



## Diabetes Pada Anak

### *Diabetes in Children*

**Yulisnawati Hasanah<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Kesehatan Anak RS Mohammad Hoesin / Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**Sitasi:** Hasanah Y. 2019. Diabetes in Children. Prosiding Ilmiah Dies Natalis FK Unsri Vol. 57. Palembang: Unsri Press

### ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a complex metabolic disorder characterized by the condition of persistent hyperglycemia due to abnormalities in insulin secretion, insulin action, or both. DM type 1 is more often found in children but with increasing obesity rates, the number of children with type 2 diabetes is increasing. In children who have been diagnosed, determining the type of DM becomes important because of its large clinical implications especially for the choice of therapy. The determination of the type of DM is based on the clinical characteristics of the patient, but differentiating the various types is not always easy and is still a challenge in itself. DM management aims to achieve controlled glucose levels and prevent complications, both acute or chronic complications. Complications related to metabolic control and duration of suffering from DM, so early detection of DM especially in high-risk children should be sought as part of the prevention of DM and its various complications.

Keywords: diabetes mellitus, children, insulin.

### ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang kompleks yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia persisten akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes mellitus yang sering ditemukan pada anak adalah DM tipe 1, namun seiring meningkatnya angka obesitas, maka jumlah anak dengan DM tipe 2 semakin meningkat. Pada anak yang telah terdiagnosis, menentukan tipe DM menjadi penting karena implikasi klinisnya yang besar terutama untuk pemilihan terapi. Penentuan tipe DM didasarkan pada karakteristik klinis pasien, namun membedakan berbagai tipe tersebut tidak selalu mudah dan masih merupakan tantangan tersendiri. Tata laksana DM bertujuan untuk mencapai kadar glukosa yang terkontrol serta mencegah komplikasi, baik akut maupun kronis. Komplikasi berhubungan dengan kontrol metabolik dan durasi menderita DM, sehingga deteksi dini DM terutama pada anak yang berisiko tinggi harus diupayakan sebagai bagian dari pencegahan DM dan berbagai komplikasinya.

Kata kunci: diabetes melitus, anak, insulin.

### PENDAHULUAN

Pengendalian Penyakit Tidak Menular (PTM) merupakan salah satu agenda dari Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (Sustainable Development Goals; SDGs). Angka kejadian PTM seperti Diabetes Melitus (DM) mengalami peningkatan setiap tahun. DM tidak hanya menyerang orang dewasa saja, tapi juga anak-anak. DM pada anak khususnya DM tipe 1 kejadiannya semakin meningkat. Seiring meningkatnya kejadian obesitas pada anak maka kejadian DM tipe 2 juga semakin meningkat beserta komplikasi kardiometabolik yang terjadi lebih dini. Terdapat juga DM tipe lain yang diakibatkan oleh kelainan genetik, misalnya *Maturity onset diabetes of the young* (MODY) atau *monogenic diabetes* (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015)

Menurut data Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), kasus DM pada anak usia 0-18 tahun naik 700 persen dalam 10 tahun terakhir. Pada September 2009 hingga September 2018 tercatat 1200 kasus baru DM. Diagnosis sering terlambat terutama kegawatan Ketoasidosis Diabetikum (KAD) yang sering salah diagnosis. Kewaspadaan (*Awareness*) tenaga kesehatan sangat penting untuk dapat menangkap kasus-kasus tersebut yang merupakan fenomena gunung es. Pada anak yang telah terdiagnosis, menentukan tipe DM menjadi penting karena implikasi klinisnya yang



besar terutama untuk pemilihan terapi. Penentuan tipe DM didasarkan pada karakteristik klinis pasien, namun membedakan berbagai tipe tersebut tidak selalu mudah. Lebih dari 90% kasus diabetes pada anak dan remaja adalah DM tipe 1 (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Tata laksana DM bertujuan untuk mencapai kadar glukosa yang terkontrol serta mencegah komplikasi, baik akut (hipoglikemia, KAD) maupun kronik (mikrovaskular maupun makrovaskular). Komplikasi dan komorbiditas berhubungan dengan kontrol metabolik dan durasi menderita DM, sehingga deteksi dini DM terutama pada anak yang berisiko tinggi harus diupayakan sebagai bagian dari pencegahan DM dan berbagai komplikasinya. Pada beberapa kasus misalnya DM tipe 2 atau *monogenic diabetes*, anak umumnya tidak menunjukkan gejala yang khas atau bahkan asimtomatik sehingga dapat baru terdeteksi pada saat telah terjadi komplikasi (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Tujuan topik “Diabetes pada anak” ini adalah untuk memberikan panduan dan tatalaksana dalam penjarangan kasus-kasus DM tipe 1 dan DM tipe 2 khususnya pada anak dengan gizi lebih dan obesitas serta pada anak dengan riwayat keluarga DM tipe-2 sehingga komplikasi dapat diturunkan. Pemerintah juga sudah mulai memprioritaskan penyakit tidak menular, khususnya penyakit diabetes melitus karena sadar akan akibat dari komplikasi pasien diabetes melitus bila tidak dikelola dengan baik.

