

# BERKALA ILMU KEDOKTERAN

## (Journal of the Medical Sciences)

ISSN 0126 — 1312 CODEN: BIKEDW

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Jilid XIX

Desember 1987

Nomor 4

### Hiperglikemia dan Komplikasi Kronik Diabetes Mellitus

Oleh: Ahmad H. Asdic

Unit Pelayanan Fungsional, Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

---

#### ABSTRACT

A. H. Asdic — *Hyperglycemia and chronic diabetic complications*

The paper presented a brief review of the role of hyperglycemia in the development of complications in the diabetic patient. The chronic diabetic complications tend to occur in patients with long-standing diseases. Although the exact mechanism responsible for the development of each complication is not fully clarified, the factors such as accumulation of sorbitol derived from hyperglycemia through polyol pathway, glycoproteins, myo-inositol deficiency, glycosylated non-enzymatic proteins, ketogenesis, hyperlipidemia, increased adhesiveness of platelet and hyperviscosity are thought to play significant roles in the pathogenesis. If the degree of metabolic abnormalities can be reduced by dietary manipulation and insulin administration, the rate of development of diabetic complications should also be reduced. This hypothesis has been shown to be correct by several investigators. Others disagree with that.

However, whatever the cause of the development of chronic diabetic complications were it is believed that diabetic control is important and that each diabetic patient should be encouraged to learn as much as possible about diabetes mellitus so that they will have a better understanding of the necessity as well as the desire for good control. If complete normalization of blood glucose and other metabolic abnormalities can not be achieved, the chronic diabetic complications will continue to occur. And in the severe cases, the result of the treatment may not influence the nature of the complications.

*Key Words:* hyperglycemia — chronic diabetic complications — polyol pathway — glycosylated non-enzymatic proteins — metabolic abnormalities

---

#### PENGANTAR

Dalam makalah terdahulu (Asdic, 1987) telah diuraikan hubungan hiperglikemia dengan komplikasi akut diabetik. Dalam makalah ini, disajikan tinjauan singkat hubungan hiperglikemia dengan komplikasi kronik diabetik.

Korelasi antara kontrol kadar glukosa darah dengan komplikasi kronik diabetik telah lama menjadi objek pertentangan pendapat para ahli (Cahill *et al.*, 1976).

Komplikasi kronik diabetik (DAFTAR 1) cenderung timbul sejalan dengan lamanya diabetes pada seseorang. Walaupun mekanisma yang pasti timbulnya komplikasi kronik belum terungkap seluruhnya, faktor-faktor berikut ini diduga mengambil peran penting dalam patogenesis komplikasi kronik diabetik, yang meliputi:

- jalur metabolisma poliol
- glikosilasi protein
- defisiensi mioinositol
- ketogenesis
- hiperlipidemia
- hiperagregasi trombosit
- hiperviskositas darah.

DAFTAR 1. — Komplikasi diabetes mellitus

Akut	Kronik
Dehidrasi/hipovolemia	Aterosklerosis
Gangguan/keseimbangan/elektrolit	Neuropati
Ketoasidosis	Nefropati
Hiperosmolar non-ketotik	Retinopati
Gangguan reaksi imun	Cataracta lentis
Gangguan penyembuhan luka	Penyakit kaki diabetik
Hiperlipidemia/hiperlipoproteinemia	

Pada binatang percobaan dilaporkan bahwa kontrol diabetik yang baik dapat mencegah perubahan retina (Engerman *et al.*, 1977), atau menghambat perubahan pada ginjal (Mauer *et al.*, 1981), bila diabetesnya dapat terkontrol dengan transplantasi pankreas.

Pemberian terapi insulin dengan cara suntikan beberapa kali sehari dilaporkan tidak hanya memperbaiki kontrol diabetik, tetapi dapat pula mencegah timbulnya retinopati (Job *et al.*, 1976).

Apabila terdapat hiperglikemia, maka jalur metabolisma poliol menjadi lebih menyolok (Gabbay, 1973). Glukosa intraseluler oleh enzim reduktasa aldosa direduksi menjadi sorbitol, suatu alkohol polihidroksi (poliol), yang terdapat pada retina, papila ginjal, lensa mata, sel Schwann dan aorta, yang sering mengalami kerusakan pada diabetes. Makin tinggi hiperglikemia, makin banyak sorbitol terbentuk. Sorbitol kemudian akan dioksidasi oleh enzim dehidrogenasa sorbitol menjadi fruktosa. Sorbitol dan fruktosa tidak dapat keluar dari sel, dan akan menyebabkan pembengkakan sel akibat sifat higroskopik zat tersebut.

Jalur metabolisma poliol ini diduga sebagai patogenesis kerusakan aorta (Morrison *et al.*, 1972), cataracta lentis (Kinoshita *et al.*, 1981), retinopati (Rand, 1981) dan neuropati (Winegrad *et al.*, 1983; Akagi *et al.*, 1984). Dalam serabut saraf, poliol juga menghambat enzim  $(Na^+ + K^+) - ATPase$  (Greene & Lattimer, 1984) yang bersama dengan defisiensi mioinositol (Simmons *et al.*, 1983) dapat menyebabkan kerusakan sel saraf.

Pemakaian obat inhibitor enzim reduktasa aldosa dilaporkan dapat memperbaiki neuropati, secara subjektip (Handelsman & Turtle, 1981; Young *et al.*, 1983) maupun objektip (Finegold *et al.*, 1983; Jaspán, 1983; Judzewitsch *et al.*, 1983); katarakta (Kinoshita *et al.*, 1981), dan retinopati (Rand, 1981).

## Glikosilasi non-enzimatik protein

Kadar glikosilasi protein *in vivo* sebagian ditentukan oleh lamanya kontak antara protein dengan kadar glukosa yang tinggi (hiperglikemia), dan sebagian lagi oleh sifat protein (Bunn, 1981). Protein dalam plasma yang hidupnya lama, seperti protein dari dinding eritrosit, hemoglobin, albumin, LDL dan HDL, banyak mengalami glikosilasi (Unger & Foster, 1985).

Glikosilasi protein hemoglobin, yang sebagian besar diwakili oleh hemoglobin A<sub>1c</sub> (Hb A<sub>1c</sub>), menurut Bunn (1981) menyebabkan afinitasnya dengan oksigen lebih erat. Glikosilasi fibrin menyebabkan gangguan pemecahannya oleh plasmin (Brownlee *et al.*, 1983), sehingga banyak tertimbun dalam jaringan. Demikian juga dengan glikosilasi kolagen (Kohn & Schneider, 1982) dan diduga glikosilasi kolagen ini dapat bersifat antigenik (Bassiouny *et al.*, 1983), serta dapat menimbulkan mikroangiopati (Rosenbloom *et al.*, 1981).

Glikosilasi protein mielin dari serabut saraf (Vlassara *et al.*, 1983) diduga merupakan penyebab neuropati diabetik, dan kontrol yang baik dengan pompa insulin dapat memperbaiki kecepatan hantar saraf (Pietri *et al.*, 1980).

Secara teoretik, glikosilasi protein reseptor insulin dapat terjadi, dan kejadian ini diduga merupakan penyebab adanya resistensi insulin yang terdapat pada keadaan hiperglikemia kronik (Pietri *et al.*, 1980) seperti yang terdapat pada IDDM atau diabetes tipe 1 (Yki-Jarvinen & Koivisto, 1986) maupun pada NIDDM atau diabetes tipe 2 (Olefsky, 1985).

