

PREDIABETES

Asman Manaf

Subbagian Endokrin Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Obesitas dan diabetes sungguh telah merupakan pandemic di negara maju. Lihatlah di Amerika Serikat misalnya, ada penambahan penderita diabetes sebanyak 3 juta orang dalam waktu 2 tahun, sehingga sekarang diperkirakan jumlahnya 24.1 jiwa. Selain ini, penting diketahui bahwa ada sejumlah 57 juta orang lagi dalam criteria prediabetes.

Kriteria prediabetes adalah mereka yang tergolong *impaired fasting glucose* (IFG) atau Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT), dan *impaired glucose tolerance* (IGT) atau Toleransi Glukosa Terganggu (TGT). Pada sebagian dari mereka ini telah pula didapatkan kelainan seperti yang ditemukan pada diabetes melitus yakni kelainan mikrovaskular. Secara global diseluruh dunia diperkirakan terdapat 314 juta orang dengan prediabetes saat ini, dan akan meningkat menjadi 418 juta pada tahun 2025.

Secara ekonomi, diabetes menjadi penyakit yang mahal karena prevalensi serta progresivitasnya yang terus meningkat secara tajam dari waktu ke waktu. Tercatat, biaya tahunan secara nasional di Amerika Serikat mencapai \$ 116 milyar (± Rp 100 trilyun) untuk biaya langsung dan \$ 58 (± Rp 50 trilyun) untuk biaya tidak langsung penanggulangan diabetes. Prediabetes merupakan faktor risiko yang kuat terhadap diabetes melitus, yang pada gilirannya akan menampilkan komplikasi yang kompleks dan multipel. Pada dasarnya seluruh komplikasi ini berawal dari kerusakan baik mikro maupun makrovaskular, sedangkan penyebab kematian tersering adalah penyakit kardiovaskular (makrovaskular).

Bukti epidemiologis menunjukkan bawa komplikasi sesungguhnya telah mulai muncul sejak dini, sejalan dengan progresivitas penyakit, mengikuti perubahan toleransi tubuh terhadap glukosa, dari normal kearah diabetes. Oleh itu, identifikasi dini prediabetes pada seseorang, serta penatalaksanaan secara tepat, sangat potensial mengurangi atau menunda progresivitas penyakit kearah diabetes dan komplikasinya, baik mikro maupun makrovaskular.

Beberapa rekomendasi telah dikeluarkan dalam rangka diagnostik dan penatalaksanaan prediabetes. Meski dampak buruk prediabetes telah cukup dibuktikan, namun sampai sekarang belum ada rekomendasi dari FDA untuk penggunaan terapi farmakologis baik terhadap IFG maupun IGT. Masalah terkait jaminan asuransi kesehatan kelihatannya ikut mempengaruhi kebijakan ini. Tambahan lagi masih terdapat perbedaan mengenai pendekatan terapi yang paling baik untuk prediabetes diantara para ahli. Beberapa pertanyaan yang masih belum tuntas terjawab misalnya :

1. Kapan sesungguhnya risiko terjadinya diabetes tersebut dimulai ?
2. Apa yang harus kita perbuat untuk mencegah diabetes ?

3. Strategi macam apa yang diperlukan dalam upaya menekan komplikasi vaskuler yang disebabkan diabetes ?
4. Berapa besar dana yang dibutuhkan untuk usaha pencegahan diabetes bagi seluruh mereka yang berisiko ?

Beberapa pertimbangan dalam langkah penanganan prediabetes

Suatu kelompok kerja dari American College of Endocrinology (ACE) secara khusus melaksanakan pengkajian awal bagi upaya penanganan prediabetes. Kelompok ini bekerja sama dengan American Association of Clinical Endocrinology (AACE), membahas berbagai topik yang terkait, seperti misalnya sejauh mana berkembangnya masalah prediabetes tersebut ditengah masyarakat, fakta yang menerangkan tentang komplikasinya, tentang progresivitasnya kearah diabetes, berbagai telaah uji klinik yang telah dilakukan, implikasi ekonomi dari intervensi dini, dan apa yang harus diteliti lagi mengenai mereka yang berisiko tinggi menjadi penderita diabetes ini. Diskusi dengan topik-topik diatas dilandasi oleh bukti-bukti penelitian yang ada serta dilengkapi dengan pendapat ataupun buah pikiran para pakar yang dilibatkan.

