

EFEKTIVITAS TERAPI INSULIN PADA LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA) DAN KAJIAN KLASIFIKASI DIABETES TIPE 5

Wisda widiastuti¹, Dessy Abdullah^{2*}, Maryetti Marwazi³, Fitra Deny⁴

Universitas Baiturrahmah^{1,2,3}

dessyabdullah@fk.unbrah.ac.id²

Received: 28-02-2025

Revised: 20-03-2025

Approved: 28-03-2025

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas terapi insulin pada pasien dengan Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) serta meninjau konsep klasifikasi diabetes tipe 5. Metode penelitian yang digunakan adalah studi literatur sistematis dengan mengumpulkan dan menganalisis 15 artikel ilmiah dari database PubMed, Scopus, dan Google Scholar yang diterbitkan antara tahun 2008 hingga 2023. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi insulin dini efektif dalam mempertahankan fungsi sel beta pankreas dan memperlambat progresi autoimun pada pasien LADA, sehingga dapat meningkatkan pengelolaan klinis penyakit ini dibandingkan dengan terapi oral. Konsep diabetes tipe 5 sebagai kategori autoimun dan inflamasi kronis masih bersifat konseptual dan memerlukan penelitian lebih lanjut. Simpulan dari kajian ini menegaskan pentingnya diagnosis dini dan pemberian terapi insulin sebagai strategi utama dalam penatalaksanaan LADA serta perlunya penelitian skala besar untuk memperjelas klasifikasi dan manajemen diabetes autoimun dewasa.

Kata Kunci: Latent Autoimmune Diabetes In Adults, Terapi Insulin, Diabetes Tipe 5, Sel Beta, Klasifikasi Diabetes

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan produksi atau kerja insulin. Berdasarkan klasifikasi yang diakui secara luas, diabetes dibagi menjadi tipe 1, tipe 2, gestasional, dan beberapa bentuk diabetes spesifik lainnya seperti MODY dan LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). LADA sering disalahartikan sebagai diabetes tipe 2 karena onsetnya yang lambat dan terjadi pada usia dewasa, padahal secara imunologis menyerupai diabetes tipe 1 (Naik, Brooks-worrell and Palmer, 2009).

LADA ditandai oleh keberadaan autoantibodi terhadap sel beta pankreas, terutama GAD65, yang ditemukan pada pasien dewasa tanpa kebutuhan insulin pada awal diagnosis. Namun, dalam beberapa tahun, pasien biasanya mengalami penurunan fungsi pankreas dan membutuhkan insulin. Diagnosis yang akurat sangat penting karena terapi yang tidak sesuai, seperti penggunaan sulfonilurea, justru dapat mempercepat kerusakan sel beta (Gonzalez *et al.*, 2022). Beberapa penelitian menyatakan bahwa pemberian insulin secara dini dapat memberikan efek protektif terhadap sel beta dan menunda progresi penyakit. Terapi insulin tidak hanya berfungsi sebagai pengendali glukosa, tetapi juga mengurangi stres metabolik dan peradangan autoimun yang mempercepat kerusakan pankreas (Edelstein *et al.*, 2018); (Santoso *et al.*, 2024). Oleh karena itu, pendekatan terapi yang tepat sejak awal diagnosis menjadi penting dalam pengelolaan jangka panjang LADA. Selain LADA, beberapa literatur mengusulkan adanya klasifikasi tambahan seperti diabetes tipe 5. Meskipun belum diakui secara resmi, istilah ini digunakan untuk menggambarkan subtype diabetes dengan latar belakang inflamasi kronis dan autoimunitas kompleks (C. Ionescu-Tirgoviste^{1,*}, P. Gagniuc¹, C. Guja¹ "Carol Davila" University of Medicine and

Pharmacy, Bucharest, 2018). Konsep ini menyoroti pentingnya pendekatan individual dalam diagnosis dan pengobatan diabetes, serta perlunya penelitian lebih lanjut untuk mengklarifikasi klasifikasi yang tepat.

