

Luaran Jangka Panjang Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak

Putri Arsyah Saragih¹,
Suparto^{2*},
Suryadi Susanto³

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Anestesi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

³Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Diabetes melitus (DM) tipe-1 adalah kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia kronik akibat kerusakan destruksi sel β pankreas baik oleh karena proses autoimun maupun idiopatik, sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti. Seiring dengan bertambahnya waktu maka dapat timbul komplikasi jangka panjang seperti nefropati, retinopati, neuropati dan gangguan kesehatan mental pada penderita diabetes melitus tipe 1. *Literature review* bertujuan untuk mengetahui insiden diabetes melitus dengan variasi luaran jangka panjang yang dapat terjadi dan mengetahui strategi peningkatan kualitas hidup. Berdasarkan pencarian, pada *PubMed*, *Google Scholar* dan *Proquest* didapatkan 76 literatur dengan kata kunci “(“*Diabetes Mellitus Type 1*”, “*Long Term Outcome DM Type 1 pediatric*”, “*Long Term Management DM Type 1 pediatric*”)”. Setelah dilakukan tahap *screening* berdasarkan kriteria inklusi dan memenuhi kriteria penulisan sehingga ditemukan 7 literatur saja dan dapat digunakan untuk *literature review*. Perkembangan mikroalbuminuria pada anak-anak lebih besar dibandingkan pada dewasa dengan *odds ratio* 2,6 sehingga akhirnya pembentukan menjadi nefropati menjadi *odds ratio* 3,8 dan retinopati *odds ratio* 2,1. Penyakit diabetes tipe 1 yang cukup lama mengakibatkan gangguan psikososial, terbanyak adalah gangguan internalisasi dan gangguan mental emosional. luaran jangka panjang penderita diabetes tipe 1 berupa insiden neuropati, nefropati, retinopati proliferasif dan gangguan mental emosional.

Kata Kunci : Diabetes melitus tipe 1, luaran jangka panjang, nefropati, neuropati, retinopati, gangguan mental emosional

Long Term Outcome of Type-1 Diabetes Mellitus in Children

*Corresponding Author : Suparto

Corresponding Email :
suparto@ukrida.ac.id

Submission date : August 18th, 2023

Revision date : December 1st, 2023

Accepted date : December 12th, 2023

Published date : December 19th, 2023

License : Copyright (c) 2023 Putri Arsyah Saragih, Suparto Suparto, Suryadi Susanto



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

*Type-1 diabetes mellitus (DM) is a systemic disorder resulting from impaired glucose metabolism characterized by chronic hyperglycemia due to pancreatic β -cell destruction due to both autoimmune and idiopathic processes, resulting in reduced insulin production and even stopping. Over time, long-term complications arise. The objective of this literature review is to know long-term outcomes in the form of nephropathy, neuropathy, retinopathy and short-term complications in the form of hypoglycemia and ketoacidosis. Based on searches, PubMed, Google Scholar and Proquest found 76 literature with the keywords “(“*Diabetes Mellitus Type 1*”, “*Long Term Outcome DM Type 1 pediatric*”, “*Long Term Management DM Type 1 pediatric*”)”. After the screening stage was carried out based on inclusion criteria and fulfilling the writing criteria so that only 7 literature was found and could be used for literature review. The development of microalbuminuria in children is greater than in adults with an odds ratio of 2.6 so that eventually the formation of nephropathy becomes an odds ratio of 3.8 and retinopathy odds ratio of 2.1. long-standing type 1 diabetes has resulted in psychosocial disturbances, most of which are internalization disorders and mental-emotional disorders. Long-term outcomes of type 1 diabetics in the form of incidents of neuropathy, nephropathy, proliferative retinopathy and emotional mental disorders*

Keywords: Diabetes mellitus type 1, long term outcome, nephropathy, neuropathy, retinopathy, emotional mental disorder

How to cite :

Saragih PA, Suparto S, Susanto S. Long Term Outcome of Type-1 Diabetes Mellitus in Children. *JMedScientiae*. 2023;2(3): xxx-xxx. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/2905> DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v2i3.2905>