Glikosilasi protein ini dapat pula terjadi pada korpuskula darah (Jones & Peterson, 1981) yang dapat mengakibatkan gangguan fungsi leukosit (Mowat & Baum, 1971), fagositosis (Bagdade, 1976), kekakuan eritrosit (McMillan *et al.*, 1978), hiperagregasi trombosit (Jones & Peterson, 1981) dan hiperviskositas darah (Parving *et al.*, 1983).

## KOMPLIKASI KRONIK DIABETIK

### Aterosklerosis

Penyakit makrovaskuler yang melanda arteri ukuran sedang dan besar merupakan penyebab kematian utama di negara maju (Ruderman & Haudenschild, 1984). Gangguan pembuluh darah otak, penyakit jantung koroner dan penyakit arteri periferi lebih sering terdapat pada penderita diabetes mellitus dibandingkan dengan populasi umumnya, dan timbulnyapun lebih awal (Olson, 1981). Penyakit arteri yang utama adalah aterosklerosis.

Hubungan diabetes mellitus dengan aterosklerosis belum seluruhnya terungkap jelas. Dalam tinjauan kami (Aswin *et al.*, 1984) teori yang dianggap paling komprehensif adalah teori trombogenik atau *platelet encrustation theory* dan teori imbibisi atau infiltrasi lipida. Dalam teori trombogenik diduga lesi aterosklerotik adalah reaksi patologik vasa terhadap kerusakan (*injury*) kronik multifaktorial dengan kerusakan endotel, agregasi trombosit dan proliferasi otot polos. Ada yang menganggap bahwa lesi ini merupakan faktor yang *sine qua non*. Trombosit pada intima dan deposisi fibrin mengalami organisasi dan di-

masukkan ke dalam dinding vasa. Trombi trombosit ini dapat mempercepat infiltrasi lipida, dan metabolisme lokal lipida pada dinding vasa tadi akan menambah timbunan lipida. Menurut teori ini, akumulasi lipida terjadinya sekunder.

Menurut teori imbibisi lipida dianggap lipida merupakan faktor kausal primer. Dalam keadaan normal, lipida darah leluasa melewati intima dan kemudian dikeluarkan dari dinding vasa. Akan tetapi, dalam keadaan hiperlipidemia, lemak terdapat dalam jumlah besar dan sebagian dari padanya akan terperangkap dalam dinding arteri. Lemak yang terperangkap ini akan dimetabolisasikan secara lokal dan kemudian sebagian besar akan dikeluarkan dari dinding vasa. Sebagian kecil yang masih tertinggal dikonversi menjadi jenis lemak lain dan dilepaskan ke sekitarnya yang akan menjadi permulaan lingkaran kerusakan (*cycle of injury*) dan reaksi proliferasi. Tiap faktor yang mengubah kuantitas dan kualitas lemak darah (hiperlipidemia), permeabilitas dinding arteri (trombosit atau hipertensi) atau mengubah komposisi substansi dasar dinding arteri (hipertensi) akan berakibat peningkatan proses aterosklerosis. Jadi menurut teori ini, sklerosis terjadi sekunder.

Faktor-faktor aterogenik seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, penurunan HDL-kolesterol, peninggian LDL-kolesterol, dan hipertensi sering terdapat pada penderita diabetes mellitus (Chobanian, 1983; Kreisberg, 1983; Scott, 1975; Suhandiman *et al.*, 1978). Pada penderita diabetes tipe I kelainan tersebut tidak banyak menimbulkan kesulitan selama fungsi ginjalnya masih normal, tetapi bila fungsi ginjal menurun maka faktor tersebut menjadi penyebab aterogenik yang nyata (Ruderman & Haudenschild, 1984). Pre- $\beta$  (VLDL) dan  $\beta$ -lipoprotein (LDL) yang berfungsi mengangkut kolesterol dan trigliserida dapat menembus endotel dan membrana elastika interna arteri, dan banyak tertimbun di dalam otot polos dinding arteri. Ada dugaan kuat bahwa hiperglikemia berperan penting dalam peristiwa ini (Bunick & Lavine, 1979; Rosio & Morrison, 1978; Stout, 1982) dengan jalan menyebabkan perubahan fungsi atau metabolisme sel endotel, menghambat pertumbuhan sel endotel, dan glikosilasi non-enzimatik protein jaringan ikat, LDL dan HDL. Dengan adanya hiperglikemia, maka metabolisme glukosa yang tidak memerlukan insulin (jalur metabolisme poliol) menjadi menyolok. Melalui proses tersebut terjadilah timbunan sorbitol dan fruktosa yang kemudian akan diubah menjadi glikopolisakarida yang berperan penting dalam patogenesis aterosklerosis (Gabbay, 1973).

Dalam klinik, apa pun hubungan kausal antara diabetes mellitus dan aterosklerosis, penyakit makrovaskuler jelas meningkat dengan manifestasi yang berupa 45–70% penderita mempunyai penyakit jantung koroner, dan 50% kematian penderita diabetes usia di atas 20 tahun penyebabnya adalah infark miokard (Krall, 1981; Stocks, 1976). Dan apabila mengenai arteri periferi kaliber kecil atau sedang, akan memberikan gejala iskemia yang berupa klaudikasi, kejang otot, nyeri otot waktu istirahat, kaki dingin dan parestesi (Stocks, 1976). Gangguan pembuluh darah otak, 2–3 kali lebih sering pada penderita diabetes dari non-diabetik (Krall, 1981; Ruderman & Haudenschild, 1984).

Untuk pendalaman yang lebih komprehensif tentang proses ini dapat dibaca tinjauan Colwell *et al.* (1981), Reaven & Steiner (1981) atau West *et al.* (1983).

Dari uraian di atas dapat disimpulkan bahwa hiperglikemia, baik secara langsung (melalui jalur metabolisme poliol) atau melalui glikosilasi protein, merupakan faktor aterogenik pada penderita diabetes mellitus. Bagaimana proses terjadi secara *in vivo* masih merupakan objek penelitian yang terbentang di hadapan kita.

### Neuropati diabetik

Neuropati merupakan komplikasi kronik diabetes yang sering ditemukan (Suwitra & Askandar, 1983). Gejala klinik biasanya dimulai dari bagian distal tubuh dengan menghilangnya persepsi proprioseptif, penurunan responsi terhadap sentuhan, rasa nyeri, hiporefleksi, kulit di daerah tersebut menjadi atrofi, kering dan dingin, dan bulu kulit rontok (Jubiz, 1979).

Neuropati diabetik dapat dibagi menjadi beberapa sindroma klinik neurologik (DAFTAR 2). Banyak hipotesis yang diajukan yang mencoba menerangkan sebab dan mekanisma terjadinya neuropati ini (Bunick & Lavine, 1979; Clements, 1979), akan tetapi umumnya dianggap sebagai akibat kelainan metabolik atau akibat vaskulopati.

DAFTAR 2. — Macam-macam neuropati diabetik

Macam	Mekanisme	Manifestasi Klinik
Polineuropati diabetik	Metabolik	Parestesi, menghilangnya persepsi vibrasi & posisi distal-proksimal, hiporefleksi, atrofi kaki, sendi Charcot, ulserasi plantar.
Mononeuropati-radikulopati	Vaskuler	Saraf sentral, saraf periferi, mononeuropati multipleks; gejala dan tanda klinik tergantung pada saraf yang terkena (misalnya neuritis interkostal).
Motorneuropati-amiotrofi	Metabolik	Pengecilan otot proksimal asimetrik, kelemahan, rasa sakit, refleks tendo abnormal, disestesia paha bagian depan.
Neuropati: autonomik motorik sensorik	Metabolik	Impotensi, diare, <i>neurogenic bladder</i> , konstipasi dengan dilatasi kolon, gastroparesis; disfungsi empedu, gangguan keringat, hipotensi ortostatik, abnormalitas refleks kardiovaskuler.

