



PUSAT DIABETES DAN NUTRISI
SURABAYA



SURABAYA DIABETES UPDATE



CABANG SURABAYA



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Joint Symposium

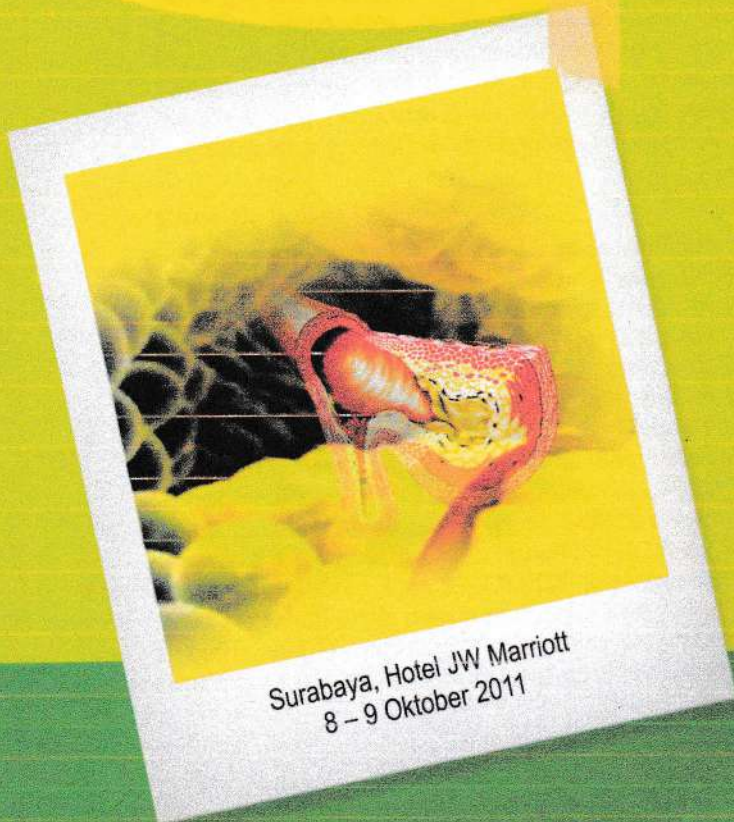
SURABAYA DIABETES UPDATE – XXI (SDU-XXI)

DIABETES UPDATE IN CARDIOMETABOLIC PREVENTION AND TREATMENT



SURABAYA OBESITY UPDATE-3 (SOBU-3)

OBESITY AND ITS ENDOCARDIOMETABOLIC CONSEQUENCES
(Challenges in Prevention and Innovative Treatment)



Surabaya, Hotel JW Marriott
8 – 9 Oktober 2011

Basal Concepts in Diabetes Management : from Guidelines to Clinical Practice

Sony Wibisono

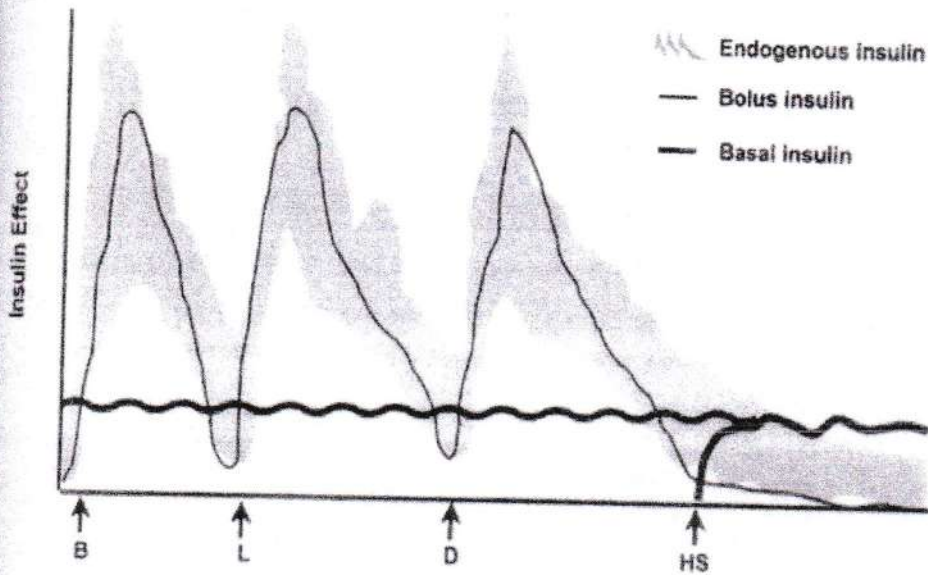
Diabetes and Nutrition Centre Division Department of Internal Medicine
Dr. Soetomo Hospital School of Medicine Airlangga University
Surabaya

Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 biasanya awalnya diobati dengan antidiabetik oral, tetapi selanjutnya, sebagian besar pasien akhirnya membutuhkan insulin untuk mempertahankan kontrol glukosa. Terapi insulin yang optimal harus mirip dengan sekresi fisiologis normal insulin dan meminimalkan risiko hipoglycemia. Pada makalah ini membahas peran terapi insulin pada pasien dengan diabetes tipe 2, yaitu insulin kerja panjang yang digunakan sebagai insulin dan sehingga memberikan kontrol atas glukosa plasma puasa. Sedah banyak uji klinis dilakukan pada penggunaan insulin kerja panjang ini pada dikombinasikan dengan agen oral atau dengan short-acting insulin dalam pendekatan basal-bolus. Pola fisiologis normal sekresi insulin oleh sel pancreatic terdiri dari tingkat insulin basal berlangsung sepanjang hari dan diikuti insulin setelah makan terjadi peningkatan relatif besar dan kemudian menurun perlahan 2 sampai 3 jam selanjutnya(bolus insulin). Insulin basal adalah komponen kunci dari basal-bolus terapi untuk pasien dengan diabetes yang memerlukan terapi dengan atau tanpa penambahan oral anti diabtik. Insulin basal seperti insulin glargine memberikan insulin basal yang stabil dan lebih dapat diandalkan dan mungkin memiliki keuntungan signifikan dibandingkan insulin basal tradisional.

Pendahuluan

Memahami patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 dan menentukan strategi mengelolapenanganan merupakan hal yang penting dalam perawatan penderita diabetes melitus karena angka mortalitas tinggi. Tujuan perawatan penderita DM adalah mencegah komplikasi jangka pendek dan panjang. Komplikasi mikrovaskular DM meliputi retinopati, nefropati, dan neuropathy. Dan komplikasi makrovaskular (penyakit jantung koroner, stroke, miokard infark) adalah penyebab utama kecacatan dan kematian pada diabetes patients. Meskipun data tentang efek dari kontrol glukosa pada komplikasi macrovascular belum jelas, hasil United Kingdom Prospective Diabetes Study Group(UKPDS) menunjukkan bahwa kontrol ketat glukosa darah dalam pasien diabetes tipe 2 dikaitkan dengan penurunan semua komplikasi mikrovaskuler 25%. Meskipun tidak ada data pada pasien dengan diabetes tipe 2, UKPDS juga menunjukkan dengan kontrol glukosa intensif didapatkan penurunan signifikan komplikasi mikrovaskuler. Pengobatan meniru pola fisiologis normal dari sekresi insulin mungkin merupakan cara yang optimal untuk mencapai kontrol glukosa darah pada pasien dengan diabetes.

Pola kunci dari pola fisiologis sekresi insulin oleh sel β adalah mencapai puncak setelah makan dan perlahan-lahan menurun lebih kurang lebih 2 - 3 jam selanjutnya dan tingkat basal berkelanjutan yang tetap konstan sepanjang hari.



Gambar 1 . Insulin basal Terapi di Diabetes Tipe 2. Ideal pola sekresi insulin untuk individu sehat yang telah dikonsumsi 3 kali makan standar: sarapan (B), makan siang (L), dan makan malam (D). HS, menjelang tidur.

