

Hiperglikemia dan Komplikasi Akut Diabetes Mellitus

Oleh: Ahmad H. Asdic

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

ABSTRACT

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

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder due to relative or absolute deficiency of insulin. The disease may be characterized by acute symptoms and signs of insulin deficiency, which are called acute complications in this paper. Diabetes is also associated with chronic complications such as atherosclerosis, neuropathy, nephropathy, retinopathy, and cataract.

The paper presented a brief review of the role of hyperglycemia in the development of complications in the diabetic patient. There is little controversy as to the necessity of insulin for therapy and for prevention of diabetic complications.

Key Words: diabetes mellitus — insulin deficiency — hyperglycemia — metabolic disorder — lipoprotein

PENGANTAR

Diabetes mellitus merupakan kelainan metabolik yang diakibatkan defisiensi insulin, baik relatif maupun absolut (WHO, 1985). Defisiensi insulin yang akut akan menunjukkan gejala dan tanda klinik yang akut pula, yang dalam makalah ini kami sebut sebagai komplikasi akut diabetes mellitus. Komplikasi akut dapat timbul di setiap waktu dan biasanya dapat diatasi atau diobati (Krall, 1981). Diabetes mellitus dapat pula ditandai oleh komplikasi kronik seperti mikroangiopati, aterosklerosis, neuropati, retinopati dan nefropati. Data klinik menunjukkan bahwa kedua macam komplikasi di atas erat hubungannya dengan kelainan metabolisme yang terdapat pada diabetes mellitus.

Telah lama diketahui timbulnya diabetes mellitus pada seseorang, sebagian besar faktor genetik dan sebagian lagi karena faktor luar atau faktor lingkungan, yang dikenal pula sebagai stres. Pemeriksaan antigen lekosit histokompatibilitas, HLA-B 8 dan -B 15 misalnya, menunjukkan insidensi *juvenile-onset diabetes mellitus* yang tinggi pada ras kulit putih (Rodey *et al.*, 1979). Diabetes mellitus tipe ini sekarang disebut IDDM (*insulin-dependent diabetes mellitus*) (NDDG, 1979). Ada pula yang menyebutnya diabetes mellitus tipe 1 (WHO,

1985). Faktor luar atau stres yang merupakan faktor presipitasi timbulnya diabetes mellitus pada seseorang, di antaranya adalah obesitas, kehamilan, infeksi, sindroma Cushing, akromegali, obat-obatan seperti kortikosteroida, pil kontraseptiva, diuretika dsb. Tentang obat-obat yang mempengaruhi toleransi glukosa dapat dibaca dalam buku *Simposium Diabetes Mellitus* (Asdic, 1976).

Sekali diagnosis diabetes mellitus pada seseorang ditegakkan, timbul persoalan sampai seberapa jauh kontrol diabetik pada penderita harus dijalankan agar dapat dicegah, atau setidaknya tidaknya dapat dihambat timbulnya komplikasi yang sering menyertainya.

Komplikasi akut diabetes mellitus (DAFTAR 1) penyebabnya adalah defisiensi insulin. Akibat defisiensi insulin adalah hiperglikemia, gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, dan penurunan aktivitas enzim-enzim anabolik yang sensitif terhadap insulin. Karena itu makin berat defisiensi insulin, makin berat pula hiperglikemia dan makin nyata pula gejala-gejala yang diakibatkannya. Oleh sebab itu, dalam hal komplikasi diabetik akut, para ahli tidak banyak berbeda pendapat dalam penggunaan insulin dalam terapi komplikasi diabetik akut ini, ataupun dalam kontrol diabetik.

DAFTAR 1. — Komplikasi diabetes mellitus

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

Dalam klinik telah terbukti bahwa pemberian insulin beberapa kali dalam sehari tidak hanya memperbaiki kontrol glukosa darah, tapi ternyata dapat pula menghambat perubahan-perubahan retina (Rand, 1981). Demikian juga dengan komplikasi lain yang erat hubungannya dengan kontrol diabetik, seperti nefropati (Mauer *et al.*, 1981), katarak (Gabbay, 1973), dalam mencegah morbiditas dan mortalitas diabetik dengan kehamilan (McFarland, 1979) atau pada kehamilan atau diabetes gestasional (Gabbe, 1986; Hornner, 1986).

