

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Melitus Tipe 2

a. Pengertian

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau fungsi insulin (Decroli, 2019). Hiperglikemia berat dapat menimbulkan gejala seperti poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, kelelahan dan penurunan kinerja, gangguan penglihatan dan rentan terhadap infeksi ketoasidosis atau non ketoasidosis. Hiperglikemia kronis juga menyebabkan gangguan sekresi dan atau kerja insulin serta dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang dan gangguan fungsional berbagai jaringan dan organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Widiasari, dkk., 2021).

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum. Pada kondisi ini, pankreas masih dapat menghasilkan insulin, bahkan kadang dalam jumlah normal. Namun, insulin tersebut tidak efektif dalam mengurangi kadar gula darah karena tubuh menjadi resisten terhadap insulin. Seiring waktu, jumlah sel yang memproduksi insulin menurun dan penderita akhirnya mungkin memerlukan terapi insulin, seperti pada Diabetes Melitus Tipe 1 (Ariani, 2021).

Diabetes melitus diklasifikasikan atas DM Tipe 1, DM Tipe 2, DM tipe lain, dan DM pada kehamilan. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Decroli, 2019). Diabetes melitus dibagi menjadi beberapa kategori, berdasarkan etiologinya Diabetes Melitus dibagi menjadi sebagai berikut (Fatmona, dkk., 2023):

- 1) Tipe 1: Terjadi akibat masalah pada penguraian sel beta pankreas, yang biasanya dihubungkan dengan kekurangan insulin absolut. Bisa terjadi akibat autoimun atau idiopatik.
- 2) Tipe II: Diawali dengan resistensi insulin secara dominan diikuti kekurangan insulin secara relatif hingga dominan defek sekresi insulin diikuti resistensi insulin.
- 3) DM Gestasional: Diabetes yang hanya terjadi pada masa kehamilan trimester kedua maupun ketiga.
- 4) Tipe spesifik yang memiliki kaitan dengan penyebab lain: Beberapa penyebab dari tipe Diabetes Melitus ini adalah penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis), ataupun konsumsi glukokortikoid ketika terapi HIV/AIDS.

b. Epidemiologi

Prevalensi Diabetes Melitus secara global terus meningkat. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2025 memperkirakan 10,5% populasi dunia pada kelompok usia 20-79 tahun

atau sekitar 537 juta orang dewasa menderita Diabetes Melitus dan diperkirakan prevalensi ini akan meningkat terus dan mencapai 12,2% atau 783 juta orang menderita Diabetes Melitus pada tahun 2045. Indonesia menduduki peringkat 5 dari 10 negara terbanyak di dunia dengan penyandang diabetes dewasa (20-79 tahun) sejumlah 19,5 juta pada tahun 2021 dan diprediksi tetap menduduki peringkat 5 dari 10 negara terbanyak di dunia dengan jumlah penderita diabetes dewasa (20-79 tahun) sejumlah 28,6 juta pada tahun 2045 (Soelistijo dan Suastika, 2024). Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 dari Kementerian Kesehatan, Urutan tiga provinsi di Indonesia dengan prevalensi diabetes berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua umur yang tertinggi adalah DKI Jakarta (3,1%), Yogyakarta (2,9%) dan Kalimantan Timur (2,3%).

c. Patofisiologi

Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) terkait dengan resistensi insulin dan sekresi insulin yang menghasilkan kadar glukosa darah yang tinggi secara abnormal, dimana dalam kasus disfungsi sel terjadi kekurangan sekresi insulin, sehingga membatasi kapasitas tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Reseptor insulin juga berkontribusi pada peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan pengambilan glukosa baik di otot, hati dan jaringan adiposa (Galicia-garcia, dkk., 2020).

1) Resistensi Insulin

Jalur sinyal insulin merupakan rute biokimia yang dikenal penting dalam pemeliharaan homeostatis glukosa. Pengikatan insulin pada reseptor akan mengaktifkan reseptor insulin dan merekrut isoform substrat reseptor insulin dan terjadi aktivasi selanjutnya dari fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K). peristiwa ini meningkatkan pengambilan glukosa melalui translokasi protein transporter glukosa tipe 4 (GLUT-4) melalui membran sel, meningkatkan sintesis glikogen, lipid dan protein, serta mengatur lipolysis dan glukoneogenesis (Triadisti, 2025). Resistensi insulin didefinisikan sebagai gangguan dalam respon biologis terhadap kerja insulin di jaringan target, terutama hati, otot, jaringan adiposa dan otak.

