

Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.

by Abraham Simatupang

Submission date: 04-Jun-2020 12:58AM (UTC+0700)

Submission ID: 1337201708

File name: Monograf_DMT2-Abraham_Simatupang_compressed.pdf (1.61M)

Word count: 11341

Character count: 69658

MONOGRAFI

Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.

Dr. med., dr. Abraham Simatupang, M.Kes

Editor: dr. Kurniyanto, Sp. PD



**Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia**

Monografi.

Farmakologi klinik obat-obat

1 Diabetes Mellitus Tipe 2.

Dr. med., dr. Abraham Simatupang, M.Kes

Editor: dr. Kurniyanto, Sp. PD

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
2019**

Buku:

Monografi. Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.

Penulis :

Dr. med. Abraham Simatupang, dr., M.Kes

Editor: dr. Kurniyanto, Sp. PD

66

Penerbit: FK UKI

Jl. Mayjen Sutoyo No. 2

Cawang Jakarta 13630

Telp. (021) 2936 2032 / 33

Fax. (021) 2936 2038

Email: fk@uki.ac.id

ISBN No. 978-602-1651-91-9

44

Hak cipta di lindungi undang-undang. Buku ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak ulang, difoto kopi, atau cara lainnya tanpa ijin dari Penerbit

DAFTAR ISI

Kata Pengantar

Dr. med., dr. Abraham Simatupang, dr., M.Kes v

Kata Sambutan Ketua Perdafki

dr. Instiaty, Sp.FK, Ph.D. vi

Kata Sambutan Ketua IKAIFI

dr. Truly Sitorus, MSi., SpFK..... vii

Kata Sambutan Dekan FK UKI

Dr., dr. Robert Hotman Sirait, Sp.An. viii

Bab 1

Pendahuluan 1

b 2

Diabetes Mellitus Tipe 1 – Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)..... 3

Bab 3

Incretin dan Diabetes 9

b 4

Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2..... 13

Bab 5

Farmakoterapi DM Tipe 2..... 15

Bab 6

Prinsip-prinsip Tatalaksana DMT2..... 29

Bab 7

Bukti-bukti Terapi Jangka Panjang DMT2..... 33

Bab 8

Kepatuhan Obat (adherence)..... 35

Bab 9

Pengobatan Tradisional DMT2..... 37

Bab 10

Penutup..... 39

Daftar Pustaka 40

Index..... 44

Biodata Penulis 45

Kata Pengantar

86

Diabetes Mellitus merupakan penyakit kronis yang kompleks ditandai kadar glukosa darah yang tinggi dan disebabkan karena defisiensi sekresi insulin atau aktivitasnya atau kedua-duanya. Keadaan hiperglikemia yang kronis akan membawa pasien ke komplikasi makro dan mikrovaskular. Bila ini terjadi maka akan terjadi peningkatan risiko penyakit-kardiovaskular, serta penyakit lainnya. Diabetes mellitus yang muncul di usia muda yang ditandai dengan kerusakan sel beta pankreas disebut Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) atau Diabetes Mellitus tipe 1, sedangkan diabetes mellitus yang muncul di usia dewasa yang terjadi karena insensitivitas insulin disebut Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) atau Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2). Pendekatan terhadap DMT selalu diawali dengan pengobatan non-farmakoterapi antara lain pengaturan diet, pengelolaan berat badan bila pasien memiliki berat badan berlebih atau sampai obesitas, sedangkan pengobatan dengan obat saat ini di berbagai negara dianjurkan untuk memulainya dengan metformin. Bila tidak berhasil maka diberikan obat-obat tambahan kedua bahkan ketiga.

Monografi ini ditulis dengan tujuan sebagai salah satu bacaan atau pegangan bagi para mahasiswa, dokter yang menggeluti dan menangani diabetes mellitus, khususnya DMT2. Meskipun sudah banyak diungkapkan patofisiologi DM serta perbedaan perjalanan penyakit antara DMT1 dan DMT2, namun masih banyak lagi yang belum diketahui. Kita ketahui saat ini peran genetik sangat besar dalam patofisiologi DMT1 sedangkan pada DMT2 selain genetik, hal lain adalah lingkungan termasuk gaya hidup (life style) seseorang.

Dalam Bab 1 dijelaskan epidemiologi DM yang terus meningkat dan telah menjadi “bom waktu” tidak hanya penyakit itu sendiri namun dengan segenap komplikasinya. Di Bab 2 menjelaskan tentang patofisiologi DMT1 yang bersifat genetik. Bab 3 menjelaskan tentang salah satu teori yang berkembang yaitu incretin kaitannya dengan DM, sedangkan Bab 4 menjelaskan secara lebih mendalam patofisiologi DMT2.

Pendekatan farmakoterapi adalah pendekatan yang berusaha mengembalikan keadaan patologis ke fisiologis dengan dasar patofisiologi penyakitnya, karena itu semakin terungkapnya patofisiologi penyakit ini, maka semakin terbuka peluang untuk membuat obat-obat baru. Dalam dua dekade terakhir ini, bermunculan obat-obat baru untuk DM, antara lain golongan penghambat Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) seperti sitagliptin, saxagliptin, golongan GLP-1 agonis seperti exenatide, liraglutide, golongan penghambat Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) seperti empagliflozin, dapagliflozin. Sedangkan teknologi sediaan insulin pun berkembang, seperti preparat insulin glargine (human analog) U300 dan degludec, dengan tujuan menghilangkan terutama efek samping akibat insulin yaitu hipoglikemia, serta menjamin variabilitas kadar insulin yang kecil. Hal ini dijelaskan di Bab 5, dan Bab 6.

Sedangkan Bab 7 dan Bab 8 dituliskan pengalaman pengobatan DM jangka panjang dengan jumlah kohort yang besar banyak diteliti melalui studi-studi metaanalisis, serta pentingnya kepatuhan minum obat (adherence) untuk menunjang keberhasilan terapi.

Bab 9 berisi peran obat-obat tradisional untuk pengobatan DM yang masih banyak dipraktekkan di masyarakat umum. Data empiris pengobatan tradisional akhir-akhir ini diperkuat dengan penelitian uji klinik yang memenuhi standard emas (gold standard).

94

Akhir kata penulis mengucapkan tiada-gading yang tak retak serta mengakui bahwa ilmu kedokteran berkembang sangat cepat, karena itu, bisa saja selama penulisan monografi ini, sudah ada lagi beberapa temuan atau pendapat terkait pengobatan DM.

³⁴

Penulis juga tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada Sejawat dr. Kurniyanto, SpPD sebagai editor yang tidak saja memperhatikan “typo” tapi memberikan masukan berharga kepada penulis untuk penyempurnaan naskah monografi.

Terakhir tentu tidak lupa untuk segala dukungan doa dari ibu saya Saur T Sianjuntak, istri, Dr.rer.pol. Ied Veda Sitepu, SS, MA dan ketiga putri saya, Rebecca, Vanessa dan Isabelle

Jakarta, November 2019.

Dr. med., Abraham Simatupang, dr., M.Kes

Kata Sambutan Ketua Perdafki

107

Assalamu alaikum Warramatullahi Wabarakatuh
Salam sejahtera untuk kita semua

Dengan bergembira dan semangat kembali saya sebagai Ketua Umum Perdafki memberikan sambutan atas tulisan sejawat Dr.med., dr. Abraham Simatupang, MKes. yang berjudul Monografi. Profil Farmakologi Klinik Obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.