Dalam makalah ini disajikan tinjauan singkat tentang peran hiperglikemia dalam timbulnya komplikasi diabetik, akut dan kronik, dengan tujuan agar pembaca lebih mengerti tentang berlangsungnya diabetes mellitus dan pentingnya kontrol diabetik bagi penyandang diabetes mellitus.

KOMPLIKASI AKUT DIABETES MELLITUS

Akibat defisiensi insulin adalah serentetan gangguan metabolisme yang tidak hanya mengenai karbohidrat, melainkan juga protein dan lemak. Makin berat defisiensi insulin yang ada, maka makin nyata pula gangguan metabolisme yang terjadi. Aktivitas enzim anabolik yang sensitif akan insulin akan menurun, sehingga status metabolisme penderita akan menjurus menjadi status katabolik.

Dehidrasi dan hipovolemia

Telah lama diketahui, defisiensi insulin akan menyebabkan hiperglikemia, karena:

1. gangguan glukosa kedalam sel otot dan sel lemak (efek membran),
2. gangguan ambilan asam amino (efek membran),
3. gangguan sintesis protein (efek anabolik) di jaringan otot,
4. gangguan sintesis glikogen di jaringan hepar (defisiensi enzim glukokinase).

Hiperglikemia akan bertambah nyata dengan adanya usaha tubuh untuk memenuhi kebutuhan tenaga dengan proses glukoneogenesis. Hiperglikemia, apabila melampaui nilai ambang ginjal untuk glukosa (180 mg/dl), akan menimbulkan glukosuria. Sesuai dengan efek higroskopik glukosuria akan diikuti diuresis osmotik. Tiap 100 mg/dl glukosa dalam serum setara dengan 5,5 mOsmol/l osmolalitas serum efektif (Bunick *et al.*, 1979).

Defisiensi insulin, relatif atau absolut → hiperglikemia glukosuria → diuresis osmotik → kehilangan cairan dan elektrolit → dehidrasi hiperosmoler dan hipovolemia.

Jadi hiperglikemia akan disertai oleh perpindahan cairan dari ruang intraseluler ke intravasal, yang kemudian diekresi lewat ginjal. Makin tinggi hiperglikemia, makin nyata segala yang diakibatkannya. Dan selama hiperglikemia masih ada, perpindahan cairan akan terus berlangsung, sehingga akan terjadi dehidrasi intraseluler (hiperosmoler) dan intravasal (hipovolemia).

Gangguan keseimbangan elektrolit

Proses diuresis osmotik karena volume filtrasi yang banyak, akan diikuti ekskresi Na kedalam urine, dimana tiap 100 mg/dl glukosa dalam serum akan menyebabkan penurunan kadar Na dalam serum sebanyak 16 mEq/l serum. Jadi hiperglikemia akan diikuti hiponatremia.

Adanya gangguan transportasi glukosa kedalam sel akan diikuti pula oleh gangguan transportasi kalium kedalam sel, sehingga akan terjadi hipokalemia intraseluler. Kadar kalium darah relatif akan naik. Kenaikan kadar kalium darah ini akan segera diekresi lewat ginjal kedalam urine. Ekskresi kedalam urine ini tidak hanya sebagai akibat diuresis osmotik, tapi juga akibat adanya sekresi aldosteron yang meningkat karena adanya hiponatremia.

Fosfat, yang memegang peran penting dalam integritas neuronal, fungsi trombosit, mobilitas leukosit, dan afinitas hemoglobin dengan oksigen, pada keadaan defisiensi insulin akan ikut hilang lewat urine (Marble *et al.*, 1971).

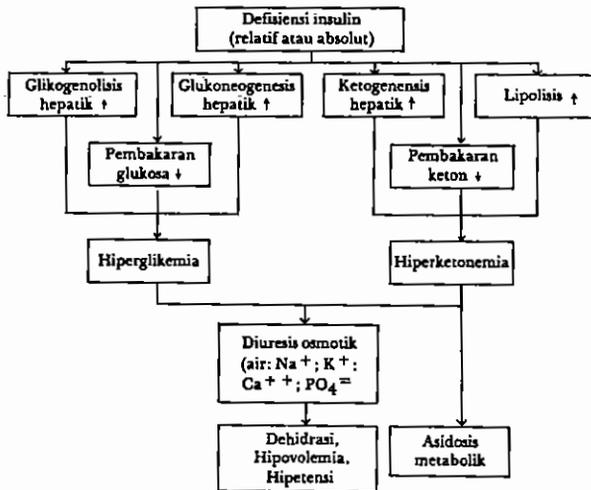
Ketoasidosis

Ketoasidosis biasanya merupakan komplikasi akut IDDM, walaupun dapat pula muncul pada penderita NIDDM, dan bahkan dapat merupakan tanda awal diabetes mellitus yang tak terdiagnosis.