## PEMBAHASAN

### Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang kompleks yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia persisten akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Homeostasis glukosa tergantung pada sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan aksi insulin pada jaringan (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Craig *et al.*, 2014).

### Epidemiologi

Prevalensi DM pada anak semakin meningkat di berbagai belahan dunia. Dari berbagai tipe DM, DM tipe 1 merupakan tipe tersering dengan prevalensi 90% dari seluruh DM pada anak, diikuti DM tipe 2 sebesar 10% dan monogenic diabetes sebesar 1-4%. Penelitian di Amerika pada tahun 2001-2009 mendapatkan peningkatan prevalensi DM pada anak sebesar 21,1% pada DM tipe 1 dan 30,5% pada DM tipe 2. DM tipe 1 banyak didapatkan pada etnis Kaukasian sedangkan DM tipe 2 tertinggi didapatkan pada etnis Indian-Amerika (49,4%) diikuti oleh Asia (22,7%) (Craig *et al.*, 2014; Aanstoot *et al.*, 2007; Dabelea *et al.*, 2014; Schwart *et al.*, 2008)

### Patofisiologi

Pada kondisi fisiologis normal, insulin disekresi oleh sel  $\beta$  pankreas sebagai respon terhadap peningkatan glukosa darah. Dalam keadaan puasa, glukagon disekresi oleh sel  $\alpha$  pankreas untuk mencegah hipoglikemia dengan mengaktifkan glukoneogenesis di hepar. Pada DM terjadi ketidakseimbangan pada homeostasis ini (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).



DM tipe 1 ditandai dengan kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang kronis ditandai dengan adanya defisiensi insulin yang absolut. Kerusakan sel  $\beta$  pankreas dapat terjadi akibat proses autoimun maupun penyebab lain yang tidak diketahui (idiopatik). Bahkan, hampir 45 persen penderitanya tidak punya riwayat keluarga dengan penyakit serupa. Tipe diabetes ini paling banyak terjadi pada anak, yaitu sebesar 90% dari keseluruhan kasus DM pada anak. Siapa saja bisa kena diabetes tipe-1 (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Berbeda dengan DM tipe 1, pada DM tipe 2 kegagalan sel  $\beta$  pankreas untuk memproduksi insulin tidak diperantarai oleh proses autoimun melainkan terjadi akibat perpaduan antara resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Pada saat seorang anak yang terdiagnosis, diperkirakan telah terjadi penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas hingga 80% (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; Pinhas-Hamiet *et al.*, 2005; Onge *et al.*, 2015)

Patogenesis DM tipe 2 merupakan suatu proses kompleks dengan etiologi yang multifaktorial, diantaranya faktor genetik, obesitas, kebiasaan diet rendah serat dan tinggi lemak dengan kalori berlebih, kurangnya aktivitas fisik, dan gaya hidup sedenter. Sebanyak 25-45% anak dengan obesitas menderita DM tipe 2 dan sebaliknya lebih dari 85% anak dengan DM tipe 2 adalah anak dengan status gizi lebih atau obesitas. Pada anak yang mengalami obesitas terdapat kondisi hiperinsulinemia akibat menurunnya sensitivitas insulin hingga 40% (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Jaringan adiposa yang berkembang pada kondisi obesitas mensintesis dan mensekresi metabolit dan signaling protein seperti leptin, resistin, dan tumor necrosis alpha (TNF- $\alpha$ ). Faktor-faktor ini diketahui menurunkan sensitivitas insulin dalam berbagai percobaan klinis (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017, Pulgaron, 2014). Studi lain menemukan bahwa TNF- $\alpha$  dan trigliserida bebas berakibat pada inflamasi dan kerusakan sel  $\beta$  yang mengawali gangguan toleransi glukosa. Respon jaringan terhadap insulin berkurang serta sekresi insulin yang tidak memadai akan menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Aanstoot *et al.*, 2007)

