

Manajemen Diabetes Melitus : An Update

Alfi Hakim¹, Helmi Ismunandar², Ari Wahyuni³, Putu Ristyning Ayu Sangging⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anestesi dan Intensive Care, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit yang masuk kedalam kelompok penyakit metabolik dengan tanda hiperglikemia sebagai akibat dari adanya defek sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. Indonesia menempati urutan ke-7 dalam hal prevalensi diabetes tertinggi di dunia. WHO melaporkan apabila jumlah pasien diabetes melitus di Indonesia meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Pada tahun 2022 sendiri, International Diabetes Federation mencatat ada 537 juta penderita DM di seluruh dunia. Patofisiologi dari diabetes melitus sendiri adalah sebuah proses kompleks dan melibatkan banyak faktor. Umumnya, diabetes dikelompokkan menjadi beberapa jenis, yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes spesifik lain. Apabila tidak dikelola dengan baik, Diabetes melitus akan menyebabkan berbagai macam komplikasi. Yang paling umum terjadi ialah retinopati diabetik. Retinopati diabetik adalah penyebab kebutaan paling utama. Pasien diabetes melitus juga dapat disertai dengan hipertensi. Hipertensi dan Diabetes melitus adalah dua penyakit yang mempunyai kaitan yang sangat erat. Insulin adalah satu-satunya obat yang digunakan untuk pasien Diabetes Melitus Tipe 1, namun selain itu juga harus dibarengi dengan pengaturan makan, olahraga, dan edukasi, yang didukung oleh pemantauan mandiri, sedangkan Diabetes Melitus Tipe 2 diberikan tatalaksana dengan obat metformin sebagai lini pertama dan non farmakologi untuk menurunkan glukosa darah.

Kata Kunci: Diabetes melitus, tatalaksana, insulin

Diabetes Mellitus Management : An Update

Abstract

Diabetes mellitus is a disease that belongs to the group of metabolic diseases with signs of hyperglycemia as a result of defects in insulin secretion, insulin action or both. Indonesia ranks 7th in terms of the highest diabetes prevalence in the world. WHO reports that the number of diabetes mellitus patients in Indonesia increases from 8.4 million in 2000 to 21.3 million in 2030. In 2022 alone, the International Diabetes Federation noted that there were 537 million DM sufferers worldwide. The pathophysiology of diabetes mellitus is a complex process and involves many factors. Generally, diabetes is grouped into several types, namely type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes, and other specific diabetes. If not managed properly, Diabetes mellitus will cause various complications. The most common is diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy is the leading cause of blindness. Patients with diabetes mellitus can also be accompanied by hypertension. Hypertension and Diabetes mellitus are two diseases that have a very close relationship. Insulin is the only drug used for Type 1 Diabetes Mellitus patients, but in addition it must also be accompanied by diet, exercise, and education arrangements, which are supported by independent monitoring, while Type 2 Diabetes Mellitus is treated with metformin as the first line and non-pharmacological to lower blood glucose.

Keywords: Diabetes mellitus, therapy, insulin

Korespondensi: Alfi Hakim, Alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, HP: 08236681158, e-mail: alfihakim33@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah sindrom yang menyebabkan kelainan metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang disebabkan defek sekresi insulin, defek kerja insulin, atau bisa keduanya. Hiperglikemia ialah salah satu ciri DM, namun hal tersebut juga dapat terjadi keadaan lainnya. Hiperglikemia kronik yang terjadi pada DM memiliki hubungan dengan kerusakan yang terjadi pada

organ tubuh dalam jangka waktu yang panjang, disfungsi dan terjadinya kegagalan organ, utamanya terjadi pada organ organ seperti mata, jantung, syaraf, ginjal dan pembuluh darah.¹