Sampai sekarang hanya mononeuropati-radikulopati diabetik yang dianggap sebagai akibat iskemia (Porte *et al.*, 1981), karena timbulnya sangat mendadak dan sering kali disertai gangguan vaskuler. Komplikasi vaskuler yang mengakibatkan iskemia dan infark neuron, gejala dan tanda klinik yang ditimbulkannya tergantung pada lokalisasi saraf yang terkena, motorik atau sensorik. Kadangkala ia memberikan gejala nyeri yang sangat. Menurut Fraser *et al.* (1979) mononeuropati ini tidak mempunyai hubungan yang konsisten dengan usia, jenis kelamin, lamanya diabetes, terapi dan kontrol diabetik. Kelainan ini mempunyai prognosis cukup baik, karena adanya kemungkinan pembentukan vasa kolateral. Perbaikan yang nyata akan terlihat beberapa hari sampai beberapa minggu setelah kejadian, dan terapinya simptomatik.

Polineuropati difusa diduga disebabkan oleh:

1. kelainan metabolik yang menyebabkan malfungsi serabut saraf,
2. abnormalitas intrinsik serabut saraf sebagai bagian dari sindroma diabetik.

Pada penderita diabetes mellitus terdapat penebalan membrana basalis sel perineural (Johnson & Doll, 1984). Walaupun terdapat kelainan-kelainan pada akson, menghilangnya sel Schwann, adanya demielinisasi segmental, dan pada diabetes eksperimental terdapat pembengkakan serabut saraf di antara sel Schwann dan akson (Jakobsen, 1978), masih menjadi pertanyaan apakah kerusakan sel Schwann itu merupakan kelainan saraf primer ataukah sekunder karena hiperglikemia.

Dalam teori metabolik, terdapat beberapa varian (DAFTAR 3). Hiperglikemia menyebabkan terjadinya glikosilasi protein sel saraf yang kemudian menimbulkan gangguan fungsi saraf, sebagaimana terlihat juga pada hemoglobin dan membran eritrosit (Jovanovic & Paterson, 1981).

DAFTAR 3. - Teori metabolik neuropati diabetik

---

Glikosilasi protein neuron  
 Jalur metabolisma poliol (*polyol pathway*)  
 Defisiensi mioinositol  
 Defek sintesis mielin

---

Dalam teori jalur metabolisma poliol, timbunan sorbitol dalam sel saraf akan meningkat dengan adanya hiperglikemia. Akibatnya terjadi kenaikan osmolalitas intraseluler yang kemudian diikuti oleh penarikan air ke dalam sel, terjadi pembengkakan sel dan gangguan fungsi serabut saraf tersebut (Winergrad *et al.*, 1983). Kedua enzim tadi, reduktasa aldosa dan dehidrogenasa sorbitol, terdapat dalam sel Schwann (Gabbay, 1973) dan akson (Akagi *et al.*, 1984). Poliol juga menghambat enzim (Na + K)-ATPase dalam sel saraf (Greene & Lattimer, 1984) yang bersama dengan defisiensi mioinositol (Simmons *et al.*, 1983) dianggap sebagai penyebab neuropati. Mioinositol, suatu alkohol polisiklik yang merupakan komponen vitamin B, dan merupakan bahan baku (*precursor*) polifosfoinositida, dalam keadaan normal terdapat relatif sangat tinggi dalam membran sel saraf bila dibandingkan dengan konsentrasinya dalam darah. Diduga fungsi mioinositol ini aktif dalam pertukaran ion yang diikuti dengan penghantaran pacu. Pada sel saraf diabetik, kadar mioinositol ini didapat rendah konsentrasinya karena transportasinya terganggu oleh adanya hiperglikemia (Simmons *et al.*, 1983). Defisiensi mioinositol ini terhadap sel saraf (Porte *et al.*, 1981), manifestasinya berupa penurunan kemampuan penghantaran pacu, terutama pada saraf sensorik. Pemberian mioinositol terbukti memperbaiki fungsi saraf tersebut (Greene *et al.*, 1982). Spritz (1978) menduga bahwa defisiensi mioinositol pada penderita diabetes mellitus yang ada hubungannya dengan hiperglikemia, adalah akibat aktivitas jalur metabolisma poliol yang meningkat.

Hipotesis lain adalah gangguan sintesis mielin. Pada diabetes eksperimental terlihat adanya gangguan sintesis mielin yang tampaknya tidak langsung berhubungan dengan hiperglikemia, melainkan dengan defisiensi insulin (Porte *et al.*, 1981). Johnson & Doll (1984) berpendapat, demielinisasi terjadi akibat adanya penebalan membrana basalis sel perineural.

Dalam klinik, gejala dan tanda klinik neuropati diabetik, motorik dan sensorik, tidak berbeda dengan neuropati akibat kelainan metabolik yang lain (Bunick & Lavine, 1979).

Pada penyelidikan Porte *et al.* (1981) didapat bahwa penurunan kadar glukosa darah saja sudah dapat memperbaiki kecepatan hantar saraf motorik, sedang kecepatan hantar saraf sensorik tidak menunjukkan perubahan. Kecepatan hantar motorik nervus medianus didapat sangat erat hubungannya dengan penurunan kadar glukosa darah puasa. Pietri *et al.* (1980) mendapat perbaikan kecepatan hantar saraf motorik pada penderita-penderita yang dirawatnya dengan kontrol ketat normoglikemia dengan infus, 6 minggu setelah dimulainya pengobatan. Pada penyelidikan kami terhadap 45 penderita neuropati diabetik, terjadi perbaikan kecepatan hantar saraf sensoris yang bermakna dengan pemberian tambahan terapi vitamin neurotropik (Rusdi Lamsudin *et al.*, 1984).

Pengobatan dengan inhibitor enzim reduktasa aldosa yang dilakukan oleh Handelman & Turtle (1981) selama 4 bulan, mendapat perbaikan subjektif tanpa perbaikan objektif yang berarti pada kecepatan hantar saraf sensorik. Demikian pula laporan Young *et al.* (1983), sedang Jaspas (1983) mendapat perbaikan kecepatan hantar saraf somatik dan autonomik yang memuaskan dengan cara pengobatan yang sama. Finegold *et al.* (1983) berkesimpulan bahwa inhibitor enzim reduktasa aldosa memblokir jalur metabolisme poliol yang dengan demikian dapat mencegah penurunan mioinositol di dalam sel saraf.

Neuropati autonomik yang ditandai dengan abnormalitas refleks kardiovaskuler, hipotensi ortostatik, gastroparesis, diare, impotensi, *neurogenic bladder* dan gangguan lain diduga sebagai akibat kelainan metabolik (Bunick & Lavine, 1979). Bukti anatomik dan fungsional menunjukkan bahwa elemen aferen maupun eferen sistem saraf simpatik dan parasimpatik dapat terkena (Spritz, 1978). Pengobatan pada umumnya hanya simptomatik saja dan hasilnya juga kurang memuaskan.

