
PKVAS	penyakit kardiovaskular aterosklerosis

PPK I	Pemberi Pelayanan Kesehatan Tingkat 1/Primary Health Care
PPK II	Pemberi Pelayanan Kesehatan Tingkat II/Secondary Health Care
PPK III	Pemberi Pelayanan Kesehatan Tingkat III/Tertiary Health Care
PPSV23	<i>23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine</i>
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RPE	<i>rate of perceived exertion</i>
RSV	<i>respiratory syncytial virus</i>
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome corona virus 2</i>
SGLT2	<i>sodium-glucose cotransporter-2</i>
SHH	status hiperglikemia hiperosmolar
SU	sulfonilurea
TAR	<i>time above range</i>
TBR	<i>time below range</i>
Tdap	tetanus, difteri, pertusis
TGT	toleransi glukosa terganggu
TIA	<i>transient ischemic attack</i>
TIR	<i>time in range</i>
TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i>
TTGO	tes toleransi glukosa oral
TZD	tiazolidinedion
VO2	<i>volume oxygen</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Peringkat Bukti untuk Rekomendasi Praktik Klinis.....	4
Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Melitus	6
Tabel 3. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes	7
Tabel 4. Komponen Evaluasi Medis Diabetes yang Komprehensif pada Kunjungan Awal, Tindak Lanjut, dan Tahunan	17
Tabel 5. Rekomendasi Pemantauan Glukosa Darah Mandiri.....	29
Tabel 6. Data CGM Metrik untuk Pasien Diabetes Dewasa yang Tidak Hamil.....	30
Tabel 7. Target Pengendalian DM untuk Pasien Dewasa yang Tidak Hamil.....	31
Tabel 8. Konversi Rerata Glukosa Darah & Perkiraan Nilai HbA1c	32
Tabel 9. Elemen Edukasi Perawatan Kaki Edukasi perawatan kaki diberikan secara rinci pada semua orang dengan ulkus maupun neuropati perifer dan peripheral arterial disease (PAD)	35
Tabel 10. Jenis Latihan Fisik dan Manfaatnya pada Penyandang Diabetes Mellitus	38
Tabel 11. Istilah yang Digunakan dalam Penentuan Intensitas Aktivitas Fisik	39
Tabel 12. Intensitas Aktivitas Fisik	40
Tabel 13. Rekomendasi Latihan Fisik untuk Penyandang DM	41

Tabel 14. Penyesuaian Dosis Insulin Bolus Prandial sebelum Latihan Fisik Aerobik yang Dimulai dalam 90 Menit setelah Pemberian Insulin	45
Tabel 15. Pertimbangan Latihan Fisik pada Pasien DM dengan Komplikasi Mikrovaskular dan Makrovaskular	46
Tabel 16. Faktor-faktor yang Perlu Dievaluasi oleh Ahli Gizi saat Membuat Perencanaan Nutrisi untuk Penyandang DMT2.....	49
Tabel 17. Faktor-faktor yang Menentukan Kebutuhan Kalori	54
Tabel 18. Contoh Pola Makan yang Dianjurkan pada Penyandang DMT2.....	56
Tabel 19. Interaksi obat dengan sulfonilurea.....	64
Tabel 20. Rekomendasi Dosis Penghambat DPP-4.....	69
Tabel 21. Farmakokinetik Sediaan Insulin.....	74
Tabel 22. Tanda dan Gejala Hipoglikemia pada Orang Dewasa.....	87
Tabel 23. Klasifikasi Hipoglikemia	88
Tabel 24. Rekomendasi vaksinasi untuk penyandang DMT2.....	95
Tabel 25. Intervensi dan Faktor Temporal Penentuan Remisi Diabetes Tipe 2.....	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Algoritme pengelolaan DMT2 dewasa.....	78
Gambar 2. Algoritme dengan target penurunan risiko kardiorenal	79
Gambar 3. Algoritme target kendali glikemik dan berat badan	82
Gambar 4. (A) Algoritme inisiasi dan intensifikasi pengobatan injeksi pada penyandang DM rawat jalan yang tidak terkontrol dengan kombinasi ADO, (B) Penyandang DM baru rawat jalan dengan dekompensasi metabolik	83

Bab 1

Pendahuluan

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka kejadian diabetes melitus tipe 2 (DMT2) di berbagai penjuru dunia. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021 memperkirakan 537 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun di seluruh dunia menyandang diabetes; angka ini mewakili 10,5% populasi dunia pada kelompok usia tersebut. Jumlah total penyandang DMT2 diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta (11,3%) pada tahun 2030 dan 783 juta (12,2%) pada tahun 2045.¹

Indonesia menduduki peringkat 5 dari 10 negara terbanyak di dunia dengan penyandang diabetes dewasa (20-79 tahun) sejumlah 19,5 juta pada tahun 2021 dan diprediksi tetap menduduki peringkat 5 dari 10 negara terbanyak di dunia dengan jumlah penderita diabetes dewasa (20-79 tahun) sejumlah 28,6 juta pada tahun 2045.¹

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan peningkatan prevalensi diabetes melitus (DM) menjadi 8,5%. Peningkatan tersebut seiring dengan meningkatnya obesitas (dari 14,8 % menjadi 21,8%), berat badan lebih (dari 11,5% menjadi 13,6%) dan obesitas sentral (dari 26,6% menjadi 31%), yang merupakan faktor risiko diabetes.² Sedang menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 prevalensi DM berdasarkan pemeriksaan kadar gula darah pada penduduk umur \geq tahun adalah 11.7%. Data-data diatas menunjukkan bahwa jumlah penyandang DM di Indonesia sangat besar dan merupakan beban yang berat untuk dapat ditangani sendiri oleh dokter spesialis/subspesialis atau bahkan oleh semua tenaga kesehatan.

Komplikasi kronik yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Gangguan ini dapat

terjadi pada pasien DMT2 lama atau DMT2 yang baru terdiagnosis. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata, saraf tepi (neuropati) dan ginjal. Keluhan neuropati juga umum dialami oleh penyandang DM, baik neuropati motorik, sensorik ataupun neuropati otonom.^{3,4}

Diabetes melitus memberikan dampak terhadap kualitas sumber daya manusia dan meningkatnya biaya kesehatan yang cukup besar, oleh karena itu semua pihak baik masyarakat maupun pemerintah, sudah seharusnya ikut serta dalam usaha penanggulangan DM. Pengelolaan penyakit ini memerlukan peran serta dokter, perawat, ahli gizi dan tenaga kesehatan lain. Pada strategi pelayanan kesehatan bagi penyandang DM, peran dokter umum menjadi sangat penting sebagai ujung tombak di pelayanan kesehatan primer. Kasus DM sederhana tanpa penyulit dapat dikelola dengan tuntas oleh dokter umum di pelayanan kesehatan primer. Penyandang DM dengan kadar glukosa darah yang tidak terkontrol perlu tata laksana secara komprehensif sebagai upaya pencegahan komplikasi, yang dapat dilaksanakan di setiap fasilitas layanan kesehatan.

Peran pasien dan keluarga pada pengelolaan DM juga sangat penting karena DM merupakan penyakit menahun yang membutuhkan penanganan seumur hidup. Diperlukan edukasi kepada penyandang dan keluarganya untuk memberikan pemahaman mengenai perjalanan penyakit, pencegahan, penyulit, dan penatalaksanaan DM. Keberadaan organisasi profesi seperti Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA), Perkumpulan Edukator Diabetes Indonesia (PEDI) dan organisasi/perkumpulan lainnya menjadi sangat dibutuhkan. Organisasi profesi dapat meningkatkan kemampuan tenaga profesi kesehatan dalam penatalaksanaan DM. Perkumpulan yang lain dapat membantu meningkatkan pengetahuan

penyandang DM tentang penyakitnya dan meningkatkan peran aktif mereka dalam pengelolaan dan pengendalian DM sehingga dapat menekan angka kejadian penyulit DM.

Tujuan penyusunan pedoman ini adalah memberikan rekomendasi tata laksana DMT2 yang berbasis bukti, serta mengembangkan sistem pelayanan kesehatan DMT2 di tingkat layanan primer dan sistem rujukan yang komprehensif dan terintegrasi di setiap tingkat layanan kesehatan.

Bab 2 Metodologi

Pedoman ini menggunakan sumber pustaka dari Pedoman pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia tahun PERKENI 2021, berbagai jurnal, termasuk basis data jurnal elektronik seperti *MedScape*, *PubMed*, *UptoDate*, dengan menggunakan kata kunci penelusuran: *diabetes care, treatment of diabetes*. Penyusunan buku pedoman ini juga merujuk pada panduan/konsensus/atlas dari *American Diabetes Association (ADA)*, *International Diabetes Federation (IDF)*, *American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* dan *World Health Organization (WHO)*. Setiap bukti yang diperoleh telah melalui telaah kritis oleh para ahli endokrinologi metabolik dan diabetes di Indonesia, untuk kemudian ditentukan peringkat rekomendasinya sesuai dengan Tabel 1.

Tabel 1. Peringkat Bukti untuk Rekomendasi Praktik Klinis⁵

Peringkat bukti	Penjelasan
A	Bukti yang jelas dari RCT yang dapat digeneralisasikan, yang didukung secara adekuat, termasuk: <ol style="list-style-type: none">1. Bukti dari uji coba multisenter yang dilakukan dengan baik.2. Bukti dari suatu meta-analisis yang menggabungkan peringkat kualitas pada analisisnya. Bukti pendukung dari RCT yang dilakukan dengan baik, yang didukung secara adekuat, termasuk: <ol style="list-style-type: none">1. Bukti dari uji coba yang dilakukan dengan baik pada > 1 institusi.

	2. Bukti dari suatu meta-analisis yang menggabungkan peringkat kualitas pada analisisnya.
B	Bukti pendukung dari studi kohort yang dilakukan dengan baik, termasuk: 1. Bukti dari studi kohort prospektif atau registri yang dilakukan dengan baik 2. Bukti dari suatu meta-analisis studi kohort yang dilakukan dengan baik. Bukti pendukung dari studi kasus-kontrol yang dilakukan dengan baik
C	Bukti pendukung dari studi yang kurang/tidak terkontrol, termasuk: 1. Bukti dari RCT dengan ≥ 1 kelemahan metodologis major atau ≥ 3 kelemahan metodologi minor, yang dapat mengakibatkan hasil tidak valid 2. Bukti dari studi observasional dengan potensi bias yang tinggi (seperti <i>case series</i> yang membandingkan dengan kontrol historis). 3. Bukti <i>case series</i> atau <i>case reports</i> . Bukti yang bertentangan dengan bukti yang mendukung rekomendasi
E	Konsensus ahli atau pengalaman klinis

RCT=*randomized controlled trial*

Bab 3 Definisi, Diagnosis, & Skrining

3.1. Definisi & Klasifikasi

Prediabetes merupakan faktor risiko terpenting dari DMT2 dan merupakan istilah yang digunakan untuk individu yang kadar glukosa atau HbA1c-nya tidak memenuhi kriteria diabetes namun memiliki metabolisme karbohidrat abnormal, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa (disglikemia) antara normoglikemia dan diabetes.⁶ Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (gula darah) dan/atau HbA1c akibat ketidakmampuan sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya.⁷

Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Melitus³

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> • Autoimun • Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan riwayat diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, MODY) Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid, pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

3.2. Diagnosis

Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan untuk menegakkan diagnosis adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Diagnosis prediabetes ditegakkan jika memenuhi minimal 1 dari 3 kriteria berikut: tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75g ditemukan didapatkan kadar GDP 100-125 mg/dL [glukosa darah puasa terganggu (GDPT)], dengan GD 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL [toleransi glukosa terganggu (TGT)], kadar HbA1c 5,7-6,4% (Tabel 3).⁸

Diagnosis DM ditegakkan jika glukosa darah puasa (GDP) \geq 126 mg/dL (B) (puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam) atau GD 2 jam setelah TTGO dengan beban glukosa 75 gram \geq 200 mg/dL (B) atau glukosa darah sewaktu (GDS) \geq 200 mg/dL dengan keluhan klasik/krisis hiperglikemia, atau kadar HbA1c \geq 6,5% dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh NGSP dan assay DCCT (B).³

Tabel 3. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes⁸

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)	GDS*
Diabetes	\geq 6,5	\geq 126	\geq 200	\geq 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199	
Normal	$<$ 5,7	70-99	70-139	

*disertai keluhan klasik (krisis hiperglikemia)

3.3. Skrining Prediabetes dan Diabetes

Pemeriksaan harus dilakukan pada individu tanpa gejala yang memiliki kelebihan berat badan atau obesitas ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$), dengan salah satu faktor risiko berikut:³

- Ras berisiko tinggi terkena diabetes (Afrika Amerika, penduduk asli Amerika, Latin, Kepulauan Pasifik, Asia Amerika)
- Kerabat tingkat pertama dengan riwayat diabetes, penyakit kardiovaskular, hipertensi (tekanan darah $\geq 140/90 \text{ mmHg}$, atau sedang mengonsumsi obat hipertensi)
- Kolesterol HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ dan/atau trigliserida $> 250 \text{ mg/dL}$
- Wanita dengan sindrom ovarium polistik
- Orang yang secara fisik tidak aktif
- Dewasa usia > 35 tahun
- Individu dengan HIV/AIDS harus menjalani penapisan dengan tes glukosa puasa sebelum memulai terapi antiretroviral atau sebelum mengubah terapi
- Wanita yang pernah didiagnosis dengan diabetes melitus gestasional (DMG) harus menjalani pemeriksaan skrining setiap 3 tahun seumur hidup.

Pada individu dengan gejala hiperglikemik klasik (poliuria, polidipsia, penurunan BB yang tidak dapat dijelaskan), pengukuran GD acak ($>200 \text{ mg/dL}$) cukup untuk mendiagnosis diabetes.⁹ Pemeriksaan HbA1c dilakukan dengan menggunakan metode yang disertifikasi oleh NGSP unit dari DCCT dan IFCC.¹⁰ HbA1c dipengaruhi oleh *turn over* eritrosit sehingga HbA1c tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik pada keadaan dengan gangguan *turn over* eritrosit dan anemia.

Bab 4

Pencegahan DM Tipe 2

4.1. Pencegahan Primer DMT2

Sasaran Pencegahan Primer

Pencegahan primer adalah upaya yang ditujukan pada kelompok yang memiliki faktor risiko, yakni mereka yang belum terkena, tetapi berpotensi untuk menderita DM tipe 2 dan intoleransi glukosa.

Faktor Risiko DM

Faktor risiko DMT2 sama dengan faktor risiko untuk intoleransi glukosa, yaitu:

- a) Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi
 - i) Ras dan etnik
 - ii) Riwayat keluarga dengan DM Tipe 2
 - iii) Umur: risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia >40 tahun harus dilakukan skrining DM Tipe 2.
 - iv) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
 - v) Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi yang lahir dengan BB normal.

- b) Faktor risiko yang bisa dimodifikasi
 - i) Berat badan lebih ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$)
 - ii) Kurangnya aktivitas fisik
 - iii) Hipertensi ($> 140/90 \text{ mmHg}$)
 - iv) Dislipidemia ($HDL < 35 \text{ mg/dL}$ dan/atau trigliserida $> 250 \text{ mg/dL}$)

- v) Diet tak sehat (unhealthy diet). Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DMT2.
- c) Faktor lain yang terkait dengan risiko DMT2
 - i) Pasien sindrom metabolik yang memiliki riwayat TGT atau GDPT sebelumnya.
 - ii) Pasien yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau PAD.

4.2. Intervensi Non-Farmakologis

Berbagai studi menunjukkan bahwa program pencegahan diabetes yang melibatkan intervensi gaya hidup dan perencanaan makan rendah kalori sangat efektif dalam mencegah atau menunda DMT2 dan memperbaiki faktor risiko kardiometabolik lainnya. *Diabetes Prevention Program* (DPP), menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup yang intensif dapat mengurangi risiko DM tipe 2 sebesar 58% dalam 3 tahun.¹¹ *Da Qing Study* menemukan penurunan risiko sebesar 39% dalam 30 tahun¹² dan *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) menunjukkan penurunan risiko sebesar 43% dalam 7 tahun.¹³ Hal ini menunjukkan bahwa intervensi melalui perubahan gaya hidup dapat memberikan manfaat yang berkelanjutan dalam pencegahan DMT2.

Intervensi gaya hidup pada studi DPP adalah intervensi berbasis target. Semua peserta diberikan target penurunan berat badan (BB) dan aktivitas fisik yang sama, tetapi individualisasi diperbolehkan dengan metode spesifik yang digunakan untuk mencapai target tersebut. Target penurunan BB 7% (A) dalam waktu 6 bulan pertama intervensi, layak untuk dicapai dan dipertahankan, dan cenderung mengurangi risiko terkena diabetes dan menekan faktor-faktor risiko kardiometabolik lainnya.¹¹ Kecepatan penurunan BB yang diharapkan adalah sebesar 0.5-1 kg per minggu. Penurunan BB memiliki peran

penting untuk mengurangi risiko progresivitas DMT2; setiap penurunan 1 kg BB dapat mengurangi risiko progresivitas sebesar 16% dalam waktu 3,2 tahun.¹¹

Target aktivitas fisik adalah aktivitas fisik intensitas sedang selama 150 menit per minggu (A) atau 30 menit per hari (misalnya jalan cepat), yang akan menghasilkan pembakaran kalori sebesar 700 kkal per minggu. Aktivitas fisik ini sebaiknya dilakukan frekuensi minimal 3x/minggu dan paling sedikit setidaknya 10 menit/sesi. Maksimal 75 menit latihan kekuatan dapat diterapkan untuk mencapai total 150 menit/minggu. Aktivitas fisik ini juga terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi lemak perut, serta dapat mencegah DMG.¹¹

Target kalori dihitung berdasarkan perkiraan kalori harian yang dibutuhkan untuk mempertahankan BB awal peserta dan menguranginya 500-1.000 kalori per hari (tergantung BB awal). Fokus awal dari intervensi diet adalah pembatasan kalori dengan asupan makanan seimbang. Persentase ideal kalori karbohidrat, protein, dan lemak tidak bersifat *general* dan harus disesuaikan dengan pola makan, preferensi, dan kondisi metabolisme individu. Diet Mediterania, makanan rendah karbohidrat, dan terapi gizi medis individual efektif dalam menurunkan HbA1c pada individu dengan prediabetes. Pola makan vegetarian, nabati, dan diet untuk menghentikan hipertensi (DASH) juga dikaitkan dengan risiko terjadinya DMT2 yang lebih rendah. Mengonsumsi biji-bijian, kacang-kacangan, buah-buahan, sayuran, dan membatasi konsumsi makanan olahan juga dapat mengurangi risiko DMT2.¹¹

Penurunan BB adalah faktor yang paling penting dalam mengurangi risiko insidens diabetes. Aktvitas fisik 150 menit/minggu disertai tercapainya penurunan BB sesuai target, dapat mengurangi risiko DMT2 sebesar 44%. Untuk mencapai penurunan BB dan target aktivitas fisik yang diharapkan, DPP lebih menyarankan untuk menggunakan pendekatan individual dibandingkan pendekatan berbasis kelompok. Pendekatan

individual memungkinkan untuk penyesuaian intervensi sesuai dengan keragaman populasi dan preferensi partisipan.¹¹

4.3. Terapi Farmakologis

Pada individu yang sulit mempertahankan intervensi gaya hidup dalam jangka waktu panjang, dapat dipertimbangkan untuk menjalani intervensi farmakologis. Beberapa obat seperti metformin, penghambat alfa glukosidase, Antagonis reseptor (AR) GLP-1 atau kombinasi AR GLP-1/GIP dan tiazolidinedion telah terbukti efektif menurunkan kejadian diabetes pada populasi tertentu. Pada obesitas, beberapa obat seperti orlistat, fentermin/topiramate, liraglutid, semaglutid, dulaglutid dan tirzepatid juga telah terbukti dapat menurunkan risiko DMT2.¹¹

Metformin memiliki data keamanan dan studi yang paling banyak sebagai terapi farmakologis untuk mencegah diabetes, tetapi kurang efektif dibandingkan modifikasi gaya hidup. Sebuah uji coba di Cina menunjukkan bahwa metformin yang dikombinasikan dengan intervensi gaya hidup mengurangi risiko diabetes sebesar 17% selama 2 tahun. Metformin untuk pencegahan diabetes harus dipertimbangkan pada orang dewasa yang berisiko tinggi mengalami DMT2 (usia 25-59 tahun dengan BMI ≥ 35 kg/m², GDP ≥ 110 mg/dL, dan HbA1c $\geq 6,0\%$) dan pada individu dengan riwayat DMG (A). Penggunaan metformin jangka panjang dapat dikaitkan dengan defisiensi vitamin B12. Pertimbangkan untuk melakukan pemantauan berkala terhadap kadar vitamin B12 pada individu yang diberikan metformin, terutama pada mereka yang mengalami anemia atau neuropati perifer (B).¹¹

4.4. Terapi Bedah Metabolik¹⁴

Obesitas merupakan penyakit kronis dengan berbagai komplikasi metabolik, fisik, dan psikososial, termasuk

peningkatan risiko yang signifikan untuk perkembangan dan progresivitas DMT2. Banyak bukti kuat dan konsisten yang menemukan bahwa manajemen obesitas dapat mencegah diabetes dan menunda progresivitas dari prediabetes ke DMT2, di samping juga sangat bermanfaat dalam pengobatan DMT2. Bedah metabolik, yang rata-rata dapat menurunkan berat badan lebih dari 20%, dapat memperbaiki kontrol glikemik, menyebabkan remisi diabetes, meningkatkan kualitas hidup, memperbaiki performa kardiovaskular, dan menurunkan mortalitas.

Secara umum, bedah metabolik dapat dipertimbangkan dalam pengelolaan berat badan dan pencegahan diabetes pada individu dengan $IMT \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ atau $\geq 27,5 \text{ kg/m}^2$ pada individu kelompok ras Asia Amerika.

Prosedur bedah untuk pengobatan obesitas dan pencegahan diabetes dapat membantu penurunan berat badan secara signifikan dan memiliki hasil yang tahan lama. Prosedur ini juga sering disebut sebagai bedah bariatrik, bedah penurunan berat badan, atau bedah metabolik. Karena dampaknya yang signifikan terhadap perbaikan homeostasis glukosa, prosedur ini telah disarankan sebagai salah satu metode pencegahan dan pengobatan untuk DMT2. Berbagai analisis retrospektif dan studi pemodelan menunjukkan bahwa terapi bedah mungkin lebih efektif dari segi biaya khususnya untuk individu obesitas dengan risiko DMT2.

Keamanan bedah metabolik meningkat secara signifikan dengan terus disempurnakannya teknik minimal invasif (laparoskopik), serta keterlibatan tim interprofesional. Risiko—kematian perioperatif umumnya adalah 0,1-0,5%, hampir sama dengan risiko kematian untuk prosedur pembedahan abdomen umum seperti kolesistektomi dan histerektomi. Waktu pemulihan paska-bedah dan morbiditas juga telah menurun secara signifikan. Komplikasi ringan dan kebutuhan untuk intervensi bedah ulang terjadi pada hingga 15% pasien.

Selain komplikasi perioperatif, risiko jangka panjang meliputi kekurangan vitamin dan mineral, anemia, osteoporosis, sindrom *dumping*, dan hipoglikemia berat. Frekuensi komplikasi kekurangan nutrisi dan mikronutrien bervariasi tergantung pada jenis prosedur bedah yang dilakukan. Oleh karena itu diperlukan pemantauan rutin status mikronutrien dan nutrisi serta pemberian suplementasi vitamin/nutrisi seumur hidup. Sindrom *dumping* biasanya terjadi 10-pada beberapa kasus hipoglikemia dapat muncul beberapa jam kemudian.