Monografi ini ditulis, menurut saya, sebagai materi pengaya baik bagi para mahasiswa, dokter umum, maupun dokter yang bergerak di bidang diabetes mellitus, khususnya DMT2. Seperti kita ketahui bersama angka prevalensi DMT2 terus meningkat di dunia, termasuk di Indonesia. Kita akan mengalami “ledakan” tidak hanya DMT2 namun juga komplikasi-komplikasi yang mengikutinya, apalagi bila tindakan pencegahan, kuratif dan rehabilitatif tidak dilakukan secara optimal. Penulis menampilkan tidak hanya profil obat-obat DMT2 yang selama ini telah banyak dikenal seperti golongan sulfonil urea, biguanid dan akarbose, tetapi obat-obat yang lebih baru seperti SLGT-2 agonis, DPP-4 inhibitor, yang seiring waktu dan pengalaman penggunaan diharapkan akan semakin jelas kedudukannya dalam tatalaksana farmakoterapi DMT2.

Atas nama pribadi dan Perdafki saya mengucapkan selamat kepada sejawat Abraham Simatupang atas penerbitan monografi ini. Kami berharap agar Sejawat sehat selalu dan tetap berkarya di bidang yang digeluti selama ini.

Jakarta, November 2019

dr. Instiaty, Sp.FK, Ph.D.

Kata Sambutan Ketua IKAFI

Salam sejahtera untuk kita semua

Pertama-tama, proficiat untuk Sejawat Dr.med., dr. Abraham Simatupang, MKes. yang kembali menghasilkan suatu karya ilmiah berupa monografi terkait obat-obat Diabetes Mellitus, terutama untuk Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2). Monografi ini memberikan gambaran profil obat-obat DMT2 yang cukup komprehensif terutama dari golongan yang terbaru, dengan banyak mengulas tidak hanya dari sisi farmakologi namun penggunaan klinis yang disertai data uji klinik dan metaanalisis yang terbaru.

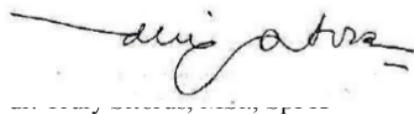
59

Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan penyakit metabolismik kronis yang membutuhkan perawatan jangka panjang, berarti dibutuhkan pemahaman yang lengkap dari sisi pasien maupun dokter yang menanganinya, karena itu monografi ini menjadi penting terutama untuk para dokter, sebab monografi ini menggambarkan profil obat-obat DMT2 yang terbaru. Pengembangan obat, khususnya obat-obat diabetes mellitus tipe 2 sempat mengalami stagnan, karena dunia kedokteran dan kesehatan hanya mengenal beberapa yang bisa disebut "kuno" seperti golongan sulfonil urea dengan efek samping yang paling terkenal yaitu hipoglikemia, golongan biguanid yang saat ini diberbagai guideline ditetapkan sebagai lini pertama farmakoterapi DMT2. Namun di dekade terakhir ini terjadi temuan-temuan obat baru seperti SGLT2 antagonis yaitu antara lain dapagliflozin, dan DPP-4 inhibitor seperti sitagliptin yang memberikan harapan baru untuk penanganan DMT2 yang lebih komprehensif.

Penulis mengetahui betul sempitnya waktu para dokter karena berbagai kesibukannya mengurus pasien dan berbagai hal, karena itu monografi ini ditulis secara ringkas namun padat berisi.

Sekali lagi, saya ucapkan selamat kepada Dr.med., dr. Abraham Simatupang, MKes untuk penerbitan monografi ini dan semoga masih terbit buku-buku lain yang menambah khasanah tentang farmakologi dan farmakologi klinis.

Bandung, 30 November 2019



Kata Sambutan Dekan FK UKI

Salam sejahtera untuk kita semua

Dr.med., dr. Abraham ¹⁰⁶ Simatupang, MKes. merupakan salah satu staf pengajar senior yang produktif. Beliau selain mengajar, meneliti dan melakukan pengabdian kepada masyarakat, tidak lupa untuk menulis buku, dan saat ini kembali menulis monografi terkait obat-obat diabetes mellitus.

Sebagai rekan Sejawat dan pimpinan FK UKI, saya mengucapkan selamat atas terbitnya monografi ini yang diharapkan berguna bagi para pembaca yang menggeluti diabetes mellitus. Monografi ini berisi tentang obat-obat diabetes mellitus, terutama DMT2 yang memang cenderung terus meningkat tidak hanya di negara-negara maju, tapi juga di Indonesia. Hal ini terlihat di berbagai riset kesehatan dasar yang menunjukkan penyakit-penyakit tidak menular atau metabolik semakin meningkat. Meskipun selalu dikatakan dan dianjurkan diberbagai guideline bahwa pendekatan awal dalam penanganan penyakit-penyakit metabolik adalah perubahan gaya hidup (lifestyle) pada dirinya seringkali harus dilanjutkan dengan farmakoterapi. Kita tahu, pengembangan obat tidak mudah dan membutuhkan waktu serta dana yang tidak sedikit, karena itu informasi tentang perkembangan obat selalu perlu disampaikan kepada para dokter yang menggunakannya. Monografi ini diharapkan dapat memenuhi kebutuhan tersebut

Sekali lagi saya ucapan selamat kepada Sejawat Dr. Abraham Simatupang.

Jakarta, November 2019

Dr., dr. Robert Hotman Sirait, Sp.An

BAB 1

PENDAHULUAN

¹⁶ Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1) dan Tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyakit metabolismik selain hipertensi, hipercolesterol. ² Prevalensi diabetes di dunia pada orang dewasa (²⁵ usia 20-79 tahun) akan menjadi ²⁸⁵ 6,4%, mempengaruhi ²⁸⁵ 285 juta orang dewasa, pada 2010, ¹⁰⁵ dan akan meningkat menjadi ⁴³⁹ 7,7%, dan ⁴³⁹ 439 juta orang dewasa pada ²⁰³⁰. Antara 2010 dan 2030, akan ada ¹⁰⁵ 69% peningkatan jumlah orang dewasa dengan diabetes ¹⁰⁵ di negara-negara berkembang dan ¹⁰⁵ 20% peningkatan di negara-negara maju.⁽¹⁾ Prevalensi kasus diabetes di Inggris tahun 2000 sampai 2013 menjadi meningkat dua kali, sedangkan insidens meningkat dari ⁴⁹ 3.69 per 1000 person-years at risk (PYAR) – (95% CI 3.58 to 3.81) di tahun ¹⁰⁴ 2000 menjadi ¹⁰⁴ 3.99 per 1000 person-years at risk (PYAR) – (95% CI 3.90-4.08) di tahun 2013.⁽²⁾ Di Amerika Serikat, menurut penelitian Menke et al ⁽³⁾, prevalensi dan tren diabetes antara tahun 1988-2012 juga meningkat tajam. Pengukuran prevalensi diabetes dan pre-diabetes yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan HbA1c $\geq 6,5\%$ atau ⁶⁴ kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL atau kadar glukosa plasma 2 jam post-prandial sebesar ≥ 200 mg/dL. Prevalensi terstandarisasi usia total diabetes (menggunakan hemoglobin A1c atau definisi kadar glukosa plasma puasa) meningkat dari ³³ 9,8% (95% CI, 8,9% -10,6%) pada 1988-1994 menjadi ³³ 10,8% (95% CI, 9,5% -12,0%) pada tahun 2001-2002 menjadi ³³ 12,4% (95% CI, 10,8% -14,2%) pada tahun 2011-2012 ($P <0,001$ untuk tren) dan meningkat secara signifikan pada setiap kelompok umur, pada kedua jenis kelamin, di setiap kelompok ras/etnis, di semua tingkat pendidikan, dan di semua rasio tertil pendapatan populasi tergolong miskin. Sedangkan di Indonesia, diperkirakan di tahun 2030 akan ada 12 juta pasien DMT2. ^(4,5) Prediksi ini tentu “menyeramkan” mengingat upaya dan biaya pencegahan, kuratif dan rehabilitatif yang harus disediakan oleh setiap negara. Meskipun upaya yang diutamakan