Feldman & Schiller (1983) mendapat kelainan gastrointestinal yang berkaitan dengan diabetes mellitus ini sangat tinggi (76%). Pada penyelidikan kami pada 42 kasus didapat 45% dengan kelainan gastrointestinal, berupa nyeri perut, gastroparesis, mual, muntah dan diare (Suhardi *et al.*, 1984) yang dengan terapi simptomatik hasilnya cukup memuaskan. Demikian pula halnya dengan kelainan kardiovaskuler pada penderita diabetes dengan neuropati (Hadianto *et al.*, 1984).

Amiotrofi diabetik biasanya banyak terlihat pada penderita usia pertengahan dan "manula", dan dianggap sebagai akibat kelainan metabolik yang mengenai akhisan saraf dan menimbulkan gambaran klinik berupa kelemahan badan yang menyolok, pengurusan otot skelet proksimal asimetrik dan hipotatau hiperrefleksia. Pada kelainan klinik jenis ini juga tidak ada terapi yang spesifik (Bunick & Lavine, 1979).

Pseudotabes diabetica bukan merupakan suatu penyakit tersendiri, dan dalam banyak hal gejalanya mirip dengan tabes dorsalis. Karena banyaknya persamaan di antara keduanya, maka kemungkinan sifilis harus selalu diperiksa secara laboratorik.

Dari uraian di atas tampak pula kaitan antara hiperglikemia kronik dengan komplikasi neuropati diabetik, dengan mekanisme yang belum seluruhnya jelas. Dengan demikian diharapkan pula kontrol diabetik yang baik (normalisasi hiperglikemia) dapat memperbaiki, mencegah atau menghambat komplikasi diabetik.

### Nefropati diabetik

Nefropati diabetik merupakan penyakit ginjal yang progresif yang menjadi penyulit yang membahayakan kesehatan ataupun mengancam jiwa penderita. Penyulit ini menjadi lebih nyata apabila nefropati ini timbul pada usia kanak-kanak. Hampir separuh dari kasus diabetes mellitus yang terdiagnosis pada usia kurang dari 15 tahun, meninggal pada usia sekitar 40 tahun karena gagal ginjal (Mauer *et al.*, 1981). Perubahan awal pada ginjal penderita diabetes adalah adanya mikroalbuminuria (Viberti *et al.*, 1982), yaitu ekskresi albumin dalam urine yang hanya dapat terdeteksi dengan cara *radioimmunoassay* (Mongensen, 1984). Mikroalbuminuria diduga sebagai akibat peningkatan permeabilitas yang menyeluruh akibat peningkatan tekanan hidrostatik (Parving *et al.*, 1983), yang mungkin pula akibat akumulasi produk jalur metabolisme poliol (Williamson *et al.*, 1985).

Kelainan ginjal yang sering terdapat pada diabetes mellitus adalah infeksi saluran kencing, pielitis, nekrosis papil, arteriosklerosis dan glomerulosklerosis. Semua kelainan di atas ini bersifat non-spesifik, karena dapat terjadi pada keadaan lain (Bunick & Lavine, 1979). Yang dianggap spesifik adalah yang mengenai kapiler glomeruli yang berupa penebalan membrana basalis yang kemudian berkembang menjadi noduler yang dengan cepat menyebabkan penutupan pembuluh darah di situ. Proses ini, bersama-sama dengan penyakit arteria, arteriola dan pielonefritis kronik akan berakibat gagal ginjal (WHO, 1985).

Mekanisma terjadinya nefropati diabetik ini masih menjadi objek penelitian para ahli. Siperstein *et al.* (1968) berpendapat bahwa mikroangiopati diabetik ini tidak tergantung pada hiperglikemia, ternyata 50% dari prediabetik telah menunjukkan penebalan membrana basalis kapiler otot (*muscle capillary basement membrane* = MCBM) walaupun tidak terdapat gangguan toleransi glukosa. Faktor genetik dianggap berperan penting pada kecenderungan seseorang untuk menderita nefropati diabetik. Dan kecenderungan ini dari orang ke orang akan berbeda.

Pendapat lain menunjukkan bahwa kelainan metaboliklah yang berperan utama dalam terjadinya nefropati diabetik (Mauer *et al.*, 1983). Hal ini didasarkan atas kenyataan dalam klinik maupun pada diabetes eksperimental. Nefropati ternyata berlangsung lebih progresif pada penderita diabetes yang tidak terkontrol dibandingkan dengan yang terkontrol dengan baik. Dari pemeriksaan mikroskop elektron, MCBM dan penebalan mesangium glomeruli yang merupakan kelainan patologi yang paling sering pada glomeruli diabetik, pada penderita diabetes yang baru timbul tidak didapat. Tetapi bila diabetes ini telah berlangsung  $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$  tahun menjadi positif, dan setelah berlangsung 5 tahun menjadi nyata.

Demikian juga dengan ginjal yang ditransplantasikan kepada penderita diabetes, 2 tahun kemudian akan menunjukkan perubahan berupa hialinisasi



arteriola yang khas terdapat pada nefropati diabetik (Mauer *et al.*, 1983). Dan setelah 4 tahun, semua transplan ginjal menunjukkan perubahan ini, walaupun ginjal yang ditransplantasikan merupakan ginjal normal yang berasal dari orang normal, familinya juga normal, atau dari cadaver tanpa adanya riwayat diabetes mellitus pada dirinya atau keluarganya. Keadaan yang sama terjadi pula pada diabetes eksperimental pada binatang percobaan (Mauer *et al.*, 1981). Christiansen *et al.* (1981) melaporkan bahwa hiperglikemia saja telah dapat menyebabkan peningkatan *glomerular filtration rate* dan *renal plasma flow*, tetapi mekanismanya belum diketahui. Diduga kelainan ini adalah akibat hipersekresi hormon vasoaktif atau prostaglandin, karena pada keadaan hiperglikemia, glomeruli aktif memproduksi hormon tersebut (Rogers & Larkins, 1982).

Demikian juga dengan tansplantasi ginjal yang berasal dari penderita non-diabetes, ternyata perubahan-perubahan yang ada sebelumnya menunjukkan perbaikan (Mauer *et al.*, 1976). Hal yang sama dilaporkan oleh Abouna *et al.* (1983) yang mentransplantasikan ginjal yang berasal dari penderita diabetes tipe I dengan glomerulosklerosis yang nyata, 7 bulan setelah transplantasi tersebut tidak ada lagi proteinuria dan biopsi ginjal menunjukkan resolusi nefropati tersebut.

Tentang penyulit ginjal yang berupa infeksi, pielitis dan pielonefritis, para ahli umumnya tidak berselisih pendapat bahwa hiperglikemia merupakan predisposisi untuk terjadinya infeksi pada umumnya. Selain dari itu hiperglikemia, menurut Viberti & Keen (1984), akan mengakibatkan perubahan glomerulus sehingga terjadi kebocoran berupa mikroalbuminuria. Perubahan di glomerulus ini tampaknya juga disebabkan oleh adanya akumulasi sorbitol dan fruktosa dan defisiensi mioinositol yang sejalan dengan tingginya glukosa darah. Perubahan glomerulus ini ternyata dapat pula dicegah dengan pemberian inhibitor enzim reduktasa aldosa (Beyer-Mears *et al.*, 1984). Mikroalbuminuria saja menurut Mongensen (1984) sudah merupakan faktor prediktif untuk albuminuria klinik dan kenaikan mortalitas di kemudian hari. Normalisasi hiperglikemia akan diikuti oleh penurunan ekskresi mikroalbuminuria (Bending *et al.*, 1985). Penggunaan sorbinil diharapkan dapat pula memperbaiki kelainan ginjal penderita diabetes akibat aktivitas jalur metabolisme poliol (Williamson *et al.*, 1985). Kelainan-kelainan lain yang diduga berperan dalam patogenesis mikroangiopati, seperti hiperagregasi trombosit, hiperviskositas darah, kekakuan dinding eritrosit, penurunan fibrinolisis, dan faktor-faktor lain belum meyakinkan bukti-buktinya (Larkins, 1985).