Pendahuluan

Sebagian besar penderita diabetes mellitus tipe 1 pada anak terjadi akibat suatu proses autoimun yang merusak sel β pankreas sebagai produksi insulin.¹ oleh karena itu penderita sangat tergantung pada insulin untuk kelangsungan hidupnya. Jika tidak di manajemen dengan baik maka diabetes mellitus tipe 1 dapat menimbulkan komplikasi akut.² komplikasi jangka panjang yang dapat terjadi retinopati, nefropati, neuropati dan Kesehatan mental. Penelitian yang dilakukan oleh Broe *et al.*, di Jerman dengan 180 subjek penelitian yang dilakukan *follow up* selama bertahun-tahun insiden neuropati, nefropati dan retinopati berada di angka masing-masing 10,8%, 8,0% dan 27,9%.³ Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation (IDF)* melaporkan 451 juta orang berusia 18-99 tahun hidup dengan diabetes.⁴ Angka prevalensi subjek usia 1-19 tahun juga dimasukkan dalam data *Global Burden of Diabetes (GBD)*, yang meningkat dari 5,7 juta pada tahun 1990 menjadi 8,8 juta pada tahun 2017.⁴ Sekitar 1.249 anak Indonesia baru-baru ini diidentifikasi oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia menderita DM Tipe 1 antara tahun 2017 dan 2019. Selama sepuluh tahun, prevalensi Diabetes Mellitus Tipe-1 di Indonesia meningkat tujuh kali lipat, dari 3,88 per 100 juta orang pada tahun 2000 menjadi 28,19 per 100 juta orang pada tahun 2010. Berdasarkan Riskeddas tahun 2018, prevalensi diabetes mellitus usia >15 tahun di Indonesia telah mengalami peningkatan, dari yang pada tahun 2013 terjadi 1,5% naik menjadi 2%.^{1,4} Diabetes mellitus tipe-1 merupakan salah satu penyakit kronik yang sampai saat ini belum dapat disembuhkan, tetapi upaya kontrol metabolik dengan baik dan optimal dapat mempertahankan perkembangan dan pertumbuhan normal serta mencegah komplikasi. Beberapa komponen penting yang harus terintegrasi untuk kontrol metabolik dengan baik adalah pemberian insulin berkesinambungan, pengaturan diet, olahraga, edukasi, serta pemantauan kesehatan.^{1,2}

Banyak faktor yang berkontribusi dalam patogenesis DM tipe-1, di antaranya faktor genetik, epigenetik, lingkungan, dan imunologis. Namun, peran spesifik masing-masing faktor terhadap patogenesis DM tipe-1 masih belum diketahui secara jelas.^{2,5,19} Risiko untuk mengalami DM tipe-1 berhubungan dengan kerusakan gen, saat ini diketahui lebih dari 40 lokus gen yang berhubungan dengan kejadian DM tipe-1. Riwayat keluarga jarang dijumpai, hanya

10%-15% pasien memiliki keluarga derajat pertama dan kedua dengan DM tipe-1.⁵ Faktor lingkungan yang berhubungan dengan DM tipe-1, antara lain, infeksi virus dan diet. Sindrom rubella kongenital dan infeksi human enterovirus diketahui dapat mencetuskan DM tipe-1.

Penyebab utama terjadinya diabetes mellitus pada anak di Indonesia adalah kurangnya kesadaran masyarakat dan kurangnya fasilitas medis, yang mengakibatkan tingginya kasus yang tidak terdiagnosis dan manajemen yang tidak memadai.⁶ Beberapa komponen penting yang harus terintegrasi untuk kontrol metabolik dengan baik adalah pemberian insulin berkesinambungan, pengaturan diet, olahraga, edukasi, serta pemantauan kesehatan.⁵ Oleh karena itu melalui *literature review* ini akan membahas bagaimana luaran jangka panjang pada penderita diabetes mellitus tipe 1.