terlebih dahulu adalah perubahan gaya hidup, namun angka statistik di atas menunjukkan bahwa upaya ini belum menunjukkan hasil yang optimal. Pada akhirnya upaya penanganan DMT2 lebih ke arah kuratif dan rehabilitatif. Dari segi kuratif, meskipun masih banyak menggunakan obat-obat yang sudah cukup lama, namun seiring dengan perkembangan biomedik dalam hal mengungkap patofisiologi penyakit, maka terbuka pula peluang-peluang baru dalam upaya kuratif. Saat ini pilihan farmakoterapi DMT2 telah banyak tersedia, selain golongan klasik seperti sulfonil urea seperti gliburid, gliklasid, glimepirid, glibenklamid dan golongan biguanid seperti metformin.

BAB 2

TIPE-TIPE DIABETES MELLITUS

² Diabetes Melitus tipe I (Insulin Dependent Diabetes Mellitus/IDDM) terjadi karena destruksi sel beta pankreas sehingga terjadi defisiensi insulin yang berat. Tipe ini dibagi lagi menjadi tipe 1a (*immune-mediated*) dan tipe 1b (idiopatik). Kebanyakan pasien DMT1 memiliki satu atau lebih antibodi terhadap ⁷ *glutamic acid decarboxylase 65* (GAD 65), insulin autoantibody, tirosin fosfatase IA2 (ICA 512) dan zinc transporter 8 (ZnT8) pada saat diagnosis ditegakkan.

Tabel 1. Sel islet pankreas dan produk sekretorinya⁽⁶⁾

Tipe sel	Perkiraan persentase massa islet	Produk sekret
Alpha (A)	20	Glukagon, proglukagon
Beta (B)	75	Insulin, C-peptida, proinsulin, amilin
Delta (D)	3-5	Somatostatin
Epsilon	< 1	Ghrelin

Pasien DM Tipe 1 memerlukan insulin yang diberikan secara injeksi sub kutan baik secara manual atau pompa insulin yang memberikan insulin secara terus-menerus. Gangguan pemberian insulin dapat menimbulkan diabetik-ketoasidosis karena pelepasan asam lemak yang berlebihan. Beberapa pasien DM Tipe I pada awalnya masih memberikan respons dengan hipoglikemik oral, kelompok ini termasuk *Latent Autoimmune Diabetes Adulthood* (LADA).

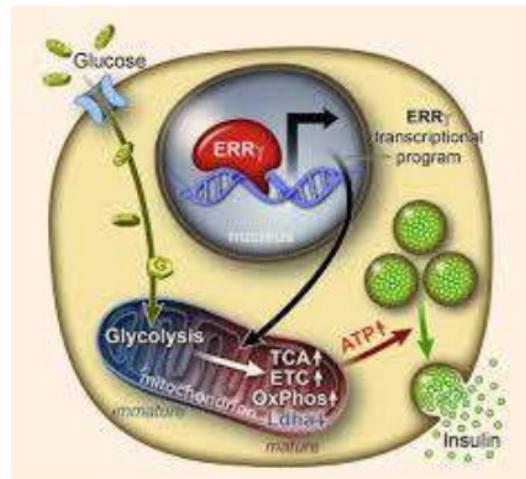
Diabetes mellitus dapat diklasifikasikan sebagai berikut:⁽⁷⁾ Namun menurut literatur terbaru LADA disebut pula DM 1,5; diabetes tipe I laten, atau IDDM progresivitas lambat (*slowly progressive IDDM*).⁽⁸⁾ Parameter klinis LADA dibandingkan DMT2 menurut studi retrospektif oleh Fourlanos *et al* adalah: 1. Mulai munculnya gejala di usia < 50 tahun, 2. Muncul gejala akut seperti poliuria, polidipsi dan turunnya berat badan, 3. BMI < 25 kg/m²,

4. Riwayat pribadi akan penyakit autoimun, 5. Riwayat keluarga akan penyakit autoimun.⁽⁹⁾

Pasien LADA pada awalnya masih responsif dengan hipoglikemik oral, namun cepat beralih ke insulin.

Tabel 2. Klasifikasi diabetes mellitus

- 63
- | | |
|---|--|
| 1. Diabetes mellitus tipe 1
(DMT1) | Karena destruksi autoimun sel β pankreas mengakibatkan defisiensi insulin secara absolut |
| 2. Diabetes mellitus tipe 2
(DMT2) | Karena berkurangnya sel β pankreas secara progresif yang dilatarbelakangi dengan resistensi insulin |
| 3. Diabetes gestasional
(diabetes mellitus pada kehamilan) | Diabetes yang muncul di trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak ada diabetes sebelum kehamilan |
| 4. Diabetes spesifik yang disebabkan di luar ketiga klasifikasi di atas | Jenis diabetes spesifik karena penyebab lain, misalnya, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes onset matang pada usia muda [Maturity-Onset of Diabetes of the Young/MODY]), penyakit pada pankreas eksokrin (seperti cystic fibrosis), dan obat- atau diabetes yang diinduksi bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) |
- 72



Gambar 1. Model sel beta terkait dengan penyimpanan dan pelepasan insulin(10)

Insulin

7
Insulin adalah peptida dengan 51 asam amino yang tersusun atas rantai α dan β yang dihubungkan dengan ikatan disulfida. Waktu paruh insulin 3-5 menit dan dimetabolisme secara ekstensif di hati (40-50%) tetapi juga di ginjal dan otot.^(6,11)

Bila ada peningkatan kadar glukosa darah pasca makan atau peningkatan kadar glukosamin, asam amino, asam lemak, badan-badan keton dan sulfonilurea, maka sel β pankreas akan mensekresi insulin.⁽¹¹⁾

Tabel 3. Efek endokrin Insulin⁽⁶⁾

Efek pada hepar	
Pembalikan efek katabolik defisiensi insulin	
	Menghambat glikogenolisis
	Menghambat konversi asam lemak dan asam amino menjadi asam keto
	Menghambat perubahan asam amino menjadi glukosa
Aksi anabolik	
	Promosi penyimpanan glukosa sebagai glikogen (menginduksi glukokinase dan glikogen sintase, menghambat fosforilase)
6	Meningkatkan sintesis trigliserida pembentukan VLDL
Efek pada otot	
Meningkatkan sintesis protein	
	Meningkatkan transport asam amino
	Meningkatkan sintesis protein ribosomal
Meningkatkan sintesis glikogen	
	Meningkatkan transport glukosa
	Menginduksi glikogen sintase dan menghambat fosforilase
Efek pada jaringan adiposa	
Meningkatkan penyimpanan trigliserida	
	Lipoprotein lipase terinduksi dan teraktivase oleh insulin untuk menghidrolisis trigliserida dari lipoprotein
	Transport glukosa ke dalam sel untuk penyediaan gliserol fosfat agar terjadi esterifikasi asam lemak yang disediakan oleh transport lipoprotein
	Lipase intrasel dihambat oleh insulin