Dua komponen sekresi insulin fisiologis disebut bolus (terkait makanan) dan basal (terkait non-makanan). Sekresi insulin basal sangat penting untuk regulasi produksi glukosa dari baik hati dan jaringan target insulin perifer (otot dan jaringan adiposa). Sekresi insulin basal memegang peran kunci dalam modulasi produksi glukosa dari hati, yang sangat sensitif terhadap perubahan kecil dalam kadar insulin. Kenaikan insulin yang mengikuti konsumsi makanan merangsang pengambilan glukosa di jaringan perifer dan menekan produksi glukosa endogen, sehingga kadar glukosa plasma tetap normal.

Patofisiologi Diabetes Tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara sensitivitas insulin pada jaringan perifer dan hati dan dari sekresi insulin sel pankreas β . Dengan adanya resistensi insulin, pankreas harus mensintesis lebih banyak insulin untuk memetabolisme jumlah yang diberikan glukosa. Pada awal penyakit, pasien dengan diabetes tipe 2 telah merubah produksi kapasitas insulin. Kelainan produksi insulin berlangsung dari waktu ke waktu, sehingga produksi insulin tak

mencukupi untuk mempertahankan glukosa darah. Meskipun patofisiologi dari proses ini belum sepenuhnya dijelaskan, hiperglikemia tampaknya memiliki efek toksik pada fungsi sel β dan dapat mengakibatkan penurunan jumlah dan sel β atau apoptosis tanpa diikuti proliferasi sel β . Berkurangnya sel β dan defisiensi insulin yang dihasilkan relatif menyebabkan intoleransi glukosa dan akhirnya untuk diabetes.

Target untuk Pengendalian Glukosa

American Diabetes Association (ADA) telah menetapkan pedoman mengelola pasien dengan diabetes tipe 2. Kontrol glukosa penderita diabetes menurut Standar ADA glycohemoglobin (A1C hemoglobin [HbA1C]), $< 7\%$; glukosa plasma puasa (FPG), 90-130 mg / dl postprandial (PPG) < 180 mg/dl. Peningkatan FPG telah dikaitkan dengan risiko kematian, dan hasil terbaru menunjukkan bahwa PPG mungkin juga berkorelasi erat dengan pembangunan dan perkembangan komplikasi DM.

Terapi oral antidiabetes

Terapi Penderita DM tipe 2 Pasien selalu dimulai dengan diet dan olahraga dan diikuti dengan obat diabetes oral (sulfonylurea, metformin, thiazolidinedione, inhibitor glukosidase, atau sulfonilurea non-secretagogue). Jika monoterapi gagal, agen oral yang kedua dapat ditambahkan. Jika glikemik kontrol tidak dipertahankan dengan 2 agen, obat oral ketigamungkin ditambahkan. Namun pada umumnya obat oral gagal untuk mempertahankan kontrol glisemik pada diabetes tipe 2. Karena hilangnya sel β progresif akhirnya membutuhkan penambahan eksogen insulin untuk mempertahankan kontrol. Hasil dari UKPDS menunjukkan bahwa 53% dari pasien awalnya ditugaskan untuk pengobatan dengan sulfonilurea terapi insulin diperlukan dalam waktu 6 tahun evaluasi.

Kombinasi Terapi dengan Insulin

Pada banyak pasien dengan diabetes tipe 2, insulin pertama kali digunakan dalam kombinasi dengan terapi oral. Sejumlah regimen pengobatan insulin telah digunakan dalam pengaturan ini, termasuk insulin protamine netral (NPH) dan insulin Hagedorn ultralente yang diberikan pada waktu tidur atau dua kali sehari, atau insulin kerja panjang (misalnya, insulin glargine (Lantus) diberikan sekali sehari. Data terbaru percobaan klinis kalori yang mempelajari efek penambahan insulin pada terapi oral untuk diabetes tipe 2 injeksi insulin jangka panjang pada saat tidur memperbaiki control gula darah. Penambahan insulin pada penderita DM gagal dengan terapi satu atau dua obat diabetes oral didapatkan penurunan HbA1c lebih cepat dan besar secara signifikan, dibandingkan penambahan satu obat oral diabetes.