Dalam keadaan defisiensi insulin absolut atau relatif (resistensi insulin) status metabolik penderita berubah menjadi katabolik. Apalagi kalau ada faktor pencetus stres seperti infeksi, pemakaian obat kortikosteroida, atau penghentian pemakaian insulin. Dapat pula timbul pelan-pelan akibat kontrol diabetes yang jelek. Hepar merupakan organ utama sintesis glukosa melalui glikogenolisis atau glukoneogenesis. Substrat untuk glukoneogenesis berasal dari otot (asam

amino dan laktat) dan jaringan lemak (gliserol). Peningkatan lipolisis di jaringan lemak akan menghasilkan asam lemak bebas dalam jumlah besar. Asam lemak yang dalam sirkulasi terikat erat dengan albumin akan diambil oleh sel hepar untuk kemudian diubah menjadi benda keto β asetoasetat dan betahidroksisibutirat. Di samping sebagai substrat ketogenesis, asam lemak bebas dapat menyebabkan aksi insulin dalam ambilan glukosa oleh sel otot menurun dan memacu glukoneogenesis (Barrett *et al.*, 1984).

Dengan bertambahnya produksi benda keton oleh sel hepar yang melampaui kapasitas pembakaran dan pembuangannya, maka timbulah ketosis. Dan apabila kenaikan benda keton ini melampaui kapasitas bufer cairan ekstraseluler, maka terjadi penurunan pH darah (asidosis). Dengan demikian status metabolik tubuh menjadi ketoasidosis (GAMBAR 1).



GAMBAR 1. — Konsekuensi fisiologik dari defisiensi insulin

Hipovolemia akibat diuresis osmotik dapat meningkatkan sekresi glukagon (Unger *et al.*, 1981), katekolamina dan hormon stres lain, yang kemudian terjadi pula penurunan alir darah ginjal, sehingga pemecahan glukogen menjadi menurun. Jadi sekarang pada penderita terdapat hiperglukagonemia, hiperglikemia, dan ketoasidosis. Sejalan dengan lamanya diuresis osmotik, akan timbul gangguan filtrasi ginjal yang dapat berakibat penurunan ekskresi glukosa. Dengan demikian hiperglikemia akan bertambah tinggi.

Dengan bertambah beratnya ketoasidosis, dehidrasi hiperosmoler, hipotensi dan gagal ginjal dapat dengan cepat berakibat fatal, bila tidak segera mendapat pengobatan yang sesuai. Mortalitas komplikasi ini berkisar antara 5—15% (Kreisberg, 1978; Taylor, 1980; Barrett *et al.*, 1984).

Hiperglikemi-hiperosmoler non-ketotik

Keadaan ini biasanya merupakan komplikasi akut NIDDM yang analog dengan ketoasidosis pada IDDM (Unger *et al.*, 1985). Koma hiperosmoler non-ketotik sering terdapat pada penderita usia setengah umur atau usia tua yang

ditandai dengan hiperglikemia (500–200 mg/dl), dehidrasi berat, osmolalitas serum lebih dari 330 mOsmol/l serum atau paling sedikit 50 mOsmol/l diatas normal, tanpa atau dengan ketonemia ringan (Casey, 1980). Patofisiologinya meliputi hiperglikemia, gangguan ekskresi glukosa kedalam urine mungkin karena kurang minum, sedang produksi glukosa hepatic tetap berlanjut akibat hormon stres (Unger *et al.*, 1985). Kalau ada asidosis, biasanya karena adanya peningkatan asam laktat. Sebab tidak terdapatnya ketosis pada kasus ini tidak diketahui (Bunick *et al.*, 1979), diduga defisiensi insulin yang ada dapat mencegah ketoasidosis, tetapi tidak cukup untuk mencegah hiperglikemia.

Dehidrasi berat yang terjadi pada kasus ini dapat menimbulkan gangguan susunan saraf sentral (apatis, somnolen, stupor, koma) atau gejala neurologik fokal seperti hemiparesis (Casey, 1980), yang diduga akibat dehidrasi intraseluler (Unger *et al.*, 1985).