Orang yang menjalani bedah metabolik mungkin berisiko lebih tinggi mengalami penyalahgunaan zat berbahaya, perburukan depresi atau munculnya onset baru depresi, gangguan kecemasan, dan risiko untuk bunuh diri. Kandidat bedah metabolik harus dievaluasi oleh profesional kesehatan perilaku yang memiliki keahlian dalam manajemen obesitas sebelum mempertimbangkan prosedur bedah. Bedah harus ditunda pada individu dengan riwayat penggunaan alkohol atau zat adiktif lain, pasien dengan depresi berat, risiko untuk bunuh diri, atau masalah kesehatan-lainnya sampai kondisi tersebut ditangani secara optimal. Individu dengan kondisi psikopatologi praoperatif atau yang baru muncul harus dievaluasi secara teratur setelah tindakan bedah

4.5. Pencegahan Penyakit Vaskular dan Kematian

Individu dengan prediabetes seringkali memiliki faktor risiko penyakit kardiovaskular lain, seperti hipertensi dan dislipidemia. Henti merokok harus menjadi bagian dari perawatan rutin bagi yang berisiko terkena diabetes. Setelah berhenti merokok, seseorang masih dapat mengalami peningkatan risiko diabetes dan harus dipantau secara teratur. Penurunan BB pada individu dengan risiko diabetes juga dapat mengurangi faktor risiko kardiovaskular. Studi Da Qing menunjukkan peran intervensi gaya hidup pada penurunan

penyakit kardiovaskular dan angka kematian. Tujuan pengobatan dan terapi untuk hipertensi dan dislipidemia pada individu dengan prediabetes harus didasarkan pada risiko kardiovaskular yang dimiliki.¹¹

Hasil uji coba yang dilakukan pada individu tanpa diabetes menunjukkan adanya potensi penurunan risiko kardiometabolik pada kelompok ini. Uji coba *Insulin Resistance Intervention after Stroke* (IRIS) dilakukan pada individu yang baru saja mengalami stroke atau serangan iskemik transien, tidak memiliki riwayat diabetes tetapi memiliki resistensi insulin. Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan pioglitazon dosis 45 mg per hari dapat mengurangi risiko stroke, infark miokard, dan diabetes, dibandingkan dengan plasebo. Meskipun demikian, ada efek samping yang ditemukan berupa peningkatan BB, edema, dan fraktur pada kelompok yang menggunakan pioglitazon. Dalam beberapa kasus, penggunaan dosis yang lebih rendah mungkin mengurangi efek samping tetapi juga dapat mengurangi efektivitasnya.¹¹

Bab 5

Evaluasi Medis secara Komprehensif dan Penilaian Komorbiditas

5.1. Evaluasi Medis Secara Komprehensif

Pada penyandang DMT2 dilakukan evaluasi medis secara komprehensif, termasuk pemeriksaan komplikasi, psikososial, pengelolaan komorbid, kesehatan umum, status fungsional, dan kognitif (Tabel 4). Selain riwayat medis, pemeriksaan fisik dan tes laboratorium, juga harus dinilai perilaku pengelolaan diri termasuk nutrisi, sosial, kesehatan psikososial, dan panduan tentang imunisasi rutin.¹⁵

Rekomendasi

Evaluasi medis lengkap harus dilakukan pada kunjungan awal untuk:¹⁵

- Konfirmasi diagnosis dan mengklasifikasikan diabetes (A).
- Mengevaluasi komplikasi diabetes, potensi komorbid, dan status kesehatan secara keseluruhan (A).
- Menilai faktor sosial, hambatan struktural, dan perawatan kesehatan yang optimal (A).
- Mengkaji pengobatan sebelumnya dan pengelolaan faktor risiko pada penyandang DMT2 (A).
- Memulai melibatkan penyandang DMT2 dalam membuat rencana perawatan termasuk tujuannya (A).
- Mengembangkan rencana untuk perawatan yang berkelanjutan (A).
- Kunjungan tindak lanjut harus mencakup sebagian besar dari komponen evaluasi medis yang komprehensif (A).
- Pengelolaan berkelanjutan harus dilaksanakan berdasarkan penilaian status kesehatan secara keseluruhan

(Tabel 5), komplikasi diabetes (Tabel 6), risiko kardiovaskular, risiko hipoglikemia (Tabel 7), dan keputusan bersama dalam menetapkan tujuan terapeutik (B).

Tabel 4. Komponen Evaluasi Medis Diabetes yang Komprehensif pada Kunjungan Awal, Tindak Lanjut, dan Tahunan¹⁵

Komponen yang dievaluasi	Kunjungan awal	Setiap kunjungan tindak lanjut	Kunjungan tahunan
Riwayat Medis dan Keluarga	√		
• Riwayat diabetes			
Karakteristik awitan (misalnya, usia, gejala)			
Meninjau rencana dan respons perawatan sebelumnya	√		
Menilai frekuensi/penyebab/tingkat keparahan rawat inap sebelumnya	√		
• Riwayat keluarga	√		
Riwayat keluarga DMT2 pada kekerabatan tingkat pertama	√		
Riwayat keluarga dengan gangguan autoimun	√		
• Riwayat komplikasi dan komorbiditas	√		
Komorbiditas umum (misalnya, obesitas, OSA, MASLD)	√		
Tekanan darah tinggi atau lipid abnormal	√		√

Komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular	√	√	√
Hipoglikemia: pengenalan/frekuensi/penyebab/waktu episod	√	√	√
Adanya hemoglobinopati atau anemia	√	√	√
Kunjungan ke dokter gigi yang terakhir	√	√	√
Pemeriksaan mata yang terakhir			√
Kunjungan ke spesialis			√
Penilaian disabilitas dan penggunaan alat bantu (untuk fisik, kognitif, penglihatan, dan pendengaran, riwayat patah tulang, dan podiatri)	√	√	√
Riwayat pribadi penyakit autoimun	√		
• Riwayat perjalanan penyakit	√	√	√
Perubahan riwayat medis/keluarga sejak kunjungan terakhir		√	√
Faktor Perilaku			
Pola makan dan riwayat BB	√	√	√
Menilai kebiasaan menghitung karbohidrat (misalnya, DMT1, DMT2 yang diobati dengan injeksi insulin harian)	√		√
Aktivitas fisik dan perilaku tidur; OSA	√	√	√
Penggunaan tembakau dan alkohol	√		√
Pengobatan dan vaksinasi			
Rencana pengobatan saat ini	√	√	√

Perilaku minum obat, termasuk pemberian obat-obatan	√	√	√
dan/atau peralatan medis			
Intoleransi obat atau efek samping	√	√	√
Penggunaan pengobatan komplementer dan alternatif	√	√	√
Riwayat dan melakukan vaksinasi	√		√
Penggunaan teknologi	√	√	√
Menilai penggunaan aplikasi kesehatan, edukasi daring, portal pasien, dll.	√		√
Pemantauan glukosa (meter/PGDM): hasil dan penggunaan data	√	√	√
Mengkaji pengaturan dan penggunaan pompa insulin, <i>connected pen</i> dan data glukosa	√	√	√
Penilaian kehidupan sosial			
Identifikasi dukungan sosial yang ada	√		√
Identifikasi pengambil keputusan, rencana perawatan lanjutan	√		√
Identifikasi faktor penentu sosial kesehatan (misalnya, keamanan makanan, stabilitas perumahan & tunawisma, akses transportasi, keamanan finansial, keamanan komunitas)	√		√
Menilai rutinitas dan lingkungan sehari-hari, termasuk jadwal	√	√	√

sekolah/kerja dan kemampuan untuk terlibat dalam pengelolaan mandiri diabetes			
Pemeriksaan fisik	√	√	√
Tinggi badan, BB, dan IMT; perkembangan pertumbuhan/pubertas pada anak-anak dan remaja	√	√	√
Pengukuran tekanan darah	√	√	√
Pengukuran tekanan darah ortostatik (bila diindikasikan)	√		
Pemeriksaan funduskopi (rujuk ke spesialis mata)	√		√
Palpasi tiroid	√		√
Pemeriksaan kulit (misalnya <i>acanthosis nigricans</i> , tempat injeksi insulin, lipodistrofi)	√	√	√
Pemeriksaan kaki yang komprehensif	√	√	√
Inspeksi visual (misalnya, integritas kulit, kapalan, deformitas kaki atau ulkus, kelainan kuku kaki)**	√		√
Gejala PAD (pulsasi pedis)	√		√
Pemeriksaan ABI	√		√
Penentuan suhu, getaran, atau sensasi tusukan, dan pemeriksaan monofilamen 10 g	√		√
Skrining untuk depresi, kecemasan, stres terkait diabetes, ketakutan terjadinya hipoglikemia, dan makan tidak teratur	√		√
Pertimbangkan penilaian kemampuan kognitif*	√		√

Pertimbangkan penilaian kemampuan fungsional*	√	√
Pertimbangkan penilaian nyeri tulang	√	√
Evaluasi Laboratorium		
HbA1c, jika tidak ada data dalam 3 bulan terakhir	√	√
Jika tidak ada data dalam setahun terakhir maka dilakukan pemeriksaan berikut:	√	√
Profil lipid, termasuk kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida [#]	√	√
Tes fungsi hati [#]	√	√
Rasio albumin-kreatinin urin sewaktu	√	√
Kreatinin serum dan estimasi LFG ⁺	√	√
TSH pada DMT1 [#]	√	√
Vitamin B12 jika menggunakan metformin	√	√
Pemeriksaan darah lengkap dengan trombosit	√	√
Kadar kalium serum pada DM yang menggunakan penghambat ACE, ARB, atau diuretik ⁺	√	√
Kalsium, vitamin D, dan fosfat	√	√

*pada usia 65 tahun

⁺Mungkin perlu lebih sering dilakukan pada penyandang DM dengan penyakit ginjal kronis atau dengan perubahan obat yang mempengaruhi fungsi ginjal dan kadar kalium serum

[#]Mungkin perlu juga dilakukan setelah inisiasi atau perubahan dosis obat yang membengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium (misalnya obat DM, tekanan darah, kolesterol, atau tiroid). Pada penyandang

tanpa dislipidemia dan tidak sedang dalam terapi penurunan kolesterol, pemeriksaan ini bisa lebih jarang dikerjakan.

**Harus dilakukan pada setiap kunjungan pada penyandang DM dengan kehilangan sensorik, riwayat ulkus kaki, atau amputasi

5.2. Penilaian Komorbiditas

Selain menilai komplikasi yang terkait DMT2, dokter dan penyandang DMT2 perlu menyadari komorbiditas umum yang dapat memengaruhi dan mempersulit pengelolaan DMT2.¹⁶

5.2.1. Kesehatan Tulang

Pada diabetes sering ditemukan kelainan tulang dan sendi. Paparan jangka panjang terhadap lingkungan diabetes menyebabkan perubahan metabolisme tulang dan gangguan arsitektur mikro tulang melalui berbagai mekanisme pada tingkat molekuler dan struktural. Perubahan ini membuat tulang rentan terhadap peningkatan risiko patah tulang dan gangguan penyembuhan tulang. Dalam praktik klinis, kontrol diabetes melitus yang memadai sangat penting untuk mencegah efek buruk pada kesehatan tulang. Dibawah ini beberapa rekomendasi yang dianjurkan pada penyandang DM terkait gangguan kesehatan tulang.

Rekomendasi¹⁵

- Risiko patah tulang harus dinilai pada penyandang DMT2 usia lanjut sebagai bagian dari perawatan rutin, sesuai dengan faktor risiko dan komorbiditas (A).
- Pemantauan kepadatan mineral tulang dengan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) pada penyandang DMT2 yang berisiko tinggi (berusia >65 tahun) dan penyandang lebih muda dengan beberapa faktor risiko, dilakukan setiap 2-3 tahun (A).

- Dokter harus mempertimbangkan potensi dampak buruk terhadap kesehatan tulang ketika memberikan farmakoterapi untuk menurunkan kadar glukosa pada penyandang DMT2. Dianjurkan memprioritaskan obat-obatan yang terbukti aman, terutama bagi mereka yang berisiko tinggi mengalami patah tulang (A).
- Untuk mengurangi risiko jatuh dan fraktur, tujuan pengelolaan glikemik pada penyandang DMT2 dengan risiko tinggi fraktur harus disesuaikan [C].
- Prioritaskan penggunaan obat penurun glukosa dengan risiko rendah hipoglikemia untuk menghindari jatuh (E).
- Memastikan terpenuhinya asupan kalsium dan vitamin D sesuai dengan kebutuhan harian yang direkomendasikan pada penyandang berisiko patah tulang, baik melalui diet atau suplemen (B).
- Obat antiresorpsi dan osteoanabolik harus dipertimbangkan untuk penyandang DMT2 yang memiliki kepadatan mineral tulang yang rendah dengan skor T-2,0 atau telah mengalami kerapuhan atau patah tulang (B).

5.2.2. Kanker

Diabetes meningkatkan risiko terkena penyakit keganasan di usus besar/rektum, payudara, pankreas, hati, endometrium, dan kandung kemih.¹⁷ DMT2 dan kanker memiliki faktor risiko serupa, diantaranya obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan usia lanjut.¹⁸ Disarankan agar penyandang diabetes mengurangi faktor risiko kanker yang dapat dimodifikasi (seperti merokok, kurang aktivitas fisik, dan obesitas). Pada individu paruh baya atau lanjut usia dengan diabetes atipikal (habitus tubuh ramping dan riwayat keluarga negatif), perlu dipertimbangkan adenokarsinoma pankreas.¹⁹

5.2.3. Gangguan Kognitif/Demensia

Risiko demensia dan penurunan kognitif pada diabetes lebih tinggi.²⁰ Dengan adanya gangguan kognitif, rencana pengobatan diabetes harus disederhanakan dan disesuaikan untuk meminimalkan risiko hipoglikemia (B).¹⁵ Pada DMT2, hipoglikemia berat dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif, dan fungsi kognitif yang buruk berkaitan dengan kejadian hipoglikemia yang lebih berat,²¹ kemungkinan melalui gangguan kemampuan untuk mengenali dan merespons gejala hipoglikemik dengan tepat.²² Dari studi ACCORD ditemukan bahwa fungsi kognitif yang menurun, risiko hipoglikemia berat menjadi meningkat.²³ Dalam sebuah penelitian, diet Mediterania berkorelasi dengan peningkatan fungsi kognitif.²⁴

5.2.4. Kecacatan

Penilaian kecacatan harus dilakukan pada setiap kunjungan. Jika kecacatan memengaruhi kemampuan fungsional atau kapasitas untuk mengelola diabetes, rujukan harus dilakukan ke tenaga profesional kesehatan yang sesuai (misalnya, spesialis kedokteran fisik dan rehabilitasi, terapis fisik, terapis okupasi, atau ahli patologi wicara-bahasa) (E).¹⁵

5.2.5. Infeksi Hepatitis C

Sepertiga dari penderita infeksi virus hepatitis C kronis (HCV) juga menyandang DMT2.²⁵ Mekanisme kerja obat antivirus modern menyebabkan respons virologis, dan terbukti meningkatkan metabolisme glukosa pada penderita DMT2.²⁶

5.2.6. Testosteron yang Rendah pada Pria

Pada penyandang DMT2 pria yang memiliki gejala atau tanda-tanda hipogonadisme, seperti penurunan libido atau disfungsi ereksi, pertimbangkan skrining kadar testosteron serum pada pagi hari (B).¹⁵

Pria DMT2 memiliki kadar testosteron rata-rata yang lebih rendah daripada pria tanpa DMT2.²⁷ Pria dengan hipogonadisme simptomatik memperoleh manfaat dengan terapi testosteron pengganti dalam hal peningkatan kepadatan tulang, massa dan kekuatan otot, dan fungsi seksual.²⁸ Tes yang akurat untuk menilai kadar testosteron total dilakukan pada pagi hari.¹⁵

5.2.7. *Metabolic dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD)*¹⁵

- Penyandang DMT2 atau prediabetes dengan obesitas atau faktor risiko kardiometabolik/penyakit kardiovaskular, harus dilakukan stratifikasi risiko untuk MASLD atau fibrosis (didefinisikan sebagai fibrosis sedang sampai sirosis) menggunakan indeks fibrosis-4 (yang dihitung berdasarkan usia, ALT, AST dan trombosit), walaupun hasil pemeriksaan enzim hati menunjukkan hasil yang normal (B).
- Penyandang DMT2 atau prediabetes dengan kadar aminotransferase plasma yang terus-menerus meningkat selama >6 bulan dan indeks fibrosis-4 rendah, harus dievaluasi untuk penyebab lain dari penyakit hati (B).
- Penyandang DMT2 atau prediabetes dengan indeks fibrosis-4 yang tidak tinggi, harus dilakukan stratifikasi risiko tambahan dengan pengukuran fibrosis hati dengan elastografi, atau biomarker darah yang meningkatkan dugaan fibrosis hati (B).

- Penyandang DMT2 atau prediabetes berisiko tinggi fibrosis hati yang signifikan (yaitu, dengan indeks fibrosis-4 [(usia dalam tahun x kadar AST U/L) dibagi (trombosit $10^9/L$) x \sqrt{ALT} U/L)], pengukuran fibrosis hati harus dirujuk ke ahli gastroenterologi atau ahli hepatologi untuk pemeriksaan lebih lanjut. Perawatan multidisiplin direkomendasikan untuk pengelolaan jangka panjang (B).

5.2.8. *Obstructive Sleep Apnoe (OSA)*

Obesitas terutama obesitas sentral terkait dengan 4-10 kali lipat kemungkinan mengalami OSA, dan risiko penyakit kardiovaskular. Pada DMT2, prevalensi OSA mencapai 23%, sedangkan prevalensi gangguan pernapasan mencapai 58%.²⁹ Pasien yang menunjukkan tanda-tanda OSA seperti mendengkur, kantuk yang berlebihan pada siang hari dan apnea, harus menjalani evaluasi dan penapisan OSA.³⁰

5.2.9. Dislipidemia dalam Pengobatan Statins

Statin belum terbukti memiliki dampak negatif, dan FDA juga melaporkan tingkat pelaporan efek samping yang rendah efek terkait dengan fungsi kognitif, disfungsi kognitif atau demensia.³¹

5.2.10. Pankreatitis

Diabetes dikaitkan dengan gangguan pankreas eksokrin termasuk pankreatitis, yang dapat mengganggu fisiologi dan arsitektur pankreas,³² dengan risiko pankreatitis akut sampai 2 kali lipat.³³

5.2.11. Gangguan Sensorik

Penyandang DMT2 lebih mungkin mengalami gangguan pendengara, baik dalam rentang frekuensi tinggi maupun frekuensi rendah-menengah dibandingkan pada non-DM³⁴ Mekanisme patofisiologis yang berkontribusi adalah gabungan hiperglikemia dan stres oksidatif terhadap mikroangiopati koklea dan neuropati pendengaran.³⁵ Pada penyandang DMT2 juga telah dilaporkan adanya gangguan penciuman.³⁶

5.2.12. Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal pada DM lebih berat dibanding non-DM, dan dikaitkan dengan kadar HbA1c yang lebih tinggi.³⁷ Studi longitudinal menunjukkan, individu dengan penyakit periodontal memiliki tingkat insiden DMT2 yang lebih tinggi.³⁸ Dari uji acak multipel diketahui bahwa pengobatan periodontal yang intensif dikaitkan dengan hasil glikemik yang lebih baik (A1C 8,3% vs. 7,8%) pada subjek kontrol dan kelompok pengobatan intensif, dan pengurangan penanda inflamasi setelah 12 bulan tindak lanjut.³⁹

5.2.13. Diabetes dan COVID-19¹⁵

Diabetes merupakan faktor risiko yang kuat untuk luaran COVID -19. Pada penyandang DM memiliki kemungkinan yang jauh lebih besar untuk dirawat di rumah sakit dan meninggal akibat infeksi COVID-19 dibandingkan mereka yang tidak menyandang DM. Berikut ini beberapa rekomendasi yang dianjurkan bagi penyandang DM terkait COVID-19.

- Profesional kesehatan harus membantu penyandang DMT2 mencapai kontrol glikemik yang ditargetkan, untuk mengurangi risiko komplikasi makrovaskular dan

mikrovaskular serta mengurangi risiko COVID-19 dan komplikasinya (B).

- Saat memasuki fase pemulihan, layanan dan praktisi perawatan kesehatan DMT2 harus mengatasi dampak pandemi pada kelompok yang berisiko tinggi, termasuk etnis minoritas, kurang mampu, dan populasi yang lebih tua (B).
- Pasien yang telah terinfeksi SARS-CoV-2 harus ditindaklanjuti dalam jangka panjang untuk menilai komplikasi dan gejala COVID (E).
- Pasien DMT2 onset baru perlu ditindaklanjuti secara teratur dalam praktik klinis rutin untuk menentukan apakah DMT2 bersifat sementara (B).
- Profesional kesehatan perlu memantau dengan cermat penderita DM terhadap ketoasidosis diabetik selama pandemi COVID-19 (C).
- Penyandang DMT2 dan keluarga mereka harus dipantau untuk kesejahteraan psikologis dan memberikan dukungan atau rujukan yang sesuai kebutuhan, termasuk perawatan kesehatan mental/perilaku, Pendidikan, dukungan manajemen diri, dan sumber daya untuk mengatasi faktor risiko yang terkait (E).
- Tidak ada indikasi yang jelas untuk mengubah persepan terapi penurun glukosa pada penyandang DMT2 yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 (B).

Bab 6

Pemantauan Status Glikemik

Status glikemik penyandang DM dapat dievaluasi melalui pemeriksaan HbA1c, kadar glukosa darah kapiler (PGDM), dan pemantauan glukosa berkelanjutan (CGM).

6.1. Pemeriksaan HbA1c

Hasil pemeriksaan HbA1c dipengaruhi oleh karakteristik dan *turn over* sel darah merah, diantaranya anemia hemolitik dan anemia lainnya, defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, pasien yang mendapatkan transfusi darah, penggunaan obat yang menstimulasi eritropoesis, penyakit ginjal kronik fase terminal, dan kehamilan. Pemeriksaan HbA1c tidak dianjurkan pada pasien dengan varian Hb, penyakit *sickle cell* (HbS) atau varian hemoglobin homozigot (HbEE); pada keadaan ini dilakukan PGDM, CGM, dan atau pemeriksaan protein serum terglikasi (fruktosamin atau albumin glikolat).

Variabilitas glikemik atau hipoglikemia tidak dapat dievaluasi menggunakan pemeriksaan HbA1c, sehingga disarankan untuk melakukan pemeriksaan kombinasi PGDM atau CGM dan HbA1c.

6.2. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM)

Pemantauan GD yang terstruktur dapat digunakan sebagai panduan terapi gizi medis, pencegahan hipoglikemia, atau pengaturan dosis obat (khususnya penentuan dosis insulin prandial atau pemberian dosis koreksi secara bolus). Kebutuhan dan frekuensi pemantauan GD harus dievaluasi setiap kali pasien melakukan kunjungan ke dokter (Tabel 8).

Tabel 5. Rekomendasi Pemantauan Glukosa Darah Mandiri

Terapi insulin	Dianjurkan melakukan pemantauan GD pada waktu-waktu tertentu seperti: saat puasa, sebelum dan setelah makan, menjelang tidur malam, tengah malam, sebelum, selama, dan setelah latihan fisik, saat dicurigai ada keluhan terkait hipoglikemia/hiperglikemia, setelah diberikan terapi untuk penanganan hipoglikemia (pemantauan dilakukan sampai kadar GD mencapai nilai normal), sebelum melakukan aktivitas yang membutuhkan konsentrasi tinggi seperti mengendarai kendaraan (B).
Terapi non-insulin	Meskipun tidak berkaitan dengan penurunan kadar HbA1c, pemantauan GD bermanfaat untuk pengaturan diet, latihan fisik, dan pengobatan (khususnya yang memberikan efek samping hipoglikemia) (E).