Secara garis besar, DM dibagi menjadi DM tipe 1 dan tipe 2. Pada DM tipe 1, yang terjadi adalah pankreas kurang atau tidak memproduksi insulin dengan baik yang disebabkan oleh faktor genetik, virus atau

penyakit autoimun.² DM tipe 1 adalah sebuah kelainan pada sistemik yang diakibatkan adanya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronik. Keadaan tersebut dapat terjadi karena kerusakan pada sel β pankreas karena penyakit autoimun atau idiopatik sehingga mengakibatkan turunnya produksi insulin. Hal tersebut berakibat kepada terjadinya gangguan metabolisme pada zat karbohidrat, lemak, dan protein. DM tipe 1 umumnya terjadi pada individu dengan usia muda, namun tidak menutup kemungkinan apabila DM tipe 1 dapat menyerang orang dewasa juga. Pada kondisi DM tipe 1, pasien akan memerlukan suntikan insulin kedalam tubuh di setiap harinya.³

DM tipe 2 terjadi dikarenakan adanya kombinasi antara tidak normalnya produksi insulin dan resistensi terhadap insulin. Pankreas tetap memproduksi insulin tetapi terdapat waktu dimana kadarnya lebih tinggi. Tubuh membentuk kekebalan terhadap efeknya sehingga terjadilah kekurangan insulin relatif. Faktor risiko utama DM tipe 2 adalah obesitas, sekitar 80-90% penderita DM tipe 2 mengalami obesitas.⁴

Saat ini tercatat penderita diabetes melitus di dunia sebanyak 537 juta orang dewasa (rentang usia 20-79 tahun) atau sebanyak 1 dari 10 orang dewasa di dunia hidup dengan diabetes melitus. Sedangkan Jumlah kasus DM tipe-1 pada anak dan remaja meningkat sekitar tujuh kali lipat dari 3,88 menjadi 28,19 per 100 juta penduduk pada tahun 2000 dan 2010. Data tahun 2003-2009 menunjukkan pada kelompok usia 10-14 tahun, proporsi perempuan dengan DM tipe 1 (60%) lebih tinggi dibandingkan lakilaki (28,6%). Pada tahun 2017, 71% anak dengan DM tipe 1 pertama kali terdiagnosis dengan Ketoasidosis Diabetikum (KAD), meningkat dari tahun 2016 dan 2015, yaitu 63%. Diduga masih banyak pasien DM tipe-1 yang tidak terdiagnosis atau salah diagnosis saat pertama kali berobat ke rumah sakit. Di Indonesia sendiri, tercatat sebanyak 19.47 juta penduduk mengidap diabetes yang menempatkan Indonesia pada posisi kelima di dunia.⁵

Patofisiologi DM tipe 2 adalah proses yang kompleks dan melibatkan banyak faktor yang terlibat. Beberapa teori menjelaskan

patofisiologi DM tipe 2 seperti teori yang menjelaskan kegagalan sel β pankreas dan terjadinya resistensi insulin di otot dan hati merupakan defek utama yang terjadi. Lalu terjadi defisiensi incretin, lipolisis meningkat, hiperglukagonemia, terjadi resistensi insulin di otak, dan peningkatan absorpsi glukosa di renal juga dapat menjadi akibat dari perkembangan penyakit.⁶

Patofisiologi DM tipe 1 sendiri yaitu disebabkan oleh adanya reaksi autoimun yang terjadi karena peradangan pada sel β . Hal tersebut mengakibatkan timbulnya antibodi terhadap sel β atau yang biasa disebut Islet Cell Antibody (ICA). Reaksi antigen dengan ICA yang ditimbulkan menyebabkan hancurnya sel β . DM tipe 1 juga dapat disebabkan oleh adanya virus seperti cocksakie, rubella, citomegalo virus, dan herpes. Auto antibodi yang ada kaitannya dengan diabetes adalah glutamic acid decarboxylase autoantibodies, tyrosine phosphatase like insulinoma antigen 2, insulin autoantibodies dan β -cell specific zinc transporter 8 autoantibodies. Apabila ditemukan satu atau lebih dari auto antibodi tersebut dapat membantu diagnosis DM tipe-1.⁷

