

## Diabetes Melitus Tipe 1 pada Orang Dewasa

Kurniyanto, Yunus Tanggo

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UKI

### Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan sindrom klinis yang ditandai oleh hiperglikemia karena resistensi insulin dan atau defisiensi insulin relatif hingga absolut. Menurut klasifikasi *American Diabetes Association* (ADA), DM dibagi menjadi empat tipe yaitu: DM tipe 1 (defisiensi absolut insulin), DM tipe 2 (resistensi insulin), DM tipe lain, dan DM gestasional. Awitan penderita DM tipe 1 biasanya pada masa anak-anak dengan dijumpainya antibodi anti-insulin sedangkan variasi DM tipe 1 yang dijumpai pada usia dewasa disebut sebagai *latent autoimmune diabetes in adult* (LADA). Pasien LADA pada awalnya tidak membutuhkan insulin, namun setelah enam bulan, biasanya jumlah sel beta pankreas berkurang begitu pula dengan insulin sehingga akhirnya pasien tergantung pada insulin. Pengenalan dini terhadap penderita LADA membantu dalam pengelolaan pasien dan mempertahankan sel beta pankreas.

**Kata kunci** : antibodi anti insulin, DM, LADA

## Type 1 Diabetes Mellitus in Adult

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a clinical syndrome with hyperglycemia as a main feature caused by insulin resistance and or relative to absolute insulin deficiency. *American Diabetes Association* (ADA) classified DM into four groups: type 1 DM (absolute insulin deficiency), type 2 DM (insulin resistance), other type DM, and gestational DM. The clinical onset of type 1 DM usually at childhood marked by the occurrence of antibody anti insulin, meanwhile variation of DM type 1 with adult onset is define as *latent autoimmune diabetes in adult* (LADA). At the time of diagnosis patient with LADA did not require insulin, but after six months the function of beta cell of pancreas is decreases and the patient is then becoming absolutely dependent on insulin. Early detection of LADA helps in the management and preservation of pancreatic beta cells.

**Key word** : antibody anti-insulin, DM, LADA

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan sindrom yang terjadi akibat gangguan metabolisme karbohidrat yang ditandai oleh hiperglikemia, yang dalam jangka panjang dapat menyebabkan kelainan makro dan mikrovaskular. Pada dekade belakangan ini prevalensi penyandang DM meningkat secara bermakna, terutama di negara maju demikian pula di negara berkembang sehingga perlu mendapatkan perhatian. Data *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa pada tahun 2030, penyandang DM akan mencapai 435 juta jiwa di seluruh dunia.<sup>1</sup>

Tanda klinis utama DM adalah hiperglikemia yang memiliki etiologi bersifat multifaktorial. *American Diabetes Association* (ADA)<sup>2</sup> mengklasifikasikan DM menjadi tipe 1, tipe 2, DM tipe lain dan DM gestasional. Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk hiperglikemia yang paling banyak dijumpai, sekitar 90% sedangkan DM tipe 1 dan bentuk lainnya mencapai 10%. Diabetes melitus tipe 1 diakibatkan oleh kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan defisit insulin absolut sehingga membutuhkan insulin sebagai pengobatannya. Proses autoimun yang merusak sel beta pankreas merupakan patogenesis utama DM tipe 1, sedangkan masalah utama pada DM tipe 2 adalah resistensi insulin, karena banyak faktor. Pada tipe 2, seorang penderita relatif tidak membutuhkan insulin sebagai terapi, sebaliknya dapat dilakukan pengaturan diet, olahraga ataupun dengan obat hipoglikemik oral. Pada sebagian lainnya ditemukan autoantibodi terhadap sel beta pankreas seperti yang ditemukan pada tipe 1 namun terdiagnosis saat dewasa yang awalnya didiagnosis sebagai DM tipe 2. Keadaan tersebut disebut sebagai *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA). Pada awal diagnosis, penderita tidak memerlukan insulin, namun seiring

waktu, kemudian pasien akan membutuhkan insulin dan akhirnya tergantung penuh pada insulin. Pengenalan dini kondisi tersebut sangatlah penting dalam upaya mencapai normoglikemia.