6.3. *Continuous Glucose Monitoring*

Continuous glucose monitoring (CGM) biasanya digunakan pada DMT1 atau pasien dengan risiko hipoglikemia. Namun saat ini cukup banyak penyandang DMT2 atau tipe lainnya yang menggunakan CGM, khususnya yang mendapatkan terapi insulin injeksi multipel ataupun CSII.

Status glikemik CGM ditentukan berdasarkan *time in range* (TIR), yaitu prosentase waktu yang digunakan penyandang DM dalam kisaran target kendali glikemik. Data 10-14 hari CGM digunakan untuk menentukan TIR. *Time below range* (TBR) dan *time above range* (TAR) digunakan sebagai parameter untuk pengaturan dosis insulin dan evaluasi rencana terapi selanjutnya. Data CGM metrik dan target pada penyandang diabetes dewasa yang tidak hamil dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 6. Data CGM Metrik untuk Pasien Diabetes Dewasa yang Tidak Hamil

Metrik	Target pada pasien dewasa	Target pada pasien lanjut usia
TAR mg/dL	>250	<5%
TAR mg/dL	181-250	<25%
TIR mg/dL	70-180	>70%
TBR mg/dL	54-69	<4%
TBR mg/dL	<54	<1%
		<10%
		<50%
		>50%
		<1%
		<1%

6.4. Kriteria Pengendalian DM

Kriteria pengendalian diabetes didasarkan pada hasil evaluasi status metabolik yang meliputi IMT, tekanan darah, kendali glikemik, dan profil lipid. Target glikemik bersifat perorangan dengan mempertimbangkan berbagai faktor seperti usia pasien dan harapan hidupnya, lama menyandang DM, riwayat hipoglikemia, adanya penyakit penyerta, adanya komplikasi kardiovaskular, serta komponen penunjang lain seperti keinginan dan kemampuan pasien serta ketersediaan obat. Target glikemik diharapkan dicapai dengan ‘aman’ dengan risiko hipoglikemia seminimal mungkin (Tabel 10).

Tabel 7. Target Pengendalian DM untuk Pasien Dewasa yang Tidak Hamil

Parameter	Target
IMT	18.5-22.9 kg/m ²
Tekanan darah sistolik	<140 mmHg
Tekanan darah diastolik	<90 mmHg

HbA1c	<7% atau individual
Glukosa darah pre-prandial kapiler	80-130 mg/dL
Glukosa darah 1-2 jam post-prandial kapiler	<180 mg/dL
Kolesterol LDL	<100 mg/dL (risiko sedang) <70 mg/dL (risiko tinggi) <55 mg/dL (risiko sangat tinggi)
Kolesterol non-HDL	<130 mg/dL (risiko sedang) <100 mg/dL (risiko tinggi) <80 mg/dL (rtisiko sangat tinggi)
Trigliserida	<150 mg/dL
Apo-B	<90 mg/dL

Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan terkait target glikemik khususnya pada penyandang diabetes usia lanjut:

1. Penyandang DM usia lanjut dengan penyakit komorbid yang stabil dan memiliki status kognitif dan fungsional yang baik diharapkan dapat mencapai target HbA1c <7,0-7,5%.
2. Penyandang DM usia lanjut dengan kondisi kesehatan yang kompleks dan harapan hidup yang bervariasi (gangguan kognitif dan/atau status fungsional terbatas, *frailty*, dengan berbagai penyakit komorbid yang berat) maka penentuan target glikemik lebih longgar dan bersifat individual yakni HbA1c <8,0%.
3. Penyandang DM usia lanjut dengan kondisi kesehatan yang buruk maka target glikemik tidak diutamakan tetapi lebih difokuskan pada kualitas hidup yang lebih baik dan pencegahan hipoglikemia.

Tabel 8. Konversi Rerata Glukosa Darah dan Perkiraan Nilai HbA1c⁴⁰

HbA1c	Rerata GD dalam 3 bulan terakhir (mg/dL)	Rerata GDP dalam 3 bulan terakhir (mg/dL)	Rerata GDPP dalam 3 bulan terakhir (mg/dL)
6	126 (100-152)		
5.5-6.49		122 (177-217)	144 (139-148)
6.5-6.99		142 (135-150)	164 (159-169)
7	154 (123-185)		
7.0-7.49		152 (143-162)	176 (170-183)
7.5-7.99		167 (157-177)	189 (180-197)
8	183 (147-217)		
8.0-8.5		178 (164-192)	206 (195-217)
9	212 (170-249)		
10	240 (193-282)		
11	269 (217-314)		
12	298 (240-347)		

Bab 7

Terapi Non-farmakologi

7.1. Edukasi³

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik (B). Materi edukasi terdiri dari materi edukasi tingkat awal dan materi edukasi tingkat lanjutan.

- 1) Materi edukasi pada tingkat awal dilaksanakan di Pelayanan Kesehatan Primer yang meliputi:
 - a. Materi tentang perjalanan penyakit DM.
 - b. Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM secara berkelanjutan.
 - c. Penyulit DM dan risikonya.
 - d. Intervensi non-farmakologi dan farmakologis serta target pengobatan.
 - e. Interaksi antara asupan makanan, aktivitas fisik, dan obat antihiperqlikemia oral atau injeksi serta obat-obatan lain.
 - f. Cara pemantauan glukosa darah dan pemahaman hasil glukosa darah atau urin mandiri (hanya jika alat pemantauan glukosa darah mandiri tidak tersedia)
 - g. Mengenal gejala dan penanganan awal hipoglikemia
 - h. Pentingnya latihan jasmani yang teratur
 - i. Pentingnya perawatan kaki.
 - j. Cara menggunakan fasilitas perawatan kesehatan (B)
- 2) Materi edukasi pada tingkat lanjut dilaksanakan di Pelayanan Kesehatan Sekunder dan/atau Tersier, yang meliputi:
 - a. Mengenal dan mencegah penyulit akut DM.
 - b. Pengetahuan mengenai penyulit menahun DM.
 - c. Penatalaksanaan DM saat menderita penyakit akut

- d. Rencana untuk kegiatan khusus (contoh: olahraga prestasi)
- e. Kondisi khusus yang dihadapi (contoh: hamil, puasa, kondisi rawat inap)
- f. Hasil penelitian dan pengetahuan masa kini dan teknologi mutakhir tentang DM.
- g. Pemerliharaan/perawatan kaki. (elemen perawatan kaki dapat dilihat pada Tabel X)

Tabel 9. Elemen Edukasi Perawatan Kaki Edukasi perawatan kaki diberikan secara rinci pada semua orang dengan ulkus maupun neuropati perifer dan peripheral arterial disease (PAD)

-
1. Tidak boleh berjalan tanpa alas kaki, termasuk di pasir dan air.
 2. Periksa kaki setiap hari dan dilaporkan pada dokter apabila kulit terkelupas, kemerahan, atau luka.
 2. Periksa alas kaki dari benda asing sebelum memakainya.
 4. Selalu menjaga kaki dalam keadaan bersih, tidak basah, dan mengoleskan krim
 5. pelembab pada kulit kaki yang kering.
 6. Potong kuku secara teratur.
 7. Keringkan kaki dan sela-sela jari kaki secara teratur setelah dari kamar mandi.
 8. Gunakan kaos kaki dari bahan katun yang tidak menyebabkan lipatan pada ujung ‘
 9. ujung jari kaki.
 10. Kalau ada kalus atau mata ikan, tipiskan secara teratur.
 11. Jika sudah ada kelainan bentuk kaki, gunakan alas kaki yang dibuat khusus.
 12. Sepatu tidak boleh terlalu sempit atau longgar, jangan gunakan hak tinggi.
 13. 11. Hindari penggunaan bantal atau botol berisi air panas/batu untuk menghangatkan kaki
-

Perilaku hidup sehat bagi pasien DM adalah memenuhi anjuran:

- Mengikuti pola makan sehat.
- Meningkatkan aktivitas fisik dan latihan fisik yang teratur
- Menggunakan obat DM dan obat lainya pada keadaan khusus secara aman dan teratur.
- Melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM) dan memanfaatkan hasil pemantauan untuk menilai keberhasilan pengobatan.
- Melakukan perawatan kaki secara berkala.
- Memiliki kemampuan untuk mengenal dan menghadapi keadaan sakit akut dengan tepat.
- Mempunyai keterampilan mengatasi masalah yang sederhana, dan mau bergabung dengan kelompok penyandang diabetes serta mengajak keluarga untuk memahami pengelolaan penyandang DM.
- Mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada

Prinsip yang perlu diperhatikan pada proses edukasi DM adalah:

- Memberikan dukungan dan nasehat yang positif serta hindari terjadinya kecemasan.
- Memberikan informasi secara bertahap, dimulai dengan hal-hal yang sederhana dan dengan cara yang mudah dimengerti.
- Melakukan pendekatan untuk mengatasi masalah dengan melakukan simulasi.
- Mendiskusikan program pengobatan secara terbuka, perhatikan keinginan pasien. Berikan penjelasan secara sederhana dan lengkap tentang program pengobatan yang diperlukan oleh pasien dan diskusikan hasil pemeriksaan laboratorium.

- Melakukan kompromi dan negosiasi agar tujuan pengobatan dapat diterima.
- Memberikan motivasi dengan memberikan penghargaan.
- Melibatkan keluarga/pendamping dalam proses edukasi.
- Perhatikan kondisi jasmani dan psikologis serta tingkat pendidikan pasien dan keluarganya.
- Gunakan alat bantu audio visual.

7.2. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik adalah setiap pergerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka sehingga meningkatkan pengeluaran energi. Aktivitas fisik sifatnya beragam, mulai dari aktivitas sehari-hari, bekerja, hingga latihan fisik dan olahraga. Latihan fisik (*exercise*) merupakan aktivitas fisik terencana, terstruktur, dan berulang yang ditujukan untuk meningkatkan kemampuan fisik.⁴¹ Aktivitas fisik dan latihan fisik bermanfaat pada penyandang DM karena dapat menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular; memperbaiki kontrol glikemik, lipid, dan tekanan darah; meningkatkan kualitas hidup dan kesehatan mental; serta meningkatkan fungsi vaskular dan sel beta.^{42,43,44,45,46,47,48}

Latihan fisik dapat dikategorikan menjadi latihan aerobik, resistensi (*strength*), fleksibilitas, dan keseimbangan (Tabel 12). Kombinasi latihan aerobik dan resistensi pada penyandang DM dilaporkan lebih bermanfaat untuk kontrol glikemik dibandingkan dengan latihan aerobik saja atau latihan resistensi saja.⁴⁹

Tabel 10. Jenis Latihan Fisik dan Manfaatnya pada Penyandang DM^{41,42,50,51,52,53,54}

Jenis latihan fisik	Deskripsi	Manfaat
Latihan aerobik	<ul style="list-style-type: none"> • Pergerakan kelompok otot besar secara berkepanjangan dan berirama (misalnya jogging, bersepeda, atau berenang). • Latihan aerobik dapat dilakukan secara kontinu atau sebagai <i>high-intensity interval training</i> (HIIT). • HIIT merupakan jenis latihan aerobik dengan periode singkat latihan intensitas <i>vigorous</i> (75-95% puncak rerata frekuensi denyut jantung atau 65-90% puncak VO₂) selama 10 detik sampai 4 menit diselingi dengan periode istirahat atau pemulihan aktif intensitas ringan selama 12 detik sampai 5 menit. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan durasi hiperglikemia harian • Menurunkan HbA_{1c} 0,5-0,7% • Meningkatkan reaktivitas pembuluh darah, fungsi paru, pompa jantung, dan fungsi imun • HIIT: kendali glikemik, komposisi tubuh, dan fitness lebih baik dibandingkan aerobik kontinu
Latihan resistensi	<p>Latihan fisik repetitif singkat menggunakan alat beban, beban bebas, pita beban, atau berat tubuh sendiri untuk meningkatkan massa otot dan/atau ketahanan fisik</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan kekuatan, densitas tulang, massa otot • Perbaikan sensitivitas insulin, profil

		lipid, dan tekanan darah
Latihan fleksibilitas	Latihan fisik yang meningkatkan kemampuan sendi-sendi untuk bergerak melalui lingkup gerak sendi penuh.	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi latihan fleksibilitas dan keseimbangan memperbaiki HbA1c
Latihan keseimbangan	Latihan yang ditujukan untuk memperbaiki pola berjalan/langkah (<i>gait</i>) dan mencegah jatuh.	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi latihan fleksibilitas dan keseimbangan pada lansia dapat meningkatkan lingkup gerak sendi dan menurunkan risiko jatuh

Intensitas aktivitas fisik dapat ditentukan berdasarkan beberapa parameter, MET, konsumsi oksigen maksimal (VO_2), rerata denyut jantung maksimal, dan *rate of perceived exertion* (RPE) (Tabel 13, Tabel 14).

Tabel 11. Istilah yang Digunakan dalam Penentuan Intensitas Aktivitas Fisik⁵⁵

Istilah	Definisi	Pengukuran
<i>Metabolic equivalent</i> (MET)	1 MET setara dengan energi yang digunakan saat istirahat	MET = $\frac{mL\ O_2/kg/menit}{3,5}$
VO_2 maksimal	Batas oksigen yang dikonsumsi bersamaan dengan peningkatan aktivitas fisik	Menggunakan alat khusus
Rerata denyut	Perhitungan rerata denyut jantung maksimal berdasarkan usia	Denyut jantung maksimal = $(220 - \text{usia [tahun]})$

jantung maksimal		
<i>Rate of perceived exertion</i> (RPE)	Sensasi personal aktivitas fisik (meliputi sensasi peningkatan denyut jantung, frekuensi napas, keringat, dan fatigue otot)	Skala <i>Borg perceived exertion</i> : <ul style="list-style-type: none"> • 6: tidak ada pengerahan tenaga • 7-11: pengerahan tenaga sangat ringan sampai ringan • 13-16: pengerahan tenaga agak sulit sampai sulit • 17-19: pengerahan tenaga sangat sulit • 20: pengerahan tenaga maksimal

Tabel 12. Intensitas Aktivitas Fisik⁵⁷

Intensitas	METs	Persentase dari VO ₂ maksimal	Persentase dari denyut jantung maksimal	Contoh aktivitas fisik
Ringan	1,6 - < 3	20-40%	40-55%	<ul style="list-style-type: none"> • Mencuci piring • Menyetrika • Memasak • Makan • Pekerjaan kantor • Berdiri

Sedang	3-6	40-60%	55-70%	<ul style="list-style-type: none"> • Berjalan ≥ 10 menit • Berenang ringan • membawa beban ringan • bersepeda dengan kecepatan pelan
Vigorous	6-9	60-85%	70-90%	<ul style="list-style-type: none"> • Joging • Bersepeda • Aerobik • Tenis kompetitif
Tinggi	≥ 9	$\geq 85\%$	$\geq 90\%$	Serupa dengan <i>vigorous</i> namun dengan intensitas lebih tinggi

Tabel 13. Rekomendasi Latihan Fisik untuk Penyandang DM⁴¹

Tipe latihan fisik	Contoh tipe latihan	Frekuensi	Durasi	Intensitas	Progresi
Aerobik	<ul style="list-style-type: none"> • Berjalan • Bersepeda • Berenang • Latihan interval 	3-7 hari/minggu, maksimal 2 hari berturut-turut tanpa olahraga	Salah satu: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 150 menit/minggu • intensitas sedang sampai <i>vigorous</i> 	Intensitas sedang hingga <i>vigorous</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan intensitas, frekuensi, dan/atau durasi secara bertahap • Latihan intensitas <i>vigorous</i> diutamakan bila fitness merupakan pilihan utama

			<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 75 menit/ • minggu intensitas <i>vigorous</i> 		dan tidak ada kontraindikasi
Resistensi	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Resistance band</i> • Latihan beban • Latihan menggunakan berat badan 	≥ 2 atau 3 hari/minggu tidak berturut-turut	Lakukan latihan fisik 8-10 dengan: <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 set/tipe latihan • 10-15 repetisi /set 	Opsi: <ul style="list-style-type: none"> • Intensitas sedang (15 repetisi) • Intensitas <i>vigorous</i> (6-8 repetisi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mulai dengan intensitas sedang dengan 10-15 repetisi per set • Naikkan berat atau resistensi dengan repetisi lebih rendah setelah target jumlah repetisi tercapai secara konsisten • Meningkatkan jumlah set, kemudian meningkatkan frekuensi latihan setelah peningkatan resistensi
Fleksibilitas	<ul style="list-style-type: none"> • Peregangan statis atau dinamis • Yoga 	≥ 2 -3 hari/minggu	10-30 detik per peregangan (untuk peregangan statis atau dinamis) untuk 2-4 repetisi setiap peregangan	Peregangan hingga terasa sedikit tidak nyaman atau timbul rasa kencang	Tingkatkan durasi dan/atau frekuensi secara berkala

Keseimbangan (untuk usia \geq 50 tahun)	<ul style="list-style-type: none"> • Berdiri dengan satu kaki • Tai chi • Latihan resistensi badan bawah dan tengah 	\geq 2-3 hari/minggu	Tidak ada durasi	Intensitas ringan sampai sedang	Peningkatan durasi dan/atau frekuensi berkala
---	--	------------------------	------------------	---------------------------------	---

7.2.1. Pencegahan Kejadian Tidak Diinginkan saat Aktivitas Fisik

7.2.1.1. Evaluasi Prelatihan Fisik

Pasien DM yang melakukan latihan fisik intensitas rendah sampai sedang, setara dengan jalan cepat, tidak memerlukan evaluasi persiapan latihan fisik, kecuali jika ada komplikasi mikrovaskular atau penyakit kardiovaskular.^{41,42} Sebaliknya, evaluasi sebelum latihan fisik diindikasikan untuk pasien yang akan meningkatkan latihan fisik ke intensitas sedang sampai *vigorous*.⁴⁰⁻⁴² Evaluasi sebelum latihan fisik meliputi anamnesis dan pemeriksaan fisik lengkap mengenai faktor risiko kardiovaskular (terutama gejala-tanda tipikal atau atipikal dari penyakit jantung koroner) dan kondisi yang dapat membatasi latihan fisik dan menyebabkan cedera (diantaranya hipertensi tidak terkontrol, retinopati proliferasif yang tidak ditangani, neuropati otonom atau perifer, gangguan keseimbangan, dan riwayat ulkus kaki atau kaki Charcot).

Pada pasien dengan gejala penyakit kardiovaskular, penyakit arteri perifer, riwayat angina, riwayat infark miokard, riwayat TIA, dan riwayat stroke, perlu menjalani *exercise stress test* sebelum menjalani latihan fisik yang lebih berat daripada jalan cepat.⁵⁶

7.2.1.2. Risiko Hipoglikemia terkait Latihan Fisik

Bagi penyandang DM yang menggunakan obat oral penurun glukosa non-pemicu sekresi insulin dan injeksi non-insulin, tidak perlu penyesuaian dosis obat atau asupan karbohidrat sebelum menjalani aktivitas fisik.^{40,42} Penyandang DM yang menggunakan insulin atau pemicu sekresi insulin perlu menyesuaikan obat dan asupan kalori saat menjalani latihan fisik agar tidak terjadi hipoglikemia.^{40,41} Pasien yang menggunakan insulin perlu mengurangi dosis insulin prandial dan/atau basal sesuai respons individual GD terhadap latihan fisik (Tabel 16). Pasien yang menggunakan pemicu sekresi insulin perlu mengurangi dosis obat pada hari latihan fisik bila sebelumnya pernah terjadi hipoglikemia akibat latihan fisik.

Bila GD sebelum latihan fisik <90 mg/dL, asupan karbohidrat mungkin diperlukan, bergantung pada intensitas dan durasi latihan fisik serta kemampuan pasien untuk menyesuaikan dosis obat.^{40,41} Anjurkan pasien untuk membawa sumber karbohidrat sederhana saat latihan fisik untuk mengatasi hipoglikemia.⁴² Strategi lainnya adalah melakukan latihan fisik resistensi sebelum latihan fisik aerobik dalam satu sesi yang sama, lari cepat (*sprint*) secara singkat sebelum sesi latihan fisik intensitas menengah, dan melakukan latihan intensitas *vigorous* secara intermiten selama latihan fisik intensitas menengah.^{40,41} Latihan-latihan fisik selingan tersebut dapat meningkatkan glukosa darah. Selain itu, untuk menghindari risiko hipoglikemia nokturnal akibat aktivitas fisik, dapat dipertimbangkan menurunkan dosis insulin basal, mengonsumsi makanan ringan/kudapan menjelang tidur, atau menggunakan pemantauan glukosa kontinu.^{40,41}

Tabel 14. Penyesuaian Dosis Insulin Bolus Prandial sebelum Latihan Fisik Aerobik yang Dimulai dalam 90 Menit setelah Pemberian Insulin⁴¹

Intensitas latihan aerobik	Penyesuaian dosis	
	Durasi latihan fisik 30 menit	Durasi latihan fisik 60 menit
Ringan (sekitar 25% VO _{2maks})	-25%	-50%
Sedang (sekitar 50% VO _{2maks})	-50%	-75%
Vigorous (70-75% VO _{2maks})	-75%	Tidak dinilai (karena intensitas latihan terlalu tinggi untuk dilakukan selama 60 menit)
Tinggi (sekitar >80% VO _{2maks})	Tidak ada penurunan yang direkomendasikan	

VO_{2maks}=konsumsi oksigen maksimal

7.2.1.3. Risiko Hiperglikemia terkait Latihan Fisik

Hiperglikemia akibat latihan fisik lebih sering ditemukan pada DMT1, meskipun juga dapat terjadi pada DMT2. Risiko hiperglikemia meningkat bila pasien menggunakan insulin terlalu sedikit sebelum latihan fisik atau sengaja tidak menyuntikkan insulin sebelum latihan fisik.⁴¹ Kedua, latihan fisik intensitas *vigorous*, seperti *sprinting* dan *powerlifting* (angkat beban), dapat meningkatkan kadar GD sehingga diperlukan pendinginan dengan intensitas lebih rendah dan/atau insulin ekstra setelahnya.¹ Ketiga, HIIT dapat menyebabkan hiperglikemia transien pada penyandang DM sehingga perlu dilakukan pemantauan GD saat memulai HIIT.⁴⁰

Sebelum memulai latihan fisik, lakukan pemantauan kadar GD terlebih dahulu.⁴² Jika GD >300 mg/dL tanpa/dengan kadar keton darah atau urin minimal, latihan fisik sebaiknya

hanya dimulai jika pasien merasa sehat dan terhidrasi baik. Jika GD >250 mg/dL dan terdapat keton darah atau urin dengan kadar sedang atau tinggi, pasien sebaiknya tidak menjalani latihan fisik hingga hiperglikemia membaik.

Khusus untuk pasien yang menggunakan penghambat SGLT2, ketoasidosis diabetik dapat terjadi dengan kondisi euglikemia atau hiperglikemia sedang. Oleh karena itu, bila terdapat hiperglikemia, pasien dengan penghambat SGLT 2 sebaiknya hanya memulai latihan fisik jika merasa sehat dan menjaga status hidrasinya.⁴²

7.2.1.4. Risiko Kejadian Tidak Diinginkan Sehubungan dengan Komplikasi Mikrovaskular dan Makrovaskular

Aktivitas fisik tetap dapat dilakukan pada penyandang DM dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, namun perlu kewaspadaan khusus (Tabel 17).