Basal-bolus insulin Terapi

Rejimen insulin ideal pada pasien dengan tipe 2 diabetes sedapat mungkin mendekati pola normal fisiologis sekresi insulin (Gambar 1). Fungsi insulin basal dalam rejimen ini adalah untuk mempertahankan kontrol glukosa plasma untuk sekitar 24 jam. Langkah pertama dalam memulai terapi basal-bolus adalah untuk membentuk sejumlah dosis insulin berdasarkan kebutuhan insulin pasien yang ditentukan oleh karakteristik glukosa darah fisiologis (misalnya, glukosa dan HbA1C), serta olahraga dan kebiasaan makan. Dosis awal ini yang kemudian disesuaikan tergantung pada hasil pemantauan glukosa darah mandiri (SBGM). Waktu SBGM umumnya termasuk baik pengukuran glukosa puasa dan glukosa postprandial, khususnya saat mulai terapi dan penyesuaian dosis pada terapi basal bolus. SBGM Sering membantu pasien mengenal masalah dengan kontrol glikemik dan menanganinya dengan cepat. Banyak kombinasi insulin yang berbeda dapat digunakan untuk pengobatan basal-bolus, dan karakteristik mereka, keuntungan, dan keterbatasannya.

Macam - macam Insulin

Berbagai persiapan insulin telah digunakan untuk mengobati pasien dengan tipe 1 dan diabetes tipe 2. Ini termasuk short-acting insulin (lispro, aspart, glulisine), insulin dengan durasi antara tindakan (NPH insulin dan Lente insulin), dan long-acting insulin (insulin ultralente, glargine dan detemir).

Insulin kerja pendek

Insulin kerja pendek terutama digunakan mengatasi respon fisiologis normal saat makan (sekresi insulin bolus). Insulin kerja pendek yang digunakan untuk terapi bolus termasuk insulin regular, lispro, glulisine dan insulin aspart (Tabel 1). Lispro, glulisine dan aspart adalah insulin analog monomer yang lebih cepat diserap dan dengan demikian memiliki onset lebih cepat dari tindakan dibandingkan insulin reguler (5 - 15 menit untuk lispro dan aspart, masing-masing, relatif terhadap 30 sampai 60 menit untuk insulin reguler). Selain itu, insulin analog mempunyai sifat variabilitas kurang dan penurunan risiko hypoglycemia.

Insulin kerja Menengah dan panjang

Meskipun insulin kerja pendek analog sebagian besar telah mengatasi keterbatasan insulin reguler untuk mengontrol hiperglikemia postprandial dengan mengurangi variabilitas interpatient dan risiko hipoglikemia, berkembang insulin kerja panjang analog yang aman dan efektif bertindak sebagai sekresi insulin basal. Sediaan insulin kerja sedang insulin lente dan NPH mempunyai sifat diberikan 2 kali sehari selama 24 jam. Insulin kerja sedang mempunyai sifat kerja meningkat secara bertahap dan mencapai puncak 4 jam dan 8 jam. Tetapi mempunyai keterbatasan farmakokinetik dan farmakodinamik yaitu variabilitas intra maupun inter pasien. Titik puncak insulin kerja sedang mungkin tumpang tindih dengan insulin kerja pendek sehingga timbul hipoglikemia khususnya malam hari. Ultra

lente mempunyai waktu kerja lebih panjang dibandingkan insulin lente atau NPH namun sering dikaitkan variabilitas yang besar (20-24 jam) dan puncaknya sering tidak dapat diduga sehingga timbul hipoglikemia. Variabilitas ini disebabkan karena variabilitas konsentrasi insulin dalam suspensi, kurang daya difusi dan absorpsi insulin pada tempat suntikan. Puncak tidak menentu yang dapat mengakibatkan sulit diramalkan. Kekurangan ini telah dapat diatasi dengan insulin analog kerja panjang yang mirip dengan fisiologi insulin normal seperti pada insulin Glargine dan Detemir.