Resistensi insulin mempengaruhi fisiologis dalam banyak cara, dalam kaitannya dengan diabetes melitus dapat menyebabkan hiperglikemi dan persistensinya mengarah pada perkembangan penyakit metabolik, termasuk diabetes. Resistensi insulin adalah gangguan metabolisme yang kompleks dengan patofisiologi terintegrasi. Beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi insulin salah satunya adalah defek sinyal insulin. Progres resistensi insulin dikaitkan dengan perubahan besar dalam jalur sinyal insulin, termasuk perubahan pada GLUT-4. Translokasi GLUT-4 yang bergantung pada insulin telah dikaitkan dengan resistensi insulin. Penurunan ketersediaan GLUT-4 pada membran plasma

menyebabkan penurunan penyerapan glukosa yang dapat menyebabkan konsekuensi yang berkaitan dengan resistensi insulin seperti penurunan fosforilasi AKT dan defek sintesis protein. Defek utama yang mendefinisikan resistensi insulin adalah gangguan translokasi GLUT-4 ke membran plasma (Triadisti, 2025).

2) Mekanisme Disfungsi Sel β

Kesesuaian fungsi sel β tergantung dari integritas selular, selain itu juga berkaitan dengan mekanisme dan jalur-jalur yang berimplikasi pada fisiologi sel β . Sel β bertanggungjawab atas produksi insulin yang disintesis sebagai pra-proinsulin. Pada proses maturase, preproinsulin mengalami modifikasi konfirmasi yang dilakukan dengan bantuan beberapa protein di dalam retikulum endoplasma untuk menghasilkan proinsulin. Setelah itu, proinsulin ditranslokasi dari retikulum endoplasma ke apparatus golgi, masuk ke dalam vesikel sekretorik yang belum matang dan dipecah menjadi peptide C dan insulin. Setelah matang, insulin disimpan dalam granul sampai terjadinya pelepasan insulin. Pelepasan insulin terutama dipicu oleh respon terhadap konsentrasi glukosa yang tinggi (Galicia-garcia. dkk., 2020)

Disfungsi sel β selama ini dikaitkan dengan kematian sel β , namun bukti terbaru menunjukkan bahwa disfungsi sel β pada Diabetes Melitus Tipe 2 dapat disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara lingkungan dan jalur molekuler yang berbeda yang

terlibat dalam biologi sel. Dalam keadaan gizi yang berlebihan, mirip dengan yang ditemukan pada obesitas, hiperglikemia dan hiperlipidemia sering terjadi, memicu resistensi insulin dan peradangan kronis. Dalam keadaan ini, sel β rentan dengan kondisi peradangan, stress inflamasi, stress retikulum endoplasma dan stress oksidatif. Dimana akhirnya menyebabkan hilangnya integritas islet (Triadisti, 2025).

Hiperlipidemia dan hiperglikemia memicu disfungsi sel β dengan menginduksi stress retikulum endoplasma melalui aktivasi jalur apoptosis *Unfolded Protein Response* (UPR). Lipotoksitas, glukotoksitas dan glukolipotoksitas yang terjadi pada obesitas menginduksi stress metabolic dan stress oksidatif yang memicu kerusakan sel β . Kondisi hiperglikemia yang berkelanjutan akan meningkatkan biosintesis proinsulin dan IAAP (Islet Amyloid Polypeptides) di dalam sel β yang menyebabkan akumulasi insulin dan IAAP dengan pelipatan yang tidak sesuai serta meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang dimediasi pelipatan protein oksidatif, dan dapat meningkatkan inflamasi islet (Galicia-garcia, dkk., 2020)

d. Faktor Risiko

Faktor risiko ialah faktor-faktor atau keadaan yang mempengaruhi perkembangan suatu penyakit atau status kesehatan tertentu. Faktor resiko penyakit tidak menular, termasuk DM Tipe 2, dibedakan menjadi

dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah yaitu, keturunan (riwayat keluarga penderita Diabetes Melitus), usia yang lebih dari 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat lahir > 4000 gram atau riwayat lahir dengan berat badan rendah > 2500 gram, ada riwayat diabetes gestasional. Sedangkan, faktor risiko yang dapat diubah yaitu hipertensi, obesitas sesuai indeks masa tubuh (IMT), aktivitas fisik yang rendah, dislipidemi, diet yang tidak sehat, serta stress (Fatmona, dkk., 2023). Faktor risiko diabetes antara lain:

1) Obesitas (kegemukan)

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan antara kalori yang masuk dan yang dikeluarkan tubuh, sehingga lemak menumpuk dan meningkatkan risiko Diabetes Melitus Tipe 2 (Widiasari, dkk., 2021). Penumpukan lemak menyebabkan kadar leptin meningkat dan memicu resistensi leptin, sehingga tubuh tidak merespons sinyal kenyang dan nafsu makan tetap tinggi. Kondisi ini berkaitan dengan resistensi insulin, karena kelebihan glukosa memicu produksi insulin berlebih yang mengganggu kerja leptin. Siklus antara resistensi leptin dan insulin ini memperburuk obesitas dan meningkatkan risiko terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 (Haryono, dkk., 2024).

2) Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit penyerta yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus, dengan prevalensi lebih tinggi

dibandingkan individu tanpa diabetes. Kondisi ini terkait dengan hiperglikemia, resistensi insulin, dan dislipidemia yang mempercepat aterosklerosis, menyebabkan kerusakan endotel dan penyempitan pembuluh darah sehingga meningkatkan resistensi arteri perifer. Diabetes Melitus dan hipertensi memiliki hubungan dua arah, di mana tekanan darah tinggi dapat memicu resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang berpotensi merusak sel β pankreas serta meningkatkan risiko Diabetes Melitus Tipe 2. Sebaliknya, resistensi insulin dapat meningkatkan tekanan darah melalui retensi natrium dan peningkatan aktivitas saraf simpatik (Making, dkk., 2023).

3) Riwayat Keluarga Diabetes Melitus

Riwayat keluarga merupakan faktor penting yang meningkatkan risiko Diabetes Melitus Tipe 2 karena adanya pengaruh genetik dan kesamaan lingkungan dalam keluarga. Individu dengan orang tua atau saudara kandung yang menderita Diabetes Melitus Tipe 2 memiliki risiko dua hingga enam kali lebih tinggi untuk mengalami penyakit tersebut. Penelitian Isnaini dan Ratnasari (2018) menunjukkan bahwa riwayat keluarga meningkatkan peluang DM Tipe 2 hingga 10,938 kali (Making, dkk., 2023).

4) Aktifitas fisik

Aktivitas fisik adalah pergerakan tubuh yang memerlukan energi, seperti olahraga atau kegiatan sehari-hari. Menurut WHO, aktivitas fisik dilakukan minimal 10 menit tanpa henti. Aktivitas fisik terbukti

dapat mengurangi risiko Diabetes Melitus Tipe 2 dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan pengendalian berat badan. Contohnya, berlari selama 30–40 menit dapat meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam sel hingga 7–20 kali lebih banyak. Kurangnya aktivitas menyebabkan penimbunan lemak, resistensi insulin, dan peningkatan kadar gula darah, sedangkan aktivitas fisik teratur membantu otot menggunakan glukosa sehingga kadar gula darah lebih terkontrol (Taja, dkk., 2024).

5) Pengaruh Pola Makan

Pola makan yang tidak sehat meningkatkan risiko penyakit degeneratif, termasuk Diabetes Melitus. Frekuensi makan normal adalah tiga kali per hari. Ketidakmampuan mengatur pola makan dapat meningkatkan risiko penyakit, termasuk kurang gizi dan kelebihan berat badan. Kurang gizi dapat mengganggu fungsi pankreas dan sekresi insulin, sedangkan kelebihan berat badan dapat menyebabkan gangguan kerja insulin. Penelitian Diwanta (2024) menemukan hubungan signifikan antara pola makan dan Diabetes Melitus.

e. Patofisiologi

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat dua mekanisme utama, yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Pada tahap awal penyakit, tubuh masih mampu memproduksi insulin, namun sel-sel target seperti

otot, jaringan adiposa, dan hati tidak merespons hormon tersebut secara optimal. Resistensi insulin ini umumnya dipengaruhi oleh obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan penuaan. Seiring progres penyakit, terjadi penurunan fungsi sel β pankreas. Gangguan dini yang muncul adalah hilangnya fase pertama sekresi insulin, sehingga tubuh tidak dapat mengimbangi resistensi insulin yang terjadi. Kerusakan progresif sel β kemudian menyebabkan defisiensi insulin relatif hingga absolut.