Hiperglikemi-hiperosmoler umumnya berbeda dengan ketoasidosis dalam hal berikut (Bunick *et al.*, 1979):

1. Terdapat pada usia lebih tua
2. Diabetes ringan atau belum diketahui
3. Lebih erat dengan problem medik
4. Faktor pencetus lebih mudah diidentifikasi
5. Mortalitasnya jauh lebih tinggi (sampai 40–70%).

Osmolalitas serum dapat dihitung memakai rumus:

$$\text{Osmolalitas serum (mOsm/l)} = 2 \times \text{serum Na} + \frac{\text{glukosa}}{18} + \frac{\text{BUN}}{3}$$

Gangguan aktivitas imunologik

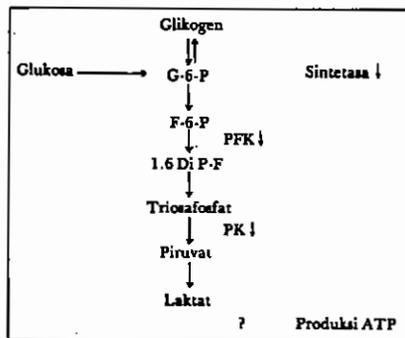
Fungsi fagositosis dan membunuh kuman patogen oleh lekosit pada penderita diabetes mellitus yang tidak terkontrol menunjukkan penurunan (Peterson *et al.*, 1977; Bagdade *et al.*, 1978). Defek imunologik ini makin nyata sesuai dengan tingginya hiperglikemia dan ketosis (Jones *et al.*, 1981). Lekosit polimorfonuklear menunjukkan gangguan metabolik pada diabetes mellitus. Netrofil penderita diabetes menunjukkan penurunan glikolisis dan aktivitas enzim fosfofruktokinasa (PFK), sehingga akan terjadi peningkatan kadar glukosa-6-fosfat (G-6-P), fruktosa-6-fosfat (F-6-P), ion H dan laktat (GAMBAR 2).

Terhadap peran glikosilasi protein lekosit, bahan antimikroba seperti lisosim, hidrolasa, laktoferin dan kolagenasa belum dilakukan penyelidikan yang seksama baik secara kuantitatif ataupun kualitatif (Jones *et al.*, 1981).

Infeksi saluran kencing

Pielitis atau pielonefritis akut umumnya lebih berat pada penderita diabetes mellitus. Adanya hiperglikemia, gangguan aktivitas imunologik, *neurogenic bladder*, dan insufisiensi ginjal merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya infeksi. Reaksi terhadap pengobatan juga lambat. Di samping itu glukosa dalam urine juga merupakan media yang baik untuk pertumbuhan stafilokok.

Dalam pengalaman kami, infeksi saluran kencing ini memang merupakan penyakit yang paling sering didapat pada penderita diabetes mellitus, dan keduanya menjadi sulit terkontrol. Penyebab yang paling sering didapat adalah



GAMBAR 2. — Kemungkinan gangguan sumber energi pada simpangan glikolitik pada lekosit dan limfosit penderita diabetes mellitus. Adaptasi Jones *et al.* (1981).

Pseudomonas, *Klebsiella* dan *Proteus* sp. (Sutjitro *et al.*, 1977; Marcham *et al.*, 1984).

Gangguan penyembuhan luka

Kekuatan jaringan parut (cicatrix) pada penyembuhan luka pada penderita diabetes mellitus menjadi lebih baik dengan pemberian insulin, walaupun tanpa adanya infeksi (Marble *et al.*, 1971). Hal ini mungkin karena perbaikan fungsi trombosit dan kolagenisasi bila kontrol diabetik baik (Jones *et al.*, 1981). Karena itu bila digabung dengan defek fungsi lekosit yang terdapat pada penderita diabetes mellitus yang tidak terkontrol, maka kontrol diabetes mellitus pre-, durante-, dan post-operationam mutlak diperlukan.

Hiperlipidemia atau hiperlipoproteinemia

Lipoprotein dalam darah dibedakan atas 4 golongan, tergantung pada sifat mereka pada pemeriksaan elektroforesis dan ultrasentrifugal; dalam pemeriksaan ultrasentrifugal ditentukan oleh kandungan trigliserida dalam partikel lipoprotein plasma. Mereka itu:

1. *high density* (α) *lipoproteins* atau HDL,
2. *low density* (β) *lipoprotein* atau LDL,
3. *very low density* (*pre- β*) *lipoproteins* atau VLDL,
4. kilomikron.