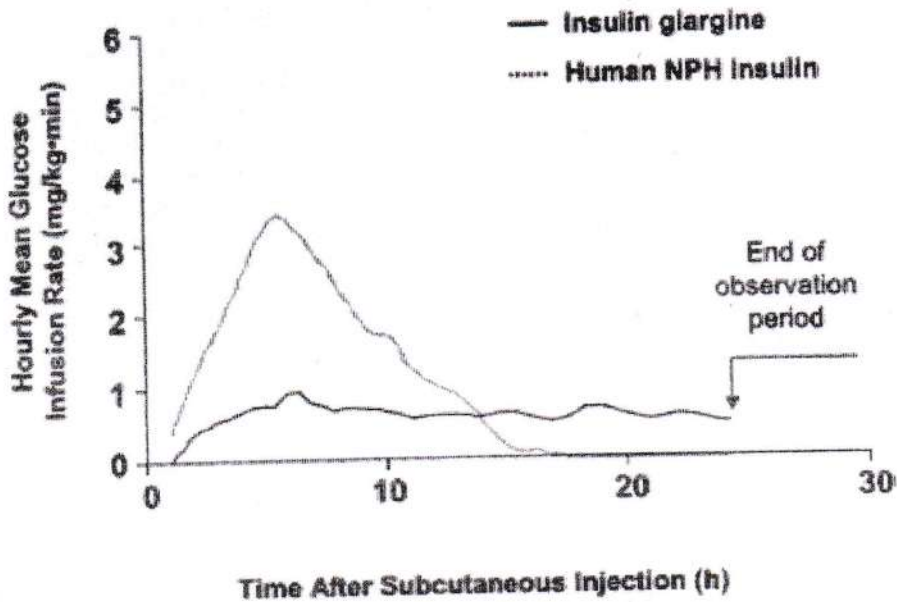
Tabel 1. Macam insulin serta farmakodinamik Insulin

Insulin Preparation	Onset of Action	Peak Action (hours)	Duration of Action (hours)
Lispro	5 to 15 minutes	1 to 2	3 to 4
Aspart	5 to 15 minutes	1 to 2	3 to 4
Regular	30 to 60 minutes	2 to 4	6 to 8
NPH	1 to 3 hours	5 to 7	13 to 16
Lente	1 to 3 hours	4 to 8	13 to 20
Ultralente	2 to 4 hours	8 to 14	<20
Glargine	2 to 4 hours	Flat	>24

NPH, neutral protamine Hagedorn.

Insulin glargine

Insulin glargine adalah insulin analog dan diciptakan dengan cara modifikasi rekombinan DNA insulin manusia. Perubahan dalam molekul insulin menaikkan titik isoelektrik dan menyebabkan insulin glargine mengendap di tempat injeksi sehingga memperlambat. Farmakodinamik insulin glargine ditandai oleh kurangnya puncak dan lama kerja sekitar 24 jam (Gambar 2, Table 1)



Gambar 2. Waktu aktivitas profil (nilai rata-rata per jam) dari glargine insulin NPH dan insulin pada pasien dengan tipe 2 diabetes.

Dalam uji klinis terkontrol, insulin glargine dibandingkan dengan insulin NPH dapat meningkatkan kontrol glycemic bila dikombinasikan dengan baik terapi anti diabetes oral pada DM tipe 2 atau dengan insulin lispro pada pasien dengan diabetes tipe 1. YKI-Ja rvinen dkk melaporkan 426 pasien diabetes tipe 2 yang kontrol glikemik jelek dengan oral saja, dikombinasikan dengan insulin glargine dan insulin NPH. Kedua insulin secara signifikan meningkatkan kontrol glikemik (HbA1C dan FPG) selama 1 tahun follow up. Terdapat hipoglikemia nokturnal signifikan kurang dengan insulin glargine dibandingkan dengan insulin NPH (9,9% vs 24,0%). Rosenstock dkk melakukan penelitian serupa insulin glargine dan insulin NPH pada 518 pasien dengan diabetes tipe 2. Kedua insulin secara signifikan meningkatkan kontrol glukosa darah, namun insulin glargine dikaitkan dengan risiko hipoglikemia malam hari lebih rendah dari daripada yang insulin NPH (26,5% vs 35,5%). Pasien yang diobati dengan glargine insulin dalam penelitian ini juga mengalami kenaikan berat badan secara signifikan kurang daripada mereka yang diobati dengan NPH insulin. Pada Kelompok Studi HOE 901/2004 peneliti melaporkan hasil mirip dalam studi yang membandingkan NPH insulin dan insulin glargine, dengan dan tanpa zinc, pada pasien 204 dengan diabetes tipe 2 yang kadar glukosa tidak dikontrol dengan terapi oral. zinc ditambahkan sebagai agen heksamer stabilisasi untuk menunda onset dan lebih meningkatkan durasi aksi insulin glargine. Semua perlakuan sama dan significantly efektif dalam menurunkan