Pubertas juga diketahui memiliki peranan besar dalam perkembangan DM tipe 2 pada anak. Selama pubertas, terdapat peningkatan resistensi terhadap aksi insulin yang mengakibatkan hiperinsulinemia. Respon insulin basal dan terstimulasi akan menurun sekitar 30% pada remaja yang telah berada pada masa pertengahan dan akhir pubertas. Meningkatnya hormon pertumbuhan pada masa pubertas diduga berperan terhadap resistensi insulin, sehingga umumnya DM tipe 2 muncul bersamaan dengan usia pertengahan pubertas. Terhadap DM tipe 1, masa pubertas juga akan meningkatkan kebutuhan dosis insulin akibat resistensi insulin fisiologis ini (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Pulgaron dan Delamater, 2014).

DM tipe lain yang umumnya muncul pada masa remaja adalah monogenic diabetes atau MODY. Monogenic diabetes merupakan bentuk familial dari DM berupa sekelompok gangguan akibat mutasi pada gen yang penting bagi perkembangan atau fungsi dari sel  $\beta$  pankreas. Saat ini monogenic diabetes umumnya dikategorikan berdasar subgroup genetiknya yaitu kelainan pada kromosom 12 (HNF1A, MODY3), kromosom 7 (GCK, MODY2), kromosom 20 (HNF4B, MODY1), kromosom 13 (IPF1, MODY4), kromosom 17 (HNF1B, MODY5), kromosom 2 (NEUROD1, MODY6), kromosom 2 (KLF11, MODY7), kromosom 9 (CEL, MODY8), kromosom 7 (PAX4, MODY9). Pada berbagai grup diagnostik monogenic diabetes, ditemukan variasi pada derajat hiperglikemia, kebutuhan insulin, dan risiko terjadinya komplikasi (Craig *et al.*, 2014)



### **Manifestasi klinis**

Pada DM tipe 1, gejala klinis yang muncul dapat bervariasi. Manifestasi tanpa kegawatan di antaranya enuresis, candidiasis vaginalis pada anak perempuan, penurunan berat badan, iritabilitas, dan infeksi kulit berulang. Kondisi kegawatan yang dapat terjadi yaitu dehidrasi berat, syok, dan ketoasidosis. Gejala khas yang menggambarkan DM tipe 1 diantaranya poliuria, polidipsi, dan penurunan berat badan dalam 2-4 minggu. Kegagalan dalam mendeteksi DM tipe 1 dapat berakibat pada komplikasi terutama ketoasidosis diabetik (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Ada DM tipe 2, sebagian besar anak memiliki status gizi lebih atau obesitas. Umumnya pasien datang dengan glukosuria tanpa ketonuria, dengan atau tanpa poliuri dan polidipsi, dengan sedikit atau tanpa penurunan berat badan. Usia biasanya lebih dari 10 tahun dan berada pada masa pertengahan atau akhir pubertas. Pada anak yang asimtomatik, DM tipe 2 sering terdiagnosis melalui pemeriksaan laboratorium rutin, terutama urinalisis. Adanya riwayat keluarga, akantosis nigrikans, dislipidemia, hipertensi, dan sindrom polikistik ovarium merupakan kondisi yang sering ditemukan pada anak dengan DM tipe 2 (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Dabelea *et al.*, 2014).

Mayoritas anak dengan DM monogenik awalnya terdiagnosis sebagai DM tipe 1 atau lebih jarang sebagai DM tipe 2. Diabetes monogenik harus dicurigai pada anak dengan orangtua serta kakek atau nenek dari orangtua tersebut yang juga menderita DM, terutama pada pasien dengan karakteristik DM yang tidak khas untuk tipe 1 ataupun tipe 2. Adanya kondisi hiperglikemia yang stabil dan tidak progresif dapat merupakan suatu gejala MODY2 yang merupakan jenis DM monogenik yang paling sering terjadi (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

### **Diagnosis dan diagnosis banding**

Diagnosis DM dibuat berdasarkan ada/ tidaknya gejala klinis DM dan hasil pengukuran kadar glukosa plasma. Gejala klinis klasik DM adalah poliuria, polidipsia, nokturia dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Tanpa adanya gejala klinis DM, pemeriksaan harus diulang pada waktu yang berbeda (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Diagnosis DM dapat ditegakkan apabila didapatkan salah satu dari kriteria berikut, yaitu ditemukannya gejala klinis polidipsi, polifagi, poliuri, nokturia, berat badan menurun dan kadar glukosa darah sewaktu (GDS)  $\geq 200$  mg/dl, atau gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dl; atau GDS  $\geq 200$  mg/dl setelah 2 jam tes toleransi glukosa (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015).