Dari data di atas dapatlah disimpulkan bahwa kelainan metabolik saja (hiperglikemia) sudah dapat menimbulkan nefropati pada diabetes mellitus. Dan dengan demikian dapatlah diharapkan bahwa kontrol diabetik yang baik (ketat) akan dapat mencegah atau setidaknya dapat menghambat memperbaiki nefropati diabetik.

### **Retinopati diabetik**

Retinopati merupakan komplikasi diabetes mellitus yang paling menakutkan. Di Amerika Serikat komplikasi pada mata ini merupakan penyebab kebutaan yang paling sering (Krall, 1981) yang dapat berupa retinopati, cataracta lentis, glaukoma, dan degenerasi makula (makulopati). Widagdo dan Wilarjo

(1975) dalam tinjauannya mendapat komplikasi retinopati di beberapa Rumah Sakit di Indonesia berkisar antara 9—25%. Perubahan-perubahan retina pada diabetes mellitus dibedakan atas: retinopati *background*, makulopati dan retinopati proliferaatif (retinitis proliferaans). Retinopati *background* dapat ber-manifestasi sebagai (Haznam, 1980):

- A. Lesi vaskuler
  1. kapiler — dilatasi, oklusi, mikroaneurisma
  2. vena — dilatasi, oklusi, berbentuk *loops*
  3. arteria — iregular, oklusi
- B. Lesi ekstrasvaskuler
  1. hemorhagi
  2. eksudat keras dan *waxy*
  3. edema.

Kelainan-kelainan ini umumnya tidak berbahaya bagi visus. Mikroaneurisma disebabkan oleh hilangnya perisit (sel mural) dan proliferasi endotel (Rand, 1981). Kerusakan endotel retina ini diduga sebagai akibat perubahan osmotik karena adanya akumulasi sorbitol (Gabbay, 1973) dan oklusi kapiler di retina karena hiperagregasi trombosit, yang keduanya erat berhubungan dengan hiperglikemia. Dari kultur kapiler retina didapat, bahwa apabila konsentrasi glukosa dalam media kultur dalam batas fisiologik, maka pertumbuhan sel di retina hanya selapis saja. Akan tetapi apabila konsentrasi glukosanya tinggi, sebagaimana hiperglikemia pada penderita diabetes, maka terjadi pertumbuhan sel yang berlebihan dan terjadi akumulasi *debris* (Rand, 1981).

Pada binatang percobaan, Engerman *et al.* (1977) berkesimpulan bahwa mikroangiopati, termasuk retinopati, merupakan akibat defisiensi insulin dengan hiperglikemia dan dapat dicegah atau diperbaiki lagi dengan menormalkan kadar glukosa darahnya. Akan tetapi pada manusia, belum terkumpul bukti-bukti yang meyakinkan, dan baru berupa laporan-laporan pengamatan klinik yang belum banyak jumlahnya. Liang & Goldberger (1980) melaporkan bahwa kontrol ketat diabetik dapat menurunkan frekuensi atau menghambat timbulnya retinopati. Demikian juga laporan dari Check (1981), dengan memakai hemoglobin A<sub>1C</sub> sebagai parameter kontrol diabetik sebelumnya disimpulkan bahwa perubahan vaskuler pada retina dapat dicegah dengan normalisasi hiperglikemia.

White *et al.* (1982) dalam penyelidikannya dengan angiografi fluoresin mendapat kebocoran vasa retina pada penderita diabetes yang terkontrol dengan baik ikut membaik. Akan tetapi pada kelainan mikroangiopati yang lebih parah, tampaknya kontrol diabetik yang bagaimanapun baiknya tidak menunjukkan perbaikan pada mikroangiopati tersebut (Tamborlane *et al.*, 1982), bahkan Puklin *et al.* (1982) melaporkan adanya progresi retinopati yang telah parah. Data di atas menunjukkan kepada kita bahwa kontrol ketat diabetik dapat mencegah, menghambat dan memperbaiki retinopati pada penderita diabetes, asal saja dilakukan seawal mungkin. Dan sekaligus menyokong kelompok yang meyakini bahwa mikroangiopati timbul karena hiperglikemia kronik. Apabila teori akumulasi sorbitol merupakan mekanisme terjadinya retinopati, maka tentunya penggunaan obat inhibitor enzim reduktasa aldosa dalam klinik insyaf Allah akan banyak manfaatnya.

Apabila proses retinopati di atas telah parah, maka timbul iskemia makula dengan kemungkinan terjadinya edema makula dan/atau eksudat keras di makula dan kelainan ini akan menimbulkan penurunan tajam penglihatan. Visus (tajam penglihatan) dapat kembali normal apabila edema makula ini dapat dihilangkan, sedangkan eksudat keras atau *waxy* merupakan kerusakan struktural yang menetap yang dengan demikian gangguan visus akan menetap pula. Kelainan-kelainan ini dikenal sebagai makulopati diabetik. Penderita diabetes mellitus tipe II lebih cenderung menderita kelainan makulopati ini (Boyd, 1983).

Pada sebagian dari retinopati non-proliferatif berlanjut dengan pertumbuhan endotel kapiler, yang berarti mulailah proses retinopati proliferasi atau retinitis proliferans. Diduga pertumbuhan ini sekunder atas adanya sirkulasi bahan vasoproliferasi yang dihasilkan oleh iskemia endotel kapiler (Boyd, 1983). Struktur kimiawi substansi ini belum diketahui dengan pasti, dan dari penyelidikan, substansi ini mempunyai BM 50 000, inaktif pada pH 2 (asam) dan pH 7 (alkalis) dan dengan pemanasan. Pada pemanasan 56°C selama 30 menit masih stabil (Rand, 1981).

Selanjutnya retinopati proliferasi ini berkembang atas 3 derajat:

1. Neovaskularisasi, pertumbuhan vasa baru yang dapat timbul di mana saja, tapi mempunyai predileksi di diskus optik dan retina kuadran temporal atas.
2. Proliferasi jaringan ikat sejalan dengan neovaskularisasi, dan akhirnya
3. Regresi timbul akibat kontraksi komponen jaringan ikat.

Berbeda dengan bentuk nonproliferatif, lesi pada retinopati proliferasi sering kali meluas ke luar retina, ke dalam vitreus. Dapat terjadi ruptura vasa baru ini, dengan akibat perdarahan vitreus. Visus penderita dapat terancam oleh perdarahan vitreus, kontraksi jaringan ikat dengan ablasi retina dan edema makula (Boyd, 1983), perdarahan yang rekuren dan opasitas vitreum (Rand, 1981). Neovaskularisasi sering didahului oleh adanya eksudat *cotton wool*.

Glaukoma yang timbul pada beberapa kasus retinopati proliferasi diakibatkan oleh obliterasi canalis Schlemmi karena neovaskularisasi dan fibrosis (Bunick & Lavine, 1979).