Isi

DM Tipe 1

DM tipe 1 adalah penyakit yang tidak bisa disembuhkan, namun apabila diberikan tatalaksana dan pemantauan yang adekuat, penderita memiliki kualitas hidup yang baik. Tatalaksana DM tipe 1 bertujuan untuk mencapai kontrol metabolik yang optimal, mencegah komplikasi baik mikrovaskular maupun makrovaskular, dan memperbaiki psikologis penderita maupun keluarganya. Tatalaksana DM tipe 1 adalah memberi injeksi insulin, memantau gula darah, nutrisi, aktivitas fisik, dan edukasi. Untuk mencapai kontrol metabolik yang baik, manajemen DM tipe 1 pada anak seharusnya dilakukan dengan terpadu oleh tim yang terdiri dari tenaga Kesehatan yang terkait dengan bidang tersebut. Kerjasama yang baik akan lebih menjamin tercapainya kontrol metabolik yang baik.⁸

Sasaran dan Tujuan manajemen DM tipe1 pada anak adalah bebas gejala, kualitas hidup baik, menghindari komplikasi, aktif

dalam kegiatan sekolah, pasien tidak memanipulasi penyakit, mandiri mengelola penyakit, emosional normal, kontrol metabolik membaik, dan tumbuh kembang dapat optimal.⁷ Tatalaksana DM secara umum memiliki tujuan jangka pendek, panjang dan akhir. Tujuan jangka pendek untuk mengeliminasi keluhan dan gejala, mempertahankan rasa nyaman dan glukosa darah terkendali. Tujuan jangka panjang bertujuan untuk mencegah maupun menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati. Tujuan akhirnya adalah angka morbiditas dan mortalitas menurun. Dalam mencapai 3 tujuan tersebut, perlu mengendalikan glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid, melalui manajemen pasien secara holistic dan dengan mengedukasi perawatan.⁹

Tatalaksana terbaru yang direkomendasikan untuk DM Tipe 1 adalah insulin. Terapi insulin memiliki tujuan mencukupi kadar insulin dalam tubuh selama 24 jam untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sebagai insulin basal dan koreksi dengan kadar yang lebih tinggi sebagai efek glikemik makanan. Pemberian insulin juga harus memperhatikan beberapa kondisi seperti umur, jangka waktu menderita DM, gaya hidup, target kontrol metabolik, dan kebiasaan pasien. Regimen insulin yang diberikan tidak boleh diberhentikan pada saat keadaan sakit. Dosis insulin yang diberikan menyesuaikan dengan sakit yang diderita. Bagi anak-anak, dianjurkan menggunakan injeksi insulin kerja cepat dan basal. Dosis insulin yang diberikan :pada fase remisi parsial adalah total dosis harian insulin <0,5 IU/kg/hari, pada masa prepubertas 0,7–1 IU/kg/hari, selama pubertas 1.2–2 IU/kg/hari. Penyesuaian dosis dilakukan dengan memperhitungkan rasio insulin bolus-karbohidrat, hal tersebut dilakukan dengan memperhitungkan rasio dosis insulin bolus harian dengan karbohidrat harian.⁷

Pengaturan makan pada pasien DM tipe 1, pada regimen konvensional diberikan dengan memperhatikan asupan kalori, pada regimen basal-bolus diberikan dengan memperhatikan karbohidrat, pemilihan makanan dianjurkan karbohidrat dengan indeks glikemik dan *glycemic load* yang rendah. Pengaturan pemberian makanan yang baik dibutuhkan agar kondisi pasien optimal, mencegah

komplikasi baik akut maupun kronik. Prinsip pengaturan makanan adalah makan sehat. Pasien dianjurkan untuk mengonsumsi buah, sayur, susu, gandum utuh, dan makanan rendah lemak dengan menyesuaikan kebutuhan energi.⁷

Terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan saat berolahraga yaitu mendiskusikan pengurangan insulin dengan dokter, olahraga dilakukan saat puncak kerja insulin, pompa insulin dilepas atau insulin basal diberikan 90 menit sebelum berolahraga, tidak menyuntikan insulin pada bagian yang banyak digunakan untuk beraktivitas. Apabila glukosa darah >250 mg/dL disertai dengan ketonuria /ketonemia > 0,5 mmol/L maka olahraga harus dihentikan, dilakukan pemberian insulin kerja cepat 0,05 U/kg, konsumsi 1,0-1,5 gram karbohidrat/kgbb/jam pada saat olahraga berat jika kadar insulin bersirkulasi tinggi, mengonsumsi makanan tinggi karbohidrat setelah latihan untuk mencegah hipoglikemia. Hipoglikemia memiliki kemungkinan terjadi sampai dengan 24 jam setelah olahraga, maka yang harus dilakukan adalah mengukur kadar glukosa darah dan kurangi insulin basal sebelum tidur, memberikan karbohidrat ekstra untuk mencegah hipoglikemia. Olahraga aerobik dan anaerobik sebaiknya diberikan tambahan karbohidrat sebelum, selama, dan setelah olahraga. Hiperglikemia dapat dicegah dengan memberi tambahan dosis insulin kerja cepat saat sedang atau setelah olahraga.

Saat berpuasa, harus diperhatikan risiko terjadinya hipoglikemia, hiperglikemia dengan atau tanpa ketoasidosis. Pasien DM Tipe 1 yang memiliki risiko tinggi mengalami kondisi yang dapat memperburuk penyakitnya dan diberi anjuran untuk tidak berpuasa adalah pasien dengan riwayat hipoglikemia berat dalam 3 bulan sebelum puasa, mempunyai riwayat hipoglikemia berulang atau *unawareness*, HbA1c lebih dari 8, menderita ketoasidosis diabetik dalam 3 bulan sebelum puasa, memiliki riwayat koma hiperglikemik hiperosmolar 3 bulan terakhir, sedang menderita sakit yang dapat memberatkan, hamil atau pasca melahirkan, dan sedang menjalani dialisis. Sedangkan bagi yang aman untuk berpuasa, menghindari mengonsumsi karbohidrat dalam jumlah besar saat berbuka, saat sahur mengonsumsi karbohidrat kompleks

dan sebaiknya makan di waktu mendekati dimulainya berpuasa, banyak minum di luar waktu puasa. Olahraga dan aktivitas fisik biasa tetap dilakukan dan olahraga berat diberhentikan saat jam berpuasa. Pasien diajarkan untuk memantau status glikemik, bila kadar glukosa darah tinggi ≥ 250 mg/dL keton urin sebaiknya diperiksa. Puasa dibatalkan bila kadar glukosa darah ≤ 70 mg/dL, kadar glukosa darah > 300 mg/dL atau sedang sakit.⁷

Hal hal yang harus diperhatikan selama perawatan adalah memantau gula darah adalah agar kontrol glikemik optimal, menghindari komplikasi seperti hipoglikemia, ketoasidosis dan komplikasi kronis akibat gangguan mikro dan makrovaskuler. Pemantauan dilakukan dengan memantau glukosa darah mandiri, HbA1c, keton, dan glukosa darah secara berkelanjutan. emantauan tumbuh kembang juga harus dilakukan.⁷

Edukasi dilakukan secara terus menerus dan bertahap menyesuaikan tingkat pengetahuan dan status sosial penderita maupun keluarga. Sasaran edukasi adalah pasien dan orang tua atau pengasuh. Edukasi tahap pertama adalah saat diagnosis dan meliputi : pengetahuan dasar DM Tipe 1, pengaturan makanan, insulin dan pertolongan pertama saat kedaruratan medik akibat DM Tipe 1. Edukasi tahap selanjutnya diberikan selama konsultasi. Edukasi berisi penjelasan lebih rinci mengenai patofisiologi, olahraga, komplikasi, pengulangan edukasi tahap 1.⁷

