

# BAB III

## Patofisiologi Hiperglikemia Pada Diabetes Melitus

apt. Salmah Handayani Lubis, S.Farm., M.Si.

### A. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah secara menetap atau hiperglikemia. Kondisi ini terjadi sebagai akibat gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap insulin, maupun kombinasi keduanya, sehingga menimbulkan ketidakseimbangan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Goyal et al., 2023). Hiperglikemia sebagai karakteristik utama diabetes, apabila berlangsung dalam jangka panjang, dapat memicu berbagai komplikasi kronis, seperti retinopati, nefropati, neuropati, serta penyakit kardiovaskular (Goyal et al., 2023).

Secara global, diabetes melitus menjadi salah satu permasalahan kesehatan masyarakat yang terus menunjukkan peningkatan prevalensi. Hal ini berkaitan dengan perubahan pola hidup, meningkatnya angka obesitas, serta bertambahnya usia populasi. Gangguan metabolik ini melibatkan mekanisme patofisiologi yang kompleks, mencakup disfungsi sel  $\beta$  pankreas, gangguan pada jaringan perifer, serta ketidakseimbangan regulasi hormonal yang berperan dalam menjaga homeostasis glukosa (Lima et al., 2022). Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif mengenai patofisiologi hiperglikemia menjadi sangat penting dalam upaya pencegahan dan penatalaksanaan diabetes secara optimal.

Berdasarkan konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang bersifat kompleks dan progresif, yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin maupun resistensi insulin sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah kronis (PERKENI, 2015). Perkembangan ilmu pengetahuan terkini menunjukkan bahwa patofisiologi diabetes tidak lagi hanya dijelaskan oleh dua mekanisme utama tersebut, tetapi juga melibatkan berbagai organ serta sistem metabolik lain yang berperan dalam regulasi glukosa tubuh (PERKENI, 2021).

Hiperglikemia pada diabetes melitus merupakan hasil dari gangguan multifaktorial dalam pengaturan metabolisme glukosa. Mekanisme yang mendasarinya meliputi defisiensi insulin, resistensi insulin, peningkatan produksi glukosa oleh hati, serta penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas. Kondisi hiperglikemia kronis ini berkaitan erat dengan kerusakan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah, yang selanjutnya dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang seperti retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, serta penyakit kardiovaskular (American Diabetes Association, 2023).

Pemahaman mendalam mengenai patofisiologi hiperglikemia memiliki peran penting bagi tenaga kesehatan, termasuk dokter, perawat, dan apoteker klinis, karena menjadi dasar dalam menentukan strategi pencegahan, diagnosis, serta terapi diabetes melitus secara komprehensif. Oleh sebab itu, pembahasan dalam bab ini akan difokuskan pada mekanisme patofisiologi hiperglikemia, mencakup fisiologi normal metabolisme glukosa, gangguan metabolisme pada diabetes, resistensi insulin, disfungsi sel  $\beta$  pankreas, serta mekanisme molekuler yang mendasari terjadinya komplikasi diabetes.

## **B. Konsep Hiperglikemia Pada Diabetes Melitus**

Glukosa merupakan sumber energi utama bagi tubuh manusia, khususnya bagi jaringan otak yang memiliki ketergantungan tinggi terhadap glukosa sebagai substrat metabolik. Kadar glukosa dalam darah dipertahankan dalam kisaran normal melalui mekanisme homeostasis yang melibatkan berbagai hormon, terutama insulin dan glukagon. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel  $\beta$  pankreas di pulau Langerhans dan berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, seperti otot dan jaringan adiposa. Selain itu, insulin juga menghambat produksi glukosa di hati serta merangsang penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen (Guyton & Hall, 2021).

Setelah konsumsi makanan yang mengandung karbohidrat, zat tersebut akan dicerna menjadi monosakarida, terutama glukosa, yang kemudian diserap di usus dan masuk ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar glukosa darah ini akan menstimulasi sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresikan insulin. Selanjutnya, insulin berikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel target dan mengaktifkan serangkaian proses biokimia yang meningkatkan masuknya glukosa ke dalam sel melalui peran protein transporter glukosa (glucose transporter/GLUT) (DeFronzo et al., 2015).