## Definisi, epidemiologi dan karakteristik klinis

Dalam praktik sehari-hari, diagnosis DM tipe 1 dan tipe 2 ditegakkan berdasarkan sifat fenotipik pasien seperti usia saat awitan DM, tingkat hiperglikemia, kecenderungan ketosis, tingkat obesitas terutama obesitas sentral dan obesitas intra-abdomen, prevalensi penyakit autoimun dan perlunya terapi insulin. Kenyataannya, perbedaan secara klinis tidak selalu sempurna, faktor genetik, imunologis dan fungsional yang kompleks kadang membingungkan. Proses yang terjadi pada DM tipe 1 dipercaya sebagai akibat autoimun, sebaliknya pada DM tipe 2 tidak berhubungan dengan proses autoimun. Pada tahun 1974 ditemukan antibodi terhadap sel islet pada serum penyandang DM tipe 1 yang menyokong hipotesis proses autoimun sebagai penyebab kerusakan sel beta yang mengakibatkan defisiensi insulin. Penyandang DM yang tidak memiliki antibodi terhadap sel islet dianggap sebagai DM tipe 2.<sup>2</sup>

Irvine *et al.*<sup>3</sup> menemukan antibodi sel islet di antara penyandang DM tipe 2 sebanyak 11%. Penyandang DM dengan antibodi sel islet yang positif memiliki kecenderungan kegagalan terapi terhadap sulfonilurea dan memerlukan insulin lebih awal. Zimmet<sup>4</sup> memperkenalkan istilah *latent autoimmune diabetes of adults* (LADA) untuk menjelaskan penderita diabetes tipe 2 yang memiliki antibodi anti-GAD dan tidak mengalami ketoasidosis dan penurunan berat badan.<sup>4</sup> Penderita subgroup ini kemudian mengalami ketergantungan insulin lebih cepat dibandingkan dengan DM tipe 2 yang klasik. Fenotipe DM tipe

2 dengan autoantibodi juga dapat disebut DM tipe 1 yang progresif lambat, DM tipe 1 laten, *double diabetes*, atau DM tipe 1.<sup>5</sup>

Prevalensi penyakit DM di negara maju meningkat pada beberapa dekade ini. Hal tersebut mempengaruhi angka kesakitan dan kematian yang ditimbulkan oleh penyakit tersebut. Diagnosis dini sangat penting untuk mencapai normoglikemia yang diharapkan. Diagnosis yang umum ditemukan adalah DM tipe 2 sekitar 90% dan DM tipe 1 sekitar 10%. Beberapa pasien yang menyandang DM tipe 2 jika diikuti pada akhirnya akan membutuhkan insulin absolut pada tahun pertama sejak diagnosis. Dengan ditemukannya antibodi autoimun pada penyandang DM tipe 2 yang dikenal sebagai LADA, strategi pengobatan pasien pun berubah. Di dunia saat ini diperkirakan sekitar 2-12% penderita DM adalah LADA. Data dari berbagai tempat di dunia menunjukkan angka di China 16%, Kongo 16%, Inggris 10%, Korea 4,3%, India 5% dan Irak 14,8%.<sup>6-8</sup>

Awitan penderita LADA klasik dimulai sejak usia 30 tahun, non-obese dan kontrol gula darah awalnya baik hanya dengan diet namun dalam waktu yang singkat kontrol dengan diet gagal dan membutuhkan obat hipoglikemik oral yang pada akhirnya menjadi tergantung insulin. Progresifitas ketergantungan insulin pada LADA lebih cepat dibandingkan dengan pasien dengan DM tipe 1 dan obese.