Sebagian besar penderita DM tipe 1 mempunyai riwayat perjalanan klinis yang akut. Poliuria, polidipsia, polifagia tetapi disertai penurunan berat badan yang cepat dalam 2-6 minggu sebelum diagnosis ditegakkan, kadang-kadang disertai gangguan penglihatan. Apabila gejala-gejala klinis ini disertai dengan hiperglikemia maka diagnosis DM tidak diragukan lagi (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Berdasarkan patogenesisnya, DM tipe 1 dan tipe 2 seharusnya bisa dibedakan dari kadar insulin atau c-peptid-nya. Pada DM tipe 1, kadar insulin dan c-peptide akan rendah atau sangat rendah. Sedangkan pada DM tipe 2, kadar insulin/ c-peptide akan normal atau meningkat. Selain itu, pada DM tipe 1 akan terdeteksi auto-antibodi terhadap sel beta pankreas sedangkan pada DM tipe 2 tidak. Kedua hal tersebut secara teoritis merupakan pembeda antara DM tipe-1 dan tipe 2. Namun kenyataannya, membedakan DM tipe 1 dan tipe 2 tidak selalu mudah, karena seiring dengan makin meningkatnya prevalensi obesitas pada anak, dapat dijumpai penderita DM tipe 1 yang



obesitas. Penderita DM tipe 1 yang obesitas mungkin mempunyai sisa kadar c-peptide yang lebih tinggi (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Tabel 1. Karakteristik DM tipe-1, tipe-2 dan diabetes monogenik pada anak (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015)

KARAKTERISTIK	TIPE-1	TIPE-2	MONOGENIK
Genetik	Poligenik	Poligenik	Monogenik
Usia	6 bulan sampai dewasa muda	Bervariasi: bisa lambat dan ringan, sering tanpa gejalanya, sampai berat	Biasanya pasca pubertal, kecuali akibat mutasi gen GCK dan diabetes neonatal
Gambaran Klinis	Biasanya akut	Bervariasi: perlahan, ringan, sampai berat	Bervariasi
Autoimunitas	Ya	Tidak	Tidak
Ketosis	Sering	Jarang	Sering pada diabetes neonatal, jarang pada yang lain
Obesitas	Sesuai dengan prevalensi obesitas di populasi	Lebih sering	Sesuai dengan prevalensi obesitas di populasi
Acanthosis nigricans	Tidak	Ya	Tidak
Persentase dari seluruh DM anak	Biasanya > 90%	Pada umumnya < 10% (60-80% di Jepang)	1-4%
Orang tua menderita DM	2-4%	80%	90%

Tabel 1 menunjukkan beberapa karakteristik DM tipe 2 dibandingkan DM tipe 1 dan diabetes monogenik. Penderita DM tipe 2 dapat datang dalam kondisi ketosis atau ketoasidosis sehingga menyerupai DM tipe 1. Pada keadaan tersebut, kadar insulin atau c-peptide penderita bisa sangat rendah akibat adanya glukotoksisitas atau memang sudah ada ketergantungan insulin. Selain itu obesitas dan resistensi insulin merupakan faktor risiko penyakit autoimun sehingga 15-40% penderita DM tipe 2 terdeteksi mempunyai autoantibodi terkait DM tipe 1. Keadaan ini mempercepat penderita jatuh ke dalam keadaan tergantung insulin. Salah satu cara membedakan DM tipe-2 dari DM tipe-1 yang mungkin dapat digunakan adalah pemeriksaan c-peptide sekitar 12-24 bulan setelah diagnosis karena sangat jarang penderita



DM tipe-1 yang masih mempunyai kadar c-peptide normal pada saat tersebut (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Craig *et all.*, 2014).