Selain insulin, hormon lain yang memiliki peran penting dalam regulasi glukosa darah adalah glukagon, yang disekresikan oleh sel  $\alpha$  pankreas. Glukagon berfungsi meningkatkan kadar glukosa darah dengan merangsang proses glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati. Keseimbangan antara kerja insulin dan glukagon menjadi faktor kunci dalam menjaga stabilitas kadar glukosa darah. Gangguan terhadap keseimbangan ini dapat mengakibatkan terjadinya hiperglikemia maupun hipoglikemia.

Hiperglikemia merupakan kondisi meningkatnya kadar glukosa darah di atas nilai normal dan menjadi karakteristik utama diabetes melitus. Berdasarkan konsensus PERKENI, hiperglikemia terjadi akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi keduanya (PERKENI, 2015). Pada kondisi fisiologis, insulin berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer serta penghambatan produksi glukosa oleh hati. Namun, pada diabetes melitus, mekanisme tersebut mengalami gangguan sehingga kadar glukosa darah meningkat secara persisten.

Hiperglikemia yang berlangsung kronis dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui berbagai mekanisme metabolik dan molekuler yang kompleks. Proses ini berkontribusi terhadap timbulnya komplikasi jangka panjang diabetes, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati diabetik.

## C. Mekanisme Terjadinya Hiperglikemia

Hiperglikemia pada diabetes melitus merupakan hasil interaksi kompleks antara resistensi insulin, disfungsi sel  $\beta$  pankreas, peningkatan produksi glukosa oleh hati, serta gangguan regulasi hormon metabolik. Kondisi ini diperburuk oleh proses glukotoksisitas, lipotoksisitas, inflamasi, dan stres oksidatif yang secara progresif memperburuk gangguan metabolisme glukosa. Hiperglikemia yang tidak terkontrol dalam jangka panjang dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius pada berbagai organ tubuh. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam mengenai mekanisme patofisiologi hiperglikemia sangat penting sebagai dasar dalam pengembangan strategi pencegahan dan terapi diabetes melitus.

Hiperglikemia pada diabetes melitus terjadi akibat kombinasi beberapa mekanisme patofisiologi yang melibatkan gangguan produksi insulin, resistensi insulin, serta peningkatan produksi glukosa oleh hati. Berikut penjelasan patofisiologi terjadinya Hiperglikemia:

### 1. Defisiensi Insulin

Defisiensi insulin merupakan salah satu penyebab utama hiperglikemia, terutama pada Diabetes Melitus Tipe 1. Pada kondisi ini terjadi kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat proses autoimun sehingga produksi insulin menurun secara signifikan atau bahkan tidak ada sama sekali (Atkinson et al., 2014). Tanpa adanya insulin yang cukup, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel tubuh secara efektif sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah. Selain itu, hati terus memproduksi glukosa melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis karena tidak adanya sinyal penghambatan dari insulin.

## 2. Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan kondisi di mana jaringan tubuh tidak merespons insulin secara normal sehingga kemampuan insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah menjadi berkurang. Kondisi ini merupakan salah satu mekanisme utama dalam patofisiologi DMT2.

Pada resistensi insulin, sel otot, jaringan adiposa, dan hati menjadi kurang sensitif terhadap efek insulin sehingga pengambilan glukosa oleh jaringan tersebut menurun (DeFronzo et al., 2015). Akibatnya, pankreas berusaha mengkompensasi kondisi tersebut dengan meningkatkan produksi insulin. Namun seiring waktu, sel  $\beta$  pankreas mengalami kelelahan dan kemampuan sekresi insulin menurun sehingga terjadi hiperglikemia kronis.

Resistensi insulin merupakan faktor kunci dalam perkembangan DMT2. Kondisi ini sering dikaitkan dengan obesitas, terutama obesitas visceral yang berhubungan dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dan mediator inflamasi dalam tubuh.

Jaringan adiposa tidak hanya berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak, tetapi juga sebagai organ endokrin yang menghasilkan berbagai adipokin seperti leptin, adiponektin, resistin, dan sitokin proinflamasi. Ketidakseimbangan adipokin pada obesitas dapat menyebabkan gangguan sinyal insulin di tingkat seluler (Saltiel & Kahn, 2001).