### Cataracta lentis

Enzim reduktasa aldosa terdapat juga pada epitel dan permukaan lensa mata (Akagi *et al.*, 1984). Karena itu, metabolisme glukosa melalui jalur metabolisme poliol dengan hasil sorbitol dan fruktosa akan tertimbun pula di dalam lensa mata. Efek osmotik fruktosa dan sorbitol akan menyebabkan pembengkakan lensa (Gabbay, 1973) dan sering kali memberikan tanda klinik miopia. Miopia ini sering menjadi keluhan penderita yang tidak terkontrol ataupun baru terkontrol, karena sorbitol metabolismenya lambat. Lama-kelamaan keadaan ini menyebabkan presipitasi protein di lensa, sehingga lensa menjadi keruh. Keadaan ini masih mungkin dapat teratasi, apabila kontrol ketat diabetik dilakukan pada fase awal.

Dalam klinik dikenal 2 tipe cataracta diabetica, tipe juvenil atau metabolik, dan tipe senil yang prosesnya sama saja dengan non-diabetik, hanya pada

penderita diabetes timbulnya dipercepat oleh hiperglikemia kronik (Bunick & Lavine, 1979).

Di Indonesia dan negara berkembang lain cataracta lentis ini cukup banyak terdapat pada usia muda dengan hiperglikemia dan kalsifikasi pankreas. Dan sering pula ia disertai dengan tanda-tanda malnutrisi (Moses, 1975; Soebagyo Loehoeri *et al.*, 1981; Wiyono, 1981). WHO (1985) memasukkan golongan penderita demikian ke dalam tipe *malnutrition-related diabetes mellitus* (MRDM) yang sejajar dengan tipe lain.

### Penyakit kaki diabetik

Penyakit kaki diabetik (*diabetic foot disease*) merupakan kelainan yang disebabkan oleh interaksi antara kelainan vaskuler (Bell, 1952) dan neuropati (Edmonds, 1985), di samping faktor luar, mekanik, termal dan kimiawi (Lithner, 1982). Makin lama seseorang menderita diabetes, masalah kaki diabetik ini akan makin nyata (Krall, 1981). Gangren lebih sering terdapat pada penderita diabetes dibandingkan dengan non-diabetes (Olson, 1981), baik gangren kering atau basah (Alberti & Hockaday, 1983), dan lebih sering dijumpai pada kaki (Lithner & Tornblom, 1980, 1984).

Penyakit kaki neuropatik ditandai dengan suhu yang hangat, nadi seler, hipestesia, dan warna kemerahan yang diduga sebagai akibat timbulnya hubungan pintas (*shunt*) arteriovenosa (Ward *et al.*, 1983). Diduga hubungan pintas arteriovenosa ini akibat neuropati autonomik (Watskin, 1983) dan akibat kelainan tersebut timbullah edema neuropatik, dan aliran darah yang tinggi akan menyebabkan demineralisasi tulang dan bila terjadi mikrotrauma dapat diikuti dengan timbulnya kelainan sendi di kaki yang disebut sendi Charcot atau lesi neuroartroporotik (Alberti & Hockaday, 1983). Komplikasi yang mungkin timbul pada kaki neuropatik ini adalah pembentukan kalus, ulserasi, gangren, edema dan sendi Charcot.

Penyakit kaki iskemik, sebagai akibat kelainan vaskuler yang menyolok, ditandai dengan suhu kaki yang dingin, nadi kecil, normoestesia, warna kulit pucat waktu kaki diangkat dan memerah bila kaki digantung. Komplikasi yang mungkin timbul adalah klaudikasi, nyeri istirahat, ulserasi dan gangren.

Peran hiperglikemia dalam terjadinya penyakit kaki diabetik ini tampaknya tidak secara langsung, yaitu melalui kelainan vaskuler atau neuropati seperti diterangkan di bagian depan makalah ini. Kalau timbul infeksi pada gangren diabetik, hiperglikemia dapat merupakan media tumbuh yang baik bagi bakteri, baik yang patogenik maupun yang saprofitik (Alberti & Hockaday, 1983).

### RINGKASAN

Diabetes mellitus merupakan kelainan metabolik kronik yang disebabkan oleh defisiensi insulin. Dalam hal komplikasi akut diabetes mellitus ini, para ahli pada umumnya tidak menunjukkan pertentangan dalam diperlukannya pemberian insulin untuk terapinya dan kontrol diabetik untuk prevensinya.

Komplikasi kronik diabetik seperti aterosklerosis, mikroangiopati, neuropati, nefropati dan retinopati diduga disebabkan oleh defisiensi insulin, hiperglikemia, hiperlipidemia, dan peningkatan metabolisme glukosa melalui jalur

metabolisma poliol (*polyol pathway*) yang tidak tergantung pada insulin, sehingga terjadi penimbunan sorbitol, fruktosa, glikoprotein, dan mukopolisakarida. Apabila kelainan metabolik tersebut dapat dikontrol dengan manipulasi diet dan pemberian obat-obatan, khususnya insulin, diharapkan insidensi komplikasi kronik diabetik ini dapat pula diturunkan. Hipotesis ini disokong oleh karya para ahli, di antaranya Job *et al.* (1976), Mauer *et al.* (1976; 1981; 1983), Engerman *et al.* (1977), Liang & Goldberger (1980), Porte *et al.* (1981), Puklin *et al.* (1982), Abouna *et al.* (1983), Viberti & Keen (1984), dan lain-lain. Kelompok ahli lain menentang pendapat ini. Akan tetapi, walau bagaimana proses yang terjadi dalam timbulnya komplikasi kronik diabetik ini, diyakini bahwa kontrol diabetik itu penting. Dan kepada tiap penderita diabetes mellitus harus dianjurkan untuk mengetahui sebanyak mungkin tentang penyakitnya dengan harapan agar memahami tentang diperlukannya kontrol diabetik yang baik. Karena, kalau normalisasi kadar glukosa darah dan kelainan metabolik lain tidak dapat dicapai, maka komplikasi kronik diabetik ini cepat atau lambat akan muncul. Dan apabila komplikasi ini telah parah, maka manipulasi terapi praktis tidak ada pengaruhnya lagi.

#### KEPUSTAKAAN

- Abouna, G. M., Al-Adnani, M. S., Kremer, G. D., Kumar, S. A., Daddah, S. K., & Kusma, G. 1983 Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipient. *Lancet* 2:1274-6.
- Akagi, Y., Yajima, Y., & Kador, P. F. 1984 Localization of aldose reductase in the human eye. *Diabetes* 33:562-6.
- Alberti, K. G. M. M., & Hockaday, T. D. R. 1983 Diabetes mellitus, dalam D. J. Weatherall, J. G. G. Ledingham & D. A. Warrel (eds): *Oxford Textbook of Medicine*, vol. 2, pp. 900-998. Oxford University Press, London.
- Asdie, A. H. 1987 Hiperglikemia dan komplikasi akut diabetes mellitus. *B. I. Ked.* 19(3):95-102.
- Aswin, S., Soewondo, & Asdie, A. H. 1984 Penyakit arteri koroner dalam A. H. Asdie, M. Sya'bani, & A. A. Moefrodi (eds): *Kardiologi*, pp. 141-208. Seri Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yayasan Tawakal, Yogyakarta.
- Bagdade, J. D. 1976 Infection in diabetes: Predisposing factors. *Postgrad. Med.* 59:101-104.
- Bassiouny, A. R., Rosenberg, H., & McDonald, T. L. 1983 Glycosylated collagen is antigenic. *Diabetes* 32:1182-4.
- Bell, E. T. 1952 A postmortem study of vascular disease in diabetics. *Arch. Pathol.* 53:444-55.
- Bending, J. J., Viberti, C. C., Bilous, R. W., & Keen, H. 1985 Eightmonth correction of hyperglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus is associated with a significant and sustained reduction of urinary albumin excretion rates in patients with microalbuminuria. *Diabetes* 34, Suppl. 3:69-73.
- Beyer-Mears, A., Ku, L., & Cohen, M. P. 1984 Glomerular polyol accumulation in diabetes and its prevention by oral sorbinil. *Diabetes* 33:604-607.
- Boyd, A. E. 1983 Diabetes retinopathy: The primary care physician's role in evaluation and management. *Postgrad. Med.* 73:279-94.
- Brownlee, M., Vlassara, H., & Cerami, A. 1983 Nonenzymatic glycosylation reduces the susceptibility of fibrin to degradation by plasmin. *Diabetes* 32:680-84.
- Bunick, F. M., & Lavine, R. L. 1979 The role of hyperglycemia in the development of complications in the diabetic patient. dalam E. L. Goodley, D. A. Major, & K. Bharatwaja (eds): *Internal Medicine Update, 1979-1980*, pp. 81-6. Grune & Stratton, New York.