DM Tipe-2 Autoimun, suatu kondisi yang juga sering disebut sebagai DM tipe-1,5 atau DM tipe-3 atau double diabetes ini sebenarnya adalah DM tipe-1 pada individu berat badan lebih atau obesitas sehingga telah mengalami resistensi insulin. Yang mungkin juga bisa dipertimbangkan masuk ke dalam kelompok ini adalah LADC (Latent Autoimmune Diabetes in Children) suatu penyakit yang secara klinis mungkin mirip dengan DM tipe-2 tetapi autoantibodi terhadap sel beta dapat dideteksi. Penelitian di Amerika mendapatkan antibodi yang positif pada 15-40% kasus anak dengan DM tipe 2, terutama pada anak yang tidak obesitas. Fungsi sel  $\beta$  didapatkan telah menurun secara signifikan sehingga lebih cepat muncul dependensi insulin (Zeitler *et all.*, 2014).

Adanya bentuk familial diabetes yang ringan pada masa remaja menunjukkan kemungkinan suatu DM monogenik. Presentasi klinis dari DM tipe 1, tipe 2, dan DM monogenik dapat menyerupai satu sama lain meskipun pada DM monogenik umumnya pasien berusia kurang dari 25 tahun, pola penyakit diturunkan secara autosomal dominan dan tidak ada riwayat ketosis. Pada anak yang telah didiagnosis DM tipe 1, suatu DM monogenik harus dicurigai bila diagnosis ditegakkan sebelum usia 6 bulan, terdapat riwayat orangtua dan ayah/ibu dari orangtua tersebut yang menderita DM, tidak terdeteksi autoantibodi sel  $\beta$  pankreas, kebutuhan insulin yang rendah, serta kadar C-peptide yang masih terdeteksi hingga 5 tahun setelah diagnosis. Pada anak yang telah didiagnosis dengan DM tipe 2, DM monogenik juga dapat dipertimbangkan pada anak tanpa obesitas dan tanda resistensi insulin, etnis tertentu dengan prevalensi DM tipe 2 yang rendah misal Kaukasia, serta adanya riwayat keluarga dengan DM tanpa obesitas (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Rubio-Cabezas *et all.*, 2014).

### Tatalaksana

DM tipe 1 tidak dapat disembuhkan, tetapi kualitas hidup pasien dapat dipertahankan seoptimal mungkin dengan kontrol metabolik yang baik. Kontrol metabolik yang baik adalah mengusahakan kadar glukosa darah berada dalam batas normal ataupun mendekati nilai normal tanpa menyebabkan hipoglikemia. Untuk mencapai kontrol metabolik yang baik, manajemen sebaiknya dilakukan secara terpadu oleh suatu tim yang terdiri dari ahli endokrinologi anak, dokter anak, ahli gizi, ahli psikiatri, psikologi anak, pekerja sosial dan edukator. Pengelolaan terpadu meliputi pemberian insulin, pengaturan makan, olahraga, dan pemantauan mandiri (*home monitoring*) sehingga mampu menjalankan fungsi psikososial normal dan mengambil alih tanggung jawab tata laksana DM secara bertahap sesuai perkembangannya (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Craig *et all.*, 2014).

Pengaturan makan bertujuan mencapai kontrol metabolik yang baik, tanpa mengabaikan kalori yang dibutuhkan untuk metabolisme basal, pertumbuhan, pubertas ataupun untuk aktivitas yang dilakukan. Jumlah kalori yang dibutuhkan dihitung dengan rumus  $(1000 + (\text{usia (tahun)} \times 100))$  kalori per hari. Komposisi kalori yang dianjurkan adalah 45-55 % berasal dari karbohidrat, 20-25 % berasal dari protein dan sumber energi dari lemak 25-30% (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Pengaturan makan optimal terdiri dari 3 kali makan utama dan 3 kali makanan kecil. Tidak ada pengaturan makan khusus yang dianjurkan pada anak, tetapi pemberian makanan yang mengandung banyak serat seperti buah-buahan, sayur-sayuran dan sereal akan membantu mencegah lonjakan-lonjakan kadar glukosa darah (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017).



Olahraga akan membantu meningkatkan jati diri anak, membantu mempertahankan berat badan ideal. Olahraga juga dapat meningkatkan kapasitas kerja jantung, mengurangi terjadinya komplikasi jangka panjang, membantu kerja metabolisme tubuh sehingga dapat mengurangi kebutuhan insulin. Yang perlu diperhatikan penderita dalam berolahraga ialah pemantauan terhadap kemungkinan terjadinya hipoglikemia atau hiperglikemia saat atau pasca olahraga (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017).