Hiperglikemia yang berlangsung lama akan mengaktifkan jalur poliol, di mana glukosa diubah menjadi sorbitol. Akumulasi sorbitol menyebabkan stres osmotik dan kerusakan sel, terutama pada jaringan yang rentan seperti pembuluh darah kecil dan sistem saraf. Proses ini berperan dalam terjadinya komplikasi mikrovaskular berupa nefropati, retinopati, dan neuropati diabetik. Pada neuropati, penumpukan sorbitol pada sel Schwann dan neuron mengganggu konduksi saraf, menimbulkan gejala seperti kesemutan, mati rasa dan nyeri neuropatik (Lenny, dkk., 2021).

f. Gejala

Kriteria Diabetes Melitus Tipe 2 didasarkan pada kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) $\geq 6,5\%$ atau kadar gula darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL atau kadar gula darah 2 jam setelah makan (GD2PP) ≥ 200 mg/dL atau gejala klasik hiperglikemi disertai kadar gula darah acak (GDA) ≥ 200 mg/dL (Dai, dkk., 2020). Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi akut dan kronik. Gejala pada Diabetes Melitus yang akut seperti polifagi

(makan dengan porsi yang banyak), polidipsi (minum dengan berlebihan), poliuri (sering kencing atau banyak kencing terutama pada malam hari), nafsu makan yang mengalami peningkatan tetapi diikuti berat badan yang berkurang secara cepat (2-4 minggu), dan penderita sering merasa lelah. Pada keadaan yang sudah kronis pasien sering merasakan kesemutan, kulit terasa panas (seperti tertusuk-tusuk jarum), keram/kebas, mudah mengantuk, penglihatan menurun dan bahkan pada pria dapat terjadi penurunan kualitas *sex* (Fatmona, dkk., 2023). *The American Diabetes Association* menyebutkan beberapa gejala yang harus diwaspadai adalah tes darah dan urin menunjukkan kadar gula darah yang tinggi, selalu ingin kencing dan sering merasa haus (Hasanah, dkk., 2013).

g. Diagnosis DM

Patokan penentuan Diabetes Melitus yaitu hasil pengamatan pada glukosa plasma dalam kondisi puasa sebesar > 126 mg/dl. Pengamatan pada glukosa plasma menunjukkan hasil sebesar > 200 mg/dl 2 jam sesudah dilakukannya Tes Toleransi Glukosa Oral (TTOG) dengan beban glukosa sebanyak 75 gram. Pengamatan glukosa plasma sewaktu sejumlah > 200 mg/dl, disertai keluhan klasik atau krisis hiperglikemia dan pengamatan HbA1c sebesar $> 6,5\%$ (Fatmona, dkk., 2023).

h. Komplikasi

Komplikasi Diabetes Melitus (DM) merupakan akibat dari peningkatan kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dalam jangka

waktu lama. Kondisi hiperglikemia kronik menyebabkan kerusakan progresif pada berbagai organ, terutama pembuluh darah, saraf, ginjal, dan mata. Menurut Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia yang diterbitkan oleh (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021) komplikasi DM dibedakan menjadi dua kelompok besar, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis. Kedua jenis komplikasi ini dapat menyebabkan kecacatan bahkan kematian apabila tidak segera ditangani dengan tepat.