Gangguan sinyal insulin terjadi pada jalur transduksi sinyal insulin yang melibatkan reseptor insulin, insulin receptor substrate (IRS), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), dan protein kinase B (Akt). Gangguan pada jalur ini menyebabkan penurunan translokasi GLUT4 ke membran sel sehingga pengambilan glukosa oleh sel menjadi berkurang.

Resistensi insulin terjadi terutama pada jaringan otot, hati, dan jaringan adiposa. Pada jaringan otot, resistensi insulin menyebabkan penurunan pengambilan glukosa oleh sel otot sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi. Pada hati, resistensi insulin menyebabkan peningkatan produksi glukosa melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis.

Penelitian menunjukkan bahwa resistensi insulin disebabkan oleh berbagai faktor seperti obesitas, inflamasi kronis, stres oksidatif, serta gangguan metabolisme lipid (Petersen & Shulman, 2018). Selain itu, faktor genetik dan gaya hidup seperti pola makan tinggi kalori

serta kurangnya aktivitas fisik juga berperan penting dalam perkembangan resistensi insulin. Menurut konsensus PERKENI terbaru, resistensi insulin merupakan bagian dari konsep patofisiologi diabetes yang lebih luas yang melibatkan berbagai organ dalam tubuh (PERKENI, 2021).

### 3. Peningkatan Produksi Glukosa oleh Hati

Hati memainkan peran penting dalam regulasi kadar glukosa darah. Pada kondisi diabetes, hati mengalami peningkatan produksi glukosa melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis. Hal ini terjadi akibat resistensi insulin di hati yang menyebabkan hilangnya efek penghambatan insulin terhadap produksi glukosa (Petersen & Shulman, 2018). Produksi glukosa yang berlebihan oleh hati berkontribusi terhadap peningkatan kadar glukosa darah puasa yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus.

### 4. Disfungsi Sel $\beta$ Pankreas

Selain resistensi insulin, disfungsi sel  $\beta$  pankreas juga merupakan komponen utama dalam patogenesis DMT2. Sel  $\beta$  pankreas berperan dalam produksi dan sekresi insulin sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa darah. Pada tahap awal DMT2, pankreas berusaha mengkompensasi resistensi insulin dengan meningkatkan produksi insulin. Namun seiring waktu, kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk menghasilkan insulin menurun sehingga terjadi hiperglikemia kronis.

Penelitian menunjukkan bahwa pada saat diagnosis DMT2 ditegakkan, fungsi sel  $\beta$  pankreas biasanya telah menurun secara signifikan (Banday et al., 2020). Penurunan fungsi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti stres oksidatif, glukotoksisitas, dan lipotoksisitas. Glukotoksisitas merupakan kondisi di mana paparan glukosa tinggi secara kronis menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Sementara itu, lipotoksisitas terjadi akibat peningkatan kadar asam lemak bebas yang dapat mengganggu fungsi sel  $\beta$  dan mempercepat apoptosis sel tersebut.

Sel  $\beta$  pankreas berperan penting dalam menjaga homeostasis glukosa melalui produksi dan sekresi insulin. Pada DMT2, disfungsi sel  $\beta$  pankreas merupakan proses progresif yang terjadi secara bertahap. Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap disfungsi sel  $\beta$  antara lain:

- Glukotoksisitas
- Lipotoksisitas
- Stres oksidatif
- Inflamasi kronis

Glukotoksitas terjadi akibat paparan glukosa tinggi secara kronis yang menyebabkan kerusakan fungsi sel  $\beta$  pankreas. Sementara itu, lipotoksitas disebabkan oleh peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah yang dapat mengganggu sekresi insulin dan mempercepat apoptosis sel  $\beta$  (Prentki & Nolan, 2006).

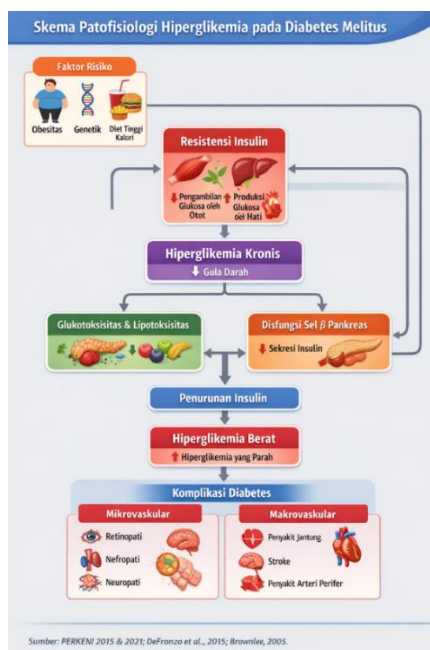
Kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang berlangsung secara progresif akan menyebabkan penurunan sekresi insulin sehingga hiperglikemia menjadi semakin berat.