Penyuluhan dan tatalaksana merupakan bagian integral dari terapi. DM tipe 1 merupakan suatu *life long disease* yang keberhasilan untuk mencapai normoglikemia sangat bergantung dari cara dan gaya hidup penderita/keluarga atau dinamika keluarga sehingga pengendalian utama metabolik yang ideal tergantung pada penderita sendiri. Kegiatan edukasi harus terus menerus dilakukan oleh semua pihak, meliputi pemahaman dan pengertian mengenai penyakit dan komplikasinya, memotivasi penderita dan keluarga agar patuh berobat (Craig *et all.*, 2014).

Pada tatalaksana DM tipe 2, aspek perubahan gaya hidup, aktivitas fisik, dan manajemen nutrisi memiliki peranan yang dominan dibandingkan dengan DM tipe 1. Mengingat keberhasilan terapi sangat bergantung pada kepatuhan pasien, masalah perilaku dan psikologis pasien, motivasi, serta budaya pasien dan keluarganya, maka peran orangtua menjadi sangat penting.

Terdapat berbagai faktor risiko DM tipe 2, baik yang dapat dimodifikasi maupun yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi diantaranya obesitas, diet, dan gaya hidup. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu paparan intrauterin terhadap hiperglikemia, pertumbuhan janin terhambat atau bayi dengan berat lahir rendah, etnis dan ras tertentu misalnya Afrika-Amerika, Indian-Amerika, Hispanik berkulit hitam dan Asia Pasifik, serta riwayat keluarga dengan DM tipe 2. Seorang anak dengan keluarga kandung yang menderita DM tipe 2 memiliki risiko 5-10 kali lebih besar untuk terkena DM tipe 2. Sekitar 39% anak dengan DM tipe 2 memiliki setidaknya 1 orangtua kandung dengan DM tipe 2.<sup>10</sup> Studi lain menyatakan adanya peningkatan risiko sebanyak 40% pada bayi dengan salah satu orangtua yang terkena diabetes. Risiko ini meningkat hingga 70% jika DM dialami oleh kedua orangtua (Schwart dan Chadha, 2008; Xue Y *et all.*, 2016).

Konsensus pakar menunjukkan hanya kurang dari 10% penderita DM tipe 2 anak dan remaja yang berhasil mengendalikan kadar gula darah dengan perubahan gaya hidup saja.<sup>2</sup> Hasil ini memperlihatkan bahwa anak dengan DM tipe 2 seringkali sudah membutuhkan terapi anti diabetik oral dan insulin bahkan sejak awal penyakit. Tujuan terapi medikamentosa pada DM tipe 2 adalah memperbaiki resistensi insulin, meningkatkan sekresi insulin endogen, atau memberikan insulin eksogen. Meski terdapat berbagai jenis obat anti diabetik, metformin masih merupakan terapi inisial yang paling tepat diberikan pada anak dengan DM tipe 2. Obat golongan biguanid ini merupakan satu-satunya anti diabetik oral yang aman diberikan pada anak dengan efektivitas yang baik dalam berbagai uji klinis. Metformin bekerja menurunkan produksi glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin di hepar dan otot. Metformin terbukti bermanfaat dalam menurunkan berat badan serta memperbaiki profil lipid (Schwart dan Chadha, 2008; Pulgaron dan Delamater, 2014).

Berdasarkan konsensus nasional tata laksana DM tipe 2 serta pedoman dari International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD), terapi medikamentosa dibagi menjadi dua yaitu terapi inisial dan terapi lanjut. Terapi inisial DM tipe 2 meliputi metformin dan/atau insulin, bergantung pada gejala, beratnya hiperglikemia, dan ada tidaknya ketosis/ ketoasidosis. Pada pasien dengan kondisi metabolik yang stabil (tanpa ketosis/ ketoasidosis), HbA1c < 9% (atau gula darah sewaktu < 250 mg/dL) dan tanpa gejala, monoterapi dengan metformin merupakan pilihan. Metformin dimulai dengan dosis 500 mg/ 24 jam selama 7 hari dan dapat dinaikkan 500 mg per minggu selama 3-4 minggu sampai mencapai dosis 1000 mg/ 12 jam (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; Reinehr, 2013).