Preparat insulin yang tersedia dibagi biasanya ke dalam lama kerja obat insulin seperti yang terdapat dalam Tabel 3

Tabel 4. Beberapa preparat insulin yang tersedia (di USA)⁽⁶⁾

Preparat	Sumber	Konsentrasi
Rapid acting insulins		
• Insulin lispro, Humalog (Lilly)	Human analog	U100
• Insulin aspart, Novolog (Novo Nordisk)	Human analog	U100
• Insulin glulisine, Apidra (Aventis)	Human analog	U100
Short acting insulins		
• Regular Novolin R (Novo Nordisk)	Human	U100
• Regular Humulin R (Lilly)	Human	U100, U500
Intermediate acting insulin		
• NPH Humulin N (Lilly)	Human	U100
• NPH Novolin N (Novo Nordisk)	Human	U100
Premixed insulins		
• Novolin 70 NPH/30 regular (Novo Nordisk)	Human	U100
• Humulin 70 NPH/30 regular (Lilly)	Human	U100
• 75/25 NPL, Lispro (Lilly)	Human analog	U100
• 70/30 NPA, Aspart (Novo Nordisk)	Human analog	U100
Long acting insulins		
• Insulin detemir, Levemir (Novo Nordisk)	Human analog	U100
• Insulin glargine, Lantus (Aventis/Hoechst Marion Roussel)	Human analog	U100
• Insulin glargine, (Sanofi-Aventis)	Human analog	U300(12,13)
• Insulin degludec (Novo-Nordisk)		

Insulin diberikan secara sub-kutan dengan tujuan meniru sekresi insulin secara fisiologis dan menggantikan keadaan basal (saat malam, puasa, dan diantara periode makan) juga bolus saat atau saat makan (prandial). Reproduksi secara akurat profil kadar euglisemik secara teknis sulit didapatkan sebab keterbatasan dalam pemberian secara subkutan. Saat ini kebanyakan preparat terbuat dari analog karena kerjanya lebih mudah diprediksi. Terapi

intensif (kontrol yang ketat) berusaha untuk menjaga agar kadar glukosa darah senormal mungkin, tanpa terjadi hipoglikemia. Regimen intensif terdiri dari injeksi multipel (*Multiple Daily Injections/MDI*) menggunakan analog *long-acting* insulin agar tercapai kadar basal atau *background* dan menggunakan analog rapid acting insulin untuk memenuhi kadar insulin saat makan. Cara pemberian insulin yang lebih akurat dengan memberikan analog insulin secara kontinyu secara subkutan dengan menggunakan alat infus. Pemberian secara konvensional yaitu dosis dipisah (*split-dose injections*) campuran insulin rapid atau short acting dan intermediate acting.

Komplikasi terapi insulin

Hipoglikemia sering terjadi pada pemberian insulin karena asupan karbohidrat yang tidak cukup, aktivitas fisik yang berlebihan dan dosis insulin yang terlalu tinggi. Efek yang dirasakan timbul sering pada saraf otonom yaitu simpatis dengan gejala takikardia, palpitas, berkeringat dan pada saraf parasimpatis dengan gejala nausea, rasa lapar dan bisa berlanjut ke kejang sampai koma.

Selain itu pada individu tertentu bisa muncul reaksi alergi terhadap insulin, resistensi insulin imun. Sedangkan pada daerah injeksi bisa timbul lipodistrofi apabila pasien menginjeksi insulin di tempat yang sama terus-menerus.

Penggunaan insulin pada DMT2^(14,15)

Di awal DMT2 terjadi resistensi insulin, hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Semakin lama akan terjadi kegagalan sel β , hiperglikemia dan hipoinsulinemia dengan penurunan fungsi sel β sebanyak 50%.

Terapi insulin dianggap sebagai terapi awal dalam manajemen DMT2 ketika penyakit didiagnosis pada pasien dengan fitur klinis katabolisme seperti penurunan berat badan, pada

pasien dengan glukosa puasa lebih dari 14 mmol/l, ketonuria atau ketoacidosis, HbA1c lebih dari 10%, glukosa acak lebih dari 16,7 mmol/l, wanita dengan DMT2 gestasional tidak dikontrol melalui diet saja, dan pada pasien yang, setelah diskusi tentang pilihan terapi, ingin memulai insulin sebagai terapi awal.

Insulin juga dipertimbangkan pada pasien dengan agen hipoglikemik oral maksimum dengan target glikemik individual tidak terpenuhi.

Peserta yang mencapai remisi bebas obat berkelanjutan selama 48 minggu setelah 4 minggu terapi insulin intensif memiliki fungsi sel β dasar yang lebih baik yang kemudian dipertahankan selama satu tahun sesudahnya, berbeda dengan penurunan yang terjadi pada non-pengirim.

- Meskipun terapi insulin intensif jangka pendek meningkatkan sensitivitas insulin dan glukagonemia, efek ini tidak berbeda antara individu yang mempertahankan remisi dan mereka yang tidak melewati tahun berikutnya.
- Efek metabolik meskipun, penentu utama dari kemungkinan mendorong remisi berkelanjutan dengan terapi insulin intensif jangka pendek adalah intervensi awal, terutama dalam 2 tahun pertama setelah diagnosis diabetes.

Preparat insulin mengalami perkembangan pesat dari segi profil farmakokinetik, terutama diharapkan bersifat *peak-less*, yang membawa dampak terhadap efikasinya.^(13,16) Saat ini tersedia insulin human analog (rDNA), tidak lagi berasal dari hewan, sehingga memiliki tingkat kemurnian dan kemiripan yang tinggi sehingga menurunkan insidens alergi.

BAB 3

INCRETIN DAN DIABETES

Sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa diatur melalui berbagai mekanisme hormonal dan juga neural. Hormon yang secara potensial disekresi saat terjadi absorpsi nutrien yang mengandung glukosa, disebut *gluco-incretin* atau hormon insulinotropik. Hormon-hormon ini berperan tinggi dalam mengatur kadar glukosa pasca prandial.