### C. Komplikasi dan Dampak Hiperglikemia Terhadap Sistem Organ

Hiperglikemia kronis menyebabkan berbagai perubahan metabolik dan kerusakan jaringan pada berbagai organ. Peningkatan kadar glukosa darah dapat memicu pembentukan produk akhir glikasi lanjut (advanced glycation end-products/AGEs), aktivasi jalur poliol, dan stres oksidatif yang berkontribusi terhadap kerusakan pembuluh darah kecil maupun besar (Goyal et al., 2023).

Komplikasi Mikrovaskular merupakan Kerusakan pembuluh darah kecil akibat hiperglikemia menyebabkan gangguan suplai darah ke jaringan sehingga terjadi kerusakan organ target.

Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ dan dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular pada tubuh melalui mekanisme pada Gambar. 1 berikut ini:



**Gambar 1.** Patofisiologi Hiperglikemia pada penyakit Diabetes Melitus

Komplikasi mikrovaskular (mikroangiopati) meliputi:

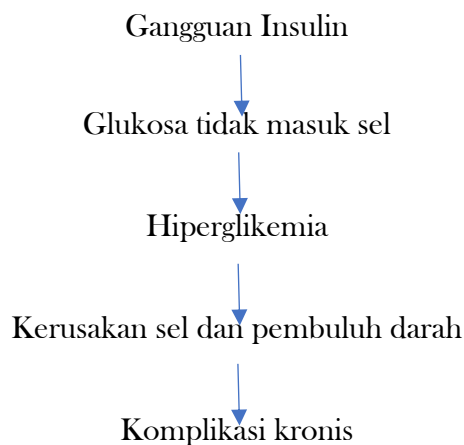
- retinopati diabetik
- nefropati diabetik
- neuropati diabetik

Komplikasi Makrovaskular (makroangiopati) meliputi:

- penyakit jantung koroner
- stroke
- penyakit arteri perifer

Hiperglikemia juga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular seperti kerusakan endotel akibat hiperglikemia memicu proses aterosklerosis yang meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien diabetes.

Berikut ini Adalah skema terjadinya Komplikasi Kronis penyakit Hiperglikemia :



## D. Mekanisme Molekuler Kerusakan Jaringan Akibat Hiperglikemia

Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui beberapa mekanisme molekuler yang kompleks. Beberapa jalur utama yang terlibat dalam kerusakan jaringan akibat hiperglikemia antara lain:

### **Pembentukan Advanced Glycation End Products (AGEs)**

Hiperglikemia kronis menyebabkan reaksi non-enzimatik antara glukosa dan protein yang menghasilkan senyawa yang disebut advanced glycation end products (AGEs). Senyawa ini dapat mengubah struktur protein dan meningkatkan proses inflamasi dalam jaringan (Singh et al., 2014).

### **Jalur Poliol**

Pada kondisi hiperglikemia, sebagian glukosa dimetabolisme melalui jalur poliol menjadi sorbitol. Akumulasi sorbitol dalam sel dapat menyebabkan stres osmotik yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan (Brownlee, 2005).



### Aktivasi Protein Kinase C

Hiperglikemia juga meningkatkan aktivasi protein kinase C yang dapat menyebabkan gangguan fungsi pembuluh darah, peningkatan permeabilitas vaskular, serta proses inflamasi.

### Stres Oksidatif

Hiperglikemia kronis meningkatkan produksi radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Kondisi ini dapat merusak sel dan jaringan serta berperan dalam perkembangan komplikasi diabetes (Brownlee, 2005).