Menurut *Immunology of Diabetes Society* diagnosis LADA berdasarkan kriteria: awitan penyakit dimulai pada usia 30 tahun, ditemukan paling sedikit satu macam antibodi dari empat antibodi yang biasa ditemukan pada DM tipe 1 (ICAs, autoantibodi terhadap GAD65, IA-2, dan insulin), dan terapi tanpa insulin hanya berlangsung selama enam bulan setelah diagnosis. Kriteria tersebut membantu untuk membedakan penyakit autoimun lainnya pada diabetes, misalnya DM tipe 1 yang muncul setelah usia 30 tahun (yang membutuhkan insulin absolut). Masih banyak perdebatan mengenai diagnosis

LADA, dan saat ini banyak diteliti mengenai tingkat sensitivitas insulin yang dipercaya mendasari penyakit DM.

Ditemukannya autoantibodi bersamaan dengan *islet-reactive T cells* pada LADA dan DM tipe 1 semasa kanak-kanak memberikan bukti kuat bahwa dasar patogenesisnya adalah autoimun, meskipun ada perbedaan antibodi antara LADA dan DM tipe 1. Keempat antibodi pada DM tipe 1 (ICAs, Anti-GAD, IA-2A, dan IAA) umumnya ditemukan pada DM tipe 1 pada masa kanak-kanak, bahkan banyak DM tipe 1 yang positif memiliki autoantibodi multipel, sebaliknya pada LADA biasanya hanya ditemukan satu atau dua autoantibodi.<sup>9</sup>

Autoantibodi terhadap sel islet merupakan penanda utama yang digunakan untuk membedakan diabetes autoimun dan diabetes tipe 2 pada orang dewasa. Selain itu penanda imun tersebut juga penting untuk membedakan DM tipe 1 pada masa anak dan LADA. Antibodi ICA, GAD, IAA dan IA2A umum ditemukan pada DM tipe 1 yang muncul pada masa kanak dan pada kebanyakan kasus LADA yang sering ditemukan adalah autoantibodi multipel ICA dan GAD sedangkan IA-2 dan IAA jarang ditemukan.

Kerusakan sel beta pankreas pada LADA terletak di tengah antara DM tipe 1 dan tipe 2.<sup>10</sup> Kadar C-peptide pada penyandang LADA menurun lebih cepat dibandingkan dengan penyandang DM tipe 2, sedangkan penurunan paling cepat ditemukan pada DM tipe 1.<sup>11</sup> Jumlah sekresi insulin pada LADA juga dilaporkan berada diantara penderita DM tipe 1 dan tipe 2.<sup>12</sup> Tingkat resistensi insulin pada penderita LADA dilaporkan lebih kecil dibandingkan DM tipe 2.<sup>13</sup>

Pada LADA, destruksi sel beta pankreas berjalan lambat, sehingga pada awalnya penderita masih dapat mencapai kendali glukosa darah normal dengan obat hipoglikemik oral maupun dengan diet. Pada penelitian *United Kingdom Prospective*

*Diabetes Study* (UKPDS) ditemukan antibodi GAD pada awal munculnya LADA dan merupakan prediktor peningkatan kebutuhan insulin setelah enam bulan kemudian.<sup>14</sup> Keluhan awal seperti pada DM tipe 2 antara lain poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan jarang ditemukan pada LADA dan diagnosis diabetes baru ditegakkan setelah beberapa bulan sampai beberapa tahun kemudian. Infeksi berulang *Candida* sp pada vagina juga cukup sering ditemukan pada perempuan penderita LADA. Secara klinis tidak ada perbedaan yang bermakna antara DM tipe 2 dan LADA. Hal itu menyebabkan sulit membedakan antara LADA dan DM tipe 2. Awitan akut terutama pada penderita non-obese harus selalu dicurigai sebagai LADA dibandingkan dengan DM tipe 2.