Dalam dekade terakhir banyak ditemukan hormon yang berasal dari gastro intestinal. Hormon-hormon ini menstimulasi pengeluaran insulin secara *in vivo* maupun *in vitro* antara lain secretin, kolesistokinin (CCK), *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide* (PACAP), *peptide HI* (PHI), *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Secretin terakhir tidak dimasukkan karena tidak terstimulasi dengan adanya glukosa. Selain itu terdapat pula gastrin yang meningkatkan pelepasan insulin yang terinduksi glukosa setelah makan makanan yang mengandung protein, namun setelah pemberian glukosa secara oral, gastrin tidak terlalu bermakna meningkatkan pelepasan insulin. Kolesistokinin meningkatkan pelepasan insulin secara kuat *in vivo* pada mencit maupun *in vitro* pankreas tikus yang diperfusi maupun islet terisolasi. Namun pada manusia CCK tampaknya tidak menunjukkan hormon incretin fisiologis. Karena itu saat ini terdapat konsensus bahwa GIP dan GLP-1 merupakan hormon yang menimbulkan efek spesifik incretin. Incretin merupakan hormon yang dikeluarkan oleh *enteroendocrine L cells* traktus gastro intestinalis, terutama dari ileum dan kolon, dan dalam jumlah sedikit dari sel alfa pankreas dan neuron dekat batang otak, *caudal brainstem* dan area postrema (AP) ketika ada nutrien, dengan efek meningkatkan pelepasan insulin yang diinduksi glukosa.^(17,18) Respons insulin lebih tinggi ketika glukosa berasal dari usus (oral) dibandingkan glukosa dari intravena. Dua hormon incretin yang penting adalah *glucose-*

dependent insulinotropic polypeptide (GIP) dan GLP-1. Pada pasien DMT2, efek incretin menurun, terutama akibat hilangnya sekresi insulin fase 2 yang diatur oleh GIP dan penurunan sekresi GLP-1. Selain memiliki efek insulinotropik, GLP-1 menghambat pelepasan glukagon, memperpanjang waktu pengosongan lambung dan memiliki efek penurunan berat badan. Jadi kedua hormon ini mengintegrasikan fungsi gastro intestinal dan sel beta pankreas. Total 50-70% pelepasan insulin karena glukosa oral terkait dengan incretin, sehingga incretin berperan penting dalam kontrol glukosa darah. Aksi insulinotropik GIP menurun atau hilang pada pasien DMT2. Dengan menargetkan sistem incretin ini, muncullah dua kelas obat yaitu GLP-1 reseptor agonis, contohnya exenatide dan liraglutide, dan inhibitor DPP-4, contohnya sitagliptin, saxagliptin.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Kedua peptida ini dimetabolisme oleh enzim Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4). Enzim ini juga meregulasi PACAP dan *gastrin releasing peptide* (GRP).

Tabel 5. Karakteristik aksis enteroinsular pasien dengan diabetes dan individu yang berisiko tinggi⁽²⁰⁾

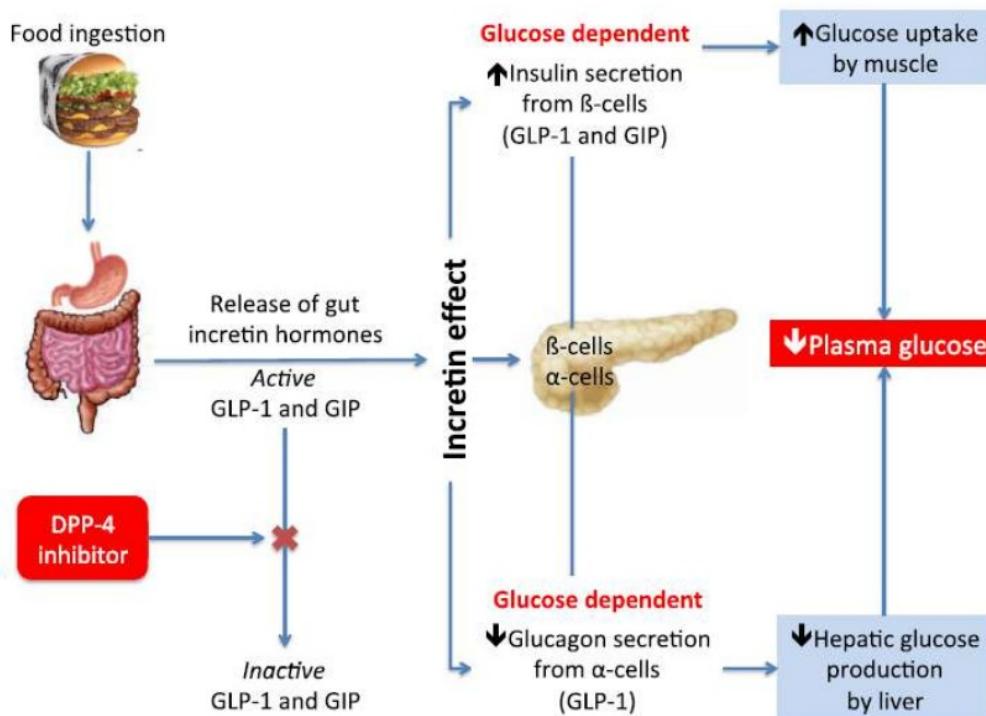
Karakteristik	Pasien dengan DMT2	Subjek dengan IGT	First-degree relatives	Perempuan dengan pGDM	Studi
Efek incretin	Menurun atau tidak ada	Mendekati normal	Normal	TD	[17*, 18, 23]
Sekresi hormon incretin					
GLP-1	≈ 15% menurun	Menurun sedikit	Normal	Normal	[17*, 22*, 30, 31*]
GIP	Normal (meningkat?)	Normal	Normal	Normal	[17*, 22*, 30, 31*]
Efek Insulinotropik dari hormon incretin					
GLP-1	Mendekati Normal	Normal	TD	TD	[29,75]
GIP	Menurun atau tidak ada	TD	Menurun	Normal	[19, 22*, 29, 68]

IGT=impaired glucose tolerance, pGDM=previous gestational diabetes mellitus, TD=tidak diperiksa, GIP=gastric inhibitory polypeptide, GLP-1=glucagon-like peptide 1

Dari tabel di atas tampak bahwa efek incretin hampir tidak ada pada pasien DMT2, hal ini karena 1) penurunan sekresi GLP-1 post-prandial sekitar 15% dan 2) aktivitas insulinotropik

GIP yang sangat rendah. Pada anggota keluarga yang memiliki riwayat DMT2 tampak penurunan insulinotropik terhadap GIP eksogen.

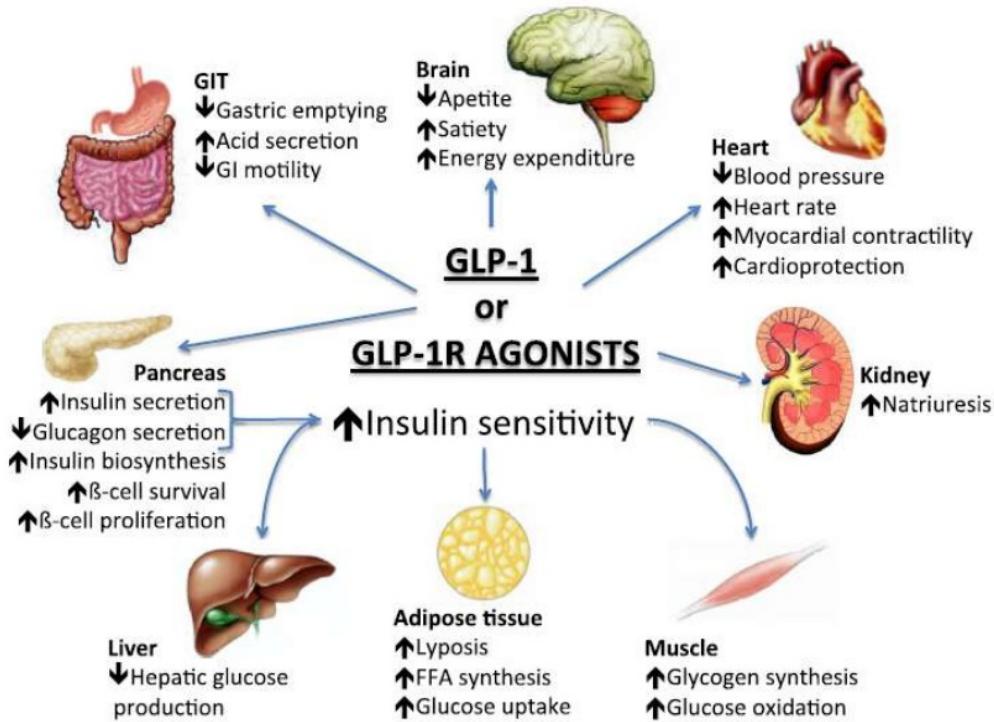
Pada pasien DMT2, efek incretin menurun, terutama karena hilangnya pengaturan fase kedua sekresi insulin yang diatur oleh GIP. Selain efek insulinotropik, GLP-1 menghambat pelepasan glukagon, memperpanjang masa pengosongan lambung dan menyebabkan penurunan berat badan. Ini semua menjelaskan efek antidiabetogenik hormon incretin.⁽²²⁾