## E. Patogenesis DMT2

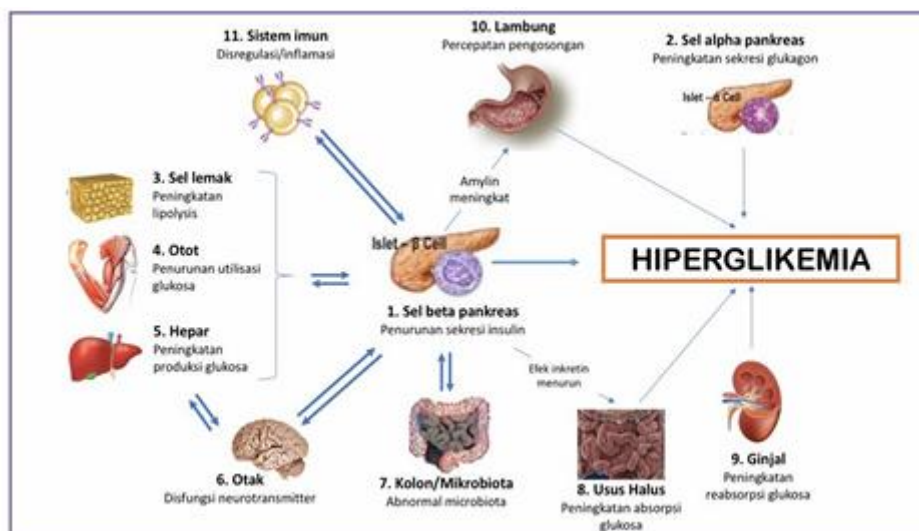
Perkembangan ilmu pengetahuan mengenai patofisiologi diabetes menunjukkan bahwa mekanisme penyakit ini lebih kompleks dari pada yang diperkirakan sebelumnya. Jika sebelumnya patofisiologi diabetes hanya dijelaskan oleh dua mekanisme utama yaitu resistensi insulin dan kegagalan sel  $\beta$  pankreas, maka konsep terbaru menunjukkan bahwa terdapat banyak organ yang terlibat dalam regulasi glukosa.

Menurut konsensus PERKENI terbaru, terdapat sebelas organ utama yang berperan dalam patofisiologi DMT2 yang dikenal sebagai konsep “Egregious Eleven” (PERKENI, 2021). Organ-organ tersebut meliputi: Sel  $\beta$  pankreas, Sel  $\alpha$  pankreas, Hati, Otot rangka, Jaringan adiposa, Saluran gastrointestinal, Ginjal, Otak, Sistem saraf pusat, Sel imun, Mikroorganisme usus. Konsep ini menunjukkan bahwa patofisiologi diabetes melitus melibatkan interaksi kompleks antara berbagai organ dan sistem metabolik dalam tubuh.

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelebihan sekresi hormon insulin, kerja insulin atau keduanya. Resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DMT2. Kegagalan sel beta pankreas terjadi dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang terlibat pada DMT2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolysis), gastrointestinal (defisiensi inkreatin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin) yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Ada sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa (egregious eleven) yang perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep:

- Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis bukan hanya untuk menurunkan HbA1c

- Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DMT2
- Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kerusakan sel beta yang telah terjadi pada pasien gangguan toleransi glukosa. Berikut adalah organ tubuh yang berperan sentral dalam patogenesis DMT2 disebut juga egreious eleven (Gambar 2)



**Gambar 2.** Patogenesis Hiperglikemia pada DMT2

Patogenesis hiperglikemia pada DMT2 melibatkan sebelas mekanisme utama yang saling berkaitan, yaitu sebagai berikut:

### 1. Disfungsi sel $\beta$ pankreas

Pada saat diagnosis DMT2 ditegakkan, kapasitas fungsi sel  $\beta$  pankreas umumnya telah mengalami penurunan yang bermakna. Beberapa obat antidiabetik yang bekerja melalui peningkatan sekresi insulin pada jalur ini antara lain golongan sulfonilurea, meglitinid, agonis glucagon-like peptide-1 (GLP-1), serta inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

### 2. Disfungsi sel $\alpha$ pankreas

Sel  $\alpha$  pankreas merupakan salah satu komponen penting dalam patogenesis hiperglikemia yang telah dikenal sejak lama. Sel ini berperan dalam sintesis glukagon, yang kadarnya meningkat pada kondisi puasa. Peningkatan glukagon tersebut menyebabkan peningkatan produksi glukosa hati secara signifikan dibandingkan individu normal. Agen farmakologis yang bekerja menghambat sekresi maupun aksi glukagon meliputi agonis reseptor GLP-1, inhibitor DPP-4, dan amilin.