Kesimpulan yang dikeluarkan dimaksudkan untuk dapat dimanfaatkan oleh para ujung tombak tenaga kesehatan seperti dokter umum, para providers bidang kesehatan, para edukator kesehatan.

“ Normal”, Prediabetes, dan Diabetes

Pada keadaan **normal**, kadar glukosa darah puasa adalah < 100 mg/dL, dan 2 jam setelah beban < 140 mg/dL. Sedangkan untuk **diabetes**, kadar glukosa puasa adalah ≥ 126 mg/dL dan 2 jam setelah beban ≥ 200 mg/dL. Maka, **prediabetes** terletak diantara kedua keadaan tersebut yakni puasa $100 - 125$ mg/dL (IFG) dan 2 jam setelah beban $140 - 199$ mg/dL. Berdasarkan penelitian, risiko IGT untuk menjadi diabetes lebih besar dibanding IFG.

Sampai saat ini kriteria diabetes ditetapkan berdasarkan kadar glukosa darah, yang dikaitkan dengan angka kejadian kerusakan *end organ*, dalam hal ini retinopati. Untuk puasa, angka tersebut adalah ≥ 126 mg/dL dan untuk post beban adalah ≥ 200 mg/dL karena pada angka tersebut kejadian retinopati mulai meningkat secara tajam. Namun, laporan terakhir mengungkapkan bahwa batas diabetes yang ditetapkan tersebut sebenarnya mungkin sekali lebih rendah dari angka-angka diatas berdasarkan fakta bahwa telah ditemukannya kerusakan *end organ* lebih dini. Atas dasar studi tersebut, label diabetes untuk angka ≥ 126 mg/dL (puasa) dan ≥ 200 mg/dL (setelah beban) tetap digunakan, dan spektrum kadar glukosa darah $100 - 125$ (puasa) dan $140 - 199$ (post beban) dilabel sebagai prediabetes, dimana komplikasi mikro dan makrovaskuler seperti pada diabetes telah didapatkan dalam tingkat tertentu.

Risiko IGT untuk menjadi diabetes lebih besar dibanding IFG. Progresivitas IGT menjadi diabetes 6 – 10% pertahun, sedangkan bila IGT plus IFG dalam kurun waktu 6 tahun meningkat menjadi 65% dibanding hanya 5% pada keadaan normal. Hampir separuh dari

mereka yang dengan IGT berpotensi sebagai sindroma metabolik. Prediabetes berpotensi hampir dua kali lebih tinggi mengalami risiko kardiovaskuler dibanding mereka tanpa IGT atau IFG. Pada wanita dengan prediabetes yang konversi menjadi diabetes memiliki risiko kejadian kardiovaskuler 3 kali lebih sering dibanding mereka yang menetap sebagai prediabetes. Suatu studi menyimpulkan bahwa mereka dengan IGT, atau IFG, atau sindroma metabolik mengalami konversi menjadi diabetes 8-10% pertahun, sedangkan apabila memiliki ketiganya, lebih dari 10% pertahun.

Risiko terjadinya diabetes dan penyakit jantung koroner meningkat pada mereka yang didiagnosis sebagai sindroma metabolik berdasarkan NCEP, terutama pada laki-laki. Dengan perkataan lain, IGT, IFG, ataupun sindroma metabolik masing-masingnya adalah "prediabetic state" yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Dalam salah satu studi dibuktikan bahwa IGT atau sindroma metabolik meningkatkan risiko diabetes mencapai 5 kali lipat (San Antonio Heart Study), apalagi kalau kombinasi keduanya.

Pada umumnya kecurigaan bahwa seseorang termasuk prediabetes dilandasi oleh prediksi masa depan yang diperoleh secara pengamatan empiris. Misalnya, anak dari penderita DM tipe 2, obesitas sentral, dan lain lain. Untuk keperluan skrining, maka ditetapkan oleh suatu panel ahli bahwa mereka yang berisiko tinggi menjadi diabetes tersebut, yang diprioritaskan untuk ditest untuk menentukan adanya prediabetes adalah yang memiliki:

1. riwayat diabetes dalam keluarga
2. penyakit kardiovaskuler
3. overweight atau obese
4. lifestyle yang berisiko (sedentary)
5. tidak turunan kulit putih
6. pernah sebelumnya diketahui IGT atau IFG dan / atau sindroma metabolik
7. hipertensi
8. dislipidemia
9. riwayat diabetes gestasional
10. riwayat melahirkan anak > 4 kg
11. polycystic ovary syndrome
12. mengkonsumsi terapi antipsikotik untuk skizofren