Ada pasien yang secara metabolik tidak stabil (dengan ketosis/ ketoasidosis), HbA1c  $\geq$  9% (atau gula darah sewaktu  $\geq$  250 mg/dL), insulin basal diberikan mulai dengan dosis 0,25-0,5 unit/kg/24 jam. Perpindahan dari kombinasi insulin dan metformin ke metformin saja dapat dilakukan dalam waktu 2-6 minggu, dengan menurunkan bertahap dosis insulin 30-50% sambil menaikkan dosis metformin. Tujuan terapi inisial adalah mencapai HbA1c  $<$ 6,5% yang hampir selalu dapat dicapai dengan kombinasi metformin dan insulin basal. Bila setelah penggunaan insulin basal sampai dosis 1,2 unit/ kg target HbA1c belum tercapai, maka bolus insulin kerja pendek sebelum makan dapat ditambahkan dengan dosis titrasi sampai mencapai target. Jika target masih belum tercapai maka diagnosis DM tipe 2 harus dipertimbangkan kembali dan terapi dengan insulin yang lebih intensif mungkin diperlukan (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; Zeitler *et all.*, 2014).

Pemantauan glukosa darah secara mandiri harus dilakukan secara teratur. Pasien yang menggunakan regimen insulin basal-bolus atau pompa insulin harus memeriksa kadar glukosa darahnya lebih dari tiga kali sehari. Pada pasien yang tidak menggunakan insulin atau menggunakan insulin basal saja, pemantauan glukosa darah dapat dilakukan lebih jarang (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Pemeriksaan HbA1c dilakukan rutin setiap 3 bulan. Manfaat HbA1c dapat menilai kadar glukosa darah selama 120 hari yang lalu (sesuai usia eritrosit), menilai perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya, menilai pengendalian penyakit DM dengan tujuan mencegah terjadinya komplikasi diabetes (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Pemeriksaan kadar HbA1c minimal 2 kali setahun dan setiap 3 bulan jika menggunakan insulin. Pemeriksaan mata dan skrining mikroalbuminuria juga harus dilakukan pada saat diagnosis dan diulang setiap tahun untuk mencari tanda retinopati dan nefropati. Skrining dislipidemia sebaiknya dilakukan pada saat diagnosis dan diulang tiap 5 tahun atau 2 tahun pada anak dengan riwayat keluarga dengan hiperkolesterolemia. Tekanan darah harus diperiksa minimal sekali setahun. Kontrol terhadap kepatuhan pasien dalam berobat juga harus menjadi perhatian mengingat hal tersebut sangat mempengaruhi keberhasilan terapi (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017; Zeitler *et all.*, 2014).

### **Pencegahan dan Skrining**

Pada DM tipe 1 sering terlambat diagnosis sehingga berakibat fatal dan seringkali datang dalam keadaan ketoasidosis. Untuk mengurangi keterlambatan diagnosis maka kewaspadaan (*awareness*) terhadap DM tipe 1 sebaiknya ditingkatkan. DM tipe 1 sebaiknya masuk dalam diagnosis banding poliuria, nokturnal enuresis pada anak yang sudah besar atau pada anak dengan dehidrasi sedang sampai berat tetapi masih ditemukan diuresis (poliuria) apalagi disertai dengan pernafasan kussmaul dan bau keton (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2017).

Kelompok yang berisiko tinggi menderita DM tipe 2 adalah anak/remaja dengan obesitas, ada keluarga dekat yang menderita DM tipe 2 atau penyakit kardiovaskular, serta adanya tanda-tanda resistensi insulin (akanthosis nigrikans, dislipidemia, hipertensi, sindroma ovarium polikistik) (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Sebelum terjadi DM tipe 2, penderita sering mengalami kondisi yang disebut pra-diabetes. Pada remaja obes, kondisi pra-diabetes bisa bersifat transien, namun bila berat badan sulit dikendalikan, sangat berisiko mengalami progresivitas menjadi DM tipe 2. Kriteria diagnosis untuk pra-diabetes adalah adanya glukosa puasa terganggu/ Impaired Fasting Glycemia (IFG), yaitu glukosa plasma puasa 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L) atau adanya Toleransi Glukosa Terganggu



(TGT)/ *Impaired Glucose Tolerance* (IGT), yaitu glukosa plasma post-prandial 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/L) (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Homeostatis glukosa tergantung pada sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan aksi insulin pada jaringan. Perubahan perlahan dari keadaan normal ke toleransi glukosa terganggu berhubungan dengan memburuknya resistensi insulin. Toleransi glukosa terganggu ini merupakan tahap pertengahan dalam perjalanan alamiah DM tipe-2 dan merupakan faktor prediktor terhadap terjadinya DM tipe-2 dan penyakit kardiovaskular (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