Metodologi

Berdasarkan pencarian, pada *PubMed* didapatkan 10 literatur, *google scholar* sebanyak 35, dan *Proquest* 31 dengan kata kunci “(“*Diabetes Mellitus Type 1*”, “*Long Term Outcome DM Type 1*”, “*Long Term Management DM Type 1*”).”, “*neuropathy*”, “*retinopathy*” and “*nephropathy*”. Pada penyaringan pertama dengan kata kunci “*Diabetes Mellitus Type 1*” ditemukan jumlah jurnal pada *google scholar* sebanyak 220, pada *PubMed* sebanyak 218, dan *Proquest* 348 sehingga total keseluruhan jurnal adalah 786. Kemudian literatur yang telah didapatkan, dipersempit dan hanya menggunakan artikel penelitian dengan rentan waktu 2011 sampai 2021, *full text*, memiliki metode penelitian yang baik berupa populasi yang digunakan, desain penelitian, sampling, kriteria inklusi dan eksklusi serta kesesuaiannya metode penelitian terhadap hasil penelitian yang ditampilkan. Selain itu, teknik sampling yang mana subjek penelitiannya terpenuhi dan memperoleh pengolahan data yang benar dan jurnal ditampilkan secara keseluruhan baik dari abstrak, pendahuluan/tinjauan pustaka, hasil penelitian, diskusi hingga kesimpulan dan saran. Akhirnya jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada metode penelitian yang telah dimuat sebanyak 7 buah jurnal. Adapun rincian jurnal tersebut dapat dilihat pada Tabel 1

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil Pencarian Artikel Penelitian

No.	Penulis	Subjek	Metode	Hasil
1	Harvey & Allagoa. ⁷	263 dari 290 responden yang memenuhi syarat, usia 0-4 tahun sebanyak 29 responden, usia 5-9 tahun 63 orang, usia 10-14 sebanyak 106 orang, usia 21-25 sebanyak 65.	RCT (<i>randomized, double-blinded</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Komplikasi DM Tipe 1 memiliki hasil ginjal yang jauh lebih buruk dibandingkan pasien dewasa. 2. Onset jangka Panjang pada sebelum usia 5 tahun, pada usia 5-9 tahun dan 10-14 tahun lebih kecil dibandingkan dengan perbedaan antara anak-anak dan dewasa seperti kejadian neuropati dan nefropati. 3. Oleh karena itu peristiwa pada masa remaja memiliki onset jangka Panjang seperti komplikasi pada mikrovaskular 4. ($p <= 0,008; 0,003; 0,005; 0,02$)
2	Jonshon <i>et al.</i> ⁸	345 responden yang menggunakan <i>insulin pump therapy</i>	RCT (<i>prospective, randomized, controlled trial</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapi <i>pump</i> insulin mengurangi hipoglikemia berat dari 14,7 menjadi 7,2 perseratus pasien dalam setahun ($P < 0,001$). Sebaliknya hipoglikemia berat meningkat pada kelompok non terapi <i>pump</i> insulin dari 6,8 menjadi 10,2 perseratus pasien dalam setahun. 2. Kejadian ketoasidosis diabetes pada kelompok terapi insulin <i>pump</i> lebih rendah dibandingkan non insulin <i>pump</i> yakni 2,3 vs 4,7 per seratus pasien dalam setahun ($p = 0,003$).
3	Scott <i>et al.</i> ⁹	251 responden dengan rentan usia <10 tahun sebanyak 29 responden, 10-14 tahun sebanyak 61 pasien, 15-19 tahun sebanyak 67 pasien dan 20-25 tahun sebanyak 64 pasien.	RCT (<i>prospective, randomized, controlled trial</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rata-rata HbA1C pada responden 9,2% (8,8-9,8). 2. Prevalensi komplikasi jangka panjang berupa retinopati sebanyak 13% dan nefropati sebanyak 19%. 3. 11 responden mengkonsumsi ACE Inhibitor dan 1 responden dengan gagal ginjal dengan <i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> (CAPD) 4. 40% pasien dengan usia >10 tahun memiliki kadar LDL > 2.6 mmol/L, 5. Pasien Dengan Diabetes melitus tipe satu sebanyak 28% mengalami obesitas
4	Hinawan <i>et al.</i> ¹⁰	39 responden, 21 perempuan dan 18 laki-laki. Dengan usia <5 tahun sebanyak 23, 5-10 tahun sebanyak 11 dan > 10 tahun sebanyak 5 responden.	RCT (<i>prospective, randomized, controlled trial</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Komplikasi yang ditemukan adalah ketoasidosis diabetik selama sakit pada 30 responden (76,9 %) dan pada 12 minggu terakhir pada 3 responden (7,9%), mikroalbuminuria pada 3 responden (7,9%), sedangkan retinopati tidak ditemukan. 2. 39 responden yang diteliti antara umur 5-31 tahun, rerata diagnosis diabetes ditegakkan pada umur (9,8±4,1) tahun, HbA1c (10,1±2,3) % dan menderita diabetes selama (5,6±5,8) tahun, dengan dosis insulin yang dipakai (0,9±0,2) IU/kg/hari.
5	Peihei <i>et al.</i> ¹¹	629 responden yang berada pada kisaran usia 11-17 tahun.	RCT (<i>randomized, double-blind, controlled Trial</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporsi masalah kesehatan mental pada responden dengan menggunakan kuesioner SDQ diperoleh 4,4% pada kelompok penelitian dan 2,9 pada kelompok pembanding. 2. Responden dengan diabetes tipe 1 mengukur terhadap kualitas hidup menggunakan KINDL-R (perbedaan rata-rata yang telah disesuaikan $b = 216.74$, $p = 0.001$) dan kelarga ($b = 211.09$, $p = 0.017$), dan total skor pada