Diagnosis prediabetes dapat ditegakkan apabila ada salah satu kriteria berikut:

- a. IFG (menghitung kadar glukosa darah puasa dengan teknik OGTT)
- b. IGT (menghitung kadar glukosa darah postprandial dengan teknik OGTT)
- c. Sindroma Metabolik berdasarkan kriteria NCEP (prediabetes equivalent)

Jadi, etiologi dari prediabetes cukup bervariasi, dan prediabetes tidak hanya berisiko menjadi diabetes tapi juga penyakit kardiovaskuler. Kecepatan progresi tergantung pada tingginya kadar glukosa darah pada saat terdiagnosis, latar belakang ras dan etnis, serta faktor lingkungan yang mempengaruhinya. Semakin tinggi level glukosa darah semakin besar risiko progresivitas dan komplikasi yang ditimbulkannya.

Risiko klinis prediabetes tanpa pengobatan

Penilaian untuk ini dapat didasarkan kepada data populasi dari penderita prediabetes ditengah masyarakat, dan kesimpulan dari beberapa studi yang ada.

Pada kebanyakan pasien, meski tidak seluruhnya, progresivitas diabetes serta komplikasi yang ditimbulkannya, sejalan dengan semakin buruknya kontrol glukosa darah. Honolulu Study dan DECODE study membuktikan teori diatas, yang menyimpulkan bahwa angka kematian maupun angka kematian mendadak, berbanding lurus dengan tingkat hiperglikemia setelah pemberian beban.

Beberapa studi yang melakukan bermacam intervensi terhadap penderita dengan IGT ataupun IFG, diantaranya Diabetes Prevention Program (DPP), STOP NIDDM, dan beberapa yang lainnya menyimpulkan tentang pentingnya melakukan penatalaksanaan prediabetes. Beberapa komplikasi penting seperti retinopati, mikroalbuminuria, neuropati, hipertensi, dan yang lainnya akan meningkat apabila tidak dilakukan intervensi terhadap prediabetes.

Dapat disimpulkan bahwa melakukan identifikasi terhadap prediabetes, terutama IGT, adalah penting. Apabila tidak dilakukan pengobatan, akan meningkatkan insidensi diabetes serta komplikasi makro dan mikrovaskuler.

Pilihan dalam penatalaksanaan prediabetes *****

Sebagaimana telah terbukti pada penatalaksanaan secara global dari jenis penyakit kardiometabolik, pilihan utama adalah pendekatan *lifestyle*. Cara ini yang menerapkan penataan dibidang makanan dan minuman serta diiringi oleh aktivitas fisik yang sesuai, telah teruji efektif, murah, dan aman dalam upaya menurunkan kadar glukosa darah serta menekan risiko kardiovaskuler.

Namun, apabila cara ini gagal maka diperlukan intervensi farmakologis, mendampingi program *lifestyle* yang tetap dilaksanakan. Sasarannya adalah menekan peningkatan kadar glukosa darah dan risiko kardiovaskuler. Untuk ini mungkin diperlukan obat-obatan untuk menekan hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, penggunaan aspirin, penghentian merokok dan lain lain.

Harus dipahami pula fakta bahwa fokus hanya terhadap usaha penurunan kadar glukosa saja tidaklah cukup, belum efektif menghindari komplikasi. Dianut suatu falsafah *2-track approach*, yakni menurunkan kadar glukosa darah untuk menghindari konversi menjadi diabetes dan komplikasi mikroangiopati disatu pihak, dan dipihak lain menekan atau mencegah penyakit kardiovaskular.

Lifestyle

Modifikasi *lifestyle* merupakan tonggak utama dalam penatalaksanaan diabetes, begitu juga prediabetes. Efektivitasnya mencakup pencegahan konversi menjadi diabetes, menunda terjadinya komplikasi mikro dan makroangiopati.

Diharapkan dengan melaksanakan secara baik program diet dan aktivitas fisik secara tepat, penderita prediabetes dapat menurunkan berat badan 5 – 10%, dan keadaan ini harus dipertahankan dalam jangka waktu lama. Penurunan berat badan ini memberi dampak positif berupa penurunan massa lemak, kadar glukosa darah, tekanan darah, kadar kolesterol LDL dan trigliserida darah. Secara farmakologis, sibutramine dan orlistat telah dibuktikan efektif dalam menurunkan berat badan, perbaikan lipid serum dan glukosa darah. *Bariatric surgery* terhadap obesitas morbid (BMI > 40 kg/m²), dilaporkan cukup efektif menurunkan angka konversi menjadi diabetes, namun untuk prediabetes tindakan ini masih kontroversi.