### **Diagnosis LADA**

Diagnosis LADA didasari pada kriteria: (1) awitan DM pada usia dewasa (30 tahun); (2) ditemukan islet autoantibodi; dan (3) untuk membedakannya dengan DM tipe 1, LADA tidak memerlukan insulin dalam enam bulan pertama setelah diagnosis. Akibat kerusakan sel beta yang bersifat progresif, pada akhirnya pasien LADA memerlukan insulin untuk mencapai normoglikemik. Hal itu untuk membedakan LADA dengan DM tipe 1, karena penyandang DM tipe 1 sejak didiagnosis sudah memerlukan insulin. Terdapat kecenderungan penderita LADA memiliki BMI normal bila dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 yang obese.<sup>5-10</sup>

Uji diagnostik yang paling sensitif pada LADA adalah dengan menemukan antibodi anti-GAD. Karena pemeriksaan tersebut membutuhkan biaya besar, diperlukan pemeriksaan lain sebagai penapis yang lebih murah dan tetap mempunyai nilai diagnostik. Pemeriksaan serum C-peptide merupakan pilihan awal yang cukup baik. C-peptide merupakan fragmen molekul pro-insulin yang tetap dapat ditemukan dalam darah

saat rantai alfa dan beta insulin terlepas. C-peptide memiliki waktu paruh yang lama dibandingkan dengan insulin endogen. Pada eksperimen klinis yang dilakukan oleh Bell,<sup>15</sup> pasien dengan GAD positif memiliki kadar C-peptide rendah sampai normal, sebaliknya kadar C-peptide normal atau meningkat pada penderita dengan GAD negatif. Bila ditemukan kadar C-peptide yang rendah pada pasien diabetes, diperlukan pemeriksaan antibodi GAD untuk diagnosis LADA.<sup>15</sup>

### **Terapi LADA**

Sampai saat ini terapi yang terbukti efektif secara klinis hanya insulin, OHO golongan tiazolidindion dan antigen-spesifik imunomodulator. Prinsip penatalaksanaan LADA terutama adalah: mempertahankan fungsi sel beta pankreas, menekan kerusakan sel beta pankreas dan mencegah komplikasi DM jangka panjang. Sampai saat ini belum ada obat yang terbukti dapat bekerja mempertahankan fungsi sel beta pankreas dan mencegah kerusakannya.

Pada fase awal banyak penyandang LADA tidak memerlukan insulin, namun pada akhirnya semua pasien membutuhkan insulin sebagai terapi utama. Berdasarkan etio-patologi, LADA terjadi karena destruksi sel beta pankreas yang berlangsung lambat, maka dibutuhkan pengganti insulin endogen untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada sel beta pankreas. Kobayashi *et al.*<sup>8</sup> meneliti bahwa pasien LADA yang diberi insulin awal mampu mempertahankan sel beta pankreas dari destruksi yang berlebihan.

Uji klinis penggunaan tiazolidindion pada LADA memperlihatkan bahwa obat tersebut tidak hanya mampu meningkatkan sensitivitas sel tubuh manusia terhadap insulin, tetapi juga mempunyai sifat anti inflamasi. Rosiglitason telah dilaporkan dapat meningkatkan IL-4 dan IL-10 dan menurunkan ikatan *nuclear factor κB* pada

sel mononuclear, *monocyte chemoattractant protein-1*, *soluble intercellular adhesion molecule-1*, interferon- $\gamma$ , IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  dan C-reactive protein. Bila penurunan sel beta pankreas pada DM terjadi akibat proses autoimun, maka pemberian obat anti-inflamasi seperti rosiglitason dapat memperlambat penurunan fungsi sel beta. Pada penelitian Zhiguang *et al.*<sup>16</sup> pemberian rosiglitason bersama insulin dapat mempertahankan keberadaan sel beta dibandingkan dengan pemberian insulin saja.