Pada penderita dengan hipertrigliseridemia terdapat akumulasi VLDL dan kilomikron.

Insulin mengaktifkan enzim lipoprotein-lipasa (LPL) yang akan menghidrolisis kilomikron dan trigliserida dari VLDL (prelipoprotein) yang berasal dari diet dan VLDL endogen (produk hepatosit), dan asam lemak bebas akan diambil oleh sel lemak untuk disimpan sebagai lemak (Goldstein *et al.*, 1983). Selain itu, insulin akan menaikkan pembakaran glukosa untuk pembentukan gliserol sebagai simpanan asam lemak dalam bentuk trigliserida.

Hiperlipidemia pada penderita diabetes mellitus dapat berupa *fat-induced lipemia* atau *carbohydrate-induced lipemia* (Reaven *et al.*, 1975). *Fat-induced lipemia* terdapat pada mereka dengan defisiensi insulin berat dan diet yang me-

ngandung banyak lemak. Kilomikron dan VLDL yang berasal dari makanan ini tidak bisa dihidrolisis karena adanya defisiensi enzim lipoprotein-lipasa sebagai akibat defisiensi insulin. Jadi pada bentuk ini terdapat defisiensi insulin berat yang diikuti dengan penurunan sekresi dan pembuangan lipoprotein yang kaya trigliserida, dimana defek pembuangan lebih berat dibandingkan dengan sekresi dan produksinya. Karena itu, walaupun dietnya tidak mengandung lemak misalnya, maka pada penderita golongan ini akan terdapat kenaikan VLDL dengan akibat hipertrigliseridemia. Terapi dengan insulin dapat memperbaiki kedua kelainan yang ada, produksi berlebih dan pembuangan VLDL menurun (Taskinen *et al.*, 1979). Bentuk *carbohydrate-induced lipemia* terdapat pada penderita diabetes mellitus ringan. Kelainan pada penderita ini dasarnya adalah adanya resistensi insulin. Untuk mempertahankan homeostasis glukosa, tubuh berusaha meningkatkan sekresi insulin. Adanya peningkatan sekresi insulin ini menyebabkan hepar kenaikan sintesis dan sekresi trigliserida, sehingga kadar trigliserida plasma akan meningkat pula. Produksi VLDL yang berlebihan dapat menimbulkan peninggian LDL-kolesterol, melalui jalur VLDL-IDL-LDL (Goldstein *et al.*, 1983). Apabila pembuangan LDL terganggu, maka akan timbul hiperkolesterolemia. Pembuangan LDL tampaknya melalui jalur ikatan dengan reseptor (Kesaniemi *et al.*, 1983), yang pada penderita diabetes yang tidak terkontrol baik, terjadi glikosilasi protein reseptor.

Jadi hiperlipidemia dan hiperlipoproteinemia pada penderita diabetes mellitus akan berbentuk 2 karakteristik berupa intoleransi glukosa ringan hiperinsulinemia, sintesis dan sekresi VLDL meningkat, dan hipertrigliseridemia. Bentuk lain adalah hiperglikemia puasa, defisiensi insulin, penurunan pembuangan VLDL dan kilomikron, serta hipertrigliseridemia.

RINGKASAN

Komplikasi akut diabetik disebabkan oleh defisiensi insulin baik absolut (produksi insulin kurang) atau relatif (efek insulin menurun, resistensi insulin). Defisiensi insulin menyebabkan hiperglikemia, perubahan-perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, dan penurunan aktivitas enzim-enzim yang sensitif akan insulin, sehingga status metabolik penderita berubah menjadi status katabolik. Makin tinggi glukosa darah pada seseorang, makin tinggi pula gejala dan tanda klinik yang diakibatkannya. Apabila tidak mendapat terapi yang sesuai, maka penderita dapat jatuh dalam koma dan meninggal dunia.

Oleh karena itu, penggunaan insulin untuk terapi komplikasi akut diabetik tidak banyak dipertentangkan. Dan kontrol diabetik yang baik (normalisasi hiperglikemia) dapat mencegah timbulnya komplikasi akut diabetik.