FPG, namun hipoglikemia terjadi pada malam hari hanya 7,3% dari pasien yang pada insulin glargine dibandingkan dengan 19,1% dari mereka yang dirawat dengan NPH insulin. Pada tahun 2003, Riddle membandingkan insulin glargine dan insulin NPH dalam mencapai HbA1C konsentrasi-pertanyaan dari < 7% ketika ditambahkan ke terapi oral dalam pasien dengan diabetes tipe 2. Hal ini secara acak, percobaan terbuka label multicenter, paralel-kelompok, 24-minggu, 756 pria kelebihan berat badan dan wanita dengan diabetes tipe 2 dan kontrol glikemik buruk (HbA1C > 7,5%) meskipun terapi dengan 1 atau 2 agen oral. Terapi insulin dipantau dan dititrasi mingguan menggunakan algoritma titrasi paksa. Tidak ada perbedaan FPG yang signifikan antara kelompok (insulin glargine, 117 mg / dl; insulin NPH, 120 mg / dl) dan HbA1C (insulin glargine, 6,96%; insulin NPH, 6,97%). Namun, tingkat hipoglikemia nokturnal didokumentasikan (FPG \leq 72 mg / dl) secara signifikan lebih rendah dengan glargine insulin dibandingkan dengan insulin NPH (33,2% vs 26,7%) (P < .05).

Indikasi terapi insulin pada DM tipe 2

Terapi insulin pada DM tipe 2 banyak kendalanya oleh karena ada pendapat bahwa terapi insulin pada DM tipe 2 merupakan tahap akhir penyakitnya, pengalaman gula darah rendah (hipoglikemia), dan ketergantungan akan terapi insulin. Hal ini karena kurangnya pengertian akan penyakit DM dan terapinya insulin pada penderita DM. Karena itu komunikasi dokter – pasien perlu ditingkatkan mengenai penyakit DM, terapinya dan target terapi DM.

Indikasi pemberian insulin pada DM tipe 2 meliputi :

1. HbA1c \geq 7 % bila sudah diterapi dengan Pola hidup sehat dan metformin dosis maksimal dititrasi selama 3 bulan (PERKENI 2011)
2. Katabolisme buruk, Gula darah puasa > 250 mg/dl atau gula darah acak > 300 mg/dl, HbA1c > 10 % atau gejala diabetes nyata (poliuria, polidipsia dan berat badan turun). Pada penderita ini bila target sudah terpenuhi insulin dapat diteruskan atau dihentikan dan diganti dengan terapi oral (Perkeni 10)
3. Terapi rasional terapi kombinasi oral insulin (TKOI) (Askandar 2009) :
 - a. Rumus 2 - 4 - 8
 - i. 2 : gula darah preprandial \geq 200 mg/dl
 - ii. 4: gula darah 1 jam setelah makan \geq 400 mg/dl
 - iii. HbA1c \geq 8 %
 - b. HOMA B < 35 %. (HOMA B N : 70 – 150 %)
4. DM tipe 2 rawat jalan :
 - a. Kehamilan
 - b. Infeksi paru (Tuberkolosis)
 - c. Kaki diabetic terinfeksi
 - d. Fluktuasi gula darah yang tinggi (Brittle)
 - e. Ketoasidosis berulang
 - f. Pankreatomi