Tabel 15. Pertimbangan Latihan Fisik pada Pasien DM dengan Komplikasi Mikrovaskular dan Makrovaskular⁴⁰⁻⁴²

Komplikasi	Anjuran
Penyakit jantung koroner	Pasien dapat melakukan semua jenis latihan fisik, namun sebaiknya dilakukan di program rehabilitasi jantung dengan supervisi (setidaknya saat awal latihan fisik)
Angina karena latihan fisik	Pasien sebaiknya menjaga frekuensi denyut jantung ≥ 10 kali/menit dibawah frekuensi denyut jantung yang berkaitan dengan awitan angina
Infark miokardium dan stroke	Setelah infark miokardium atau stroke, latihan fisik aerobik dan/atau resistensi dapat dimulai kembali di program rehabilitasi jantung yang disupervisi, dimulai dari intensitas rendah, berlanjut ke intensitas menengah sesuai toleransi

Hipertensi	Anjurkan pasien untuk tetap menjaga status hidrasi selama latihan fisik dan menghindari manuver Valsava selama latihan fisik resistensi
Penyakit jantung kongestif	Anjurkan pasien untuk menghindari aktivitas yang menyebabkan peningkatan denyut jantung berlebihan dan berfokus pada aktivitas intensitas ringan-menengah
Penyakit arteri perifer	Aktivitas aerobik yang dipilih terutama intensitas ringan sampai menengah, seperti berjalan, ergometer lengan, dan ergometer tungkai
Neuropati perifer	<ul style="list-style-type: none"> • Hindari latihan fisik yang menyebabkan trauma kaki (seperti jogging, mendaki, atau berjalan pada permukaan tidak rata berkepanjangan) • Hindari aktivitas yang memerlukan keseimbangan berlebihan • Perawatan kaki komprehensif, meliputi inspeksi harian kaki untuk tanda kemerahan atau trauma, penggunaan alas kaki yang sesuai, dan penggunaan kaus kaki untuk menjaga kaki tetap kering • Pertimbangkan latihan fisik <i>non-weight bearing</i> (seperti berenang atau bersepeda) untuk pasien dengan luka di kaki, tetapi latihan fisik akuatik tidak direkomendasikan jika ada ulkus di permukaan plantar
Neuropati otonom	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluasi jantung sebelum memulai aktivitas fisik yang lebih intens dari biasanya • Edukasi kemungkinan hipoglikemia, gangguan termoregulasi, hipotensi postural, peningkatan denyut jantung istirahat, gangguan denyut jantung rata-rata maksimal, dan penurunan respons jantung terhadap latihan fisik • Hindari aktivitas fisik yang melibatkan perubahan postural cepat atau direksional jika ada hipotensi postural

	<ul style="list-style-type: none"> • Cegah terjadinya hipertermia, dehidrasi, dan hipotermia
Retinopati diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Pada retinopati diabetes, pasien perlu berdiskusi dengan dokter spesialis mata terkait dengan pembatasan latihan fisik yang perlu dijalani • Retinopati proliferasif harus ditangani dan distabilkan terlebih dahulu sebelum menjalani latihan fisik berat • Pada retinopati ringan tidak ada restriksi aktivitas fisik, tetapi pasien perlu menjalani pemeriksaan mata per tahun untuk pemantauan progresi penyakit • Pada retinopati moderat non-proliferasif, pasien perlu menghindari aktivitas yang dapat meningkatkan tekanan darah mendadak • Pada retinopati berat non-proliferasif atau proliferasif tidak stabil, hindari aktivitas yang meningkatkan risiko perdarahan vitreus atau ablasi retina, misalnya latihan fisik intensitas vigorous, menahan napas, aktivitas melompat, aktivitas tiba-tiba, atau aktivitas dengan posisi kepala di bawah
Penyakit ginjal diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Latihan fisik dapat dilakukan dengan aman, termasuk pada sesi dialisis • Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium akhir, elektrolit perlu dipantau jika latihan fisik dilakukan selama sesi dialisis

7.3. Terapi Nutrisi pada DMT2

Terapi nutrisi atau terapi nutrisi medis untuk DM didefinisikan sebagai terapi menggunakan modifikasi asupan makanan atau nutrisi yang diberikan oleh ahli gizi, terutama yang telah berpengalaman dalam pelayanan DM.^{57,58} Terapi nutrisi berhubungan dengan penurunan HbA1c sebesar 1-1,9% pada DMT1 dan 0,3-2% pada DMT2.⁴⁰

Tujuan terapi nutrisi pada pasien DM adalah⁴⁰

- mempromosikan pola makan sehat dan menekankan konsumsi beragam makanan yang kaya akan nutrisi dalam porsi yang sesuai untuk meningkatkan kesehatan pasien
- mencapai dan menjaga berat badan ideal, serta mencapai target glikemik, tekanan darah, dan lipid individual
- mencegah dan/atau memperlambat komplikasi DM
- menangani kebutuhan nutrisi individual berdasarkan pilihan personal dan kultural, akses terhadap makanan sehat, literasi dan numerasi kesehatan, kesediaan dan kemampuan untuk melakukan perubahan perilaku, dan hambatan perubahan
- menjaga kenikmatan makan dengan menyediakan pesan-pesan positif mengenai pilihan makan, serta hanya membatasi pilihan makan bila diperlukan
- menyediakan instrumen praktis untuk mengembangkan pola makan sehat daripada berfokus untuk mengevaluasi makronutrien, mikronutrien, atau makanan tertentu.

Tabel 16. Faktor-faktor yang Perlu Dievaluasi oleh Ahli Gizi saat Membuat Perencanaan Nutrisi untuk Penyandang DMT2⁵⁹

Faktor yang perlu dievaluasi	Detail yang dievaluasi
Riwayat pasien	<ul style="list-style-type: none"> • Informasi kesehatan umum dan demografis • Riwayat sosial dan preferensi kultural • Pengetahuan, kepercayaan, sikap, motivasi, kesiapan untuk berubah, efikasi diri, kesediaan dan kemampuan untuk mengubah perilaku • Tingkat pendidikan, pekerjaan, serta literasi dan numerasi kesehatan • Aktivitas fisik

	<ul style="list-style-type: none"> • Riwayat kesehatan dan medis pasien serta anggota keluarga pasien terkait nutrisi • Riwayat pengobatan medis dan operasi • Riwayat pelayanan nutrisi dan rekomendasi terapi nutrisi medis sebelumnya
Riwayat nutrisi dan makanan	<ul style="list-style-type: none"> • Asupan makanan, minuman, dan nutrisi, diantaranya asupan energi, besar porsi, dan pola makan-kudapan; konsumsi relatif karbohidrat, serat, lemak total, protein, dan mikronutrien; konsumsi alkohol • Riwayat nutrisi, kebiasaan makan dahulu dan sekarang (termasuk makan di luar), lingkungan makan, dan akses terhadap makanan sehat • Bukti atau riwayat gangguan makan • Kepatuhan terhadap akomodasi makan yang sesuai pada pasien dengan komorbiditas
Situasi psikologis dan sosial pasien	<ul style="list-style-type: none"> • Sikap terhadap penyakit • Ekspektasi terhadap manajemen dan hasilnya • Afek dan <i>mood</i> • Kualitas hidup umum dan kualitas hidup terkait DM • Sumber daya (finansial, sosial, dan emosional) • Riwayat psikiatri • Kondisi komorbid yang dapat mempersulit manajemen
Data biokimia dan tes medis	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrol glikemik (kadar glukosa dan HbA1c) • Profil lipid • Profil tekanan darah • Stadium penyakit ginjal kronik
Obat-obatan	<ul style="list-style-type: none"> • Obat penurun glukosa • Obat penurun lipid

	<ul style="list-style-type: none"> • Obat antihipertensi • Obat yang dijual bebas • Suplemen herbal • Obat komplementer dan alternatif • Obat yang dapat menyebabkan peningkatan berat badan (misalnya, antidepresan trisiklik, kontrasepsi oral, antipsikotik, antikejang, glukokortikoid, sulfonilurea, glitazon, insulin, penghambat reseptor beta, antiretroviral)
Pemeriksaan fisik berfokus pada nutrisi	<ul style="list-style-type: none"> • Tinggi badan, BB, IMT, dan lingk pinggang

7.3.1. Frekuensi dan Durasi Terapi Nutrisi

Terapi nutrisi medis perlu kolaborasi interdisiplin antara ahli gizi, pasien, dan petugas medis. Sebanyak 3-6 sesi terapi nutrisi medis (masing-masing sekitar 45-90 menit) sebaiknya dilakukan dalam 6 bulan pertama.^{57,58} Setelah itu, kebutuhan sesi tambahan dievaluasi kembali. Untuk *follow up*, ahli gizi perlu mengimplementasikan minimal 1 sesi terapi nutrisi medis *follow up*.⁵⁸ Sesi *follow up* ini ditujukan untuk memperkuat perubahan pola hidup serta mengevaluasi hasil sehingga dapat menilai perlunya perubahan terapi nutrisi medis atau obat-obatan.

7.3.2. Manajemen Berat Badan

Manajemen BB ditujukan untuk penyandang prediabetes, DMT1, dan DMT2 yang memiliki kelebihan BB dan obesitas. Pada prediabetes dengan kelebihan BB atau obesitas, target penurunan BB minimal adalah 5-7%.⁶⁰ Pada DMT2 dengan kelebihan BB atau obesitas, target penurunan BB minimal adalah 7-10%.⁵⁹ Manfaat dari segi kontrol

glikemik, lipid, dan tekanan darah baru mulai didapatkan pada pasien DMT2 dengan kelebihan BB atau obesitas bila ada penurunan BB sebesar 5%. Manfaat ini bersifat progresif seiring dengan penurunan BB yang lebih intensif, yaitu hingga 15% dari BB.⁵⁸⁻⁵⁹

Intervensi penurunan BB dapat dilakukan dengan program terstruktur untuk konseling perilaku, secara tatap muka ataupun jarak jauh.⁵⁹ Contoh intervensi yang dianjurkan adalah konseling frekuensi tinggi (≥ 16 kali sesi dalam 6 bulan) yang berfokus pada strategi nutrisi, aktivitas fisik, dan perilaku untuk mencapai defisit kalori 500-750 kkal/hari dari estimasi kebutuhan kalori harian.^{17,61} Pemberian diet kalori sangat rendah (800-1.000 kkal/hari) hanya boleh diberikan untuk pasien-pasien tertentu oleh tenaga kesehatan terlatih dalam program terstruktur melalui pengawasan ketat jangka panjang.⁵⁹

Bagi pasien yang telah mencapai BB target, direkomendasikan untuk menjalani program rumatan jangka panjang (≥ 1 tahun). Program tersebut dianjurkan meliputi kontak per bulan, pemantauan BB secara mandiri setidaknya per minggu, dan aktivitas fisik rutin (200-300 menit/minggu).⁵⁹

Obat-obatan tertentu untuk komorbid pasien dapat menyebabkan peningkatan BB sehingga sebaiknya dipilih obat lain atau diminimalkan penggunaannya.⁵⁹ Contoh antipsikotik generasi ke-2, antidepresan trisiklik dan penghambat monoamine oksidase, glukokortikoid, obat antikejangan, antihistamin, dan antikolinergik. Pemilihan obat penurunan glukosa juga sebaiknya dipilih yang bermanfaat untuk menurunkan BB, dapat dikategorikan berdasarkan efikasinya terhadap penurunan BB, yaitu efikasi sangat tinggi (tirzepatid dan semaglutid), efikasi tinggi (liraglutid dan dulaglutid), efikasi menengah (eksenatid dan penghambat SGLT2), atau efikasi netral (penghambat DPP-4 dan metformin).⁵⁹

7.3.3. Kebutuhan Kalori

Ada beberapa cara untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan penyandang DM, antara lain dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kal/kg BB ideal.³ Jumlah kebutuhan tersebut ditambah atau dikurangi bergantung pada beberapa faktor yaitu jenis kelamin, umur, aktivitas, BB, dan lain-lain. Beberapa cara perhitungan berat badan ideal adalah sebagai berikut:

Perhitungan BB ideal (BBI) menggunakan rumus Broca yang dimodifikasi:

$$\text{BBI} = 90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$$

Untuk pria dengan tinggi badan <160 cm dan wanita <150 cm, rumus dimodifikasi menjadi:

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

- BB normal: BB ideal \pm 10 %
- Kurus: kurang dari BB ideal - 10%
- Gemuk: lebih dari BB ideal + 10%

Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan rumus :

$$\text{IMT} = \text{BB (kg)}/\text{TB (m}^2\text{)}$$

Klasifikasi IMT sesuai kategori WHO untuk Asia-Pasifik:

- BB kurang < 18,5 kg/m²
- BB normal 18,5-22,9 kg/m²
- BB lebih \geq 23,0 kg/m²
- Dengan risiko 23,0-24,9 kg/m²
- Obese I 25,0-29,9 kg/m²
- Obese II \geq 30 kg/m²

Tabel 17. Faktor-faktor yang Menentukan Kebutuhan Kalori³

Faktor	Deskripsi
Jenis kelamin	Kebutuhan kalori basal per hari untuk perempuan sebesar 25 kal/kgBB sedangkan untuk pria sebesar 30 kal/kgBB
Usia	<ul style="list-style-type: none"> • > 40 tahun: kebutuhan kalori dikurangi 5% untuk setiap dekade antara 40 dan 59 tahun • Antara 60-69 tahun: dikurangi 10%. • > 70 tahun: dikurangi 20%.
Aktivitas fisik atau pekerjaan	<ul style="list-style-type: none"> • Penambahan sejumlah 10% dari kebutuhan basal diberikan pada keadaan istirahat. • Penambahan sejumlah 20% pada aktivitas ringan: pegawai kantor, guru, ibu rumah tangga • Penambahan sejumlah 30% pada aktivitas sedang: pegawai industri ringan, mahasiswa, militer yang sedang tidak perang • Penambahan sejumlah 40% pada aktivitas berat: petani, buruh, atlet, militer dalam keadaan latihan • Penambahan sejumlah 50% pada aktivitas sangat berat: tukang becak, tukang gali
Stres Metabolik	Penambahan 10-30% tergantung dari beratnya stres metabolik (sepsis, operasi, trauma)
Berat Badan	<ul style="list-style-type: none"> • Penyandang DM yang gemuk, kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20-30% tergantung kepada tingkat kegemukan • Penyandang DM kurus, kebutuhan kalori ditambah sekitar 20-30% sesuai dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB • Jumlah kalori yang diberikan paling sedikit 1000-1200 kal perhari untuk wanita dan 1200-1600 kal per hari untuk pria

Secara umum, makanan siap saji dengan jumlah kalori yang dihitung dan komposisi tersebut diatas, dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), siang (30%), dan sore (25%), serta 2-3 porsi makanan ringan (10-15%) diantaranya.³ Tetapi pada kelompok tertentu, perubahan jadwal, jumlah, dan jenis makanan dilakukan sesuai dengan kebiasaan. Untuk penyandang DM yang mengidap penyakit lain, pola pengaturan makan disesuaikan dengan penyakit penyerta.

7.3.4. Pola Makan

Bukti terkini memperlihatkan bahwa tidak ada jumlah persentase kalori ideal dari karbohidrat, protein, dan lemak untuk penyandang DM.⁵⁹ Oleh karena itu, distribusi makronutrien (karbohidrat, protein, dan lemak) harus disesuaikan dengan pola makan, pilihan, dan target metabolik masing-masing.

Pola makan merupakan total semua makanan dan minuman yang dikonsumsi pasien dalam suatu periode waktu. Pola makan yang dapat digunakan untuk manajemen DM tipe 2 antara lain diet DASH, diet Mediterania, diet tinggi serat, diet rendah lemak, diet vegetarian dan vegan, serta diet rendah karbohidrat. Pola-pola makan tersebut telah dikenal bermanfaat pada penyandang DM melalui sejumlah penelitian observasional, uji klinis, dan meta-analisis.⁵⁹ Namun, belum ada data yang menyatakan pola makan yang lebih unggul dibandingkan pola makan lainnya.

Intermittent fasting (IF) merupakan opsi diet yang aman dan dapat digunakan untuk memperbaiki kendali glikemik, juga mengurangi dosis insulin harian total dan menurunkan BB pada penyandang DM tipe 2 yang mendapatkan terapi insulin.^{62,63}

Tabel 18. Contoh Pola Makan yang Dianjurkan pada Penyandang DMT2^{56,59,64}

Jenis pola makan	Keterangan	Manfaat
Diet DASH	<ul style="list-style-type: none"> • Fokus pada konsumsi buah-buahan, sayur-sayuran, produk susu rendah lemak, biji-bijian utuh, unggas, ikan, dan kacang-kacangan • Mengurangi lemak jenuh, daging merah, manisan, natrium, dan minuman manis 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan risiko DM • Penurunan BB • Penurunan tekanan darah
Diet Mediterania	<ul style="list-style-type: none"> • Fokus pada konsumsi makanan berbasis tanaman (seperti buah-buahan, sayur-sayuran, biji-bijian, kacang-kacangan), ikan dan makanan laut lain, dan minyak zaitun • Produk susu (terutama keju dan yogurt) dalam jumlah sedikit hingga sedang • Telur dalam jumlah <4 butir per minggu 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan risiko DM • Penurunan HbA1c • Penurunan trigliserida • Penurunan risiko kejadian kardiovaskular mayor

	<ul style="list-style-type: none"> • Daging merah dengan jumlah dan frekuensi sedikit • Wine (bila ada) dengan jumlah sedikit hingga sedang 	
Diet rendah lemak	<ul style="list-style-type: none"> • Fokus pada konsumsi sayur-sayuran, buah-buahan, pati (roti, cracker, pasta, gandum, dan sayuran berpati), protein tanpa lemak, dan produk susu rendah lemak • Diet rendah lemak: konsumsi total lemak $\leq 30\%$ asupan energi total dan konsumsi lemak jenuh $\leq 10\%$ asupan energi total • Diet sangat rendah lemak: 70-77% karbohidrat (termasuk serat 30-60 gram), 10% lemak, dan 13-20% protein 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan risiko DM • Penurunan BB
Diet vegetarian dan vegan	<ul style="list-style-type: none"> • Diet vegetarian: menghindari semua daging hewan, 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan risiko DM • Penurunan HbA1c

	<p>kecuali telur dan produk susu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diet vegan: menghindari semua daging hewan dan produk makanan yang berasal dari hewan (termasuk telur dan produk susu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan BB • Penurunan kolesterol LDL dan non-HDL
Diet rendah karbohidrat	<ul style="list-style-type: none"> • Diet rendah karbohidrat: karbohidrat 60-130 gram (26-45% kalori total), namun tidak menimbulkan ketosis • Diet ketogenik sangat rendah karbohidrat: karbohidrat 20-50 gram/hari (<26% kalori total), menimbulkan ketosis • Diet KH rendah dan sangat rendah sebagai opsi untuk penurunan BB yang dilakukan dalam jangka pendek (2-6 bulan)⁶⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan HbA1c • Penurunan berat badan • Penurunan tekanan darah • Peningkatan kolesterol HDL • Penurunan trigliserida

7.3.4.1. Anjuran Makronutrien

Karbohidrat

Jumlah ideal asupan karbohidrat masih belum diketahui. Namun, pemantauan karbohidrat yang dikonsumsi berdasarkan perhitungan karbohidrat atau metode lainnya masih diperlukan karena asupan karbohidrat menentukan glukosa darah postprandial serta kebutuhan penyesuaian insulin.⁵⁹

Kualitas lebih diutamakan dari kuantitas. Karbohidrat yang dianjurkan adalah kaya akan nutrisi dan serat (≥ 14 gram serat per 1.000 kkal), yaitu karbohidrat dari buah, sayur, biji-bijian, kacang-kacangan (*legume*), dan susu rendah lemak.⁵⁹ Minuman dengan pemanis, termasuk jus buah, sebaiknya diganti dengan air atau minuman rendah/tanpa kalori.⁵⁹ Sumber karbohidrat yang tinggi protein sebaiknya dihindari pada pasien DM karena protein dapat meningkatkan respons insulin sehingga meningkatkan risiko hipoglikemia.⁵⁹

Bagi penyandang DM yang menggunakan insulin dosis tetap, berikan edukasi agar konsumsi asupan karbohidrat dengan jumlah dan waktu konsisten agar sesuai dengan dosis dan waktu kerja insulin.⁵⁹ Pada penyandang DM yang rutin mengonsumsi minuman dengan pemanis, penggantian ke pemanis rendah kalori atau tanpa kalori dapat dianjurkan. Pemanis tanpa nutrisi, seperti sukralosa, stevia, dan aspartame dalam kadar harian yang dianjurkan tidak memiliki efek terhadap kontrol glikemik.^{58,59,66}

Protein

Belum ada cukup bukti untuk menentukan jumlah ideal asupan protein untuk mengoptimalkan kontrol glikemik atau risiko penyakit kardiovaskular untuk penyandang DM tanpa komplikasi penyakit ginjal diabetik.⁵⁹ Bagi pasien penyakit ginjal diabetik, asupan protein harian yang dianjurkan adalah 0,8 gram/kgBB/hari, sementara yang telah menjalani dialisis rutin bisa 1,2 gram/kgBB/hari.⁵⁹ Tidak ada perbedaan efek

terhadap laju filtrasi glomerulus antara asupan protein hewani dan nabati.⁵⁸ Asupan protein harian <0,8 gram/kgBB/hari tidak dianjurkan bagi pasien penyakit ginjal diabetik karena tidak berkaitan dengan kontrol glikemik, penurunan laju filtrasi glomerulus, atau penurunan risiko penyakit kardiovaskular¹, sebaliknya, meningkatkan risiko malnutrisi.⁵⁸

Lemak

Tidak ada rekomendasi total asupan lemak harian yang dianjurkan untuk penyandang DM.⁵⁹ Namun, kualitas lemak yang dikonsumsi memengaruhi target metabolik dan risiko kardiovaskular. Penyandang DM dianjurkan mengonsumsi lemak jenuh, kolesterol, lemak trans yang serupa dengan populasi umum, yaitu pengurangan konsumsi lemak jenuh <10% dari kalori total dan pembatasan lemak trans.⁵⁶ Lemak yang direkomendasikan adalah lemak tak jenuh tunggal, asam lemak tak jenuh ganda, dan asam lemak rantai panjang, seperti lemak ikan, kacang-kacangan, dan biji-bijian.⁵⁹ Konsumsi ikan (terutama ikan berlemak) setidaknya 2 kali/minggu direkomendasikan pada penyandang DM.⁵⁶

7.3.4.2. Anjuran Mikronutrien

Penggunaan suplemen mikronutrien dan herbal (vitamin, mineral, herba dan rempah) tidak direkomendasikan karena tidak ada bukti manfaat pada penyandang DM.⁵⁹ Selain itu keamanan jangka panjangnya tidak diketahui. Suplementasi beta-karoten harus dihindari karena meningkatkan risiko kanker paru dan mortalitas kardiovaskular.⁵⁹ Pada penyandang DM, asupan natrium sebaiknya dibatasi <2.300 mg/hari.^{59,26}

Namun, suplementasi multivitamin tetap diperlukan pada populasi khusus tertentu, yaitu usia lanjut, hamil, menyusui, vegetarian, dan pasien yang menjalani pola makan rendah kalori atau rendah karbohidrat.²⁰ Khusus untuk pasien

yang menggunakan metformin, suplementasi B12 bisa diberikan bila ada defisiensi vitamin B12.^{59,67}

7.3.4.3. Alkohol

Pada penyandang DM, konsumsi alkohol sebaiknya dibatasi ≤ 1 minuman/hari untuk perempuan dan ≤ 2 minuman/hari untuk laki-laki.⁵⁹ Penyandang DM dengan insulin atau obat pemicu sekresi insulin berisiko mengalami hipoglikemia tertunda sehingga harus dilakukan pemantauan GD setelah minum alkohol.⁵⁹

Bab 8

Terapi Farmakologis DMT2 Dewasa

Pengelolaan DMT2 meliputi peningkatan status kesehatan dan kualitas hidup melalui pencegahan dan deteksi dini diabetes serta pencegahan atau penundaan komplikasi, dengan kontrol glikemik yang tepat. Secara bersamaan, pengelolaan juga harus mencakup penanganan yang tepat dari berbagai penyakit penyerta seperti hipertensi, dislipidemia dan obesitas.