No.	Penulis	Subjek	Metode	Hasil
6	Rahmawati et al.12	24 responden, 16 perempuan dan 8 laki-laki dengan karakteristik usia 4-7 tahun sebanyak 5 orang, 8-13 tahun 12 orang dan 14-18 tahun 7 orang	Analitik <i>Cross Sectional</i>	<p>kuesioner KINDL-R (b = 28.09, p, 0.001).</p> <ol style="list-style-type: none"> Oleh karena itu kesehatan mental pada responden dengan diabetes tipe 1 lebih buruk dibandingkan dengan teman sabaya yang tidak menderita diabetes tipe 1 sementara untuk kualitas hidup tidak terlalu berbeda secara signifikan terhadap kelompok pembanding. Kemungkinan gangguan psikososial 45,8% dengan jenis gangguan terbanyak internalisasi (33,3%). Alat skrining KMME menjangkir kemungkinan gangguan mental emosional 41,7%. Responden yang menderita penyakit antara 1-5 tahun, ditemukan 7 orang yang mengalami gangguan perilaku mental emosional akan tetapi tidak didapatkan hubungan statistik secara bermakna, dan tidak satupun yang mengalami gangguan perilaku pada kelompok < 1 tahun. Responden dengan sakit lebih dari 5 tahun cenderung memiliki risiko yang lebih besar (rasio odd 2,5) mengalami gangguan mental emosional dibandingkan anak dengan lama sakit kurang dari 5 tahun. Responden dengan komplikasi pada DM tipe-1, cenderung memiliki risiko lebih besar (rasio odd 3,6) mengalami gangguan mental emosional dibandingkan dengan penderita DM tipe-1 tanpa komplikasi.
7	Broei et al.3	Responden terdiri dari 180 dengan diagnosis diabetes melitus tipe 1 dan telah memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi.	RCT (<i>prospective, experimental study follows the double-blinded, randomized controlled trial</i>)	<ol style="list-style-type: none"> Hasil Rata-rata usia awal dan durasi diabetes masing-masing adalah 21,0 dan 13,4 tahun, dan pasien 50,0% adalah laki-laki. Selama 16 tahun <i>follow up</i> diperoleh komplikasi jangka panjang berupa insiden neuropati, nefropati, dan retinopati proliferatif masing-masing 10,8%; 8,0% dan 27,9%.

Luaran Jangka Panjang Diabetes Melitus Tipe 1

Adapun tahap rentang waktu gejala nefropati diabetik dibagi menjadi beberapa tahap, yang paling sederhana adalah 3 tahap, yaitu mikroalbuminuria (berlangsung 5-15 th), makroalbuminuria (5-10 th), dan gagal ginjal terminal (3-6 th).¹³ Mogensen membagi ND menjadi 5 tahap dengan menambahkan 2 tahap sebelum mikroalbuminuria pada DM tipe 1. Tahap pertama adalah pembesaran ginjal akibat hiperfiltrasi dan tahap kedua adalah silent stage dimana ekskresi albumin normal tetapi struktur glomerulus berubah. Kurang lebih sepertiga pasien diabetes mellitus tipe 1 dan seperenam pasien diabetes mellitus tipe 2 akan mengalami komplikasi nefropati diabetik. Sekali nefropati diabetik muncul, interval antara onset hingga terjadi kerusakan ginjal terminal bervariasi antara empat sampai sepuluh tahun, dan hal ini berlaku untuk diabetes mellitus tipe 1 maupun tipe 2.