### 3. Jaringan adiposa (sel lemak)

Resistensi terhadap efek antilipolitik insulin pada jaringan adiposa menyebabkan peningkatan lipolisis dan kadar asam lemak bebas (free fatty acids/FFA) dalam sirkulasi. Peningkatan FFA ini akan merangsang glukoneogenesis serta memperburuk resistensi insulin di hati dan otot, yang pada akhirnya mengganggu sekresi insulin. Kondisi ini dikenal sebagai lipotoksitas. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah tiazolidinedion.

#### 4. **Otot rangka**

Pada penderita DMT2 terjadi gangguan aksi insulin pada tingkat intraseluler di otot, terutama akibat kelainan fosforilasi tirosin. Hal ini menyebabkan gangguan transport glukosa ke dalam sel, penurunan sintesis glikogen, serta penurunan oksidasi glukosa. Metformin dan tiazolidinedion merupakan obat yang bekerja pada jalur ini.

#### 5. **Hepar (hati)**

Resistensi insulin di hati pada DMT2 menyebabkan peningkatan proses glukoneogenesis, sehingga produksi glukosa basal oleh hati meningkat. Metformin merupakan agen utama yang bekerja dengan menekan proses glukoneogenesis tersebut.

#### 6. **Otak (sistem saraf pusat)**

Insulin berperan sebagai regulator yang menekan nafsu makan. Pada individu obesitas, baik dengan maupun tanpa diabetes, terjadi hiperinsulinemia sebagai bentuk kompensasi terhadap resistensi insulin. Namun, resistensi insulin di otak justru menyebabkan peningkatan asupan makanan. Obat yang bekerja melalui mekanisme ini antara lain agonis reseptor GLP-1, amilin, dan bromokriptin.

#### 7. **Kolon dan mikrobiota usus**

Perubahan komposisi mikrobiota usus berkontribusi terhadap terjadinya hiperglikemia. Mikrobiota usus diketahui berhubungan dengan diabetes melitus tipe 1, tipe 2, serta obesitas, yang menjelaskan mengapa tidak semua individu dengan kelebihan berat badan berkembang menjadi diabetes. Intervensi berupa probiotik dan prebiotik diperkirakan dapat membantu memperbaiki kondisi ini.

#### 8. **Usus halus (efek inkretin)**

Asupan glukosa secara oral memicu respons insulin yang lebih besar dibandingkan pemberian intravena, yang dikenal sebagai efek inkretin. Efek ini dimediasi oleh hormon GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Pada penderita DMT2 terjadi defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap GIP. Hormon inkretin diinaktivasi oleh enzim DPP-4, sehingga inhibitor DPP-4 digunakan untuk mempertahankan aktivitasnya. Selain itu, enzim  $\alpha$ -glukosidase di saluran cerna berperan dalam pemecahan karbohidrat

menjadi monosakarida yang mudah diserap, sehingga meningkatkan glukosa darah postprandial. Akarbosa bekerja dengan menghambat enzim ini.

#### 9. Ginjal

Ginjal berperan penting dalam regulasi glukosa melalui proses filtrasi dan reabsorpsi. Sekitar 99% glukosa yang terfiltrasi akan direabsorpsi kembali melalui transporter SGLT2 di tubulus proksimal, sedangkan sisanya melalui SGLT1. Pada diabetes melitus terjadi peningkatan ekspresi SGLT2 yang menyebabkan peningkatan reabsorpsi glukosa dan berkontribusi terhadap hiperglikemia. Inhibitor SGLT2 bekerja dengan menghambat reabsorpsi ini sehingga glukosa diekskresikan melalui urin.

#### 10. Lambung

Penurunan produksi amilin akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan penyerapan glukosa di usus halus. Hal ini berkontribusi terhadap peningkatan kadar glukosa darah setelah makan (postprandial).

#### 11. Sistem imun

Sitokin proinflamasi memicu respons fase akut berupa inflamasi kronik derajat rendah yang berkaitan erat dengan patogenesis DM<sup>T</sup>2. Kondisi ini juga berhubungan dengan komplikasi metabolik seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik tersebut berperan dalam menimbulkan stres retikulum endoplasma akibat meningkatnya kebutuhan sintesis insulin.

Diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh adanya resistensi insulin pada jaringan perifer serta penurunan sekresi insulin, yang disertai dengan kondisi inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan seperti adiposa, hati, dan otot. Terdapat keterkaitan yang erat antara obesitas dan resistensi insulin dengan proses inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa inflamasi memiliki peran penting dalam patogenesis DM<sup>T</sup>2, sehingga penyakit ini juga dapat dipandang sebagai suatu gangguan imun. Selain itu, berbagai kelainan metabolik lain yang berhubungan dengan proses inflamasi juga sering ditemukan pada penderita DM<sup>T</sup>2.

## F. Implikasi Klinis Dalam Pengelolaan Diabetes

Pemahaman mengenai patofisiologi hiperglikemia memiliki implikasi penting dalam pengelolaan diabetes melitus. Pendekatan terapi modern tidak hanya berfokus pada penurunan kadar glukosa darah tetapi juga pada perbaikan resistensi insulin, perlindungan fungsi sel  $\beta$  pankreas, serta pencegahan komplikasi jangka panjang.

Strategi terapi diabetes melitus meliputi perubahan gaya hidup, terapi farmakologis, serta pemantauan kadar glukosa darah secara berkala. Pendekatan yang komprehensif diperlukan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal dan mencegah komplikasi diabetes.

Penatalaksanaan diabetes melitus menurut PERKENI meliputi empat pilar utama yaitu:

1. Edukasi pasien
2. Terapi gizi medis
3. Aktivitas fisik
4. Terapi farmakologis

Pendekatan ini bertujuan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal serta mencegah komplikasi jangka panjang diabetes (PERKENI, 2015).

## G. Penutup

Hiperglikemia merupakan karakteristik utama dari diabetes melitus yang terjadi akibat gangguan kompleks dalam regulasi metabolisme glukosa. Mekanisme patofisiologi hiperglikemia melibatkan defisiensi insulin, resistensi insulin, peningkatan produksi glukosa oleh hati, serta disfungsi sel  $\beta$  pankreas.

Perkembangan ilmu pengetahuan menunjukkan bahwa patofisiologi diabetes melitus tidak hanya melibatkan dua mekanisme utama tetapi juga interaksi kompleks berbagai organ yang dikenal sebagai konsep “Egregious Eleven”. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui berbagai jalur molekuler seperti jalur poliol, pembentukan advanced glycation end products (AGEs), aktivasi protein kinase C, dan stres oksidatif. Mekanisme-mekanisme tersebut berkontribusi terhadap perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada pasien diabetes melitus.

Pemahaman yang mendalam mengenai patofisiologi hiperglikemia sangat penting dalam pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, dan terapi diabetes melitus yang lebih efektif. Upaya pengendalian kadar glukosa darah secara optimal merupakan langkah penting dalam mencegah komplikasi jangka panjang dan meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes.

# Referensi

- American Diabetes Association. (2024). Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47 (Supplement 1), S1–S350. <https://doi.org/10.2337/dc24-Sint>
- American Diabetes Association. (2023). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement 1), S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet*, 383(9911), 69–82.
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15019.
- DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism*, 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Fujioka, K. (2007). Pathophysiology of type 2 diabetes and the role of incretin hormones and beta-cell dysfunction. *JAAPA, Suppl*, 3–8.
- Goyal, R., Singhal, M., & Jialal, I. (2023). Type 2 diabetes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). Brussels: IDF.
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068–1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Lima, J. E. B. F., Moreira, N. C. S., & Sakamoto-Hojo, E. T. (2022). Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 874–875.
- Medscape. (2024). Type 2 diabetes mellitus: Pathophysiology. Medscape Reference.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2015). *Konsensus pengelolaan dan pencegahan DMT2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI.

- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2021). Pedoman pengelolaan dan pencegahan DMT2 di Indonesia 2021. Jakarta: PB PERKENI.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223.
- Prentki, M., & Nolan, C. J. (2006). Islet  $\beta$  cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1802–1812.
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806.
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18(1), 1–14.
- Solis-Herrera, C., Triplitt, C., Cersosimo, E., & DeFronzo, R. A. (2025). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In *Endotext*.
- Taylor, R. (2013). Type 2 diabetes: Etiology and reversibility. *Diabetes Care*, 36(4), 1047–1055. <https://doi.org/10.2337/dc12-1805>
- Vallon, V., & Thomson, S. C. (2017). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: The SGLT2 inhibitors. *Nature Reviews Nephrology*, 13(7), 385–397. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.67>