KEPUSTAKAAN

- Asdie, A. H. 1976 Obat-obat yang mempengaruhi toleransi glukosa, dalam Utoyo Sukaton, S. Suyono & R. Nelwan (eds): *Simposium Diabetes Mellitus*, pp. 16-25. Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia, Yogyakarta.
- Bagdade, J. D., Stewart, M., & Walters, E. 1978 Impaired granulocyte adherence: A reversible defect in host defence in patient with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 27:677-80.
- Barrett, E. J., & DeFronzo, R. A. 1984 Diabetic ketoacidosis: Diagnosis and treatment. *Hosp. Pract.* 89-104.

- Bunick, F. M., & Lavine R. L. 1979 The role of hyperglycemia in the development of complications in the diabetic patient, *dalam* E. L. Coodley, W. W. Oaks, D. A. Major & K. Bharatwaja (eds): *Internal Medicine Update: 1979-1980*, pp. 81-6. Grune & Stratton, New York.
- Casey, J. H. 1980 Endocrine emergencies. *Med. J. Austr.* 68:244-6.
- Gabbay, K. H. 1973 The polyol pathway in the complication of the diabetes. *New Engl. J. Med.* 288:831-6.
- Gabbe, S. G. 1986 Definition, detection, and management of gestational diabetes: Reviews. *Obstet. Gynecol.* 67:121-5.
- Goldstein, J. L., Kita, T., & Brown, M. S. 1983 Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. *New Engl. J. Med.* 309:288-96.
- Hornner, P. J. 1985 On the decreased tolerance of glucose in pregnancy: A review. *Diabet. Metabol.* 11:310-15.
- Jones, R. L., & Peterson, C. M. 1981 Hematologic alterations in diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 70:339-52.
- Kesaniemi, Y. A., Witztum, J. L., & Steinbrecher, U. P. 1983 Receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in man. *J. Clin. Invest.* 71:950-59.
- Krall, L. P. 1981 The long-term complications of diabetes with particular references to the eyes, kidney and feet. *Asean Diabetes Update 1981*, Yogyakarta.
- Kreisberg, R. A. 1978 Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 88:681-95.
- Marble, A., White, P., Bradley, R. F., & Krall, L. P. 1971 *Joslin's Diabetes Mellitus*, 11th ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Marcham, S. N., Sutjitro, & Asdie, A. H. 1984 Infeksi saluran kemih pada penderita diabetes mellitus di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Buku Nashah Lengkap KOPAPDI VI*, pp. 960-64. Jakarta.
- Mauer, S. M., Steffes, M. W., & Brown, D. M. 1981 The kidney in diabetes. *Am. J. Med.* 70:603-612.
- McFarland, K. F. 1979 Care of the pregnant diabetic. *Postgrad. Med.* 66:64-71.
- National Diabetes Data Group 1979 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057.
- Peterson, C. M., Jones, R. L., & Koening, R. J. 1977 Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 86:425-9.
- Rand, L. I. 1981 Recent advances in diabetic retinopathy. *Am. J. Med.* 70:595-602.
- Reaven, G. M., Jovorski, W. C., & Reaven, E. P. 1975 Diabetic hypertriglyceridemia. *Am. J. Med. Sci.* 269:382-9.
- Rodey, G. E., White, N., Frazer, T. E., Duquesnoy, R. J., & Santiago, J. V. 1979 HLA-DR specificities among Black Americans with juvenile-onset diabetes. *New Engl. J. Med.* 801:810-12.
- Sutjitro, Wijono, P., & Asdie, A. H. 1977 Infeksi saluran kencing pada diabetes mellitus. *Pertemuan Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada*, Yogyakarta.
- Taskinen, M. R., & Nikkila, E. A. 1979 Lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skeletal muscle in insulin-deficient human diabetes. *Diabetologia* 17:351-6.
- Taylor, A. L. 1980 Diabetic ketoacidosis. *Postgrad. Med.* 68:161-76.
- Unger, R. H., & Foster, D. M. 1985 Diabetes mellitus, *dalam* J. D. Wilson & D. W. Foster (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 1018-1080. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Unger, R. H., & Orci, L. 1981 Glucagon and the A cell. *New Engl. J. Med.* 304:1518-24; 1575-9.
- WHO 1985 Diabetes mellitus. *WHO Techn. Rep. Ser. 727*, Genève.