Mikroalbuminuria biasanya belum muncul pada pasien DM tipe 1 yang perjalanan penyakitnya kurang dari 5 tahun. Mikroalbuminuria baru muncul pada DM tipe 1 yang sudah terjadi selama 10-15 tahun.¹⁴ Kejadian retinopati dalam 5 tahun sejak diagnosis diabetes tipe 1 sangat jarang, namun retinopati pada diabetes tipe 2 sangat bervariasi. Pengendalian gula darah dan pemeriksaan mata berkala sesuai derajat retinopati diabetes dapat mencegah kebutaan. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS) menyimpulkan bahwa terapi vitrektomi dini pada kasus RD proliferasif pasien DM tipe 1 dapat mempertahankan tajam penglihatan pasien. Dua tahun setelah operasi, 36% pasien vitrektomi dini dan 12% pasien vitrektomi terlambat memiliki tajam penglihatan 20/40 atau lebih baik. Selain itu beberapa penelitian mengatakan terjadinya retinopati pada orang muda dengan diabetes tipe 1 paling sedikit membutuhkan waktu 3-5 tahun setelah awitan penyakit ini. Hasil yang serupa ditunjukkan pada diabetes tipe 2, tetapi pada pasien yang sudah memiliki onset yang lama penyakit semakin sulit untuk ditentukan.^{15,16} Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pehe *et al.*, onset jangka panjang pada penderita diabetes melitus tipe 1 dikaitkan dengan tingkat albuminuria dan retinopati yang lebih tinggi pada awal. Selain itu dengan rentan yang cukup lama yakni selama 16 tahun diperoleh komplikasi jangka panjang berupa insiden neuropati, nefropati, dan retinopati proliferasif masing-masing 10,8%, 8,0% dan 27,9%.¹⁷

Pengaruh Diabetes Melitus Tipe 1 Terhadap Gangguan Perilaku dan Emosional

Selain kondisi penderita dan komplikasi yang berlangsung cukup lama dapat mempengaruhi emosi dan perilaku anak dan remaja. Penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati *dkk.*, melaporkan kejadian gangguan perilaku pada anak dengan penyakit kronis meningkat 2-2,4 kali dibandingkan anak yang tidak menderita penyakit kronis. Selain penyakit dan komplikasi yang menyertainya, gangguan perilaku yang terjadi pada anak juga dipengaruhi oleh faktor keluarga termasuk tingkat pendidikan, sosio-ekonomi dan pola hidup keluarga.¹²

Pengetahuan terhadap komplikasi yang mungkin akan terjadi membuat pasien merasa cemas. Komplikasi yang terjadi juga membuat pasien depresi karena reaksi psikologis terhadap komplikasi kronis akan membatasi gaya hidup dan aktivitas sehari-hari anak dan remaja DM tipe-1. Keadaan hiperglikemia menyebabkan fungsi otak lebih lambat terutama pada fungsi verbal dan aritmatika. Suatu penelitian melaporkan bahwa IQ anak DM tipe-1 lebih rendah 10 poin dibandingkan anak sehat, sehingga menyebabkan anak menjadi kurang percaya diri di sekolah. Jumlah absensi sekolah yang berlebih karena diperlukan pengobatan rawat inap, menyebabkan anak tertinggal pelajaran.¹² Gangguan perilaku pada pasien DM tipe-1 dijumpai 45,8% gangguan psikososial, terbanyak adalah gangguan internalisasi dan gangguan mental emosional 41,7%. Tidak terdapat hubungan antara umur, komplikasi penyakit dengan gangguan mental emosional pasien DM tipe-1. Skrining gangguan perilaku pasien penyakit DM tipe-1 perlu dilakukan secara rutin di pusat pelayanan kesehatan sehingga dapat mendeteksi gangguan perilaku lebih dini.¹² Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan Broe *et al.*, melaporkan kesehatan mental pada responden dengan diabetes tipe 1 lebih buruk dibandingkan dengan teman sebaya yang tidak menderita diabetes tipe 1 sementara untuk kualitas hidup tidak terlalu berbeda secara signifikan terhadap kelompok pembanding.^{11,18-20}