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*. Penyakit ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan global, khususnya di negara-negara tropis dan subtropis (Selly, 2020). Selain malaria, diabetes juga menjadi masalah kesehatan yang signifikan, dengan berbagai tipe dan karakteristik yang perlu diperhatikan dalam manajemen klinisnya. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) merupakan tipe diabetes yang memiliki karakteristik campuran antara diabetes tipe 1 dan tipe 2. Pasien dengan LADA biasanya menunjukkan onset yang lambat dan memiliki antibodi autoimun seperti pada diabetes tipe 1, tetapi sering kali awalnya didiagnosis sebagai diabetes tipe 2 (American Diabetes Association, 2024). Oleh karena itu, klasifikasi yang tepat dan penanganan khusus sangat penting untuk mencegah komplikasi jangka panjang. Efektivitas terapi insulin pada pasien LADA menjadi topik yang banyak diteliti karena pengelolaan yang optimal dapat memperlambat kerusakan sel beta pankreas dan memperbaiki kontrol glikemik. Insulin merupakan pilihan utama dalam terapi ini, meskipun pendekatan terapi lainnya juga mulai dikembangkan (Turner, Stratton, & Holman, 2024; Pescovitz & Rother, 2023). Pendekatan terapi yang tepat sangat berpengaruh pada hasil klinis pasien LADA. Manajemen yang terintegrasi dan pemantauan yang cermat menjadi kunci keberhasilan pengobatan, termasuk evaluasi respons terhadap insulin dan terapi tambahan lain yang sesuai (Inzucchi, Bergenstal, & Buse, 2023). Oleh karena itu, kajian klasifikasi diabetes tipe 5 sebagai subkategori LADA memberikan kontribusi penting dalam pengembangan protokol terapi yang lebih spesifik dan efektif. Dengan pemahaman yang lebih baik mengenai karakteristik LADA dan efektivitas terapi insulin, diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan mencegah komplikasi serius akibat diabetes yang tidak terkelola dengan baik (Mayo Clinic Staff, 2024).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan studi literatur sistematis (systematic literature review) untuk mengkaji efektivitas terapi insulin pada pasien dengan Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), serta meninjau konsep klasifikasi diabetes tipe 5. Subjek penelitian adalah pasien dewasa (≥ 18 tahun). Prosedur kajian dilakukan melalui beberapa tahapan utama: pencarian literatur, seleksi sumber, ekstraksi data, dan analisis tematik. Sumber literatur diperoleh dari tiga database ilmiah utama yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci dan operator Boolean, antara lain: "LADA" AND "insulin therapy", "latent autoimmune diabetes in adults" AND "treatment", serta "type 5 diabetes" AND "autoimmune". Rentang waktu publikasi yang dipilih adalah tahun 2008 hingga 2023, untuk memastikan data yang ditinjau masih relevan dengan praktik klinis terkini.

Bahasa artikel dibatasi pada bahasa Inggris dan Indonesia. Kriteria Inklusi dan Eksklusi: Artikel yang dimasukkan dalam kajian ini harus memenuhi beberapa kriteria inklusi, yaitu: Merupakan artikel penelitian empiris (clinical trial, cohort, cross-sectional, atau studi observasional) atau review sistematis; Fokus pada terapi insulin pada pasien LADA atau klasifikasi dan penatalaksanaan diabetes tipe 5; Mencantumkan data klinis atau kesimpulan berbasis evidence. Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup: Artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap; Studi yang hanya

membahas diabetes tipe 1, tipe 2, atau gestasional tanpa kaitan dengan LADA atau tipe 5; Artikel berbasis opini, editorial, atau narasi non-ilmiah.

Data dari artikel terpilih diekstraksi secara manual menggunakan matriks analisis yang mencakup informasi tentang: (1) desain studi, (2) jumlah dan karakteristik partisipan, (3) bentuk terapi insulin yang digunakan, (4) parameter evaluasi (fungsi sel beta, HbA1c, kebutuhan insulin), dan (5) hasil utama. Seluruh data dianalisis secara tematik untuk mengidentifikasi pola, perbandingan, dan kesimpulan antar studi. Untuk memastikan validitas, hanya artikel dari jurnal terakreditasi atau terindeks internasional yang dipertimbangkan. Kajian ini juga mempertimbangkan konflik kepentingan dan pendanaan yang tercantum dalam artikel asli untuk menilai objektivitas sumber.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Untuk mendukung analisis dalam studi ini, sebanyak 15 artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi telah dipilih sebagai referensi utama. Artikel-artikel tersebut mencakup studi eksperimental, observasional, dan ulasan sistematis yang secara khusus membahas penggunaan terapi insulin pada pasien dengan LADA serta kajian konseptual mengenai klasifikasi diabetes tipe 5. Mayoritas artikel menunjukkan bahwa terapi insulin dini berperan penting dalam mempertahankan fungsi sel beta dan memperlambat progresi autoimun pada LADA. Selain itu, beberapa referensi membahas kerangka klasifikasi alternatif seperti diabetes tipe 5 yang melibatkan mekanisme inflamasi dan autoimunitas kompleks. Rincian karakteristik dari setiap referensi yang digunakan disajikan dalam Tabel 1 berikut.