DM Tipe 2

Dalam penatalaksanaan DM, terdapat 4 pilar yaitu berupa edukasi, terapi nutrisi, latihan jasmani dan terapi farmakologis. Edukasi meliputi pengecekan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan mengonsumsi obat, tidak mengonsumsi rokok, aktifitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak. Terapi nutrisi medis fokus pada pengaturan pola konsumsi dengan gizi seimbang, sesuai kebutuhan kalori dengan memperhatikan jumlah, jenis, dan jadwal makan. Latihan jasmani yang dianjurkan sebanyak 3-4 kali seminggu dengan jenis latihan aerobic.^{10 11}

Tujuan penatalaksanaan DM tipe 2 meliputi tujuan jangka pendek dan panjang.

Tujuan jangka pendek adalah menghilangkan keluhan dan tanda, mempertahankan rasa nyaman, dan mengendalikan glukosa darah. Tujuan jangka panjang adalah mencegah dan menghambat komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler maupun neuropati diabetikum. Tujuan akhirnya adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas. Agar tujuan tersebut tercapai, perlu penatalaksanaan secara lebih dini dan cepat sehingga glukosa darah puasa, glukosa darah setelah makan, HbA1c, tekanan darah, berat badan dan profil lipid terkendali. Hal tersebut dapat tercapai apabila pengelolaan pasien dilakukan secara holistic dan dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan pola hidup yang lebih sehat.¹²

Terapi Farmakologi yang diberikan memiliki efek menguntungkan pada risiko komplikasi, namun tidak cukup untuk membalikkannya. Indikasi paling kuat berdasarkan konsensus pengelolaan diabetes membutuhkan perhatian secara terus menerus untuk menerapkan gaya hidup yang benar.¹¹ Terapi farmakologi pada pasien DM tipe 2 diberikan bersamaan dengan pengaturan makan, latihan fisik, dan gaya hidup sehat. Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan suntikan. Obat antidiabetes non-insulin yang umum adalah golongan biguanida. Biguanida adalah kelas utama obat antidiabetes, contohnya adalah metformin. Metformin adalah obat paling umum dan jadi lini pertama DM tipe 2 dan obat tersebut bermanfaat mengurangi angka kematian akibat DM tipe 2 karena metformin meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan glukosa darah, menurunkan risiko hipoglikemia dan kardiovaskuler serta meningkatkan hasil makrovaskular. Selanjutnya, sulfonilurea banyak digunakan sebagai lini kedua DM tipe 2 yang tidak disertai dengan obesitas berat, obat tersebut bekerja langsung menutup saluran K⁺ yang sensitif terhadap ATP dan merangsang sekresi insulin.¹³

Thiazolidinediones adalah obat sensitizer insulin yang termasuk kedalam zona troglita, rosiglitazone, dan pioglitazone. Zona tersebut termasuk kedalam ligan peroxisome proliferasi-activated receptor (PPAR- γ) yang dapat mengontrol otot rangka normal dan sensitivitas insulin hati. Glucosidase inhibitors

(AGIs), termasuk acarbose, voglibose dan miglitol, obat tersebut efektif diberikan untuk penderita hiperglikemia postprandial. Obat tersebut dapat menghambat enzim mukosa usus yang dapat mengubah kompleks polisakarida jadi monosakarida, sehingga mengurangi penyerapan karbohidrat. Terapi Inkretin atau hormon yang dapat merangsang sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon postprandial. Agonis reseptor GLP-1, termasuk exenatide dan liraglutide, dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,8% menjadi 1,5.¹¹

Dengan banyaknya jenis terapi antidiabetik oral, baik dengan ataupun tanpa kombinasi GLP-1-RA, terapi insulin dapat ditunda ketahap penyakit yang selanjutnya. Akan tetapi, pemberian insulin yang sangat diperlukan tidak boleh ditunda. Terapi pemberian insulin mudah dikombinasikan dengan antidiabetes lain, dan sebagian besar insulin dan alat injeksi insulin memfasilitasi untuk melakukan individualisasi terapi. Insulin memiliki banyak jenis dan lama kerja, yaitu: insulin kerja cepat, kerja pendek, kerja menengah, kerja panjang, kerja ultra panjang, dan campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah.¹¹