Tingginya komplikasi kardiovaskular dan renal serta tingginya mortalitas akibat kedua komplikasi tersebut menjadi sasaran penting pengelolaan diabetes.⁶⁸ Tidak semua obat dengan efektivitas kendali glikemik yang baik menunjukkan manfaat penurunan risiko komplikasi kardiovaskular dan renal. Hal ini mendorong munculnya target baru pengelolaan DMT2, yaitu komplikasi kardiovaskular-renal dan metabolik (kendali glikemik dan kendali BB), yang dijalankan secara komprehensif dan individual, dengan mempertimbangkan faktor penyerta yang berbeda antar pasien.^{3,67}

Pengelolaan DMT2 dewasa menggunakan strategi farmakologis dengan efektivitas yang memadai untuk mencapai dan mempertahankan target pengobatan yang diinginkan (A).⁶⁹

Pemilihan obat farmakologis untuk DMT2 dewasa harus melalui pendekatan pengambilan keputusan bersama yang mengutamakan kepentingan pasien secara individual, mempertimbangkan dampak pada komorbiditas kardiovaskular dan renal, efektivitas, risiko hipoglikemia, dampak terhadap BB, biaya dan kemudahan akses terhadap obat, risiko efek samping dan tolerabilitas, serta pilihan pasien (E).⁶⁸

Terapi farmakologis harus segera dimulai pada saat diagnosis DMT2 kecuali ada kontra indikasi. Pendekatan farmakologis harus memberikan efektivitas yang bisa

mencapai target terapi, termasuk terapi kombinasi.⁷⁰ Terapi kombinasi dini sejak awal terapi dapat dipertimbangkan untuk mempercepat pencapaian target terapi individual (A).

Terapi farmakologis harus mengikuti prinsip pengelolaan diabetes yang komprehensif sebagai berikut:⁷¹

- Modifikasi gaya hidup
- Mempertahankan atau mencapai BB optimal
- Pilihan terapi antihiperqlikemik mencerminkan target glikemik, PKVAS, gagal jantung kongestif, penyakit ginjal kronis (PGK), obesitas, MASLD
- Pilihan terapi meliputi kemudahan penggunaan dan akses
- Individualisasi semua target glikemik (HbA1c, TIR, GDP, GDPP)
- Pencapaian target secepat dan seaman mungkin (sesuaikan terapi 3 bulan)
- Hindari hipoglikemia
- PGDM sangat dianjurkan untuk membantu penyandang DM mencapai target terapi
- Komorbiditas harus dikelola untuk perawatan yang komprehensif.

8.1. Jenis Obat Anti Diabetes Oral (ADO)

Sediaan obat ADO ada yang tunggal dan kombinasi dosis tetap. Obat kombinasi dosis tetap diantaranya metformin/SU, metformin/TZD, metformin/penghambat DPP-4, metformin/penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP-4/SGLT-2.

Berdasarkan cara kerjanya obat ADO dibagi menjadi 6 golongan.³

8.1.1. Pemicu Sekresi Insulin

8.1.1.1. Sulfonilurea

Golongan sulfonilurea (SU) mempunyai efek utama memicu sel beta pankreas untuk sekresi insulin. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan BB. Penggunaan SU harus hati-hati atau sebaiknya dihindari pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (usia lanjut, gangguan fungsi hati dan ginjal). Termasuk dalam golongan SU antara lain glibenklamid, gliklazid, glikuidon, gliklazid, glimepirid.

Tabel 19. Interaksi obat dengan sulfonilurea⁷²

Meningkatkan risiko hipoglikemia	Memperburuk hiperglikemia
<ul style="list-style-type: none"> • aspirin, fibrat, trimethoprim: obat-obat ini melepaskan ikatan SU dengan albumin • alkohol, penyekat H₂, antikoagulan: merupakan penghambat kompetitif terhadap metabolisme SU • probenesid, alopurinol: merupakan inhibitor terhadap ekskresi SU lewat urin • obat-obat simpatolitik dan penyekat beta (non-kardioselektif): merupakan antagonis terhadap hormon kontra insulin 	<ul style="list-style-type: none"> • barbiturat, rifampisin: merupakan obat yang meningkatkan metabolisme SU • penyekat beta (atenolol) • thiazid, <i>loop diuretics</i>, kortikosteroid, estrogen, fenitoin: merupakan obat yang menghambat sekresi atau kerja insulin

8.1.1.2. Glinid

Merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan SU, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial*. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia.

8.1.2. Peningkat Sensitivitas Insulin

8.1.2.1. Metformin

Metformin termasuk dalam golongan biguanid, mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Walaupun metformin termasuk ADO yang sudah lama digunakan namun mekanisme kerja metformin masih banyak yang belum terungkap. Efek pleiotropik metformin diantaranya menurunkan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs), menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang diinduksi hiperglikemi, memperbaiki disfungsi HDL, sehingga menurunkan risiko kardiovaskuler. Metformin memodulasi status metabolisme energi miokard melalui aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan regulasi metabolisme lipid dan glukosa di kardiomyosit.⁷³

Mekanisme kerja metformin bisa bervariasi, berdasarkan dosis dan lama pemberian yang berbeda. Metformin tidak hanya bekerja di mitokondria sel hepar saja,

tetapi juga mempunyai mekanisme kerja langsung di usus, mempengaruhi penyerapan glukosa dan mikrobiota usus. Metformin juga meningkatkan GLP-1 di usus, dan juga mempunyai mekanisme kerja di sistem imun.⁷⁴

Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DMT2 yang baru terdiagnosis. Dosis metformin harus disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal [eLFG 30-60 mL/menit/1.73m²). Metformin tidak boleh diberikan pada pasien-pasien dengan eLFG <30 mL/menit/1.73m², gangguan hati berat, serta kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, penyakit paru obstruktif, gagal jantung fungsional kelas III-IV). Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain. Metformin diberikan sesudah makan; eliminasi utama (90%) melalui urin dalam 24 jam. Perlu perhatian pada pasien yang akan menjalani prosedur tindakan menggunakan *iodinated contrast media*. Pada penggunaan kontras intra vena, bila eLFG <60 mL/menit/1,73m²) maka metformin dihentikan pada hari prosedur akan dilakukan sampai 48 jam setelah tindakan. Pada penggunaan intra arteri, berapa pun nilai eLFG, metformin dihentikan sebelum prosedur sampai 48 jam setelah tindakan. Metformin dilanjutkan bila setelah tindakan tidak ada penurunan eLFG.⁷⁵

8.1.2.2. Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion (TZD) merupakan obat antihiperlipidemik dengan efek utama menurunkan resistensi insulin perifer. Paling tidak ada 5 glitazon yang banyak diteliti yaitu siglitazon, troglitazon, englitazon, pioglitazon, rosiglitazon, namun hanya pioglitazon yang beredar di Indonesia. Pioglitazon diberikan sekali sehari, tidak berkaitan dengan makan. Dosis untuk monoterapi adalah 15-

45 mg/hari; namun bila dikombinasi dengan meformin, SU, atau insulin, dosis maksimal adalah 30 mg/hari.⁷⁶

Pada pasien dengan resistensi insulin yang mengalami stroke atau TIA, pioglitazon menurunkan risiko sindroma koroner akut.⁷⁷ Pioglitazon pada prediabetes menurunkan kejadian stroke/infark miokard 40%, menurunkan kejadian stroke 33%, dan menurunkan *new-onset diabetes* 80%.⁷⁸ Bukti ini mendukung rekomendasi pioglitazon sebagai obat pilihan pada penyandang DMT2 yang mengalami stroke/TIA.⁷⁰

Diabetes tipe 2 dikaitkan dengan NAFLD dan menimbulkan risiko tertinggi untuk berkembang menjadi NASH dengan fibrosis hati. Meta-analisis berfokus pada efek pioglitazone pada prediabetes dan DMT 2 dengan NAFLD melaporkan perbaikan steatosis dan resolusi steatohepatitis.⁷⁹

Tiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV). Hati-hati pada gangguan faal hati dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. TZD meningkatkan risiko fraktur pada wanita, dan risiko fraktur ini tidak tergantung pada usia.⁸⁰

8.1.3. Penghambat Alfa Glukosidase

Penghambat alfa glukosidase merupakan penghambat kompetitif terhadap enzim dari *brush border* usus halus. Enzim ini dibutuhkan untuk menghidrolisis oligosakarida dan polisakarida menjadi monosakarida. Dalam keadaan normal, karbohidrat diabsorpsi di bagian pertama usus halus. Dengan penghambat alfa glukosidase, absorpsi karbohidrat dan pencernaannya akan dihambat dan menjadi lebih lama di sepanjang usus kecil, sehingga terjadi penurunan GDPP, baik pada DMT1 maupun DMT2. Penghambat alfa glukosidase tidak digunakan pada $eLFG \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, gangguan faal hati yang berat, IBS.

Efek samping yang paling sering adalah keluhan gastrointestinal, yaitu kembung, flatulensi, diare dan nyeri perut. Diet tinggi karbohidrat akan memperberat efek samping. Efek samping ini menjadi masalah terhadap ketaatan pasien dalam minum obat.⁸¹

Obat ini diminum saat suapan pertama. Selalu memulai dengan dosis yang lebih rendah untuk mengurangi frekuensi efek samping dan kemudian dinaikkan dosisnya secara bertahap untuk mencapai dosis yang diinginkan untuk kontrol glikemik yang optimal. Efektivitas penghambat alfa glukosidase dipengaruhi oleh jumlah karbohidrat kompleks dalam makanan. Pola makan kaya karbohidrat juga meningkatkan keparahan efek samping gastrointestinal.

Akarbose tersedia dengan dosis 25 mg, 50 mg dan 100 mg. Disarankan mulai dengan dosis terendah dan dititiasi setiap 4-8 minggu untuk menurunkan efek samping sampai tercapai dosis yang adekuat untuk kendali glikemik.⁸²

8.1.4. Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase-4⁸³

Dipeptidil peptidase-4 (DPP4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk usus dan membran *brush border*, hepatosit, endotel vaskular dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 mencegah inaktivasi hormon inkretin, antara lain GLP-1 dan GIP. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan GIP dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon.

Yang termasuk dalam golongan penghambat DPP-4 antara lain vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saksagliptin

dan alogliptin. Saksagliptin meningkatkan risiko gagal jantung, tidak dianjurkan pada penyandang DM dengan gagal jantung. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dosis harus disesuaikan kecuali untuk linagliptin yang tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan ginjal dan liver.

Penghambat DPP-4 memiliki efek netral terhadap *major adverse cardiovascular events* (MACEs) (tidak menurunkan maupun meningkatkan), tetapi saksagliptin terbukti signifikan meningkatkan tingkat risiko rawat inap gagal jantung.⁸⁴ Ada juga kecenderungan untuk peningkatan rawat inap gagal jantung dengan alogliptin, sehingga disarankan berhati-hati menggunakan obat ini pada pasien dengan gagal jantung NYHA III atau IV.⁸⁵

Tabel 20. Rekomendasi Dosis Penghambat DPP-4⁸⁶

Obat	Dosis	Catatan
Alogliptin	25 mg 12,5 mg 6,25 mg	Direkomendasikan 25 mg, 1x/hari
Linagliptin	5 mg	Direkomendasikan 5 mg, 1x/hari; dapat diminum dengan/tanpa makanan
Saksagliptin	2,5 mg 5 mg	Direkomendasikan 5 mg, 1x/hari; turunkan dosis menjadi 2,5 mg jika perkiraan LFG<45
Sitagliptin	25 mg 50 mg 100 mg	Dapat diminum dengan/tanpa makanan
Vildagliptin	50 mg	Direkomendasikan 50 mg, 2x/hari (50 mg, 1x/hari jika perkiraan LFG<45) Tidak direkomendasikan pada disfungsi hepar; lakukan tes fungsi hati sebelum pemberian obat

8.1.5. Penghambat Enzim *Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2)*

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan BB dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi antara lain infeksi saluran kemih dan genital. Pada penyandang DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak digunakan bila eLFG < 20 mL/menit. Hati-hati karena obat ini juga bisa memicu ketoasidosis.

Penghambat SGLT2 yang banyak beredar antara lain empagliflozin (tablet 10 mg dan 25 mg), dapagliflozin (tablet 5 mg dan 10 mg), dan kanagliflozin (tablet 100mg dan 300 mg). Bisa diberikan sebelum atau sesudah makan. Mekanisme kerja yang lain dari golongan penghambat SGLT2 ini yang masih belum diketahui secara pasti yaitu renoprotektif dan kardioprotektif.⁸⁷ Penghambat SGLT2 mencegah atau menunda perburukan penyakit ginjal diabetik. Efek renoprotektif dari penghambat SGLT2 ini ditunjukkan pada berbagai tahap dari penyakit ginjal kronis, dari tahap awal hingga akhir penyakit.

Penghambat SGLT2 jelas telah terbukti secara signifikan dan kuat mengurangi risiko rawat inap untuk gagal jantung atau kematian kardiovaskular pada DM2 dengan atau tanpa penyakit kardiovaskular aterosklerosis (PKVAS) dan memperbaiki gejala terkait gagal jantung independen dari fraksi ejeksi ventrikel kiri, pengobatan DM dan pengobatan gagal jantung sebelumnya.⁷⁰ Meta-analisis tahun 2021 menunjukkan bahwa penghambat SGLT2 menurunkan risiko rawat inap terkait gagal jantung sampai 32% (HR 0,68 [95% CI 0,61-0,76]) dan menurunkan kematian kardiovaskular sebesar 15% (HR 0,85 [95% CI 0,78-0,93]), dibandingkan dengan plasebo.⁸⁸ Golongan penghambat SGLT2

direkomendasikan pada penyandang DMT2 dengan gagal jantung terlepas dari capaian target HbA1c atau terapi ADO lain sebelumnya, termasuk metformin.⁷⁰ Empagliflozin dan dapagliflozin bahkan terbukti bermanfaat menghambat progresivitas penyakit ginjal kronis dan juga mencegah perburukan gagal jantung pada pasien DM dan non-DM. Beberapa studi menempatkan penghambat SGLT2 sebagai obat oral dengan manfaat proteksi kardioresenal.^{89,90,91,92,93,94}

8.1.6. Agonis Reseptor GLP-1 Oral

Semaglutid oral merupakan AR GLP-1 pertama yang tersedia dalam bentuk tablet. Semaglutid oral berpotensi sebagai AR GLP-1 yang efektif untuk kontrol glikemik, penurunan BB, dan modifikasi faktor risiko kardiovaskular pada penyandang DMT2 yang lebih memilih pengobatan oral dari pada injeksi. Semaglutide oral diindikasikan untuk pengobatan pada DMT2 dewasa yang tidak terkontrol dengan baik, sebagai monoterapi atau kombinasi dengan obat lain seperti metformin, SU, penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2, penghambat alfa-glukosidase, thiazolidinedion, dan insulin.^{95,96,97,98,99,100,101,102}

Dosis awal semaglutid oral adalah 3 mg sekali sehari selama satu bulan. Setelah satu bulan, dosis ditingkatkan menjadi dosis pemeliharaan sebesar 7 mg sekali sehari. Setelah setidaknya satu bulan dengan dosis 7 mg sekali sehari, dosis dapat ditingkatkan menjadi dosis pemeliharaan sebesar 14 mg sekali sehari untuk meningkatkan kontrol glikemik lebih lanjut. Dosis tunggal maksimum yang direkomendasikan adalah 14 mg.

Bila semaglutid dikombinasikan dengan metformin dan/atau penghambat SGLT2 atau thiazolidinedion, dosis metformin dan/atau penghambat SGLT2 atau thiazolidinedion dapat dipertahankan. Bila semaglutid dikombinasikan dengan SU atau insulin, pertimbangkan mengurangi dosis SU atau

insulin untuk mengurangi risiko hipoglikemia. Pada populasi lansia tidak diperlukan penyesuaian dosis, namun penelitian terapi pada usia ≥ 75 tahun masih terbatas.

Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan ginjal ringan, sedang, atau berat. Penelitian penggunaan semaglutid pada pasien dengan gangguan ginjal berat (LFG <20) masih terbatas, dan tidak disarankan pada pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir (LFG <15).⁹⁹ Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan hati. Penelitian penggunaan semaglutid pada pasien dengan gangguan hati berat masih terbatas. Perlu berhati-hati saat mengobati pasien ini dengan semaglutid. Kontra indikasi semaglutid oral adalah hipersensitivitas terhadap zat aktif atau salah satu dari bahan tambahan.

8.2. Obat Antihiperqlikemia Injeksi

Termasuk antihiperqlikemia injeksi yaitu insulin basal, insulin prandial, kombinasi insulin basal dan prandial, AR GLP-1, kombinasi insulin dan AR GLP-1, kombinasi AR GLP-1 dan AR GIP.

8.2.1. Insulin

Insulin digunakan pada keadaan:

- 1) HbA1c belum mencapai target $<7\%$ atau target individual, dan sudah menggunakan kombinasi dua atau tiga ADO
- 2) Pada pasien baru, HbA1c $>9\%$ disertai dengan dekomensasi metabolik:
 - i) Penurunan BB yang cepat
 - ii) Hiperqlikemia berat disertai ketosis
- 3) Krisis hiperqlikemia
- 4) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)

- 5) Diabetes gestasional yang tidak terkontrol dengan pengelolaan pola makan
- 6) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- 7) Kontra indikasi dan atau alergi terhadap ADO
- 8) Kondisi perioperatif sesuai indikasi

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi;

- *Intermediate-acting* (basal) insulin
- *Long-acting* (basal) insulin
- *Ultra long-acting* (basal) insulin
- *Once-weekly* (basal) insulin
- *Rapid-acting* (prandial atau bolus) insulin
- *Short-acting* (prandial atau bolus) insulin
- *Ultra short-acting* (prandial atau bolus) insulin
- Insulin campuran tetap, *rapid-acting* atau *short-acting* dengan *intermediate-acting* (*premixed-insulin*)
- Insulin campuran tetap, *ultra long-acting* dengan *rapid-acting*

Perlu perhatian dan kewaspadaan terkait efek samping utama terapi insulin yakni hipoglikemia dan peningkatan BB. Efek samping lain berupa reaksi alergi terhadap insulin.

Tabel 21. Farmakokinetik Sediaan Insulin

Sediaan	Awitan kerja	Puncak kerja	Lama kerja
<i>Regular human insulin</i>	30-60 menit	2-4 jam	5-8 jam
<i>Rapid acting analogues</i>			
Aspart	12-18 menit	30-90 menit	3-5 jam
Glulisin	12-30 menit	30-90 menit	3-5 jam
Lispro	15-30 menit	30-90 menit	3-5 jam
<i>Intermediate-acting human/analogue</i>			
NPH	1-2 jam	4-12 jam	12-16 jam
Lispro protamin	30-60 menit	4-12 jam	12-16 jam
<i>Long-acting analogues</i>			
Detemir	1-2 jam	6-8 jam	Sampai 24 jam
Glargin	1-2 jam	-	20-26 jam
Glargin U300	1-2 jam	-	Sampai 36 jam
Degludeg	30-90 menit	-	>42 jam
<i>Ultra long-acting analogues</i>			
Icodeg	NA	16 jam	1 minggu
<i>Pre-mixed</i>			
70% NPH, 30% regular	30-60 menit	2-4 jam	10-16 jam
50% NPH, 50% regular	30-60 menit	2-5 jam	10-16 jam
30% aspart protamin, 70% aspart	5-15 menit	1-4 jam	10-16 jam
50% aspart protamin, 50% aspart	15-30 menit	1-4 jam	10-16 jam
70% aspart protamin, 30% aspart	15-30 menit	1-12 jam	10-16 jam
50% lispro protamin, 50% aspart	10-15 menit	1-4 jam	10-16 jam
75% lispro protamin, 25% aspart	10-15 menit	1-12 jam	10-16 jam
<i>Co-formulation</i>			
30% aspart, 70% deludec	90 menit	-	42 jam

8.2.2. Agonis Reseptor GLP-1 dan kombinasi AR GIP/GLP-1

Agonis reseptor *glucagon like peptide-1* (AR GLP-1) adalah obat yang disuntikkan secara subkutan, kecuali semaglutid yang tersedia dalam bentuk oral. Agonis reseptor GLP-1 menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan jumlah GLP-1 dalam darah. Berdasarkan cara kerjanya golongan obat ini dibagi menjadi 2 yaitu kerja pendek dan kerja panjang. Agonis reseptor GLP-1 kerja

pendek memiliki waktu paruh kurang dari 24 jam yang diberikan 2 kali dalam sehari, contohnya eksenatid. Agonis reseptor GLP-1 kerja panjang diberikan 1 kali dalam sehari contohnya liraglutid dan lixisenatid, serta ada sediaan yang diberikan 1 kali dalam seminggu antar lain eksenatide LAR, dulaglutid dan semaglutid. Dosis berbeda untuk masing-masing terapi dengan dosis minimal, dosis tengah dan dosis maksimal. Dosis dititiasi per minggu hingga mencapai dosis optimal tanpa efek samping.

Golongan obat ini dapat dikombinasi dengan insulin dan semua jenis ADO kecuali penghambat DPP-4. Pemakaian AR GLP-1 dibatasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang berat yaitu eLFG <30 mL/menit/1,73 m².¹⁰³

Saat ini ada 3 AR GLP-1 (liraglutid, semaglutid, dan dulaglutid) yang tersedia secara luas yang diindikasikan untuk pencegahan penyakit kardiovaskular. Meskipun AR GLP-1 lebih mahal dibandingkan obat penurun glukosa generasi sebelumnya, namun analisis *cost-effectiveness* terbaru menunjukkan bahwa biaya tambahan untuk pengobatan dengan AR GLP-1 yang saat ini direkomendasikan, diimbangi dengan penurunan biaya rawat inap dan rawat jalan menunjukkan bahwa AR GLP-1 lebih ekonomis dalam standar perawatan.⁸⁷

Strategi penurun glukosa berbasis inkretin baru lainnya mencakup kombinasi AR GIP dan GLP-1, seperti tirzepatid seminggu sekali. Meta-analisis uji coba fase II/III acak dengan tirzepatid *versus* plasebo atau AR GLP-1 telah menunjukkan perbaikan kontrol glikemik dan kontrol BB yang signifikan, sedangkan meta-analisis lain meliputi luaran kardiovaskular menunjukkan keamanan kardiovaskular dengan potensi manfaat kardiovaskular. Delapan *cardiovascular outcome trial* (CVOT) yang menguji manfaat AR GLP-1 kini telah dipublikasikan. Meta-analisis dari 8 CVOT ini mengungkapkan penurunan 14% pada hasil utama

dari 3-MACE (kematian kardiovaskular, infark miokard non-fatal, dan stroke non-fatal) dengan jumlah NNT=65.¹⁰⁴ Dua meta-analisis meliputi 8 CVOT menunjukkan bahwa AR GLP-1 juga dapat mengurangi hospitalisasi karena gagal jantung (A).¹⁰⁵ Meta-analisis dari CVOT AR GLP-1 menunjukkan bahwa *combined kidney outcome* yang mencakup progresivitas albuminuria berkurang sebesar 21-22% (A).

Keluhan gastrointestinal merupakan efek samping AR GLP-1 yang paling umum ~~pada~~ yakni mual (25-60%), muntah (5-15%), dan diare yang bersifat sementara pada sebagian besar pasien yang menyebabkan penghentian obat pada 5-15% peserta uji klinis.¹⁰⁶ Risiko hipoglikemia dengan AR GLP-1 adalah minimal, kecuali bila obat ini dikombinasikan dengan obat lain yang menyebabkan hipoglikemia, seperti insulin atau sulfonilurea, sehingga obat tersebut harus dihentikan atau dikurangi dosisnya saat terapi AR GLP-1 mulai diberikan. Hati-hati penggunaan pada pasien dengan riwayat retinopati dan pasien dengan karsinoma tiroid medular atau riwayat keluarga karsinoma tiroid medular.