1) Komplikasi Akut

Komplikasi akut merupakan kondisi darurat medis yang timbul secara tiba-tiba akibat gangguan metabolisme glukosa. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) menyebutkan bahwa komplikasi akut meliputi hipoglikemia, ketoasidosis diabetik (KAD), dan status hiperglikemia hiperosmolar (SHH).

a) Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah kondisi kadar glukosa darah di bawah batas normal (< 70 mg/dL). Kondisi ini sering terjadi pada penderita diabetes yang menjalani terapi insulin atau obat hipoglikemik oral, khususnya golongan sulfonilurea. Gejala yang muncul meliputi gemetar, keringat dingin, pusing, lemas, hingga penurunan kesadaran. Hipoglikemia berat dapat menyebabkan kerusakan otak karena sel-sel otak kekurangan energi (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021)

b) Ketoasidosis Diabetik (KAD)

KAD merupakan komplikasi berat yang sering terjadi pada Diabetes Melitus Tipe 1, namun dapat pula dialami oleh penderita Diabetes Melitus Tipe 2. KAD ditandai oleh kadar glukosa darah tinggi (300–600 mg/dL), asidosis metabolik dan peningkatan badan keton dalam darah maupun urin. Kondisi ini menyebabkan dehidrasi, gangguan elektrolit dan penurunan kesadaran yang dapat berakibat fatal bila tidak ditangani segera (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021).

c) Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)

SHH biasanya terjadi pada pasien lanjut usia dengan Diabetes Melitus Tipe 2. Kondisi ini ditandai dengan kadar glukosa darah yang sangat tinggi (> 600 mg/dL) tanpa disertai asidosis. Pasien dapat mengalami gangguan kesadaran akibat dehidrasi berat dan ketidakseimbangan elektrolit. Angka kematian pada SHH lebih tinggi dibanding KAD karena sering terlambat dikenali (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021).

2) Komplikasi Kronis

Komplikasi kronis terjadi akibat hiperglikemia yang berlangsung lama dan menyebabkan kerusakan vaskular. Berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021), komplikasi kronis terbagi menjadi makroangiopati dan mikroangiopati, keduanya menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

a) Komplikasi Makrovaskular

Komplikasi makrovaskular melibatkan kerusakan pembuluh darah besar, seperti arteri koroner, serebral, dan perifer. Kondisi ini menimbulkan penyakit jantung koroner (PJK), stroke, dan penyakit arteri perifer. Hiperglikemia yang kronik memicu proses aterosklerosis, yaitu penumpukan lemak pada dinding pembuluh darah, yang menghambat aliran darah. Pasien diabetes memiliki risiko dua hingga empat kali lebih tinggi mengalami penyakit kardiovaskular dibandingkan individu tanpa diabetes (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021).

b) Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular mencakup kerusakan pada pembuluh darah kecil yang berdampak pada ginjal, mata, dan sistem saraf. Nefropati Diabetik adalah kerusakan ginjal akibat peningkatan tekanan glomerulus yang menimbulkan proteinuria dan dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronik. Retinopati Diabetik terjadi karena kerusakan pembuluh darah retina yang menyebabkan perdarahan dan edema makula hingga kebutaan. Neuropati Diabetik ditandai dengan gangguan fungsi saraf perifer yang menyebabkan kesemutan, nyeri, atau mati rasa pada kaki dan tangan. Kondisi ini berperan penting dalam terjadinya ulkus kaki diabetik (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021).

c) Nefropatik Diabetik

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik yang serius dan menjadi penyebab utama gagal ginjal kronik. Gejala awal nefropati diabetik ditandai oleh peningkatan ekskresi albumin urin, pembesaran glomerulus, serta perubahan struktural seperti penebalan membran basalis dan perluasan jaringan mesangial (Ashidiq, dkk., 2025). Secara fisiologis, hiperglikemia berkepanjangan menyebabkan peningkatan aliran darah ginjal dan hiperfiltrasi glomerulus pada fase awal. Hiperfiltrasi ini diikuti dengan pembesaran ginjal serta penebalan membran basal glomerulus. Seiring waktu, terjadi ekspansi mesangial dan glomerulosklerosis yang berkontribusi terhadap penurunan laju filtrasi glomerulus. Perkembangan nefropati diabetik dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko, baik yang dapat dimodifikasi seperti hipertensi, kontrol glukosa yang buruk, dislipidemia, dan kebiasaan merokok, maupun faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia, jenis kelamin, ras, dan predisposisi genetik. Selain itu, sejumlah mekanisme patofisiologis turut berperan dalam kerusakan ginjal pada diabetes, terutama empat jalur abnormalitas akibat hiperglikemia kronik, yaitu jalur poliol, pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs), aktivasi Protein Kinase C (PKC), dan jalur heksosamin. Aktivasi keempat jalur tersebut

memicu stres oksidatif, inflamasi, disfungsi endotel, serta perubahan permeabilitas kapiler glomerulus.