Dapat direkomendasikan suatu program yang dirancang dalam bentuk latihan fisik dengan intensitas sedang secara reguler 30 – 60 menit perhari, 5 kali dalam seminggu. Dianjurkan pula diet dalam bentuk restriksi kalori, komposisi serat yang tinggi, serta karbohidrat tidak berlebihan. Khusus bagi mereka yang disertai hipertensi, tentunya disertai pula dengan diet rendah sodium dan menjauhi alkohol. Modifikasi *lifestyle* ini berlaku bagi segala tingkat usia, dengan memperhatikan juga aspek individu dalam menerapkannya. Diakui, dalam pelaksanaannya terdapat berbagai hambatan dalam konsistensi penerapan modifikasi *lifestyle* ini, terutama untuk jangka lama. Berbagai upaya juga harus dicarikan untuk meningkatkan kepatuhan misalnya melalui kemandirian pasien dalam pemantauan, penerapan aturan secara bertahap dan realistis, meningkatkan pemahaman tentang masalah yang dihadapi, stimulus stimulus khusus, dukungan sosial, penegakan disiplin yang tidak kaku.

Terapi farmakologis

1. Aspek glukosa

Sampai sekarang, FDA belum merekomendasikan upaya pencegahan diabetes menggunakan terapi farmakologis, baik untuk dewasa maupun remaja. Penggunaan terapi farmakologis saat ini bersifat individual dengan memperhatikan untung ruginya ditinjau dari segi obat yang digunakan dan individu yang hendak diberi obat tersebut.

Pertimbangan pemberian obat secara farmakologis untuk prediabetes lebih mendapat tempat pada mereka yang berisiko tinggi ketimbang yang berisiko rendah. Namun begitu bila perburukan kadar glukosa pada follow up tanpa obat memperlihatkan progresivitas, meskipun modifikasi *lifestyle* telah diterapkan, terapi farmakologis merupakan pilihan.

Yang tergolong berisiko tinggi adalah

- kombinasi IFG, IGT, dan sindroma metabolik (2 diantara 3)
- glisemia yang memburuk
- penyakit kardiovaskuler
- non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

- riwayat diabetes gestasional
- polycystic ovary syndrome (PCOS)

Diantara obat-obat yang digunakan, metformin dan acarbose telah terbukti melalui penelitian multisenter bermanfaat mencegah atau setidaknya menunda progresivitas konversi prediabetes menjadi diabetes. Meski efektivitas obat-obat tersebut dibawah modifikasi lifestyle, tapi penggunaannya tergolong aman. Dikatakan bahwa penggunaan acarbose juga ada hubungannya dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler (STOP NIDDM). Disamping itu, manfaat thiazolidinedione dalam pencegahan konversi juga dilaporkan (DREAM, DPP, ACT NOW), meski harus hati-hati untuk penggunaan jangka panjang mengenai keamanannya. Penggunaan incretin atau DPP IV inhibitors tampaknya punya prospek yang bagus juga untuk prediabetes, meski untuk pemakaiannya jangka panjang masih perlu penelitian lebih lanjut mengenai khasiat dan efek sampingnya.

2. Aspek lipid

Masalah penanganan lipid pada prediabetes tidak berbeda dengan penanganannya pada diabetes. Statin direkomendasikan untuk penanganan kolesterol LDL sampai level ≤ 100 mg/dL. Obat ini juga diharapkan dapat membantu menurunkan non kolesterol HDL 130 mg/dL (or apolipoprotein B 90 mg/dL). Penggunaan bile acid sequestrants (colesevelam) memiliki efek tambahan yakni menurunkan kadar glukosa, serta menurunkan juga risiko kardiovaskuler. Disamping itu, golongan fibrat, ezetimibe dapat pula digunakan. Sedangkan niacin tidak dianjurkan oleh karena efek glikemiknya yang merugikan dan belum diteliti dampaknya pada prediabetes.

3. Aspek hipertensi

Disepakati bahwa capaian pengendalian tekanan darah pada prediabetes tidak berbeda dengan diabetes yakni dibawah 130 mmHg untuk sistolik dan dibawah 80 mmHg untuk diastolik. Sebagai pilihan utama adalah ACE inhibitor atau ARB. Sedangkan pilihan kedua adalah Ca- antagonist. Sedangkan thiazide dan beta blockers harus dibawah pengawasan lebih tinggi karena efek glikemiknya.