8.2.3. Kombinasi Insulin Basal dengan AR GLP-1

Manfaat insulin basal terutama adalah menurunkan GDP, sedangkan AR GLP-1 akan menurunkan GD setelah makan, dengan target akhir adalah penurunan HbA1c. Manfaat lain dari kombinasi insulin basal dengan AR GLP-1 adalah rendahnya risiko hipoglikemia dan mengurangi potensi peningkatan berat badan. Kombinasi rasio dosis tetap insulin dan AR GLP-1 yang tersedia saat ini adalah IdegLira (ko-formulasi antara insulin degludeg dengan liraglutid) dan IglarLixi (ko-formulasi antara insulin glargin dan lixisenitid). Kombinasi ini juga menurunkan potensi efek samping AR GLP-1 terkait saluran cerna.

8.2.4. Kombinasi AR GLP-1 dengan GIP

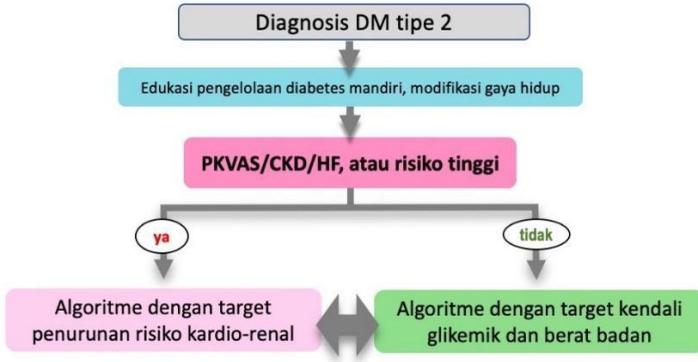
8.3. Pilihan Terapi Antihiperqlikemik

Pengelolaan hiperglikemia pada penderita DMT2 harus bersifat holistik, dengan pendekatan multifaktorial secara individual dengan mempertimbangkan bahwa pengelolaan DMT2 adalah sepanjang hidup. Faktor spesifik pasien yang mempengaruhi pilihan terapi termasuk diantaranya adalah target glikemik yang individual dan target berat badan, dampak terapi terhadap berat badan, hipoglikemia, efek proteksi terhadap penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung kongestif, penyakit ginjal kronis, MAFLD, profil efek samping obat, kompleksitas rejimen, akses terhadap obat, biaya, dan ketersediaan obat.^{70,107}

Pada DMT2 tanpa risiko tinggi dan tanpa adanya PKVAS, gagal jantung kongestif, penyakit ginjal kronis, maka pilihan terapi antihiperqlikemik ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan target glikemik, dengan mempertimbangkan efek terhadap berat badan atau obesitas, risiko hipoglikemia, akses terhadap obat atau biaya, beratnya hiperglikemia (A). Selanjutnya mengikuti algoritme target kendali glikemik dan berat badan.⁷⁰

Pada DMT2 dengan PKVAS atau risiko tinggi PKVAS, gagal jantung, penyakit ginjal kronis, pengobatan harus meliputi obat yang menurunkan risiko kardiovaskular dan penyakit ginjal (A). Selanjutnya mengikuti algoritme target penurunan risiko kardiorenal.⁹¹

8.3.1. Algoritme Pengobatan DMT2



Gambar 1. Algoritme pengelolaan DMT2 dewasa

PKVAS meliputi: infark miokard, stroke, prosedur revaskularisasi, *transient ischemic attack*, *unstable angina*, amputasi, *symptomatic or unsymptomatic artery coronary disease*.

Penyakit ginjal kronis (PGK): eLFG < 60 mL/min per 1.73 m² atau albuminuria (ACR ≥ 30 mg/mmol) pada pemeriksaan berulang

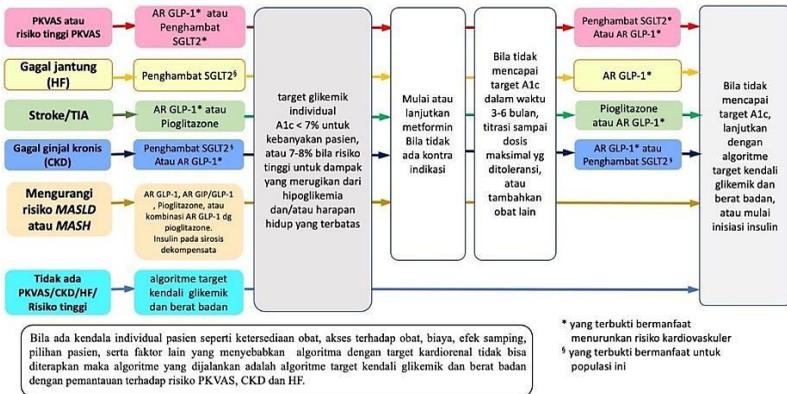
Gagal jantung: gejala gagal jantung saat ini atau sebelumnya dengan bukti adanya HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) atau HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*)

Indikator risiko tinggi: usia ≥ 55 tahun disertai 2 atau lebih faktor risiko tambahan (termasuk obesitas, hipertensi, merokok, dislipidemia atau albuminuria)

Pilihan algoritme harus mempertimbangkan faktor spesifik pasien yang memengaruhi pilihan terapi termasuk diantaranya adalah target glikemik yang individual, target BB dan dampak terapi terhadap BB, risiko hipoglikemia, efek proteksi terhadap penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung kongestif, penyakit ginjal kronis, MASLD, MASH, profil efek samping obat, kompleksitas rejimen, akses terhadap obat, biaya, dan ketersediaan obat.^{70,107}

8.3.2. Algoritme dengan Target Penurunan Risiko Kardio-Renal

- Untuk semua pasien harus dilakukan intervensi gaya hidup dan pengelolaan risiko kardiovaskular secara komprehensif
- Asesmen terhadap adanya PKVAS, status risiko PKVAS, gagal jantung, stroke/TIA, penyakit ginjal kronik
- Terlepas dari target glikemik dan terapi DMT2 lainnya, bila dijumpai komplikasi di bawah ini maka selanjutnya pilihan farmakoterapi sebagai berikut:



Gambar 2. Algoritme dengan target penurunan risiko kardiorrenal

Bila sudah ada PKVAS atau risiko tinggi, tanpa pertimbangan status capaian target glikemik, maka ditambahkan AR GLP-1, atau penghambat SGLT2 yang terbukti bermanfaat untuk kondisi pasien. Berikutnya adalah secara individual menentukan target glikemik dan membahas target tersebut bersama pasien. Pada PKVAS, atau risiko

tinggi, target glikemik perlu ditentukan dengan pertimbangan yang lebih hati-hati.

Pasien dengan gagal jantung baik HF_rEF maupun HF_pEF maka pilihan obatnya adalah penghambat SGLT2, yang terbukti bermanfaat pada kelompok ini.⁶ Pasien dengan riwayat stroke atau TIA, maka pilihan obat adalah AR GLP-1 atau pioglitazon.

Pasien dengan gagal ginjal kronik (PGK) dengan eLFG <60 mL/menit/1.73m² atau albuminuria (ACR≥30 mg/g), maka pilihan obatnya adalah penghambat SGLT2 yang terbukti menurunkan progresivitas PGK bila (eLFG ≥ 20 mL/menit/1.73m²). Penghambat SGLT2 harus tetap diberikan sampai dengan inisiasi dialisis atau transplantasi ginjal.⁶

Pengobatan lini pertama harus dievaluasi, dan bila 3-6 bulan belum mencapai target glikemik maka mulai ditambah metformin sebagai lini kedua, atau bila sudah mendapatkan metformin dilakukan optimasi dosis sampai dengan dosis maksimal yang bisa ditoleransi. Bila sudah mencapai dosis maksimal yang bisa ditoleransi namun target glikemik belum tercapai maka ditambahkan obat berikutnya sesuai algoritme dalam Gambar 2, yang akhirnya mengikuti algoritme target kendali glikemik dan BB (Gambar 3).

Pada pasien dengan kadar HbA1c 1,5-2% diatas target glikemik saat diagnosis, maka dipertimbangkan terapi kombinasi sejak awal dengan tetap mempertimbangkan pendekatan individual (A).⁹¹

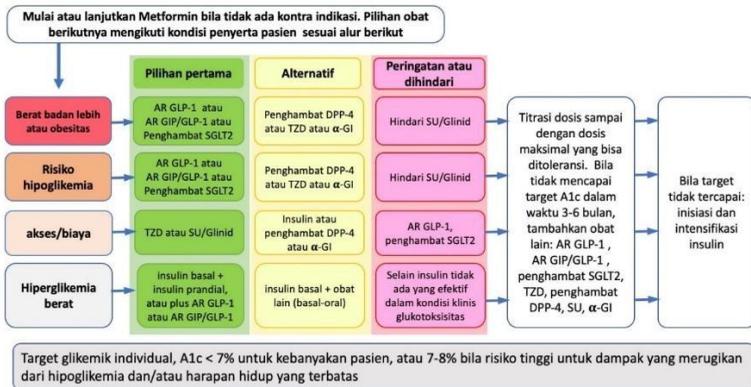
DMT2 dengan obesitas berisiko tinggi terkena MASLD atau MASH serta sirosis MASH. Disarankan pemberian pioglitazon, AR GLP-1, dan GIP karena terbukti menurunkan kejadian steatosis hepatic dan resolusi MASH.

Terapi kombinasi dengan pioglitazon plus AR GLP-1 juga direkomendasikan untuk penyandang DMT2 dengan biopsi hati yang menunjukkan MASH, atau mereka yang berisiko tinggi terjadi fibrosis hati dengan pemeriksaan non-invasif.¹⁰⁸

Bila ada kendala individual pasien seperti ketersediaan obat, akses terhadap obat, biaya, efek samping, pilihan pasien, serta faktor lain yang menyebabkan algoritma dengan target kardio-renal tidak bisa diterapkan, maka algoritme yang dijalankan adalah algoritme target kendali glikemik dan BB, dengan pemantauan terhadap risiko PKVAS, penyakit ginjal kronis dan gagal jantung.

8.3.3. Algoritme dengan Target Kendali Glikemik dan BB

- Untuk semua pasien harus dilakukan intervensi gaya hidup
- Mulai pengobatan metformin atau lanjutkan metformin bila tidak ada kontra indikasi
- Tentukan dan diskusikan target glikemik secara individual dengan melibatkan pasien
- Tentukan kondisi penyerta pasien yang mempengaruhi pilihan obat seperti obesitas, peningkatan risiko hipoglikemia, akses terhadap obat, cakupan asuransi dan harga obat, serta beratnya hiperglikemia. Pilihan obat berikutnya mengikuti alur algoritme Gambar 3. Urutan pilihan obat sesuai dengan pilihan pertama dahulu, kemudian alternatif obat selanjutnya bila pilihan pertama tidak memungkinkan. Urutan yang terakhir merupakan jenis obat-obatan yang sebaiknya dihindari.
- Jika setelah pemberian metformin ditemukan penyakit komorbid seperti PKVAS, PGK dan gagal jantung, maka algoritma pengobatan sesuai dengan Gambar 2.



Gambar 3. Algoritme target kendali glikemik dan berat badan

AR GLP-1 dan GIP/AR GLP-1 (tirzepatid) dalam bentuk injeksi. AR GLP-1 dalam bentuk tablet yang tersedia adalah semaglutid dengan dosis 3mg, 7 mg, 14 mg.

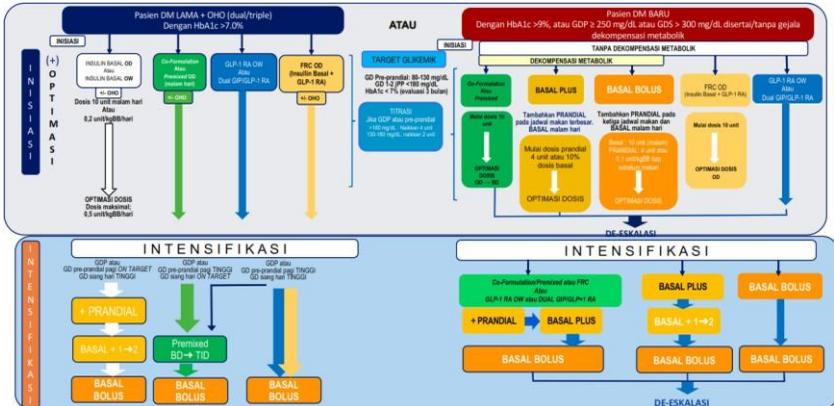
Satu pasien bisa menunjukkan lebih dari satu kondisi penyerta, sehingga pilih obat berikutnya yang paling memungkinkan untuk pasien.

Bila HbA1c inisiasi >7% mulai dengan kombinasi 2 macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda, salah satunya adalah metformin bila tidak ada kontra indikasi.

Bila HbA1c > 9% atau > 1,5% di atas target glikemik tanpa disertai gejala dekomposisi metabolik, maka mulai pengobatan dengan kombinasi 2-3 macam obat dengan mekanisme kerja berbeda (A).

8.3.4. Algoritme Inisiasi/Intensifikasi Terapi Injeksi

Terapi inisiasi insulin dapat diberikan pada penyandang DM baru dengan ciri gejala atau tanda dekomposisi metabolik, atau penyandang DM lama dengan kombinasi ADO namun target kendali glukosa darah belum tercapai. Algoritme terapi inisiasi, optimasi dan intensifikasi insulin dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. (A) Algoritme inisiasi dan intensifikasi pengobatan injeksi pada penyandang DM rawat jalan yang tidak terkontrol dengan kombinasi ADO, (B) Penyandang DM baru rawat jalan dengan dekompensasi metabolik³

*Bila HbA1c > 9% atau GDP ≥ 250 mg/dL atau GDS > 300 mg/dL disertai dengan gejala dekompensasi metabolik seperti penurunan BB, maka pilihan obat adalah injeksi insulin.

8.3.4.1. Penyandang DM Lama

Inisiasi terapi injeksi pada penyandang DM lama dengan terapi kombinasi 2 atau 3 ADO, namun masih menunjukkan kadar HbA1C > 7% dapat dilakukan dengan beberapa pilihan regimen, ada 4 yaitu diantaranya:

1. Insulin basal
 - a. Insulin basal 1 kali/hari, dosis 10 unit/hari atau 0,2 unit/kgBB/hari yang dapat dioptimisasi sampai dosis 0,5 unit/kgBB/hari
 - b. Insulin basal 1 kali/minggu, dosis awal 70 unit/minggu dapat ditambah 20 unit setiap minggunya jika

GDP/GDPP >130 mg/dL (dengan atau tanpa pemberian ADO) atau diturunkan 20 unit bila GD preprandial < 80 mg/dL.

2. Pemberian *co-formulation* (IDegAsp) atau *premixed* sebanyak 1 kali/hari pada porsi makan dengan asupan karbohidrat terbanyak (dengan atau tanpa pemberian ADO)
3. Pemberian AR GLP-1 atau kombinasi dual AR GIP/GLP-1 dosis 1 kali/minggu
4. Pemberian *fixed ratio combination* (kombinasi insulin basal dan AR GLP-1) dengan dosis 1 kali/hari (dengan atau tanpa pemberian ADO).

Terapi Intensifikasi

Terapi intensifikasi pada penyandang DM lama dengan terapi kombinasi 2 atau 3 ADO yang mendapatkan inisiasi terapi injeksi dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain:

1. Pada kelompok dengan pemberian insulin basal yang sudah menjalani optimasi dosis dan menunjukkan GDP sudah mencapai target, namun GD post prandial masih tinggi, maka memerlukan intensifikasi dengan insulin prandial 1 kali pada porsi makan terbanyak. Insulin prandial dapat dinaikkan menjadi 2-3 kali injeksi (basal+1, basal+2, basal bolus).
2. Pada kelompok dengan regimen ko-formulasi: jika setelah dititrasi ke dosis optimal (0,5 U/kg BB) namun kontrol glikemik belum mencapai target, maka intensifikasi dosis menjadi 2 kali injeksi dan/atau ditambahkan 1-2 kali insulin prandial.
3. Pada kelompok AR GLP-1 dan dual kombinasi AR GIP/GLP-1, serta *fixed ratio combination* antara insulin basal dengan AR GLP-1, jika GDP mencapai target, namun GD prandial tinggi, maka disarankan intensifikasi dengan penambahan insulin prandial atau beralih ke regimen basal bolus.

8.3.4.2. Penyandang DM Baru

Inisiasi terapi injeksi pada penyandang DM baru dengan HbA1C > 9% atau GDP > 250 mg/dL atau GDS > 300 mg/dL, dapat dilakukan dengan beberapa pilihan regimen, diantaranya:

1. Pemberian ko-formulasi (IDegAsp) atau *premixed* 30/70, 25/75 atau 50/50, mulai dosis 10 unit 1 kali/hari dapat dilakukan optimasi dosis dengan dinaikkan 2 kali/hari.
2. Pemberian *fixed ratio combination* antara insulin basal dan AR GLP-1 dimulai 10 dosis unit diberikan 1 kali/hari.
3. Pemberian AR GLP-1 atau kombinasi dual AR GIP/GLP-1 sebanyak 1 kali/minggu.
4. Pemberian basal-plus dengan pemberian insulin basal ditambahkan prandial pada porsi makan terbesar. Dosis insulin prandial dimulai 4 unit/hari atau 10% dosis basal dan dapat dioptimasi sampai mencapai target kontrol glikemik.
5. Pemberian basal-bolus dengan pemberian insulin basal dan insulin prandial pada ketiga jadwal makan dengan dosis insulin prandial dimulai 4 unit atau 0,1 unit/kg tiap sebelum makan dan dapat dioptimasi dosis sehingga mencapai target kontrol glikemik.

Terapi intensifikasi pada kelompok penyandang DM baru dengan HbA1C > 9% atau GDP > 250 mg/dL atau GDS > 300 mg/dL yang disertai gejala dekomposisi metabolik dapat dilakukan dengan beberapa pilihan regimen insulin. Pada penyandang DM baru yang mendapatkan terapi inisiasi atau intensifikasi insulin akibat adanya gejala dekomposisi metabolik dapat dilakukan de-eskalasi sesuai kondisi.

Bab 9

Komplikasi Diabetes Melitus

9.1. Komplikasi Akut

9.1.1. Krisis Hiperglikemia

9.1.1.1. Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Komplikasi akut DM yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dL), disertai tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/mL) dan peningkatan *anion gap*.

9.1.1.2. Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)

Pada keadaan ini terjadi peningkatan glukosa darah sangat tinggi (>600 mg/dL), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (>320 mOs/mL), plasma keton (+/-), *anion gap* normal atau sedikit meningkat.

KAD dan SHH mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga memerlukan perawatan di RS guna mendapatkan penatalaksanaan yang memadai.

9.1.2. Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah <70 mg/dL. Hipoglikemia adalah penurunan konsentrasi glukosa serum dengan atau tanpa adanya tanda dan gejala sistem autonom, seperti adanya *whipple's triad*:

- Terdapat gejala-gejala hipoglikemia
- Kadar glukosa darah yang rendah

- Gejala berkurang dengan pengobatan.

Sebagian penyandang DM dapat menunjukkan tanda dan gejala GD rendah tetapi pemeriksaan kadar GD normal. Di lain pihak, tidak semua penyandang DM mengalami tanda dan gejala hipoglikemia meskipun pada pemeriksaan kadar GDnya rendah. Penurunan kesadaran yang terjadi pada penyandang DM harus selalu dipikirkan kemungkinan disebabkan oleh hipoglikemia. Hipoglikemia paling sering disebabkan oleh penggunaan SU dan insulin. Hipoglikemia akibat SU dapat berlangsung lama, sehingga harus diawasi sampai seluruh obat diekskresi dan waktu kerja obat telah habis. Pengawasan GD pasien harus dilakukan selama 24-72 jam, terutama pada pasien dengan gagal ginjal kronik atau yang mendapatkan terapi dengan ADO kerja panjang.

Hipoglikemia pada usia lanjut merupakan suatu hal yang harus dihindari, mengingat dampaknya yang fatal atau terjadinya kemunduran mental yang bermakna pada pasien. Perbaikan kesadaran pada DM usia lanjut sering lebih lambat dan memerlukan pengawasan yang lebih lama. Pasien dengan risiko hipoglikemi harus diperiksa mengenai kemungkinan hipoglikemia simtomatik ataupun asimtomatik pada setiap kesempatan (C).

Tabel 22. Tanda dan Gejala Hipoglikemia pada Orang Dewasa

	Tanda	Gejala
Autonomik	Rasa lapar, berkeringat, gelisah, parestesia, palpitasi, <i>tremulousness</i>	Pucat, takikardia, <i>widened pulse pressure</i>
Neuroglikopenik	Lemah, lesu, <i>dizziness</i> , <i>confusion</i> , pusing, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, diplopia	<i>Cortical-blindness</i> , hipotermia, kejang, koma

Khusus pada lansia, evaluasi kondisi medis, psikologis, fungsional dan domain sosial perlu dikaji untuk memberikan kerangka kerja dalam menentukan tujuan dan pendekatan terapi pada pengelolaan diabetes. Skrining untuk sindrom geriatri (gangguan kognitif, depresi, inkontinensia, jatuh, nyeri persisten, kelemahan) dan polifarmasi akan mempengaruhi pengelolaan diabetes mandiri dan akan mengurangi kualitas hidup. Orang tua mempunyai risiko lebih besar hipoglikemia khususnya mereka yang mendapat obat hipoglikemik SU, meglitinide dan insulin. Episode hipoglikemia harus dipastikan dan diwaspadai pada setiap kunjungan rutin. Pemantauan glukosa secara berkelanjutan direkomendasikan untuk memperbaiki luaran glikemik dan mengurangi hipoglikemia (B).¹⁰⁹

Hipoglikemia dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa bagian terkait dengan derajat keparahannya:

- Hipoglikemia ringan: penyandang DM tidak membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian glukosa per-oral.
- Hipoglikemia berat: penyandang DM membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian glukosa intravena, glukagon, atau resusitasi lainnya.

Tabel 23. Klasifikasi Hipoglikemia¹¹⁰

Klasifikasi hipoglikemia	
Level 1	Glukosa darah <70 mg/dL dan ≥ 54 mg/dL
Level 2	Glukosa darah <54 mg/dL
Level 3	Kondisi berat yang ditandai dengan perubahan fungsi mental dan/atau fisik yang memerlukan bantuan dari orang lain untuk pemulihan.

Hipoglikemia berat dapat ditemui pada berbagai keadaan, antara lain:

- Kendali glikemik terlalu ketat
- Hipoglikemia berulang
- Hilangnya respon glukagon terhadap hipoglikemia setelah 5 tahun terdiagnosis DMT1
- *Attenuation of epinephrine*, norepinefrin, *growth hormone*, *cortisol responses*
- Neuropati autonom
- Tidak menyadari hipoglikemia
- Penyakit ginjal tahap akhir
- Tumor penghasil IGF-2 seperti insulinoma dan NICTH berupa karsinoma hepatoseluler, tumor filoid, GIST, mesotelioma, hemangioperisitoma, adenokarsinoma, sarkoma, tumor renal, tumor korteks ginjal dan tumor tiroid.
- Malnutrisi
- Konsumsi alkohol tanpa makanan yang tepat.