Terapi lain yang memiliki potensi memperlambat kerusakan sel beta adalah imunomodulasi antigen spesifik. Pada penelitian yang memberikan GAD-alum (suatu imunomodulator) terbukti aman, tidak mengganggu sel beta dan meningkatkan kadar C-peptide, namun pemberian imunomodulator masih memiliki kelemahan.<sup>17-22</sup> Penyebaran antigen pada LADA sangat bervariasi sehingga terdapat kemungkinan terapi tersebut bersifat selektif pada antigen tertentu. Penelitian tersebut belum dapat menjelaskan cara kerja obat dalam mempertahankan sel beta, sehingga masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut terhadap obat yang mampu memperlambat laju destruksi sel beta pankreas. Saat ini hanya insulin yang direkomendasikan oleh WHO sebagai terapi utama pada LADA.

## Kesimpulan

Kewaspadaan dini terhadap LADA pada DM tipe 2, akan membantu tatalaksana. Kriteria diagnosis LADA adalah: awitan penyakit dimulai pada usia 30 tahun, ditemukan paling sedikit satu antibodi dari empat antibodi yang ditemukan pada DM tipe 1 (ICAs, autoantibodi terhadap GAD65, IA-2, dan insulin), dan terapi tanpa insulin selama enam bulan setelah diagnosis. Pada prinsipnya pasien dengan LADA membutuhkan insulin untuk mencapai normoglikemia mengingat defisiensi insulin yang progresif lambat.

## Daftar pustaka

1. Ma, RCW, Tong PCY. Epidemiology of DM. Textbook of Diabetes 4<sup>th</sup> edition. UK: Wiley-blackwell; 2010. h. 45-61.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. Diabetes Care. 2013; 36 (1): 67-74.
3. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ, Duncan LJP. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. Lancet 1977; 309 (8020): 1025-7.
4. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. Diabetes Care 2005; 18: 1050-64.
5. Leslie RD, Pozzilli P. Type I diabetes masquerading as type II diabetes. Possible implications for prevention and treatment. Diabetes Care 1994; 17: 1214-9.
6. Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3032-8.
7. Urakami T, Miyamoto Y, Matsunaga H, Owada M, Kitagawa T. Serial changes in the prevalence of islet cell antibodies and islet cell antibody titer in children with IDDM of abrupt or slow onset. Diabetes Care 1995; 18: 1095-9.
8. Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, *et al.* Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. Diabetes Care 1993; 16:780-8.
9. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (12): 4635-44.
10. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and  $\beta$ -cell function at and after the diagnosis in patients with adult onset diabetes. Diabetes 2002; 51: 1754-62.
11. Hosszufalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohaszka Z, Pozsonyi E, Horvath L, *et al.* Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. Diabetes Care 2003; 26: 452-7.
12. Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G.  $\beta$ -Cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. Diabetes Care 1993; 16: 902-10.

13. Behme MT, Dupre J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 374–7.
14. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay I, *et al.* Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288–93.
15. Bell D. Latent Autoimmune Diabetes on Adult (LADA). *Diabetes* 2005; 54 (S2): 68-72.
16. Zhiguang Z, Chao Z, Lin Y, Jian L, Gan H, Xia L *et al.* Fulminant type 1 diabetes mellitus exhibits distinct clinical and autoimmunity features from classical type 1 diabetes mellitus in Chinese. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 70-78.
17. Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, Ianaro A, Maffia P, Patel NS, *et al.* Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004; 483: 79–93.
18. Ramakers JD, Verstege MI, Thuijls G, Te Velde AA, Mensink RP, Plat J. The PPAR $\gamma$  agonist rosiglitazone impairs colonic inflammation in mice with experimental colitis. *J Clin Immunol* 2003; 27: 275–83.
19. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, *et al.* Evidence for a potent anti-inflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2728–35.
20. Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Kim SH, Ahn CW, Cha BS, *et al.* Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66 (2): 282–9.
21. Abdin AA, Baalash AA, Homooda HE. Effects of rosiglitazone and aspirin on experimental model of induced type 2 diabetes in rats: focus on insulin resistance and inflammatory markers. *J Diabetes Complications*. 2010; 24 (3): 168-78.
22. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Saccomanno F, Sasso FC, *et al.* Act of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1071–6.