Gambar 2. Fisiologi incretin sesaat sesudah makan yang mengandung karbohidrat dengan meningkatkan sekresi insulin⁽²³⁾

Pada Gambar 2 terlihat efek fisiologis incretin ketika karbohidrat masuk ke dalam tubuh kita melalui usus (*incretin effect*), sedangkan Gambar 3 memperlihatkan efek pleiotropik GLP-1 dan GLP-1R terhadap berbagai organ yang mempengaruhi proses fisiologis a.l. pada otak terjadi penurunan selera (*appetite*) dan munculnya rasa “puas” atau “kenyang” (*satiety*) serta peningkatan pemakaian energi. Di pankreas terjadi peningkatan insulin, penurunan

sekresi glukagon, peningkatan biosintesis insulin, peningkatan kesintasan (*survival*) sel β dan proliferasi sel β , sedangkan pada ginjal terjadi peningkatan natriuresis.



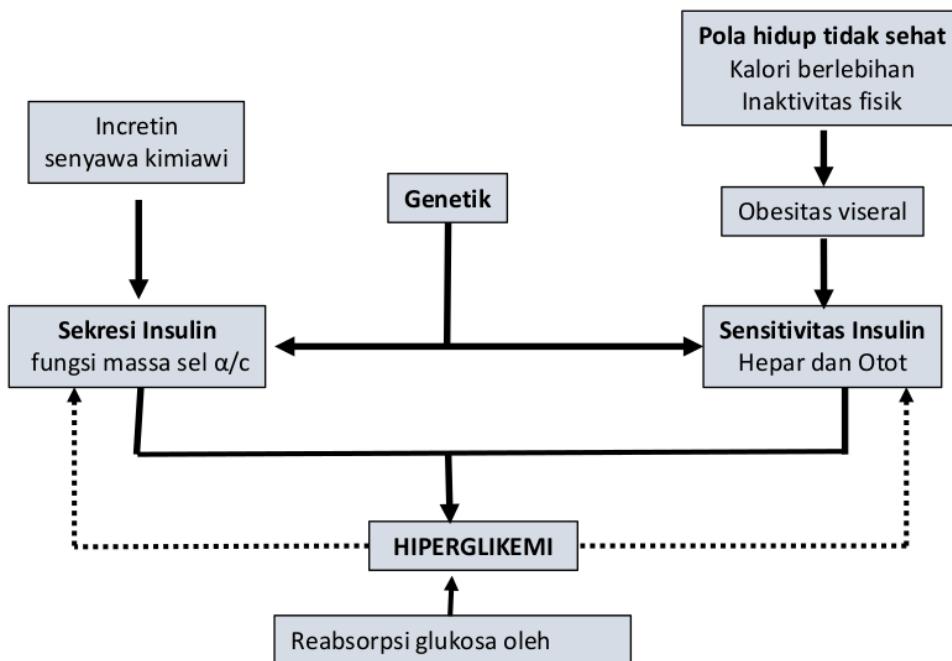
Gambar 3. Efek pleiotropik GLP-1 dan agonis GLP-1R⁽²³⁾

BAB 4

PATOFSIOLOGI DIABETES MELLITUS TIPE 2

Diabetes Mellitus Tipe 2 suatu penyakit metabolism yang ditandai dengan berbagai keadaan patologis akibat resistensi insulin sedang dan berat pada otot dan hepar, gangguan sensitivitas sel beta dan peningkatan jumlah insulin (hiperinsulinemia). Seiring berjalananya waktu, sekresi insulin dari sel beta pankreas semakin menurun untuk mengatasi resistensi insulin dan timbulah toleransi glukosa yang terganggu (*impaired glucose tolerance/IGT*) dan akhirnya menjadi DMT2.

Patokan nilai kadar glukosa darah untuk penentuan status seseorang dalam keadaan normal, pre-diabetes atau diabetes menurut Perkeni (2015)⁽²⁴⁾ yaitu:



Gambar 4. Patofisiologi DMT2

23
Tabel 6. Kadar glukosa darah untuk diagnosis diabetes, pre-diabetes dan normal

	HbA1c (%)	Gula darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

Keterangan: TTGO = tes toleransi glukosa oral

35
Bila kadar glukosa darah puasa antara 100-125 mg/dL atau hasil pemeriksaan dengan 10
TTGO 140-199 mg/dL maka disebut pre-diabetes, sedangkan bila hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam disebut Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). Bila hasil pemeriksaan glukosa 2 jam setelah 16
TTGO antara 140-199 mg/dl serta GDP selama 2 jam < 100 mg/dL disebut toleransi glukosa terganggu (TGT).

BAB 5

FARMAKOTERAPI DM TIPE 2

Farmakoterapi DMT2 sudah memiliki sejarah yang panjang dimulai dengan obat-obat golongan sulfonilurea. Dari segi mekanisme kerja obat anti diabetes dapat digolongkan sebagai berikut:

A. Golongan obat yang merangsang sekresi insulin melalui pengikatan dengan reseptor sulfonil urea (tolbutamid, glibenklamid, glipizid, gliklasid, dll.)

Sulfonilurea dimetabolisme di hepar, kecuali asetoheksamid. Metabolit umumnya inaktif atau kurang aktif. Metabolit dieksresi lewat ginjal, kecuali beberapa sulfonilurea generasi kedua sebagian di eksresi lewat empedu. Generasi kedua memiliki afinitas lebih besar terhadap reseptor dibandingkan generasi pertama, sehingga

- a. Generasi pertama. Klorprapamid, tolasamid, asetoheksamid dan tolbutamid termasuk dalam generasi pertama.
- b. Generasi kedua. Gliburid, gliklasid, glimepirid dan glipisid termasuk dalam generasi kedua yang umumnya 100-200 kali lebih poten dibandingkan tolbutamid. Pemberian obat-obat ini pada pasien lanjut usia dan dengan PJK harus hati-hati karena insidens hipoglikemia.