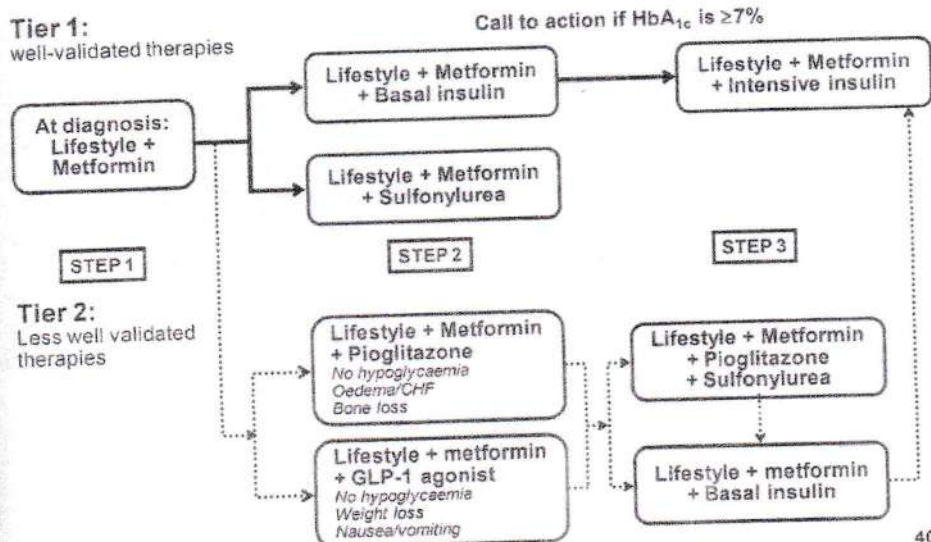
5. Penyakit hati kronis, gangguan fungsi ginjal, dan terapi steroid tinggi.

Terapi insulin pada DM diawali dengan pemberian terapi insulin basal. Insulin basal yang ada di Indonesia adalah insulin NPH manusia (kerja menengah atau intermediate), insulin analog Glargine dan detemir (kerja panjang). Dosis awal insulin basal pemberian 10 unit perhari, dapat diberikan sebelum tidur (kerja menengah atau panjang) atau pagi hari (kerja panjang). Untuk penyesuaian dosis dilakukan setiap 3 hari bila sasaran control gula darah belum tercapai (70-130 mg/dl). Dapat juga dinaikan 4 unit setiap 3 hari bila kadar gula darah > 180 mg/dl.

Tabel 2 . Cara praktis penyesuaian dosis insulin basal (PERKENI, 2011)

	Kadar gula darah puasa (mg/dl)	Dosis insulin
1	< 70	Turun 2 U
2	70-130	Dipertahankan dosis
3	>130	Naik 2 / tiga hari
4	>180	Naik 4/ tiga hari

ADA/EASD consensus algorithm



40

Nathan DM, et al. *Diabetes Care* 2009;32: 193-203.

Gambar 3 . Algoritma penanganan DM tipe 2 menurut ADA/AACE 2009.

Strategi praktis terapi insulin basal pada DM tipe 2 di RS dr Soetomo

RS dr Soetomo Surabaya terapi basal insulin menggunakan pedoman yang disusun oleh Askandar. Pedoman ini disusun berdasar pengalaman klinis dengan rumus 1/3. Rumus ini bisa digunakan untuk rawat jalan maupun rawat inap. Contoh rawat inap bila telah mendapatkan insulin prandial (Apidra[®]) dengan dosis total 60 Unit sehari sebkutan, maka dosis awal insulin basal 1/3 dari 60 sama dengan 20. Jadi Glargine (Lantus[®]) diberikan 20 pagi atau malam hari dan dikombinas dengan obat diabetes oral. Contoh rawat jalan, bila pasien telah mendapatkan 2-4 macam kombinasi obat diabetes oral tetapi gula darah setelah makan 360 mg/dl. Makan dosis awal insulin basal yang diberikan dengan kombinasi oral anti diabetes adalah 1/3 dari 36 (dua angka dari 360) adalah 12. Jadi dosis insulin basal 12 U subkutan. Metoda pemberian insulin basal dibagi 2 menurut waktu pemberian yaitu metoda pemberian pagi (Metoda A) dan pemberian malam sebelum tidur (Metoda B).