### **Ko-morbiditas dan komplikasi**

Adapun komplikasi jangka pendek berupa ketoasidosis diabetikum (KAD) dan hipoglikemia sedangkan komplikasi jangka panjang berupa retinopati, nefropati, neuropati, dan komplikasi lain akibat gangguan mikro dan makrovaskuler serta gangguan tumbuh kembang (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Komorbiditas dan komplikasi resistensi insulin sering sudah ditemukan pada saat diagnosis atau muncul pada awal perjalanan penyakit DM tipe-2 sehingga pada DM tipe-2, komorbiditas atau komplikasi harus diskriminasi lebih awal daripada pada DM tipe-1. Penelitian pada anak suku Indian dengan DM tipe 2 menunjukkan bahwa pada saat diagnosis telah didapatkan mikroalbuminuria yang menandakan nefropati diabetik pada 22% subyek dan insidensinya meningkat setelah pemantauan menjadi 58% (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; Xue Y *et al.*, 2016).

Komorbiditas atau komplikasi yang sering terjadi pada DM tipe-2 adalah obesitas, hipertensi, nefropati, dislipidemia, aterosklerosis, dan disfungsi vaskular, sindroma ovarium polikistik, *non alcoholic fatty liver disease*, inflamasi sistemik, *obstructive sleep apnea* (OSA), neuropati, retinopati, dll (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI, 2017).

Kejadian DM pada usia muda juga sangat berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskular. Risiko ini lebih tinggi didapatkan pada DM tipe 2 dibandingkan dengan DM tipe 1. Sebuah studi menunjukkan 14% subyek remaja dengan DM tipe 2 mengalami hipertensi dan 80% subyek mengalami dislipidemia. Diketahui terdapat penebalan pada tunika intima-media dan pembentukan plak fibrosa pada aorta dan arteri koroner anak dengan DM tipe 2 yang merupakan prediktor untuk terjadinya infark dan stroke (UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation, 2015; Reinehr, 2013).

Manajemen komorbiditas dan komplikasi DM tipe-2 sebaiknya dilaksanakan bersama dengan UKK yang terkait.

### **KESIMPULAN**

Diabetes melitus adalah kondisi hiperglikemia persisten yang disebabkan oleh defek pada sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Sebagian besar penderita DM pada anak adalah DM tipe 1, walaupun prevalensi DM tipe 2 pada anak juga meningkat seiring dengan meningkatnya kasus obesitas di usia dini. Penentuan tipe DM setelah diagnosis ditegakkan sangatlah penting karena mempengaruhi pemilihan terapi dan pemantauan komplikasi serta ko-morbiditas. Kemampuan tenaga kesehatan dalam mendeteksi faktor risiko serta manifestasi klinis sangat diperlukan agar tidak terjadi kesalahan maupun keterlambatan diagnosis. Tatalaksana yang komprehensif dan adekuat diperlukan mengingat DM merupakan penyakit kronis yang membutuhkan terapi jangka lama serta kepatuhan penderita terhadap pengobatan.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aanstoot HJ, Anderson BJ, Daneman D, Danne T, Donaghue K, Kaufman F, et al. 2007. The global burden of youth diabetes: perspectives and potential. *Pediatr diabetes*. 8:10-8.
- Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*.15:4-17.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J. 2014. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 311:1778-86.
- Onge ST, Miller SA, Motyca C, DeBerry A. 2015. A review of treatment of type 2 diabetes in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 20:1-16.
- Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. 2005. The global spread of type 2 diabetes melitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 146:693–700.
- Pulgaron ER, Delamater AM. 2014. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*.14:1-15.
- Reinehr T. 2013. Type 2 diabetes melitus in children and adolescent. *World J Diabetes*. 4:270-81.
- Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 15:47-64.
- Schwartz MS, Chadha A. 2008. Type 2 diabetes melitus in childhood and insulin resistance. *JAOA*. 9:519-24.
- UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation. 2015. Konsensus nasional pengelolaan diabetes melitus tipe 2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI.
- UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI dan World diabetes foundation. 2017. Diagnosis dan tatalaksana diabetes melitus tipe 1 pada anak dan remaja. Jakarta: Badan Penerbit IDAI.
- UKK Endokrinologi anak dan remaja IDAI. 2017. Diabetes melitus, dalam: Buku ajar endokrinologi anak. Edisi II. Badan Penerbit IDAI. 9: 146-219.
- Xue Y, Gao M, Gao Y. 2016. Childhood type 2 diabetes: risks and complications. *Exp Ther* 12:2367-70.
- Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Bartlett T, et al. 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. 15: 26-46.