- Bunn, H. F. 1981 Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 30:613-7.
- Cahill, G. F., Jr., Etzwiller, D. D., & Freinkel, N. 1976 "Control" and diabetes. *New Engl. J. Med.* 294:1004-1005.
- Check, W. A. 1981 New findings in diabetic retinopathy. *J. Amer. Med. Assoc.* 246:2792-4.
- Chobanian, A. V. 1983 The influence of hypertension and other hemodynamic factors in atherogenesis. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 26:177-96.
- Christiansen, J. S., Framdsen, M., & Parving, H. H. 1981 Effect of intravenous glucose infusion on renal function in normal man and in insulin-dependent diabetics. *Diabetologia* 21:368-73.
- Clements, R. A. 1979 Diabetic neuropathy: New concepts of its etiology. *Diabetes* 28:604-611.
- Colwell, J. A., Lopez-Virella, M., & Halushka, P. V. 1981 Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Care* 4:121-33.
- Edmonds, M. 1985 The diabetic foot. *Medicine International* 5:551-3.
- Engerman, R., Bloodwoerth, J. M. B., & Nelson, S. 1977 Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 26:760-69.
- Feldman, M., & Schiller, L. R. 1983 Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 98:378-84.
- Finegold, D., Lattimer, S. A., & Nolle, S. 1983 Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism. *Diabetes* 32:988-92.
- Fraser, D. M., Campbell, I. W., Ewing, D. J., & Clarke, B. F. 1979 Mononeuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes* 28:96-101.
- Gabbay, K. H. 1973 The polyol pathway in the complication of the diabetes. *New Engl. J. Med.* 288:831-6.
- Greene, D. A., & Lattimer, S. A. 1984 Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve: Relationship of polyol (sorbitol) pathway inhibitor to a myo-inositol-mediated defect in sodium-potassium AT-Pase activity. *Diabetes* 33:712-6.
- \_\_\_\_\_, Lewis, R. A., Lattimer, S. A., & Brown, M. J. 1982 Selective effects of myo-inositol administration on sciatic and tibial motor nerve conduction parameters in the streptozocin-diabetic rat. *Diabetes* 31:573-8.
- Hadianto-Adidjojo, Kusuma, S. D., Suhandiman, K., & Asdic, A. H. 1984 Keluhan sakit dada pada penderita diabetes mellitus yang mengalami infarct myocard. *Naskah Lengkap KOPAPDI VI*, pp. 896-900. Jakarta.
- Handelsman, D. J., & Turtle, J. R. 1979 Clinical trial of an aldose reductase inhibitor in diabetic neuropathy. *Diabetes* 30:459-64.
- Haznam, M. W. 1980 Pencegahan dan pengobatan mikro- dan makroangiopati diabetika, dalam Askandar Tjokropawiro, Hernomo Kusumobroto, I. Djajapranata & P. G. Konthen (eds): *Simposium Pengobatan dan Perawatan Diabetes Mellitus 1980*, pp. 123-32. Lembaga Penerbitan Universitas Airlangga, Surabaya.
- Jakobsen, J. 1978 Peripheral nerves in early experimental diabetes: Expansion of endoneural space as a cause of increased water content. *Diabetologia* 14:113-9.
- Jaspan, J. 1983 Treatment of severely painful diabetic neuropathy with aldose reductase inhibitor: Relief of pain and improved somatic and autonomic nerve function. *Lancet* 2:759-62.
- Job, D., Eschaeghe, E., & Goyat-Argenton, C. 1976 Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. *Diabetes* 25:463-9.
- Johnson, P. C., & Doll, S. C. 1984 Dermal nerves in human diabetic subjects. *Diabetes* 33:244-50.
- Jones, R. L., & Peterson, C. M. 1981 Hematologic alterations in diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 70:339-52.

- Jovanovic L., & Paterson, C. M. 1981 The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am. J. Med.* 70:331-8.
- Jubiz, W. 1979 *Endocrinology, dalam: A Logical Approach for Clinicians*, pp. 134-93. McGraw-Hill-Kogakusha Ltd, Tokyo.
- Judzewitsch, R. G., Jaspan, J. B. Polinsky, K. S., Weinberg, C. R., Halter, J. B., Halar, E., Pfeifer, M. A., Vukadinovic, C., Bernstein, L., Schneider, M., Liang, K. Y., Gabbay, K. H., Rubenstein, A. H., & Porte, D., Jr. 1983 Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *New Engl. J. Med.* 308:119-25.
- Kinoshita, J. H., Kador, P., & Catiles, M. 1981 Aldose reductase in diabetic cataracts. *J. Amer. Med. Assoc.* 246:257-61.
- Kohn, R. R., & Schneider, S. L. 1982 Glycosylation of human collagen. *Diabetes* 32, Suppl. 3: 47-51.
- Krall, L. P. 1981 The long-term complications of diabetes with particular reference to the eyes, kidney and feet. *Asean Diabetes Up-date 1981*, Yogyakarta.
- Kreisberg, R. A. 1983 Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and atherosclerosis. *Ann. Intern. Med.* 99:713-5.
- Larkins, R. G. 1985 Diabetes and the kidney, *dalam* B. A. K. Khalid, & M. L. Ng (eds): *Proceedings of the Third Congress of Endocrinology and Diabetes for Practicing Physicians*, pp. 83-7. Asean Federation of Endocrine Societies, Kuala Lumpur.
- Liang, J. C., & Goldberger, M. F. 1980 Treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes* 29:841-51.
- Lithner, F. 1982 The enigma of diabetic gangrene. *Acta. Med. Scand.* (Suppl. 687):7-8.
- \_\_\_\_\_, & Tornblom, N. 1980 Gangrene localized to the lower limbs in diabetics. *Acta. Med. Scand.* 208:315-20.
- \_\_\_\_\_, & \_\_\_\_\_, 1984 Gangrene localized to the feet in diabetic patients. *Acta. Med. Scand.* 215:75-9.
- Mauer, S. M., Barbosa, J., Vernier, R. L., Kjellstrand, C. M., Buselmeier, T. J., Simmons, R. L., Najarian, J. S., & Goetz, F. C. 1976 Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 295:916-20.
- \_\_\_\_\_, Steffes, M. W., & Brown, D. M. 1981 The kidney in diabetes. *Am. J. Med.* 70:603-612.
- \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, & Connert, J. 1983 The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation on normal kidney to diabetic patients. *Diabetes* 32:948-52.
- McMillan, D. E., Utterback, N. G., & La Puma, J. 1978 Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 27:895-901.
- Mongensen, C. E. 1984 Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New Engl. J. Med.* 310:356-60.
- Morrison, A. D., Clements, R. S., Jr., & Winegrad, A. I. 1972 Effects of elevated glucose concentrations on the metabolism of the aortic wall. *J. Clin. Invest.* 51:3114-23.
- Moses, S. G. P. 1975 The clinical profile of undernourished diabetics aged 30 or less with associated complications in Madras, India, *dalam* S. Baba (ed.): *Diabetes Mellitus in Asia*. Proceedings of Second Symposium, pp. 259-62, Kyoto.
- Mowat, A. G., & Baum, J. 1971 Chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes from patients with diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 284:621-7.
- Olefsky, J. M. 1985 Proceedings of a symposium: Current research in clinical applications of the second-generation sulfonylurea glyburide. *Am. J. Med.* 79, Suppl. 3B:1-7.
- Olson, O. C. 1981 *Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Parving, H. H., Viberti, G. G., Keen, H., Christiansen, J. S., & Lassen, N. A. 1983 Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* 32:943-9.