Insulin basal dapat disesuaikan dosisnya dengan menggunakan rumus step up 3 - 3 - 5 (menaikan dosis) dan untuk menghentikan insulin basal dengan rumus step down (2-2, 2-1, 1-2, 1-1). Rumus 3-3-5 artinya 3 (evaluasi gula darah tiap 3 hari), 3 (dinaikan dosis 3 U bila gula preprandial 130-200 mg/dl), dan 5 (dinaikan dosis 5 Unit bila gula darah preprandial > 200 mg/dl). Dan rumus step down artinya, 2-2 (dosis turun 2 U tiap 2 hari), 2-1 (dosis turun 1 U tiap 2 hari), 1-2 (dosis turun 2 U tiap 1 hari), dan 1-1 (dosis turun 1 U tiap 1 hari). Dalam praktek rumus yang paling berhasil digunakan sehari adalah rumus 2-2 dan rumus 2-1.

Mengatasi Hambatan untuk Terapi Insulin

Beberapa hambatan besar pada penggunaan insulin adalah, ketakutan pasien hypogly-cemia, dan kekhawatiran tentang kemungkinan berat badan bertambah. Dapat diatasi saat transisi pasien diabetes tipe 2 untuk pengobatan kombinasi oral dan insulin therapy. Pendidikan pasien terutama penting dalam mengatasi resistensi terhadap insulin. Pengobatan dengan dosis tunggal analog insulin yang long-acting dapat membantu mengurangi kompleksitas dari terapi insulin dan mengurangi resiko hypoglycemia dan kenaikan berat badan dengan insulin NPH. Lakka et al melaporkan bahwa hiperinsulinemia endogen hanya memiliki hubungan sederhana dengan kematian kardiovaskular meningkat pada pria paruh baya dan bahwa hubungan ini hasil terutama dari obesitas komorbid, hipertensi, dan dyslipidemia.

Kesimpulan

Terapi Insulin memainkan peran yang semakin penting dalam manajemen pasien dengan diabetes tipe 2. Terapi Insulin adalah pilihan yang layak untuk pasien kurang terkontrol pada satu atau lebih agen oral dan harus dipertimbangkan di awal algoritma pengobatan yang. Terapi yang optimal harus meniru sekresi insulin fisiologis normal, dengan minimal risiko hipoglikemia atau efek samping lainnya. Pengobatan dengan insulin long-acting basal yang memiliki farmakokinetik yang menguntungkan dan sifat farmasikodynamic dapat menjadi bagian integral dari strategi pengobatan insulin untuk pasien dengan diabetes tipe 2.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association [homepage on the Internet]. Alexandria (VA): American Diabetes Association; c2002 [cited 2005 Jan 4]. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2002; Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/national-diabetes-fact-sheet.jsp>
2. American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management—2000 update. *Endocr Pract* 2000;6:43–84.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–53. Erratum in: *Lancet* 1999;354:602.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–9.
5. Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51 Suppl 1:S109–16.
6. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. β -Cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 2001;50 Suppl 1:S154–9.
7. Kaiser N, Leibowitz G, Neshler R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5–22.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S15–35.
9. Home P, Chacra A, Chan J, Emslie-Smith A, Sorensen L, Crombrugge PV; Worldwide Initiative for Diabetes Education (WorldWIDE). Considerations on blood glucose management in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:273–85.

10. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-6. Erratum in: *Diabetes Care* 2002;25:1268.
11. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, De Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract* 2004;53:393-9.
12. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 1130-6.
13. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3000-6.
14. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
15. Campbell RK, White JR, Levien T, Baker D. Insulin glargine. *Clin Ther* 2001;23:1938-57.
16. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
17. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20:545-551.
18. Bergenstal RM, Kendall DM, Franz MJ, Rubenstein AH. Management of type 2 diabetes: a systematic approach to meeting the standards of care. II: Oral agents, insulin, and management of complications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. p. 821-35.
19. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1160-8.
20. Murtiwi S. Initiation and further intensification of insulin treatment in type 2 DM. *Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXXVI* 201, 48-60
21. PERKENI. Petunjuk praktis terapi insulin pada pasien diabetes mellitus. Pusat Penelitian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UI Jakarta cetakan ketiga 2011
22. PERKENI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia 2011.
23. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.