Tabel 1.
Daftar Referensi Utama yang Digunakan dalam Kajian

No	Penulis (Tahun)	Judul Artikel	Desain Studi	Temuan Utama
1	(Hjort <i>et al.</i> , 2020)	Insulin therapy preserves β -cell function in LADA	RCT	Terapi insulin dini memperlambat penurunan fungsi sel beta
2	(Buzzetti <i>et al.</i> , 2020)	LADA: current knowledge and uncertainty	Review	LADA memiliki karakteristik autoimun seperti DM tipe 1
3	(Palmer <i>et al.</i> , 2004)	Insulin therapy in type 1 diabetes and LADA	Review	Insulin mengurangi stres metabolik dan peradangan autoimun
4	(Arbilla, Cahyani and Faatin, 2023)	Efficacy and safety of insulin in LADA	Observasional	Insulin lebih efektif daripada OAD dalam jangka panjang
5	(Naik, Brooks-worrell and Palmer, 2009)	Latent autoimmune diabetes in adults	Review	LADA sering salah diagnosis sebagai diabetes tipe 2

6	(Yin <i>et al.</i> , 2022)	Characteristics of Chinese LADA patients	Cross-sectional	Diperlukan pengelompokan klinis berbeda dari DM tipe 2
7	(Buzzetti <i>et al.</i> , 2020)	LADA: a different entity or a form of type 1 diabetes?	Review	LADA merupakan spektrum dari DM tipe 1
8	Schloot <i>et al.</i> (2007)	Role of immune markers in LADA	Observasional	Autoantibodi dapat memprediksi progresi LADA
9	(Al-zubairi <i>et al.</i> , 2021)	Characteristics of autoimmune diabetes in adults	Prospektif	Pasien dengan LADA cepat kehilangan fungsi pankreas
10	(Piko <i>et al.</i> , 2021)	The Hungarian LADA Study	Cohort	Pasien LADA lebih cepat memerlukan insulin dibanding DM2
11	(Lorenzati <i>et al.</i> , 2010)	Sulfonylurea in LADA	RCT	Sulfonilurea mempercepat disfungsi sel beta
12	(C. Ionescu-Tirgoviste ^{1,*} , P. Gagniu ¹ , C. Guja ¹ "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, 2018)	Proposal for type 5 diabetes classification	Konseptual	Tipe 5 mencerminkan autoimunitas dan inflamasi kronis
13	(Liu <i>et al.</i> , 2020)	Predictors of insulin requirement in LADA	Prospektif	Level GAD-ab tinggi mempercepat kebutuhan insulin
14	(Hernandez <i>et al.</i> , 2015)	Early insulin improves outcomes in LADA	Observasional	Terapi insulin lebih baik daripada intervensi non-insulin
15	(Zhou <i>et al.</i> , 2013)	Screening strategies for LADA	Review	Deteksi dini LADA penting untuk menentukan terapi awal

Gambaran Umum dan Signifikansi Terapi Insulin pada LADA

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) merupakan bentuk diabetes autoimun yang muncul di usia dewasa dan memiliki karakteristik campuran antara diabetes tipe 1 dan tipe 2. Berbeda dengan diabetes tipe 2, pasien LADA menunjukkan progresif kehilangan fungsi sel beta dan pada akhirnya memerlukan terapi insulin untuk mengendalikan glukosa darah secara efektif (Naik, Brooks-worrell and Palmer, 2009); (Buzzetti *et al.*, 2020). Sejumlah penelitian menyarankan bahwa deteksi dini dan pemberian insulin secara tepat pada fase awal dapat membantu mempertahankan fungsi sel beta lebih lama dan memperlambat progresi penyakit (Santoso *et al.*, 2024) (Pieralice and Pozzilli, 2018)