- Pietri, A., Dunn, E. L., & Raskin, P. 1980 The effects of improved diabetic control on plasma lipid and lipoprotein levels: A comparison of conventional therapy and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes* 29:1001-1005.
- Porte, D., Jr., Graf, R. J., Halter, J. B., Pfeifer, M. A., & Halar, E. 1981 Diabetic neuropathy and plasma glucose control. *Am. J. Med.* 70:195-200.
- Puklin, J. E., Tamborlane, W. V., Felig, P., Genel, M., & Sherwin, R. S. 1982 Influence of long-term insulin infusion pump treatment of type I diabetes on diabetic retinopathy. *Am. Acad. Ophthalmol.* 89:735-47.
- Rand, L. I. 1981 Recent advances in diabetic retinopathy. *Am. J. Med.* 70:595-602.
- Reaven, G. M., & Steiner, G. 1981 Proceedings of a conference on diabetes and atherosclerosis. *Diabetes* 30, Suppl. 2:1-110.
- Rogers, S. P. & Larkins, R. G. 1982 Production of 6-oxo-prostaglandin F<sub>1</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub> by isolated glomeruli from normal and diabetic rats. *Br. Med. J.* 284:1215-7.
- Rosenbloom, A. L., Silverstein, J. H., Lezotte, D. C., Richardson, K., & Mc-Callum, M. 1981 Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *New Engl. J. Med.* 305:191-4.
- Rosio, E., & Morrison, A. D. 1978 Glucose induced alterations of the metabolism of an isolated capillary preparation. *Diabetes* 27:108-113.
- Ruderman, N. B., & Haudenschield, C. C. 1984 Diabetes as an atherogenic factor. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 26:372-412.
- Rusdi Lamsudin, Poestika S., & Asdie, A. H. 1984 Pengaruh vitamin neurotropik pada kecepatan hantar saraf tepi pada penderita neuropati diabetik. *Kongres Nasional III PNPNCN*, Medan.
- Scott, R. C. 1975 Diabetes and the heart. *Am. Heart J.* 90:283-9.
- Simmons, D. A., Winegrad, A. I., & Martin, D. B. 1983 Significance of tissue myo-inositol concentrations in metabolik regulation in nerve. *Science* 217:848-51.
- Siperstein, M. D., Unger, R. H., & Madison, L. L. 1968 Studies of muscle capillary basement membranes in normal subject, diabetic, and prediabetic patients. *J. Clin. Invest.* 47:1973-98.
- Soebagyo Loehoeri, Wijono, P., & Asdie, A. H. 1981 Katarakta diabetika pada usia muda di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. *Naskah Lengkap KOPAPDI V*, pp. 179-83, Semarang.
- Spritz, N. 1978 Nerve disease in diabetes mellitus. *Med. Clin. N Amer.* 62:787-97.
- Stocks, A. E. 1976 Vascular problems of diabetes: Presentation and management. *Med. J. Austr.* 2:540-3.
- Stout, R. W. 1982 Glucose inhibits replication of cultured human endothelial cell. *Diabetologia* 23:436-9.
- Suhandiman, K., Asdie, A. H., & Sutjitro 1978 Diabetes mellitus dengan hipertensi. *Naskah Lengkap KOPAPDI IV*, pp. 886-94, Medan.
- Suhardi, D. A., Kusumo, S. D., Asdie, A. H., & Harjono Adenan 1984 Kelainan gastrointestinal pada diabetes mellitus. *Naskah Lengkap KOPAPDI VI*, pp. 952-9, Jakarta.
- Suwitra, K., & Askandar Tjokroprawiro 1983 Patogenesis dan terapi neuropati diabetik. *Acta Med. Ind.* 14:240-6.
- Tamborlane, W., Puklin, J., & Bergman, M. 1982 Long-term improvement of metabolic control with the insulin pump does not reverse diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 5, Suppl. 1:58-64.
- Unger, R. H., & Foster, D. W. 1985 Diabetes mellitus. *dalam* J. D. Wilson & D. W. Foster (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 1018-1080. W. B. Saunders Company, Philadelphia.



- Viberti, G. C., Hill, R. D., Jarret, R. J., Argyropoulos, A., Mahmud, U., & Keen, H. 1982 Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1430-32.
- \_\_\_\_\_, & Keen, H. 1984 The patterns of proteinuria in diabetes mellitus: Relevance to pathogenesis and prevention of diabetes nephropathy. *Diabetes* 33:686-92.
- Vlassara, H., Brownlee, M., & Cerami, A. 1983 Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes* 32:670-74.
- Ward, J. D., Boulton, A. J. M., Simms, J. M., Sandler, D. A., & Knight, G. 1983 Venous distension in the diabetic neuropathic foot (physical sign of arteriovenous shunting). *J. Roy. Soc. Med.* 76:1011-1014.
- Watskin, P. J. 1983 Foot blood flow in diabetic neuropathy. *J. Roy. Soc. Med.* 76:996.
- West, K. M., Ahuja, M. M. S., & Bennet, P. H. 1983 The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 6:361-9.
- White, N. H., Waltman, S. R., Krupin, T., & Santiago, J. V. 1982 Reversal of abnormalities in ocular fluorophotometry in insulin-dependent diabetes after five to nine months of improved metabolic control. *Diabetes* 31:80-5.
- World Health Organisation 1985 *Diabetes Mellitus*. WHO Study Group, Geneva, Ser. 727.
- Widagdo & Wilardjo 1975 Manifestasi komplikatif diabetes mellitus. *Simp. Diabetes Mellitus 1975*, pp. 56-72, Fakultas Kedokteran UNDIP/RS dr. Kariadi, Semarang.
- Wijono, P. 1981 Diabetes mellitus usia muda: Tinjauan pustaka dan laporan kasus. Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Williamson, J. R., Chang, F., Rowold, E., Marvel, J., Tomlinson, M., Sherman, W. R., Ackerman, K. E., & Kilo, C. 1985 Sorbinil prevents diabetic-induced increases in vascular permeability but does not alter collagen linking. *Diabetes* 34:703-5.
- Winergrad, A. L., Simmons, D. A., & Martin, D. B. 1983 Has one diabetic complication been explained? *New Engl. J. Med.* 308:152-4.
- Yki-Jarvinen, H., & Koivisto, V. A. 1986 Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *New Engl. J. Med.* 315:224-31.
- Young, R. J., Ewing, D. J., & Clarke, B. F. 1983 A controlled trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes* 32:938-42.
-