B. Biguanid (metformin)

Metformin satu-satunya golongan biguanid yang tersedia, mempunyai mekanisme kerja yang berbeda dengan sulfonilurea, keduanya tidak dapat dipertukarkan. Efek utamanya adalah menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Karena kerjanya hanya bila ada insulin endogen, maka hanya efektif bila masih ada

2 fungsi sebagian sel islet pankreas. Metformin merupakan obat pilihan pertama pasien dengan berat badan berlebih dimana diet ketat gagal untuk mengendalikan diabetes, jika sesuai bisa juga digunakan sebagai pilihan pada pasien dengan berat badan normal. Juga digunakan untuk diabetes yang tidak dapat dikendalikan dengan terapi sulfonilurea. Jika kombinasi diet ketat dengan terapi metformin gagal, pilihan lainnya meliputi:

- 2
- Kombinasi dengan akarbosa yang mungkin mempunyai manfaat, tapi flatulensi dapat menjadi masalah.
 - Kombinasi dengan insulin tapi peningkatan berat badan dan hipoglikemia dapat menjadi masalah (kenaikan berat badan menjadi minimal jika insulin diberikan pada malam hari).
 - Kombinasi dengan sulfonilurea.
 - Kombinasi dengan pioglitazon.
 - Kombinasi dengan repaglinid atau nateglinid.

Pengobatan metformin pada orang-orang yang berada pada tahap prediabetes risiko untuk menjadi diabetes tipe 2 dapat dikurangi. Meskipun latihan fisik intensif dan diet bekerja secara signifikan lebih baik untuk tujuan ini.

C. Obat-obat yang menurunkan glukosa di hepar, otot dan jaringan adiposa

- a. Biguanid. Obat utama golongan ini adalah metformin. Mekanisme kerja obat ini belum sepenuhnya jelas, namun ditengarai bekerja dengan megaktifkan enzim AMP-activated protein kinase (AMPK) dan mengurangi produksi glukosa di hati.

D. Obat-obat yang mempengaruhi absorpsi glukosa. Acarbose bekerja dengan menghambat enzim gycoside hydrolase terutama alpha-glycosidase yang mencerna karbohidrat di *brush border* usus. Akibat penghambatan ini menurunkan rasio pencernaan karbohidrat

kompleks menjadi karbohidrat sederhana yang akan diserap dari usus. Efek jangka pendek pada pasien DMT2 adalah penurunan kadar glukosa darah, sedangkan efek jangka panjangnya adalah penurunan HbA1c. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Tabel 7 menunjukkan secara umum efek klinis obat-obat anti diabetes yang tersedia di luar golongan terbaru seperti DLP-1 agonis, DPP4-inhibitor dan ¹¹⁰ Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitor.

Tabel 7. Efek klinis obat-obat anti diabetes yang tersedia ⁽²⁷⁾

Aksi	Insulin	Sulfonilurea, repaglinid	Metformin	α -glukosidase inhibitor	Thiazolidine- dion
Efek terhadap glukosa	keluaran glukosa hepatisik ↑ utilisasi glukosa di perifer ↑	Sekresi insulin↑	Melawan resistensi insulin	Digesti karbohidrat di usus ↓	Sensitivitas insulin ↑
Glukosa plasma puasa	↓↓	↓	↓	-	↓ ^a
Glukosa plasma pascaprandial	↓↓	↓	↓	↓	↓ ^a
Insulin plasma	↑↑	↑	-atau ↓	- atau ↓	-atau ↓
Free fatty acid plasma	↓	atau ↓	atau ↓	-	↓
Trigliserid a plasma	-	-	- atau ↓	-	- atau ↓
Kolesterol total plasma	-	-	- atau ↓	-	- atau ↑
Tolerabilitas	Injeksi	-	GI ^b	GI ^b	-
Keamanan	Hipo ^c	Hipo ^c	LA ^d	-	? ^e

^a efikasi dalam hal penurunan glukosa darah terbaik dengan kombinasi

^b GI, gangguan gastrointestinal, terutama bila peningkatan dosis terlalu cepat

^c hipoglikemia

^d LA, asidosis laktat risiko yang jarang, penting untuk observasi sebelum pengobatan (gangguan ginjal dan hepar dan predisposisi terhadap hipoksia)

^e Risiko keamanan (mis. Hepatotoksik, retensi cairan, hemodilusi dan anemia) dapat muncul bervariasi dengan thiazolidinedion yang berbeda-beda

E. Obat-obat yang meniru efek Incretin atau memperpanjang aksi Incretin

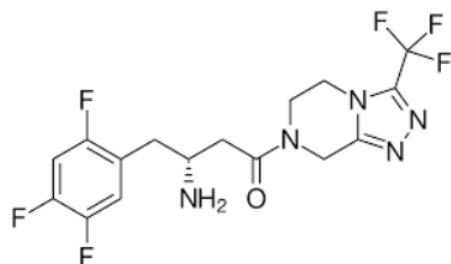
Incretin adalah kelompok hormon matabolisme yang menstimulasi penurunan kadar glukosa darah yaitu Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan Gastric Inhibitory Peptide (GIP)¹⁰ yang diaktifkan oleh enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4). Efek fisiologik incretin adalah: 1. menstimulasi sekresi insulin, 2 menekan pelepasan glukagon, hormon yang bertanggung-jawab dalam homeostasis glukosa saat dalam keadaan puasa (atau waktu di antara makan), 3. pada model binatang meningkatkan neogenesis dan menurunkan apoptosis sel beta pankreas, dan 5. efek ekstra pankreatik yaitu menurunkan pengosongan lambung serta meningkatkan rasa kenyang (*satiety*).^(19,28) Dari kedua hormon serta enzim metabolismenya dikembangkanlah obat anti diabetes baru, terutama untuk DMT2.

a. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists.^(6,11)

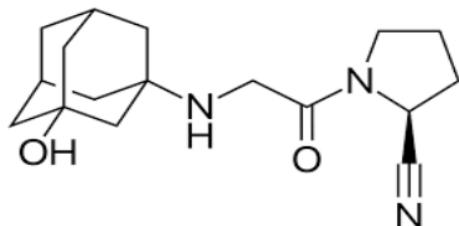
Obat-obat yang termasuk golongan ini a.l. Exenatide derivat exendin-4 peptide yang berasal dari bisa (*venom*) monster Gila, memiliki 53% homolog dengan GLP-1 alam.¹³ Pemberian exenatide secara injeksi sub kutan 60 menit sebelum makan pagi dan makan malam sebagai ajuan pasien yang diterapi dengan metformin atau metformin dan sulfonilurea. Waktu untuk mencapai kadar maksimal 2 jam dengan durasi kerja sampai 10 jam. Efek penurunan HbA1c 0,2-1,2%, penurunan BB 2-3 kg terjadi seiring dengan perbaikan kadar glukosa darah. Bila diberikan bersamaan dengan sulfonilurea, maka dosis sulfonilurea harus dikurangi untuk menghindari kejadian hipoglikemia. Obat lainnya adalah Liraglutide yang memiliki waktu paruh 12 jam, sehingga cukup sekali sehari. Diberikan sebagai ajuan pada pasien dengan metformin, metformin dan sulfonilurea atau tiazolidindion (rosiglitazon, pioglitazon). Terapi awal 0,6 mg dan dalam satu minggu dapat ditingkatkan sampai 1,2 mg per hari.

b. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor⁽²⁹⁾

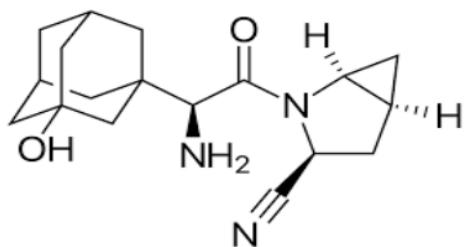
Termasuk di dalamnya sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and alogliptin. Sesaat sesudah makan, kadar GLP-1 and GIP endogen akan meningkat dua sampai tiga kali karena inhibitor DPP-4. Reaksi ini menyebabkan peningkatan sekresi insulin tetapi juga supresi sekresi glukagon. Pada kondisi hipoglikemik, regulasi lewat sekresi glukagon tidak terjadi, namun pemberian inhibitor DPP-4 akan meningkatkan sensitivitas sel alfa terhadap glukosa.⁽³⁰⁾ Enzim DPP-4 termasuk enzim protease dan terdapat di hampir semua organ yaitu ginjal, usus, sumsum tulang, hati, pankreas, plasenta, timus, limpa, sel epitel, sel endotel vaskular, limfoid dan sel mieloid.⁽³¹⁾



Bagan 1. Sitagliptin



Bagan 2. Vildagliptin



Bagan 3. Saxagliptin

Gambaran profil farmakokinetik sitagliptin dapat dilihat di Tabel 7.