Dampak penting dari proses aktivasi jalur poliol, pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs), aktivasi Protein Kinase C (PKC), dan jalur heksosamin adalah peningkatan produksi faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Peningkatan VEGF menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus, angiogenesis abnormal, dan memperburuk kebocoran protein urin. Akibatnya, terjadi peningkatan ekskresi albumin urin yang dikenal sebagai mikroalbuminuria (30–300 mg/24 jam). Mikroalbuminuria merupakan indikator paling awal terjadinya nefropati diabetik dan menjadi penanda penting adanya kerusakan glomerulus. Jika tidak dikendalikan, kondisi ini akan berkembang menjadi makroalbuminuria (> 300 mg/24 jam), yang kemudian diikuti oleh penurunan laju filtrasi glomerulus dan akhirnya berujung pada gagal ginjal stadium akhir. Dengan demikian, nefropati diabetik merupakan kondisi progresif yang dipicu oleh interaksi kompleks antara hiperglikemia kronik, tekanan intraglomerulus yang meningkat, stres oksidatif, peradangan, serta perubahan struktural glomerulus.

Perjalanan penyakit serta kelainan ginjal pada Diabetes Melitus oleh Mogensen dalam penelitian (Isya Putri, 2015) dibagi menjadi 5 tahapan yaitu:

1. Tahap I (Stadium Hiperfiltrasi)

Pada saat diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 ditegakkan, terjadi hiperfiltrasi glomerulus dan hipertrofi glomerulotubulus dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) meningkat hingga 40% di atas normal, disertai peningkatan laju ekskresi albumin dalam urin dan pembesaran ukuran ginjal secara keseluruhan. Tahap nefropati dini ini bersifat reversibel, berlangsung 0-5 tahun sejak diagnosis, dengan karakteristik albuminuria belum nyata dan tekanan darah masih normal. Pengendalian glukosa darah yang ketat memulihkan fungsi dan struktur ginjal ke kondisi normal.

2. Tahap II (Stadium Silent)

Pada tahap II ginjal belum tampak kelainan yang berarti, LFG tetap meningkat, ekskresi albumin dalam urin dan tekanan darah normal. Terdapat perubahan histologis awal berupa penebalan membran basalis yang tidak spesifik. Terdapat pula peningkatan volume mesangium fraksional. Terjadi 5-10 tahun setelah didiagnosis Diabetes Melitus. Keadaan ini dapat berlangsung lama dan hanya sedikit yang akan berlanjut ke

tahap berikutnya. Progresivitas biasanya berlanjut terkait keadaan metabolik yang memburuk.

3. Tahap III (Stadium Mikroalbuminuria / Nefropati Insipient)

Tahap III merupakan tahap awal dari nefropati. Pada tahap ini ditemukan mikroalbuminuria atau nefropati insipient. Laju filtrasi glomerulus meningkat atau dapat menurun sampai derajat normal. Laju ekskresi albumin dalam urin adalah 20-200 µg/menit (30-300 mg/24 jam). Tekanan darah mulai meningkat. Secara histologis, didapatkan peningkatan ketebalan membran basalis dan volume mesangium fraksional dalam glomerulus. Tahap ini biasanya terjadi setelah 10-15 tahun didiagnosis Diabetes Melitus. Keadaan ini dapat bertahan bertahun-tahun dan progresivitas masih mungkin dapat dicegah dengan kendali glukosa dan tekanan darah yang ketat.

4. Tahap IV (Stadium Makroalbuminuria / Nefropati Lanjut)

Tahap IV merupakan tahap nefropati yang sudah lanjut, nefropati diabetikum bermanifestasi klinis dengan proteinuria yang nyata dengan pemeriksaan biasa, tekanan darah sering meningkat serta LFG yang sudah menurun dibawah normal sekitar 10 ml/menit/tahun dan kecepatan penurunan ini berhubungan dengan tingginya tekanan darah. Laju ekskresi albumin dalam urin adalah di atas 300 mg/24 jam (200