9.1.2.1. Rekomendasi Pengobatan Hipoglikemia

Pengobatan pada hipoglikemia ringan

1. Pemberian makanan tinggi glukosa (karbohidrat sederhana).
2. Glukosa murni merupakan pilihan utama, namun bentuk karbohidrat lain yang berisi glukosa juga efektif untuk menaikkan glukosa darah (E).
3. Makanan yang mengandung lemak dapat memperlambat respon kenaikan GD.
4. Glukosa 15-20 g (contoh 2-3 sendok makan gula pasir yang dilarutkan dalam air) adalah terapi pilihan pada pasien dengan hipoglikemia yang masih sadar (E).
5. Pemeriksaan GD dengan glukometer harus dilakukan setelah 15 menit upaya pemberian terapi. Jika pada

monitoring glukosa darah 15 menit setelah pengobatan masih terjadi hipoglikemia (glukosa darah <70 mg/dL), maka pengobatan dapat diulang kembali (E).

6. Jika hipoglikemia menetap setelah 45 menit atau 3 siklus panganan sesuai dengan poin 4 maka diperlukan pemberian cairan glukosa yaitu infus dextrose 10% sebanyak 150-200 mL dalam waktu 15 menit.
7. Jika hasil pemeriksaan kadar GD sudah mencapai normal (glukosa darah >70 mg/dL), pasien diminta untuk makan atau mengonsumsi makanan ringan untuk mencegah berulangnya hipoglikemia (E).

Pengobatan pada hipoglikemia berat

1. Hentikan obat-obat antidiabetes. Jika pasien menggunakan insulin, maka perlu dilakukan penyesuaian dosis.
2. Jika terdapat gejala neuroglikopenia, terapi parenteral diperlukan berupa pemberian intravena dekstrose 10% sebanyak 150 mL dalam waktu 10-15 menit.
3. Periksa GD tiap 10-15 menit setelah pemberian i.v tersebut dengan target ≥ 70 mg/dL. Bila target belum tercapai maka prosedur dapat diulang.
4. Jika GD sudah mencapai target, maka pemeliharaannya diberikan dekstrose 10% dengan kecepatan 100 mL/jam (hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal dan jantung) sampai pasien mampu untuk makan.
5. Pemberian glukagon 1 mg intramuskular dapat diberikan sebagai alternatif lain terapi hipoglikemia jika akses intravena sulit dicapai (hati-hati pada pasien malnutrisi kronik, penyalahgunaan alkohol, dan penyakit hati berat).
6. Lakukan evaluasi terhadap pemicu hipoglikemia. Jika hipoglikemia disebabkan oleh regimen SU atau insulin kerja panjang maka hati-hati hipoglikemia dapat bertahan dalam kurun waktu 24-36 jam (E).

9.1.2.2. Pencegahan Hipoglikemia

1. Lakukan edukasi tentang tanda dan gejala hipoglikemia, penanganan sementara, dan hal lain yang harus dilakukan.
2. Anjurkan melakukan PGDM, khususnya bagi pengguna insulin atau obat oral golongan insulin sekretagog.
3. Lakukan edukasi tentang obat-obatan atau insulin yang dikonsumsi (dosis, waktu mengonsumsi, efek samping).
4. Untuk dokter yang menghadapi penyandang DM dengan kejadian hipoglikemia perlu melakukan:
 - Evaluasi secara menyeluruh tentang status kesehatan pasien.
 - Evaluasi program pengobatan yang diberikan dan bila diperlukan melakukan program ulang dengan memperhatikan berbagai aspek seperti: jadwal makan, kegiatan olah raga, atau adanya penyakit penyerta yang memerlukan obat lain yang mungkin berpengaruh terhadap GD.
 - Bila diperlukan mengganti obat-obatan yang lebih kecil kemungkinan menimbulkan hipoglikemia.

9.2. Komplikasi Kronis

9.2.1. Makroangiopati

- Komplikasi makroangiopati merupakan komplikasi yang menyebabkan kesakitan dan kematian pada individu diabetes akibat aterosklerosis (penyakit kardiovaskular aterosklerosis). Beberapa faktor risiko berperan pada aterosklerosis diantaranya kontrol glikemik, hipertensi dan dislipidemia.¹¹¹
- Pembuluh darah jantung: penyakit jantung koroner.
- Pembuluh darah tepi: penyakit arteri perifer yang sering

terjadi pada penyandang DM. Gejala tipikal yang biasa muncul pertama kali adalah nyeri pada saat beraktivitas dan berkurang saat istirahat (*claudicatio intermittens*), Namun sering juga tanpa disertai gejala. Ulkus iskemik pada kaki merupakan kelainan lain yang dapat ditemukan pada penyandang DM.

- Pembuluh darah otak: stroke iskemik atau stroke hemoragik

9.2.2. Mikroangiopati

9.2.2.1. Retinopati Diabetik

- Kendali glukosa dan tekanan darah, lipid yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresi retinopati diabetik (A).¹¹²
- Penyandang DMT2 perlu menjalani skrining pemeriksaan mata oleh spesialis mata atau optometris saat pertama kali didiagnosis diabetes (B).⁹⁵
- Bila tidak terbukti ada retinopati dan kendali glukosa baik, skrining bisa dilakukan setiap 1-2 tahun. Bila terbukti ada retinopati atau progresif, pemeriksaan mata direkomendasikan setiap tahun atau lebih sering (B).⁹⁵
- Terapi aspirin sebagai proteksi jantung bukan kontraindikasi pada retinopati diabetika dan tidak menimbulkan peningkatan risiko perdarahan retina (A).⁹⁵

9.2.2.2. Penyakit Ginjal Diabetik

- Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresivitas nefropati (A).

- Untuk pasien penyakit ginjal diabetik, menurunkan asupan protein sampai di bawah 0.8 g/kgBB/hari tidak direkomendasikan karena tidak memperbaiki risiko kardiovaskular dan menurunkan LFG ginjal (A).
- Setiap tahun dilakukan skrining albumin urin (rasio albumin-kreatinin urin sewaktu) dan eLFG pada penyandang DMT2 (B).¹¹³
- Setiap pasien yang sudah tegak diagnosis penyakit ginjal kronik, maka pemeriksaan albumin urin (rasio albumin-kreatinin urin sewaktu) dan eLFG dilakukan 1-4 kali per tahun bergantung derajat penyakit ginjal (B).⁹⁶

9.2.2.3. Neuropati

- Pada neuropati perifer, hilangnya sensasi distal merupakan faktor penting yang berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki yang meningkatkan risiko amputasi.
- Gejala yang sering dirasakan berupa kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan terasa lebih sakit di malam hari.
- Setelah diagnosis DMT2 ditegakkan, pada setiap penyandang perlu dilakukan skrining untuk mendeteksi adanya neuropati perifer dan dilanjutkan setiap tahun. Polineuropati distal simetris perlu dievaluasi dengan anamnesis yang lengkap dan kajian pemeriksaan sensasi temperatur (suhu) atau sensasi *pinprick* (jarum) atau sensasi getar dengan garputala 128 Hz. Pemeriksaan monofilamen 10 gram bisa dilakukan pada setiap individu DMT2 untuk mengidentifikasi risiko ulkus dan amputasi pada kaki. Pemeriksaan ini kemudian diulang paling sedikit setiap tahun (B).⁹⁵
- Tanda neuropati otonom juga perlu dikenali diantaranya hipotensi ortostatik, takikardi saat istirahat, serta kulit kering dan pecah-pecah (E).⁹⁵
- Pada keadaan polineuropati distal perlu dilakukan perawatan kaki yang memadai untuk menurunkan risiko

terjadinya ulkus dan amputasi.

- Pemberian terapi antidepresan trisiklik, gabapentin atau pregabalin dapat mengurangi rasa sakit.
- Semua penyandang DM yang disertai neuropati perifer harus diberikan edukasi perawatan kaki untuk mengurangi risiko ulkus kaki.
- Untuk pengelolaan penyulit ini seringkali diperlukan kerja sama dengan bidang/disiplin ilmu lain.

9.2.2.4. Kardiomiopati

- Penyandang DMT2 memiliki risiko 2 kali lipat lebih tinggi untuk terjadinya gagal jantung dibandingkan pada non-diabetes.
- Diagnosis kardiomiopati diabetik harus dipastikan terlebih dahulu bahwa etiologinya tidak berkaitan dengan adanya hipertensi, kelainan katup jantung, dan penyakit jantung koroner.
- Ada istilah neuropati otonom kardiovaskuler yang berisiko kematian dan terlepas dari faktor risiko kardivaskuler lainnya. Kadang tidak bergejala sama sekali dan hanya terdeteksi melalui penurunan variabilitas detak jantung saat bernafas dalam. Apabila penyakit berlanjut, akan didapatkan gejala takikardi saat istirahat ($> 100x/mnt$) dan hipotensi ortostatik tanpa disertai peningkatan denyut jantung.⁹⁷
- Pada penyandang diabetes disertai dengan gagal jantung, pilihan terapi yang disarankan adalah golongan penghambat SGLT-2 atau AR GLP-1.

Bab 10 Vaksinasi pada DMT2

Kondisi hiperglikemia kronis dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan penyandang DMT2 lebih rentan terhadap infeksi dan komplikasi akibat infeksi.¹¹⁴ Oleh karena itu, penyandang DMT2 perlu mendapatkan vaksinasi sesuai dengan yang direkomendasikan (Tabel 24).

Tabel 24. Rekomendasi vaksinasi untuk penyandang DMT2¹⁵

Penyakit	Jenis vaksin	Usia	Jadwal
Influenza	Selain <i>live attenuated vaccine</i>	Semua usia	Setiap tahun
Pneumonia	PCV20 atau PCV15	19-64 tahun dengan imunokompromis (misal gagal ginjal kronis), implan koklea, kebocoran cairan serebrospinalis	1 dosis PCV15 atau PCV20
		19-64 tahun, imunokompeten	1 dosis PCV15 atau PCV20 jika belum pernah mendapatkan vaksin pneumokokus
		≥65 tahun, imunokompeten, setelah berdiskusi dengan dokter	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dosis PCV15 atau PCV20 • PCSV23 bisa diberikan ≥8 minggu setelah PCV15

		<ul style="list-style-type: none"> • PCSV23 tidak direkomendasikan setelah PCV20
PPSV23	19-64 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dosis direkomendasikan untuk yang pernah mendapatkan PCV13 • Jika digunakan PCV15, maka PPSV23 diberikan paling tidak 12 bulan dan paling cepat 8 minggu setelah PCV15
	≥65 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dosis direkomendasikan untuk yang pernah mendapatkan PCV13 • Jika digunakan PCV15, berikan PPSV23 1 tahun kemudian • PPSV23 tidak diindikasikan setelah PCV20 • Dewasa yang hanya mendapatkan PPSV23 bisa mendapatkan PCV15 atau PCV20 1 tahun setelah dosis terakhir
Hepatitis B	<60 tahun	Untuk usia ≥60 tahun, pemberian

		vaksin hepB disesuaikan dengan risiko individu terkena hepatitis B
Tetanus, difteri, pertusis (Tdap)	Semua dewasa	<i>Booster</i> setiap 10 tahun Wanita hamil harus diberi 1 dosis ekstra
Covid-19	Usia ≥ 6 bulan	Vaksinasi awal dan <i>booster</i>
RSV	≥ 60 tahun	Merupakan kelompok risiko 1 dosis vaksin RSV
Zooster	≥ 50 tahun	2 dosis Shingrix meskipun sebelumnya pernah mendapatkan vaksin

10.1. Influenza

Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan penurunan mortalitas secara keseluruhan (33-68%) pada penyandang DM usia >65 tahun yang mendapatkan vaksinasi influenza.¹¹⁵ Tinjauan sistematis lainnya menemukan imunogenisitas yang efektif dari vaksin influenza, dengan penurunan risiko rawat inap dan mortalitas pada penyandang DM (terutama yang berusia >65 tahun) dibandingkan dengan individu sehat.¹¹⁶ Uji klinis acak yang mengevaluasi keamanan vaksin influenza inaktif pada penyandang DM menunjukkan bahwa vaksin ditoleransi dengan efek samping ringan sampai sedang dan dengan respons imun yang serupa antara penyandang DM dan non-DM.¹¹⁷ *Live attenuated influenza vaccine* harus digunakan dengan hati-hati karena keamanannya pada penyandang DM belum banyak diketahui.

10.2. Pneumokokus

Beberapa uji coba menunjukkan keamanan dan imunogenisitas vaksin konjugat baru PCV15 dan PCV20. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian vaksin pneumokokus berhubungan dengan penurunan risiko kejadian pneumonia (OR 0,237, 95%CI 0,008-0,704) dan rawat inap selama satu tahun (0,63, 95%CI 0,45-0,89).¹¹⁸

10.3. Hepatitis B

Vaksinasi hepatitis B direkomendasikan untuk penyandang DMT2 yang berusia ≤ 59 tahun dan harus dipertimbangkan untuk usia ≥ 60 tahun, berdasarkan penilaian risiko dan kemungkinan respons imun yang memadai. Uji klinis acak multisenter prospektif menunjukkan bahwa seroproteksi setelah vaksinasi hepatitis B lebih rendah pada penyandang DM dibandingkan dengan individu non-DM, dan cenderung menurun seiring bertambahnya usia.¹¹⁹

10.4. COVID-19

Vaksinasi COVID-19 efektif dalam mengurangi luaran buruk. Vaksinasi COVID-19 diharuskan pada penyandang DM yang memenuhi syarat sesuai dengan rekomendasi saat ini.¹²⁰

10.5. Vaksin *Tdap* (Tetanus, Diphtheria, dan Pertusis Aselular)

Penyandang DM mungkin lebih rentan terhadap infeksi pernapasan dan tetanus. Meskipun infeksi tetanus secara keseluruhan jarang terjadi, sebuah studi surveilans melaporkan peningkatan risiko kematian pada individu usia ≥ 65 tahun (RR 5,1; 95%CI, 2,1-12,2) dan penyandang DM (RR 2,4; 95%CI, 1,2-4,8).¹⁰⁵ *Tdap* juga direkomendasikan untuk profilaksis

tetanus dalam manajemen luka, yang penting bagi penyandang DM yang mengalami ulkus diabetikum.

10.6. RSV

Penyandang DM memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit berat, termasuk penyakit respiratorik yang disebabkan oleh RSV. FDA dan ACIP telah menyetujui dan merekomendasikan pemberian dosis tunggal vaksin RSV kepada penyandang usia ≥ 60 tahun yang berisiko tinggi mengalami RSV berat dan penyandang usia ≥ 75 tahun.

Bab 11

Remisi pada DMT2

Remisi pada DMT2 didefinisikan sebagai penurunan HbA1c <6,5% selama setidaknya 3 bulan tanpa penggunaan agen antihiperlikemik yang rutin dikonsumsi. Remisi mengimplikasikan bahwa proses penyakit telah dihentikan tetapi dapat kembali aktif dan mengakibatkan kekambuhan. Kandidat pasien yang dapat diprogram untuk remisi: usia 18-65 tahun, diagnosis DM <6 tahun dan IMT ≥ 27 .¹²¹

Terapi farmakologis jangka pendek pada saat diagnosis DMT2 ditegakkan kadang dapat mengembalikan kontrol glikemik mendekati normal, sehingga terapi kemudian dapat dihentikan. Kondisi toksisitas glukosa yang kembali ke normal dan menyertai pemulihan kontrol glikemik paling baik dijumpai pada terapi insulin intensif dini.^{122,123}

Agonis reseptor GLP-1 dan penghambat SGLT-2 kadang dapat mencapai kontrol glikemik yang sangat baik, dengan risiko hipoglikemia yang rendah. Perubahan perilaku yang signifikan, terutama dalam hal nutrisi dan manajemen BB, dapat mengembalikan hiperglikemia kronik ke tingkat glukosa yang mendekati normal untuk jangka waktu yang lama.^{124,125} Intervensi bedah atau enteral lainnya dapat menyebabkan penurunan BB yang signifikan dan perbaikan kontrol metabolik lebih lanjut melalui mekanisme lain untuk jangka waktu yang lama, dalam waktu kurang dari 5 tahun (atau lebih dalam beberapa kasus).^{126,127} Kembalinya regulasi glikemik menjadi 'hampir normal' setelah semua bentuk intervensi ini paling mungkin terjadi pada tahap awal perjalanan DMT2 dan disebabkan melalui mekanisme pemulihan parsial dari defek sekresi atau kerja insulin.

Beberapa ADO memiliki efek terapeutik lain:

- Metformin: pemeliharaan BB, memperbaiki profil risiko penyakit kardiovaskular, terapi adjuvan kanker, atau tata laksana sindrom ovarium polikistik
- Agonis reseptor GLP-1: kontrol BB atau mengurangi risiko kejadian kardiovaskular
- Penghambat SGLT2: gagal jantung atau proteksi ginjal.

Jika pertimbangan ini menghalangi penghentian ADO maka remisi tetap tidak dapat ditegakkan, meskipun kadar glukosa tercapai mendekati normal. Untuk memantau remisi, pemeriksaan HbA1c atau kontrol glikemik lainnya harus dilakukan secara berkala (Tabel 22). Gaya hidup harus dipantau secara berkelanjutan, dan farmakoterapi untuk komorbid dengan obat yang dapat memicu hiperglikemia harus dihindari.

Tabel 25. Intervensi dan Faktor Temporal Penentuan Remisi DMT2

Intervensi*	Interval sebelum pemeriksaan HbA1c	Pemeriksaan HbA1c berikutnya untuk melihat keberlanjutan remisi
Farmakoterapi	Setidaknya 3 bulan setelah penghentian terapi	Setiap 3 bulan
Terapi bedah	Setidaknya 3 bulan setelah prosedur dan 3 bulan setelah penghentian farmakoterapi	
Perubahan gaya hidup	Setidaknya 6 bulan setelah inisiasi	

terapi dan 3 bulan
setelah penghentian
farmakoterapi

*Lakukan pengukuran HbA1c sebelum intervensi dimulai

Metabolic memory atau *legacy effect* menggambarkan efek berbahaya yang persisten pada berbagai jaringan, dari riwayat hiperglikemia sebelumnya.¹²⁸ Setelah remisi, komplikasi klasik diabetes (termasuk retinopati, nefropati, neuropati, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular) masih sangat mungkin tetap terjadi. Oleh karena itu, pasien yang berada dalam remisi DMT2 disarankan untuk melakukan pemeriksaan retina, tes fungsi ginjal, evaluasi kaki, HbA1c, dan pengukuran tekanan darah secara teratur yang berkelanjutan.

Bab 12

Sistem Rujukan Penderita Diabetes Mellitus

Permasalahan pada DM adalah perawatan dan pembiayaan kesehatan yang tinggi akibat modalitas pemeriksaan yang canggih. Sejak tahun 2014, sistem pembiayaan kesehatan dibebankan kepada BPJS berdasarkan coding tarif INA CBGs, termasuk didalamnya terdapat unsur kodefikasi ICD X dan ICD 9CM, yang hampir seluruhnya tidak berdasarkan *out of pocket* atau pembayaran secara mandiri. Diagnosis DM diawali dengan kondisi hiperglikemia yang secara nyata dari berbagai penelitian telah terbukti sebagai penyebab komplikasi, baik secara langsung ataupun tidak, yang sangat mempengaruhi kualitas hidup penderita dan pembiayaan kesehatan.

Diabetes melitus merupakan contoh kasus dengan frekwensi kunjungan yang tinggi dan terus menerus sampai akhir hidup penderita dan meningkatkan pembiayaan pelayanan kesehatan. Upaya mengatasi hiperglikemia dapat dimulai dengan perubahan gaya hidup dan pemberian obat oral maupun injeksi secara komprehensif dan holistik sesuai indikasi medis. Di sisi lain pelaksanaan Jaminan Kesehatan Nasional saat ini sudah terimplementasikan di banyak wilayah, yang berdampak pada tingginya kebutuhan pelayanan dan okupansi rumah sakit. Tingginya okupansi rumah sakit diikuti dengan tingginya beban RS dalam memberikan pelayanan dan berujung pada besarnya pembiayaan yang harus dianggarkan. Kondisi ini pada dasarnya dapat dihindari jika sistem rujukan yang ada berjalan secara terstruktur berdasarkan tingkat kompetensi layanan dan tingkat keparahan penyakit.

Sistem Rujukan Pelayanan Kesehatan merupakan penyelenggaraan pelayanan kesehatan yang mengatur pelimpahan tugas dan tanggung jawab pelayanan kesehatan secara timbal balik, baik vertikal maupun horisontal (PMK 01/

2012 Pasal 3). Sistem Rujukan merupakan suatu sistem jaringan fasilitas pelayanan kesehatan yang memungkinkan terjadinya penyerahan tanggung jawab secara timbal-balik atas masalah yang timbul baik secara vertikal (komunikasi antara unit yang lebih tinggi/rendah) maupun horisontal (komunikasi inti yang lebih tinggi ke unit yang sederajat) ke fasilitas pelayanan yang lebih kompeten, terjangkau, rasional, dan tidak dibatasi oleh wilayah administrasi. Secara sederhana, Sistem Rujukan mengatur dari mana dan harus kemana seseorang dengan gangguan kesehatan tertentu memeriksakan keadaan sakitnya.

Dengan demikian dapat dirumuskan Sistem Rujukan adalah suatu sistem penyelenggaraan pelayanan kesehatan yang melaksanakan pelimpahan tanggung jawab timbal balik terhadap satu kasus penyakit atau masalah kesehatan secara vertikal (ke unit yang lebih mampu menangani), atau secara horisontal (antar unit-unit yang setingkat kemampuannya). Oleh sebab itu kasus untuk rujuk balik harus ditangani sesuai dengan kompetensi fasilitas pelayanan kesehatan. Tidak semua kasus harus dirujuk balik ke Pemberi Pelayanan Kesehatan Tingkat 1 (PPK 1/*Primary Health Care*), tetapi dirujuk balik ke fasilitas kesehatan dengan kompetensi sesuai dengan kasus yang dirujuk balik.

Sistem Rujukan sendiri bersifat timbal balik antar pemberi pelayanan kesehatan, artinya setelah permasalahan medis teratasi secara optimal sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan, maka kasus tersebut harus dirujuk balik ke fasilitas pelayanan kesehatan perujuk.

Rujuk balik adalah proses pengembalian pasien setelah alasan atau masalah pelayanan kesehatan teratasi di fasilitas kesehatan yang lebih tinggi ke fasilitas layanan kesehatan lebih rendah; tidak secara eksplisit harus ke PPK I atau pengirim awal. Secara etika, pada saat PPK yang lebih tinggi menerima rujukan (konsultasi), seharusnya sudah memberikan jawaban awal ke PPK pengirim, yang mengatakan bahwa pasien sudah

diterima dan dilakukan perawatan selanjutnya. Program Rujuk Balik adalah sistem rujukan untuk kasus kasus penyakit kronis tertentu yang ditetapkan oleh pemerintah salah satunya kasus DM, dengan tujuan pelayanan berkesinambungan dan menurunkan pembiayaan dan angka kematian.

Pelayanan kesehatan rujukan patut diperhatikan dengan seksama. Dengan sistem pelayanan kesehatan rujukan yang baik, maka upaya peningkatan kesehatan universal dapat terpenuhi secara efisien dan rasional. Namun demikian, pencapaian hal tersebut pada akhirnya juga sangat bergantung pada kesiapan infrastruktur, yang meliputi ketersediaan fasilitas pelayanan kesehatan dan sistem kelembagaan serta sumber daya manusia.