Simpulan

Kesimpulannya adalah bahwa kejadian luaran jangka panjang penderita diabetes tipe 1 berupa insiden neuropati, nefropati, dan retinopati proliferasif. Risiko kejadian

perkembangan mikroalbuminuria pada anak-anak lebih besar dibandingkan pada dewasa dengan *odds ratio* 2,6 (95% *confidence interval* 1,4–4,9; $p = 0,003$), sehingga akhirnya pembentukan menjadi nefropati menjadi *odds ratio* 3,8 (95% *confidence interval* 1,5–9,4; $p = 0,005$) dan retinopati *odds ratio* 2,1 (95% *confidence interval* 1,1–3,8, $P = 0,02$). Dengan onset penyakit diabetes tipe yang cukup lama mengakibatkan gangguan psikososial, terbanyak adalah gangguan internalisasi dan gangguan mental emosional. Tidak ada perbedaan signifikan terhadap gangguan kualitas hidup dan mengetahui metode pemberian maupun jenis insulin, yang mempunyai tujuan memperbaiki kontrol metabolik, menurunkan risiko komplikasi vaskular tanpa mengorbankan kualitas hidup sehari-hari. Misalnya pemberian insulin dengan *insulin pump* terapi lebih efektif dibandingkan dengan MDI dan Meningkatkan pengetahuan mengenai DM tipe 1 baik penyebab, perjalanan penyakit, kapan harus melakukan skrining untuk mencegah komplikasi yang membahayakan kehidupan.

Daftar Pustaka

- Pulungan AB, Annisa D, Imada S. Diabetes melitus tipe-1 pada anak: Situasi di Indonesia dan tata laksana. *Sari Pediatr.* 2019;20(6):392–400.
- Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: Type 1 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl. 1):S234–46.
- Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, *et al.* Retinal vascular fractals predict long-term microvascular complications in type 1 diabetes mellitus: the Danish Cohort of Pediatric Diabetes 1987 (DCPD1987). *Diabetologia.* 2014;57(10):2215–21.
- Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, *et al.* Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–11.
- Mayer-Davis E, Kahkoska A, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong C, *et al.* ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;27(27):7–19.
- Indonesia Ikatan Dokter Anak. Konsensus nasional pengelolaan diabetes mellitus tipe I. Jakarta: UKK Endokrinologi Anak dan Remaja Ikatan Dokter Anak Indonesia World Diabetes Foundation; 2015
- Harvey J, Allagoa B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(1):26–31.
- Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia.* 2013;56(11):2392–400.
- Scott A, Whitcombe S, Bouchier D, Dunn P. Diabetes in children and young adults in Waikato Province, New Zealand: outcomes of care. *New Zeal Med J.* 2004;117(1207).
- Himawan IW, Pulungan AB, Tridjaja B, Batubara JRL. Komplikasi jangka pendek dan jangka panjang diabetes mellitus tipe 1 (short- and long-term complications of type 1 diabetes mellitus). *Sari Pediatr.* 2016;10(6):367.
- Stahl-Pehe A, Lange K, Bächle C, Castillo K, Holl RW, Rosenbauer J. Mental health problems among adolescents with early-onset and long-duration type 1 diabetes and their association with quality of life: A population-based survey. *PLoS One.* 2014;9(3).
- Rahmawati L, Soedjatmiko S, Gunardi H, Sekartini R, Batubara JR, Pulungan AB. Gangguan perilaku pasien diabetes melitus tipe-1 di Poliklinik Endokrinologi Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Sari Pediatr.* 2016;9(4):264.
- Garg S, Chase H, Icaza G, Rothman R, Osberg I, Carmain J. 24-hour ambulatory blood pressure and renal disease in young subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 1997;11(5):263–267.
- Dannis L, Dan L, Eugene B, Stephen L, Jameson J, Harrison. Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2005.
- Basic and Clinical Science Course. Retinal and vitreous, section 12. *Am Ophthalmol.* 1997;71–86.
- Vaughan D, Asbury T, Eva P. Oftalmologi umum. 4th ed. Jakarta: Widya Medica; 2000. 211–214 p.
- Taylor R, Williams S, Farmer V, Taylor B. Changes in physical activity over time in

- young children: a longitudinal study using accelerometers. *PLoS One*. 2013;8(11).
18. Yardley J, Mollard R, Macintosh A, Macmillan F, Wicklow B, Berard L. High-intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37(6):427–32.
 19. Aji C H. Gambaran klinis dan laboratoris diabetes melitus tipe-1 pada anak. *J Kedokt Brawijaya*. 2011;26(4):195–8.
 20. Ritz E, Keller C, Kristian H, Bergis. Nephropathy of type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transpl*. 2000;11(9):38–44.