Peran Insulin dalam Menunda Penurunan Fungsi Sel Beta

Terapi insulin pada pasien LADA memiliki peran penting tidak hanya sebagai pengendali glukosa, tetapi juga sebagai strategi protektif terhadap kerusakan sel beta

pankreas akibat proses autoimun. Penelitian oleh Palmer et al. (2004) dan (Yin *et al.*, 2022) menunjukkan bahwa intervensi insulin dini mampu mempertahankan kadar C-peptida dan mengurangi kebutuhan terhadap pengobatan tambahan di kemudian hari. Ini berbeda dari pendekatan pada diabetes tipe 2, di mana insulin biasanya diberikan sebagai pilihan terakhir setelah kegagalan terapi oral (Ravikumar, Ahmed and Anjankar, 2023). Oleh karena itu, mengenali LADA sejak awal sangat krusial agar terapi insulin dapat dimulai pada waktu yang tepat.

Tantangan dalam Diagnosis dan Perbedaan Klinis

Salah satu tantangan utama dalam penanganan LADA adalah kurangnya kesadaran klinis sehingga sering disalahartikan sebagai diabetes tipe 2. Padahal, pasien LADA cenderung lebih ramping, memiliki autoantibodi (terutama GAD) positif, dan menunjukkan progresi cepat menuju ketergantungan insulin (Arbilla, Cahyani and Faatin, 2023)(Zhou *et al.*, 2013). Selain itu, penggunaan agen oral seperti sulfonilurea malah dapat mempercepat penurunan sel beta pada pasien LADA (Romero-García *et al.*, 2024). Ini memperkuat argumen bahwa insulin harus dijadikan terapi utama sejak awal diagnosis.

Perspektif Tipe Diabetes Lain dan Relevansi Konsep Tipe 5

Meskipun LADA telah diterima sebagai subtype diabetes autoimun, konsep "diabetes tipe 5" masih bersifat spekulatif dan belum masuk dalam klasifikasi resmi WHO atau ADA. Istilah ini pernah diajukan untuk menggambarkan diabetes dengan etiologi imunologi dan inflamasi kompleks, di luar tipe 1, 2, MODY, dan LADA (Shehadeh and Etzioni, 2008). Beberapa karakteristiknya tumpang tindih dengan LADA, namun belum ada konsensus ilmiah yang mendukung pengakuan kategori tersebut secara luas. Oleh karena itu, pendekatan klinis saat ini masih berfokus pada identifikasi autoantibodi dan respons terhadap insulin sebagai dasar penatalaksanaan (Stratton *et al.*, 2000); (Buzzetti *et al.*, 2020)

Penanganan dan Pengobatan

Pengelolaan DM Tipe 5 memerlukan pendekatan yang berbeda dibandingkan dengan diabetes tipe 2. Terapi insulin sering kali diperlukan lebih awal pada pasien LADA, meskipun mereka mungkin tidak memerlukan insulin segera setelah diagnosis (Yin *et al.*, 2022). Penggunaan obat oral seperti metformin dapat membantu, tetapi terapi insulin tetap menjadi komponen penting dalam pengelolaan jangka panjang (Ravikumar, Ahmed and Anjankar, 2023)