12.1. Kriteria Rujukan DM

Dalam menentukan kriteria rujukan DM perlu mempertimbangkan berat ringannya penyakit, komplikasi, komorbid maupun usia penyandang serta tingkat kompetensi pelayanan, apakah dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, atau kompetensi dokter subspecialis endokrinologi. Atas pertimbangan tersebut maka disusun kriteria rujukan penyandang DM sebagai berikut:

12.1.1. Kasus Diabetes Melitus Tipe 2

12.1.1.1. PPK I ke PPK II

Pasien di fasilitas PPK I dirujuk ke fasilitas PPK II untuk mendapatkan pelayanan kompetensi spesialis penyakit dalam dan atau spesialis penyakit lainnya yang terkait, jika ditemukan salah satu dari berbagai hal berikut:

- Dalam 3 bulan setelah pengobatan ditemukan GDP > 130 mg/dL, GD 1-2j PP > 180 mg/dL atau HbA1c > 7 %

- Dislipidemia
- Hipertensi dengan kerusakan organ target
- Anemia
- Infeksi sedang-berat [infeksi kaki berat (ulkus, selulitis, abses), pneumonia, pielonefritis]
- Lanjut usia > 60 tahun
- TBC paru
- Krisis hiperglikemia
- Komplikasi kronis akibat diabetes seperti mikroangiopati (retinopati, nefropati, nyeri neuropatik), makroangiopati (stroke, PJK, penyakit arteri perifer obstruktif), dan gagal jantung
- Kehamilan
- Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tata laksana medis.

12.1.1.2. PPK II ke PPK III

Pasien di fasilitas PPK II dirujuk ke fasilitas PPK III untuk mendapatkan pelayanan kompetensi subspecialis endokrinologi metabolisme, jika ditemukan salah satu dari berbagai hal berikut:

- Diabetes dengan tanda *unstable angina*
- Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tata laksana medis.
- Komplikasi akut seperti ketoasidosis, *hyperglycemic/hyperosmolar state* setelah diberikan tindakan awal.
- Dalam 3 bulan ditemukan GDP > 130 mg/dL, GD 1-2j PP > 180 mg/dL atau HbA1c > 7%
- Dislipidemia, hipertensi, anemia, infeksi tidak terkontrol dalam 3 bulan
- Komplikasi kronis akibat diabetes tidak terkontrol
- Kehamilan dengan gula darah tak terkontrol dalam 3 bulan

- Infeksi kaki : ulkus , selulitis, abses tidak teratasi dalam 7 hari
- Komplikasi kronik (mikroangiopati, makroangiopati, gagal jantung) tidak terdapat perbaikan

12.1.1.3. PPK II ke PPK I

Pasien di fasilitas PPK II yang sudah mendapatkan pelayanan spesialis penyakit dalam, dirujuk balik ke fasilitas PPK I untuk mendapatkan pelayanan kesehatan kompetensi kedokteran dasar, apabila ditemukan salah satu dari berbagai hal berikut:

- GDP 80-130 mg/dL atau GD 1-2j PP < 180 mg/dL atau HbA1c $\leq 7\%$ tanpa adanya gejala hipoglikemia
- Setelah dirawat selama 3 bulan
- Komplikasi kronik dan infeksi terkendali

12.1.1.4. PPK III ke PPK II

Pasien di fasilitas PPK III yang sudah mendapatkan pelayanan subspecialis endokrin metabolisme diabetes, perlu dirujuk balik ke fasilitas PPK II, untuk mendapatkan pelayanan kesehatan kompetensi spesialis penyakit dalam, apabila ditemukan salah satu dari berbagai hal berikut:

- Dalam 3 bulan ditemukan GDP 80-130 mg/dL, GD 1-2j PP < 180 mg/dL atau HbA1c $\leq 7\%$ tanpa adanya gejala hipoglikemia
- Setelah dirawat selama 3 bulan
- Komplikasi kronis dan infeksi akibat diabetes terkendali

12.1.1.5. PPK III ke PPK I

Pasien di fasilitas pemberi PPK III yang sudah mendapatkan pelayanan subspecialis endokrin metabolisme diabetes, perlu dirujuk balik ke fasilitas PPK I, untuk mendapatkan pelayanan kesehatan kompetensi

kedokteran dasar, apabila ditemukan salah satu dari berbagai hal berikut:

- GDP 80-130 mg/dL dan atau GDPP 140-180 mg/dL dan atau HbA1c < 7 % tanpa adanya gejala hipoglikemia dengan menggunakan satu atau dua jenis obat anti diabetes
- GDP 80-130 mg/dL dan atau dan 2jGDPP 140-180 mg/dL atau HbA1c < 7 % dengan pengobatan kombinasi metformin dengan insulin basal
- GDP 80-130 mg/dL dan atau 2jGDPP 140-180 mg/dL dan atau HbA1c < 7 % dengan pengobatan dengan insulin basal
- GDP 80-130 mg/dL dan atau 2jGDPP 140-180 mg/dL dan atau HbA1c < 7 % disertai Hipertensi terkontrol dengan tekanan darah diastolik < 90 mgHG dan sistolik < 140 mmHg
- GDP 80-130 mg/dL dan atau 2jGDPP 140-180 mg/dL dan atau HbA1c < 7 % disertai Hipertensi terkontrol tanpa adanya proteinuria atau UACR < 30 mg/g
- GDP 80-130 mg/dL dan atau 2jGDPP 140-180 mg/dL dan atau HbA1c < 7 % disertai eGFR > 90 mL/min/1.73 m²
- GDP 80-130 mg/dL dan atau 2jGDPP 140-180 mg/dL dan atau HbA1c < 7 % dengan gambaran EKG normal
- Setiap tiga bulan

12.1.2. Kasus DMT1 dan DM dengan kehamilan

Semua kasus DMT1 dan DM dengan kehamilan di PPK I, dirujuk ke PPK II atau PPK III

Daftar Bacaan

1. Sekjen MPR RI. Undang Undang Dasar Republik Indonesia 1945. Cetakan ke-19 Tahun 2020. [disitasi pada 25 Juli 2024]. Dapat diakses dari: https://mpr.go.id/img/sosialisasi/file/1610334013_file_mpr.pdf
2. Undang Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.
3. Undang-Undang Nomor 40 Tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN)
4. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014., Tentang Pedoman Pelaksanaan Program Jaminan Kesehatan Nasional
5. Peraturan Kementrian Kesehatan Nomor 16 Tahun 2019 tentang Pencegahan Kecurangan (Fraud) Dalam Pelaksanaan Program Jaminan Kesehatan Pada Sistem Jaminan Sosial Nasional.
6. Peraturan Pemerintah Republik Indonesianomor 47 Tahun 2016 Tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan
7. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2022 Tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2020 Tentang Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2020-2024
8. Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2016 Tentang Perubahan Kedua Atas Peraturan Presiden Nomor 12 Tahun 2013 Tentang Jaminan Kesehatan
9. Peraturan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan Nomor 8 Tahun 2016 Tentang Penerapan Kendali Mutu Dan Kendali Biaya Pada Penyelenggaraan Program Jaminan Kesehatan Nasional
10. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2019 Tentang Penyelenggaraan Pertimbangan Klinis (Clinical Advisory) Dalam Program Jaminan Kesehatan

11. Undang-Undang Nomor 24 Tahun 2011 tentang Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS)
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. 2013. [disitasi 25 Juli 2024]. Dapat diakses dari: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2010/07/IDF_diabetes_atlas_sixth_edition_en.pdf
13. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. [disitasi 30 Juli 2024]. Dapat diakses dari: <https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/4467/>
14. Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Survei Kesehatan Indonesia 2023. [disitasi 30 Juli 2024]. Dapat diakses dari: <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/hasil-ski-2023/>
15. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl): S4. <https://doi.org/10.2337/dc15-S003>
16. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa. 2020. [disitasi 20 Juli 2024]. Dapat diakses dari: <https://www.kemkes.go.id/eng/pnpk-2020---tata-laksana-diabetes-melitus-tipe-2-dewasa>
17. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 374 Tahun 2009 tentang Sistem Kesehatan Nasional. [disitasi 25 Juli 2024]. Dapat diakses dari: <https://www.kebijakankesehatanindonesia.net/images/gambar/Kepmenkes%202009%20SKN.pdf>
18. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1438 Tahun 2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran. [disitasi 20 Juli 2024].

- Dapat diakses dari:
<https://www.peraturan.go.id/files/bn464-2010.pdf>
19. Soewondo P. Current Practice in the Management of Type 2 Diabetes in Indonesia: Results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *J Indonesia Med Assoc.* 2011;61.
 20. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 001 Tahun 2012 tentang Sistem Rujukan Pelayanan Kesehatan Perorangan. [disitasi 15 Juli 2024]. Dapat diakses dari: <https://regulasi.bkpk.kemkes.go.id/detail/4a9d6c50-45a2-4a07-9801-580fa2ceadc3/unduh/>

Daftar Bacaan

- ¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. [disitasi 2 Agustus 2024]. Diakses dari: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
- ² Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Utama RISKESDAS 2018. [disitasi 2 Agustus 2024]. Diakses dari: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf
- ³ Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021. Jakarta: PB Perkeni; 2021.
- ⁴ Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26: 77–82. <https://doi.org/10.2337/diaclin.26.2.77>
- ⁵ American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl):S1-S4. <https://doi.org/10.2337/dc24-SINT>
- ⁶ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (Suppl): S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- ⁷ WHO. Diabetes. Disitasi pada 2 Agustus 2024. Diakses dari: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
- ⁸ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- ⁹ American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (Suppl): S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- ¹⁰ Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention

program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2015;38:51-8. <https://doi.org/10.2337/dc14-0886>

¹¹ American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (Suppl1): S43–S51. <https://doi.org/10.2337/dc24-S003>

¹² Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, *et al*. Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:452-61. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2)

¹³ Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, *et al*. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69701-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69701-8)

¹⁴ American Diabetes Association Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S145–S157. <https://doi.org/10.2337/dc24-S008>

¹⁵ American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (Suppl1): S52–S76. <https://doi.org/10.2337/dc24-S004>

¹⁶ Grant RW, Ashburner JM, Hong CS, Chang Y, Barry MJ, Atlas SJ. Defining Patient Complexity From the Primary Care Physician's Perspective. *Ann Intern Med*. 2011;155:797-804. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00001>

¹⁷ Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Is Diabetes Causally Related to Cancer? *Diabetes Metab J*. 2011;35:193-8. <https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.3.193>

¹⁸ Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, *et al*. Diabetes and Cancer: A Consensus Report', *CA Cancer J Clin*. 2010;60:207-21. <https://doi.org/10.3322/caac.20078>

¹⁹ Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of Diabetes Mellitus in Pancreatic Cancer Compared to Common Cancers. *Pancreas*. 2013;42:198-201. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182592c96>

- ²⁰ Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review', *Lancet Neurol.* 2006;5:64-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
- ²¹ White MF. Insulin Signaling in Health and Disease. *Science.* 2003;302:1710-1. <https://doi.org/10.1126/science.1092952>
- ²² Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:135-41. <https://doi.org/10.1111/dom.12587>
- ²³ Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffe T, *et al.* Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:787-93. <https://doi.org/10.2337/dc11-1855>
- ²⁴ Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2009;66. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.536>
- ²⁵ Lecube A. Proinflammatory Cytokines, Insulin Resistance, and Insulin Secretion in Chronic Hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care.* 2006;29:1096-101. <https://doi.org/10.2337/diacare.2951096>
- ²⁶ Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, *et al.* Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care.* 2017;40:1173-80. <https://doi.org/10.2337/dc17-0485>
- ²⁷ Grossmann M. Low Testosterone in Men with Type 2 Diabetes: Significance and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2341-53. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0118>
- ²⁸ Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, *et al.* Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536-59. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
- ²⁹ Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, *et al.* Diabetes and Sleep Disturbances. *Diabetes Care.* 2003;26:702-9. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.702>
- ³⁰ Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Garcia FAR, *et al.* Screening for Obstructive Sleep Apnea

- in Adults. JAMA. 2017;317:407.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.20325>
- ³¹ Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, *et al.* Statins and Cognitive Function. *Ann Intern Med.* 2013;159:688. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00007>
- ³² Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetic Patients: Prevalence, Mechanisms, and Treatment. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-7. <https://doi.org/10.1155/2015/595649>
- ³³ Lee YK, Huang MY, Hsu CY, Su YC. Bidirectional Relationship Between Diabetes and Acute Pancreatitis. *Medicine.* 2016;95:e2448. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002448>
- ³⁴ Baiduc RR, Helzner EP. Epidemiology of Diabetes and Hearing Loss. *Semin Hear.* 2019;40:281-91. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697643>
- ³⁵ Helzner EP, Contrera KJ. Type 2 Diabetes and Hearing Impairment. *Curr Diab Rep.* 2016;16:3. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0696-0>
- ³⁶ Rasmussen VF, Vestergaard ET, Hejlesen O, Andersson CUN, Cichosz SL. Prevalence of Taste and Smell Impairment in Adults with Diabetes: A cross-sectional analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Prim Care Diabetes.* 2018;12:453-9. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.05.006>
- ³⁷ Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2006;20:59-68. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.05.006>
- ³⁸ Simpson TC, Weldon JC, Worthington H V, Needleman I, Wild SH, Moles DR, *et al.* Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022;4: CD004714. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004714.pub4>
- ³⁹ Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, *et al.* Glucose tolerance status and risk of dementia in the community. *Neurology.* 2011;77:1126-34. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822f0435>

- ⁴⁰ American Diabetes Association; 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 1 January 2019; 42 (Suppl1): S61–S70. <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
- ⁴¹ ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.*; on behalf of the American Diabetes Association, 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement_1): S68–S96. <https://doi.org/10.2337/dc23-S005>
- ⁴² Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, *et al.* Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39:2065-2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- ⁴³ Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, *et al.* Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54:353-368. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>
- ⁴⁴ Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022;400(10365):1803-1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01655-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01655-5)
- ⁴⁵ Di Murro E, Di Giuseppe G, Soldovieri L, Moffa S, Improta I, Capece U, *et al.* Physical Activity and Type 2 Diabetes: In Search of a Personalized Approach to Improving β -Cell Function. *Nutrients*. 2023;15:4202. <https://doi.org/10.3390/nu15194202>
- ⁴⁶ Sabag A, Chang CR, Francois ME, Keating SE, Coombes JS, Johnson NA, *et al.* The Effect of Exercise on Quality of Life in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2023;55:1353-1365. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003172>
- ⁴⁷ Zhu X, Zhang F, Chen J, Zhao Y, Ba T, Lin C, *et al.* The Effects of Supervised Exercise Training on Weight Control and Other Metabolic Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2022;32:186-194. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2021-0168>
- ⁴⁸ Mohammad Rahimi GR, Aminzadeh R, Azimkhani A, Saatchian V. The Effect of Exercise Interventions to Improve Psychosocial Aspects and Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled

- Trials. Biol Res Nurs. 2022;24:10–23. <https://doi.org/10.1177/10998004211022849>
- ⁴⁹ Zhang J, Tam WWS, Hounsri K, Kusuyama J, Wu VX. Effectiveness of Combined Aerobic and Resistance Exercise on Cognition, Metabolic Health, Physical Function, and Health-related Quality of Life in Middle-aged and Older Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023;S0003-9993(23)00591-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.10.005>
- ⁵⁰ Hou L, Wang Q, Pan B, Li R, Li Y, He J, et al. Exercise modalities for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;39:e3591. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3591>
- ⁵¹ Arrieta-Leandro MC, Moncada-Jiménez J, Morales-Scholz MG, Hernández-Elizondo J. The effect of chronic high-intensity interval training programs on glycaemic control, aerobic resistance, and body composition in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2023;46:2423-2443. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02144-x>
- ⁵² Jayedi A, Emadi A, Shab-Bidar S. Dose-Dependent Effect of Supervised Aerobic Exercise on HbA1c in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med.* 2022;52:1919-1938. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01673-4>
- ⁵³ Fan T, Lin MH, Kim K. Intensity Differences of Resistance Training for Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel).* 2023;11:440. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030440>
- ⁵⁴ Dhali B, Chatterjee S, Sundar Das S, Cruz MD. Effect of Yoga and Walking on Glycemic Control for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2023;38:113-122. <https://doi.org/10.15605/jafes.038.02.20>
- ⁵⁵ Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport.* 2010;13:496-502. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2009.09.008>
- ⁵⁶ Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al.; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert

- Committee. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S54-S63. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.008>
- ⁵⁷ Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42:731-54. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
- ⁵⁸ Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022;400(10365):1803-1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01655-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01655-5)
- ⁵⁹ MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117:1637-1658. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.03.023>
- ⁶⁰ ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Beverly EA, Bruemmer D, Collins BS, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024;47(Supplement_1):S77-110. <https://doi.org/10.2337/dc24-S005>
- ⁶¹ ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al; on behalf of the American Diabetes Association. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S128-S139. <https://doi.org/10.2337/dc23-S008>
- ⁶² Kavitha Ganesan, Yacob Habboush, Samuel Dagogo-Jack; Calorie Restriction and Intermittent Fasting: Impact on Glycemic Control in People With Diabetes. *Diabetes Spectr* 1 May 2020; 33 (2): 143–148. <https://doi.org/10.2337/ds19-0064>
- ⁶³ Anna Obermayer, Norbert J. Tripolt, Peter N. Pferschy, Harald Kojzar, Faisal Aziz, Alexander Müller, Markus Schauer, Abderrahim Oulhaj, Felix Aberer, Caren Sourij, Hansjörg Habisch, Tobias Madl, Thomas Pieber, Barbara Obermayer-Pietsch, Vanessa Stadlbauer, Harald Sourij; Efficacy and Safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)—A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 1 February 2023; 46 (2): 463–468. <https://doi.org/10.2337/dc22-1622>
- ⁶⁴ Szczerba E, Barbaresko J, Schieman T, Stahl-Pehe A, Schwingshackl L, Schlesinger S. Diet in the management of type 2

diabetes: umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ Med.* 2023;2:e000664. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000664>

⁶⁵ Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol.* 2019;13:689-711.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.08.003>

⁶⁶ McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e222092. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.2092>

⁶⁷ Hodson EM, Cooper TE. Altered dietary salt intake for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1:CD006763. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006763.pub3>

⁶⁸ Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular Diabetology.* 2022;21:74. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>

⁶⁹ American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47 (Supplement_1): S158-S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>

⁷⁰ Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45: 2753-86. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>

⁷¹ Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract.* 2023;29:305-40.

<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001> Erratum in: *Endocr Pract.* 2023;29:746. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.009> Erratum in: *Endocr Pract.* 2023;29:1025. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.09.008>

⁷² Lebovitz HE. Insulin Secretagogues: Sulfonylureas, Repaglinide, and Nateglinide. In: Lebovitz HE (Ed). *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders 4th Edition*. American Diabetes Association 2004. Hal.164-175

⁷³ Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: a review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1907-32. DOI <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>

⁷⁴ Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19:460-76. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>

⁷⁵ Hur KY, Kim MK, Ko SH, Han M, Lee DW, Kwon HS; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Diabetes Association; Committee of the Cooperative Studies, Korean Society of Nephrology. Metformin treatment for patients with diabetes and chronic kidney disease: a Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology Consensus Statement. *Diabetes Metab J.* 2020;44:3-10. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0004>

⁷⁶ Lebovitz HE. Thiazolidinediones. In: Lebovitz HE (Ed). *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders 4th Edition*. American Diabetes Association 2004. Hal.198-206.

⁷⁷ Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. *Circulation.* 2017;135:1882-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024863>

⁷⁸ Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone Therapy in Patients with Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76:526-35. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0079>

⁷⁹ Genua I, Cusi K. Pharmacological approaches to nonalcoholic fatty liver disease: current and future therapies. *Diabetes Spectr.* 2024;37:48-58. DOI: <https://doi.org/10.2337/dsi23-0012>

⁸⁰ Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical

- trials. Bone. 2014;68:115-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.08.010>
- ⁸¹ Uuh Narvaez JJ, Segura Campos MR. Combination therapy of bioactive compounds with acarbose: A proposal to control hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Food Biochem.* 2022;46:e14268. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.14268>
- ⁸² Akmal M, Patel P, Wadhwa R. Alpha glucosidase inhibitors. 2024 Feb 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32496728.
- ⁸³ Omar B, Ahrén B. Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors. *Diabetes.* 2014;63:2196-202. <https://doi.org/10.2337/db14-0052>
- ⁸⁴ Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.*; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- ⁸⁵ Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, *et al.*; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385:2067-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
- ⁸⁶ Beba H, Baig S. Prescribing pearls: A guide to DPP-4 inhibitors (gliptins). *Diabetes & Primary Care.* 2024;26:11-3.
- ⁸⁷ Kim NH, Kim NH. Renoprotective Mechanism of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Focusing on Renal Hemodynamics. *Diabetes Metab J.* 2022;46:543-51. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0209>
- ⁸⁸ McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, *et al.* Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148-58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
- ⁸⁹ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.*; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

- ⁹⁰ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, *et al.*; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- ⁹¹ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, *et al.*; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- ⁹² Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- ⁹³ Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, *et al.*; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- ⁹⁴ Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZI. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep.* 2022;7:1463-76. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.094>
- ⁹⁵ Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, *et al.* Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42:2272-81. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
- ⁹⁶ Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, *et al.* PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42:1724-32. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
- ⁹⁷ Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, *et al.* Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321:1466-80. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>

⁹⁸ Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394:39-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)

⁹⁹ Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:515-27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5) 25 Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:e21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30246-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30246-3)

¹⁰⁰ Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:528-39. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)

¹⁰¹ Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019;42:2262-71. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>

¹⁰² Clinicaltrials.gov. NCT04109547. a research study comparing a new medicine oral semaglutide to placebo in people with type 2 diabetes. Disitasi 23 Februari 2023. Dapat diakses dari: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04109547?term=PIONEER+11&draw=2&rank=1>

¹⁰³ Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2022;146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.05959>

¹⁰⁴ Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:653-62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)

¹⁰⁵ Khan MS, Jonarow GC, McGuire DK, Fernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, *et al.* Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Heart Failure: The Need for Further Evidence Generation and Practice Guidelines Optimization. *Circulation.* 2020;142.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045888>

¹⁰⁶ Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021;398:262–276. doi:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00536-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00536-5)

¹⁰⁷ ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.*; on behalf of the American Diabetes Association, 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Supplement_1): S140-S157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>

¹⁰⁸ American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S181–S206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>

¹⁰⁹ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Supplement_1):S244-57. <https://doi.org/10.2337/dc24-S013>

¹¹⁰ American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Suppl): S111–S125. <https://doi.org/10.2337/dc24-S006>

¹¹¹ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl):S179-218. <https://doi.org/10.2337/dc24-S010>

¹¹² American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl):S231-43. <https://doi.org/10.2337/dc24-S012>

¹¹³ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl):S219-30. <https://doi.org/10.2337/dc24-S011>

¹¹⁴ Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>

¹¹⁵ Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14:1853-1866. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1446719>

¹¹⁶ Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:53. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0295-6>

¹¹⁷ Seo YB, Baek JH, Lee J, Song JY, Lee JS, Cheong HJ, Kim WJ. Long-Term Immunogenicity and Safety of a Conventional Influenza Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22:1160-1165. <https://doi.org/10.1128/CVI.00288-15>

¹¹⁸ Silverii GA, Gabutti G, Tafuri S, Tafuri S, Sarti F, Pratesi A, Clerico A, *et al.* Diabetes as a risk factor for pneumococcal disease and severe related outcomes and efficacy/effectiveness of vaccination in diabetic population. Results from meta-analysis of observational studies. *Acta Diabetol.* 2024;61:1029-39. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02282-5>

¹¹⁹ Van Der Meeren O, Peterson JT, Dionne M, Beasley R, Ebeling PR, Ferguson M, *et al.* Prospective clinical trial of hepatitis B vaccination in adults with and without type-2 diabetes mellitus. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12:2197-2203. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1164362>

¹²⁰ Abu-Ashour W, Twells L, Valcour J, Randell A, Donnan J, Howser P, *et al.* The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5:e000336. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000336>

¹²¹ Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, *et al.* Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44:2438-44. <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>

¹²² Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-

analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:28-34. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70006-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70006-8)

¹²³ McInnes N, Smith A, Otto R, Vandermeij J, Punthakee Z, Sherifali D, *et al.* Piloting a Remission Strategy in Type 2 Diabetes: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1596-605. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3373>

¹²⁴ Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, *et al.* Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:344-55. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)

¹²⁵ Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, *et al.* Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2012;308:2489. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.67929>

¹²⁶ Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, *et al.* Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397:293-304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32649-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32649-0)

¹²⁷ Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, *et al.* Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376:641-51. <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>

¹²⁸ Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: The “metabolic memory.” *Vascul Pharmacol.* 2012;57:133-8. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.05.005>