4. Aspek hemoreologi

Antiplatelet seperti aspirin dosis rendah direkomendasikan untuk mereka yang tergolong prediabetes, dengan catatan tidak mempunyai kecenderungan perdarahan.

Mengevaluasi hasil pengobatan

Penilaian terhadap hasil pengobatan yang diberikan seyogianya dilakukan melalui pemantauan berkala terhadap masing-masing individu berdasarkan tingkat tingginya faktor risiko yang dimilikinya. Pemantauan akan lebih sering dilakukan pada mereka yang berisiko lebih tinggi, seperti glisemia, kelainan lipid, tekanan darah, riwayat

keluarga dan lain lain. Pada umumnya pemantauan ditujukan terhadap kadar glukosa puasa dan postprandial, dan A1c. Pada penderita prediabetes seharusnya juga dilakukan pemantauan terhadap mikroalbuminuria, kadar lipid puasa, tekanan darah, setidaknya sekali dalam setahun. Apabila berisiko tinggi (memiliki 2 atau lebih dari 3 kelainan yang terdiri dari IGT, IFG, dan sindroma metabolik), pemantauan hendaknya lebih sering dilakukan.

Dimasa depan, pemantauan terhadap *biomarkers*, dan *genetic markers*, diharapkan telah dapat dijadikan target pengobatan, sekaligus target pemantauan, terutama untuk mereka dengan risiko tinggi.

Beberapa hal yang masih perlu dijelaskan

Sampai saat ini kriteria prediabetes hanya didasarkan pada pemeriksaan kadar glukosa (IGT dan IFG). Namun *cutoff points* kadar glukosa darah untuk keduanya masih bisa didiskusikan. Mungkin saja *cutoff* tersebut lebih rendah, sudah bisa menyebabkan konversi ataupun komplikasi vaskuler. Namun sayangnya sampai sekarang belum didapat kesepakatan para ahli berdasarkan bukti yang cukup, suatu parameter untuk pengganti yang ada sekarang ini.

Outcome dari suatu prediabetes apabila dilakukan *follow up* jangka panjang ada 3 kemungkinan : 1. sepertiga, tetap dalam status prediabetes, 2. sepertiga, konversi menjadi diabetes, 3. sepertiga, kembali menjadi normal. Banyak pertanyaan yang bisa muncul dari kenyataan ini. Oleh karena itu beberapa studi atau penelusuran masih diperlukan untuk mencoba menjelaskan beberapa hal. Diantara yang direkomendasikan adalah sebagai berikut.

1. Mencoba menganalisis lagi (retro analisis) data hasil penelitian pencegahan diabetes yang telah ada, apa ada determinan tertentu yang khas ditemukan pada subjek yang konversi menjadi diabetes.
2. Mencoba menelusuri apakah ada sesuatu yang spesifik yang dapat dijadikan prediktor bagi terjadinya kelainan kardiovaskuler, terutama faktor metabolik pada kasus prediabetes yang diteliti.
3. Mencoba melihat korelasi penurunan kadar glukosa secara intensif, baik puasa maupun postprandial pada prediabetes, dengan penurunan komplikasi vaskuler.
4. Melihat apakah hasil pengobatan simultan (terapi farmakologis plus modifikasi *lifestyle*) memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi tunggal dalam hal pencegahan konversi menjadi diabetes.
5. Mencoba mengembangkan suatu cara *invasive* yang lebih sensitif untuk menganalisa struktur / massa dari sel beta pankreas dan fungsi dari sel tersebut.
6. Mencoba mengidentifikasi terapi farmakologis baru mana yang paling memiliki khasiat dalam upaya memelihara sel beta dari kerusakan lebih lanjut.
7. Mencoba meneliti satu atau beberapa *genetic markers*, yang dapat dijadikan parameter dalam melihat keberhasilan terapi, yang khusus ditujukan terhadap pemeliharaan sel beta.

8. Mencoba mendapatkan suatu tes diagnostik yang lebih baik, yang dapat membedakan yang mana dari mereka yang akan konversi menjadi diabetes, dan mana yang tidak.
 9. Mencoba lebih memahami lagi peran dari resistensi insulin, disfungsi mitokhondria dalam peristiwa konversi prediabetes menjadi diabetes.
-