Tatalaksana non farmakologis pada kasus DM tipe 2 terdiri atas edukasi, nutrisi medis, dan latihan fisik. Edukasi bertujuan untuk melakukan promosi Kesehatan yang dilakukan sebagai bagian dari pencegahan dan pengelolaan DM secara holistik. Tatalaksana nutrisi medis dilakukan untuk menganjurkan pasien untuk mengonsumsi makanan seimbang sesuai dengan zat gizi dan kebutuhan kalori masing-masing. Pasien DM juga perlu diberi edukasi tentang pentingnya keteraturan jenis makanan, jadwal, dan jumlah kalori yang dikonsumsi, terlebih penderita DM yang mengonsumsi obat untuk meningkatkan sekresi insulin. Komposisi karbohidrat 45-65%, lemak 20-25%, dan protein 30-35%. Selanjutnya adalah latihan fisik. Dilakukan secara teratur 30-45 menit/hari, dilakukan 3-5 hari/minggu. Olahraga yang dianjurkan adalah latihan fisik dengan intensitas sedang dan bersifat aerobik.¹⁴

Simpulan

Manajemen DM tipe 1 dilakukan dalam bentuk pemberian insulin, pengaturan makan, olahraga, edukasi, dan tentunya dibarengi dengan pemantauan mandiri agar mendapat kontrol metabolik yang baik. Tatalaksana DM tipe 2 non farmakologis terdiri edukasi, nutrisi medis, dan latihan fisik. Sedangkan untuk terapi farmakologi pada DM Tipe 2 terdiri atas obat oral dan suntikan insulin maupun insulin kombinasi. Kedua terapi tersebut harus berjalan beriringan agar prevalensi DM tipe 2 berkurang dan menghindari komplikasi.

Daftar Pustaka

1. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 6th ed. Jakarta: Internal Publishing; 2014.
2. Sari, MA. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II Pada Masyarakat Urban. Skripsi. Semarang: Universitas Negeri Semarang; 2016.
3. Fox C J, Gillespie CR, Kilvert A, Sinclair AJ. Diabetes care for the most vulnerable in society - The views of professionals working in care homes and domiciliary care using focus group methodology. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2013; 13(5-6):244-248
4. Faida AN, Santik YDP. Kejadian Diabetes Melitus Tipe I pada Usia 10-30 Tahun. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. 2020; 4(1):33-42.
5. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 9th Edition*; 2019.
6. Santos H. *Merdeka Diabetes*. Jakarta: Bhuana Ilmu Populer; 2017.
7. Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Diagnosis dan Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak dan Remaja*. Jakarta. Unit Kerja Koordinasi Endokrinologi; 2017.
8. Pulungan AB, Juwita E, Pudjiadi AH, Rahmayanti S, Tsaniya I. Diabetic ketoacidosis in adolescents and children: a prospective study of blood versus urine ketones in monitoring therapeutic response. *Indones J Intern Med*. 2018; 50:46-52.
9. Ambarwati WN. *Konseling pencegahan dan penatalaksanaan penderita diabetes mellitus*. Publikasi Ilmiah Universitas

- Muhammadiyah Surakarta. 2012; 2(1):55-70.
10. Ndraha S. Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini. *MEDICINUS*. 2014; 27(2)9-16.
 11. PERKENI. Konsesus dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia. Jakarta : PB Perkeni;2015.
 12. Decroli E. Diabetes Melitus Tipe 2. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019.
 13. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1586–93.
 14. Chatterjee S, Davies MJ. Current management of diabetes mellitus and future directions in care. *Postgrad Med J*. 2015; 91: 612-621.