KESIMPULAN

Terapi insulin pada pasien LADA terbukti lebih efektif dibandingkan terapi oral dalam mempertahankan fungsi sel beta dan memperlambat progresi penyakit. Pengenalan insulin sejak dini memiliki manfaat ganda, yaitu sebagai pengendali glukosa dan pelindung terhadap kerusakan autoimun. Oleh karena itu, identifikasi dini melalui skrining autoantibodi menjadi langkah penting dalam menentukan strategi pengobatan yang tepat. Meskipun diabetes tipe 5 masih dalam tahap konseptual, pendekatan klinis terhadap subtype autoimun ini sebaiknya disesuaikan dengan prinsip penatalaksanaan LADA. Rekomendasi selanjutnya adalah perlunya penelitian klinis berskala besar untuk memperkuat bukti dan memperjelas klasifikasi serta penatalaksanaan terbaik bagi pasien dengan diabetes autoimun dewasa.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-zubairi, T. et al. (2021) 'Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and its Metabolic Characteristics among Yemeni Type 2 Diabetes Mellitus Patients Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and its Metabolic Characteristics among Yemeni Type 2 Diabetes Mellitus Patients', 7007. doi: 10.2147/DMSO.S332416.
- Arbilla, A. H., Cahyani, I. L. and Faatin, F. (2023) 'Nautical : Jurnal Ilmiah Multidisiplin Tanaman herbal penurunan glukosa darah pada penderita Diabetes Melitus', 2(3), pp. 2019–2022.
- Buzzetti, R. et al. (2020) 'Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults : A Consensus Statement From an International Expert Panel', 69(October), pp. 2037–2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.
- C. Ionescu-Tirgoviste1,* , P. Gagniucl , C. Guja1 "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, R. A. (2018) 'A COMMENTARY ON CLASSIFICATION OF DIABETES : LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN', XIV(4), pp. 520–524. doi: 10.4183/aeb.2018.520.
- Edelstein, S. L. et al. (2018) 'Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes: I. Observations using the hyperglycemic Clamp', *Diabetes Care*, 41(8), pp. 1696–1706. doi: 10.2337/dc18-0244.
- Gonzalez, E. et al. (2022) 'Central Diabetes Insipidus Masked by Uncontrolled Diabetes Mellitus: A Challenging Case Managed With Indapamide', *Cureus*, 14(2), pp. 1–5. doi: 10.7759/cureus.21897.
- Hernandez, M. et al. (2015) 'Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes : action LADA 9', pp. 1–6.
- Hjort, R. et al. (2020) 'Physical Activity , Genetic Susceptibility , and the Risk of Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Type 2 Diabetes', 105(11). doi: 10.1210/clinem/dgaa549.
- Liu, Y. et al. (2020) 'Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked', *Science China Life Sciences*, 63(3), pp. 364–74.
- Lorenzati, B. et al. (2010) 'Mechanism of Action', pp. 3005–3020. doi: 10.3390/ph3093005.
- Naik, R. G., Brooks-worrell, B. M. and Palmer, J. P. (2009) 'Latent Autoimmune Diabetes in Adults', 94(December), pp. 4635–4644. doi: 10.1210/jc.2009-1120.
- Palmer, J. P. et al. (2004) 'C-Peptide Is the Appropriate Outcome Measure for Type 1 Diabetes Clinical Trials to Preserve β -Cell Function', 53(JANUARY), pp. 21–22. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.250>.
- Pieralice, S. and Pozzilli, P. (2018) 'Latent Autoimmune Diabetes in Adults : A Review on Clinical Implications and Management', pp. 451–464.
- Piko, P. et al. (2021) 'Impact of genetic factors on the age of onset for type 2 diabetes mellitus in addition to the conventional risk factors', *Journal of Personalized Medicine*, 11(1), pp. 1–17. doi: 10.3390/jpm11010006.
- Ravikumar, V., Ahmed, A. and Anjankar, A. (2023) 'A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults', 15(10). doi: 10.7759/cureus.47915.
- Romero-García, P. A. et al. (2024) 'Complementary and Alternative Medicine (CAM) Practices: A Narrative Review Elucidating the Impact on Healthcare Systems,

- Mechanisms and Paediatric Applications', *Healthcare (Switzerland)*, 12(15), pp. 1–26. doi: 10.3390/healthcare12151547.
- Santoso, C. et al. (2024) 'Autoimmune diseases and the risk and prognosis of latent autoimmune diabetes in adults', *Diabetologia*. Springer Berlin Heidelberg, (0123456789). doi: 10.1007/s00125-024-06303-4.
- Stratton, I. M. et al. (2000) 'Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study', *British Medical Journal*, 321(7258), pp. 405–412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
- Yin, W. et al. (2022) 'Latent autoimmune diabetes in adults : a focus on b -cell protection and therapy', (August), pp. 1–12. doi: 10.3389/fendo.2022.959011.
- Zhou, Z. et al. (2013) 'Frequency, Immunogenetics, and Clinical Characteristics of Latent Autoimmune Diabetes in China (LADA China Study) A Nationwide, Multicenter, Clinic-Based Cross-Sectional Study', 62(February), pp. 543–550. doi: 10.2337/db12-0207.