Tabel 8. Parameter farmakokinetik sitagliptin dari berbagai uji klinik

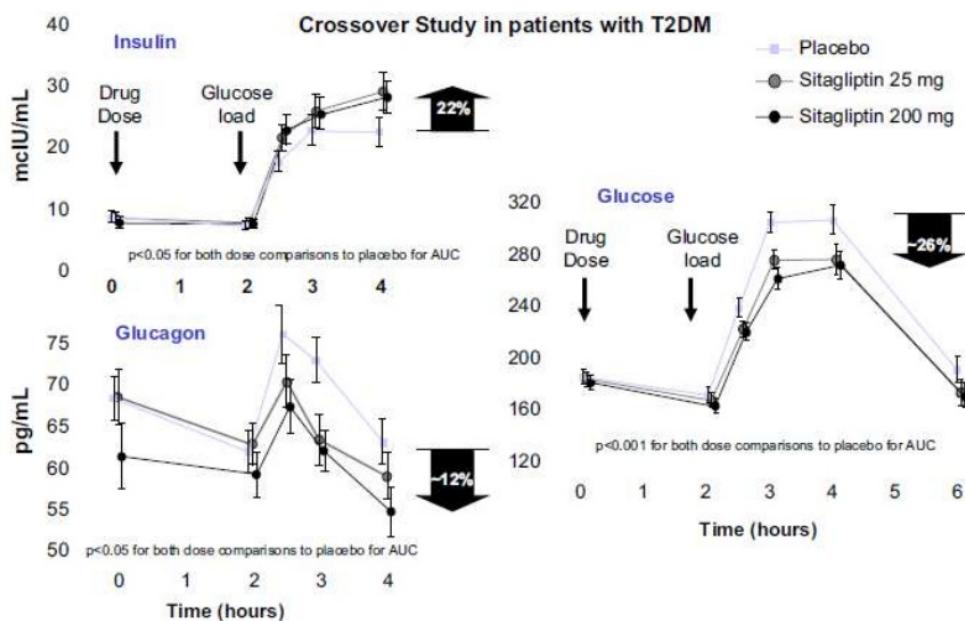
Parameter	¹⁰² Bergman et al(32)	Herman et al(32)	Herman et al(33)
Jumlah Subyek	70 orang sehat	32 orang obesitas paruh baya	34 orang sehat
Dosis (PO)/durasi	100 QD x 10 hari (n=8)	200 mg BID x 28 hari (n=24)	100 mg QD x 1 dosis (n=2)
AUC _{0-y} ($\mu\text{mol/L} \times \text{jam}$) [*]	$8,5 \pm 2,0$	$20,4 \pm 5,17$	$7,76 \pm 1,10$
C _{max} (nmol/L) [*]	941 ± 300	2920 ± 864	747 ± 232
t _{max} (jam) [†]	3,0	2,0	4,0
t _{1/2} (jam) [‡]	$14,4 \pm 1,7$	$6,03 \pm 1,78$	$10,1 \pm 0,9$
f _{e0-y} [§]	$0,76 \pm 0,06$	$90,2 \pm 13,8$	$0,796 \pm 0,065$
CL _R (mL/menit)	363 ± 73	$357 \pm 84,7$	$416 \pm 75,3$

*logarithm-transformed geometric least square mean

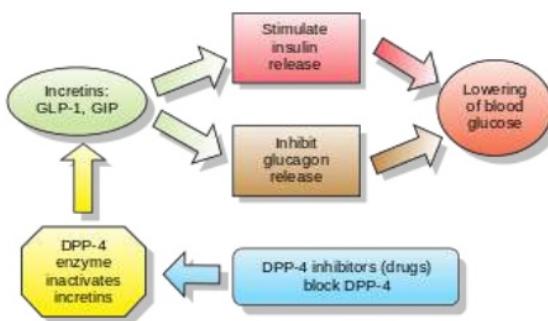
† median; ¶harmonic mean \pm jack-knife SD

§ arithmetic least square mean \pm SD

AUC_{0-y} mengindikasikan area di bawah kurva kadar plasma; C_{max} kadar puncak plasma; CL_R klirens ginjal; f_{e0-y} fraksi sitagliptin yang diekskresi lewat urin tanpa perubahan sepanjang interval pemberian; t_{max} waktu yang dibutuhkan mencapai kadar puncak; t_{1/2} waktu paruh



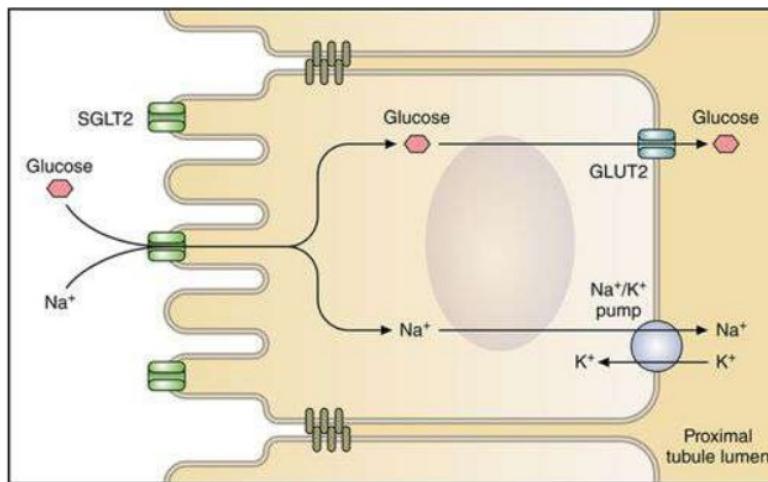
Gambar 4. Efek inhibitor DPP-4 (sitagliptin) terhadap sekresi insulin dan glukagon sesaat setelah pembebanan dengan glukosa⁽³⁰⁾



Gambar 5. Mekanisme kerja DPP-4 inhibitor

Inhibitor DPP-4 merangsang sekresi insulin dengan cara yang bergantung pada glukosa; dengan menghambat enzim DPP-4 yang menginaktivasi incretin. Sedangkan incretin bersifat menstimulasi sekresi insulin dan menekan pelepasan glukagon. Obat ini tidak menyebabkan hipoglikemia. Inhibitor DPP-4 juga menurunkan sekresi glukagon berlebihan yang diamati pada diabetes tipe 2. Karena efeknya pada sekresi insulin dan glukagon, penghambat DPP-4 menurunkan puasa dan hiperglikemia postprandial. Obat ini tidak berpengaruh banyak terhadap berat badan dan ditoleransi dengan baik.

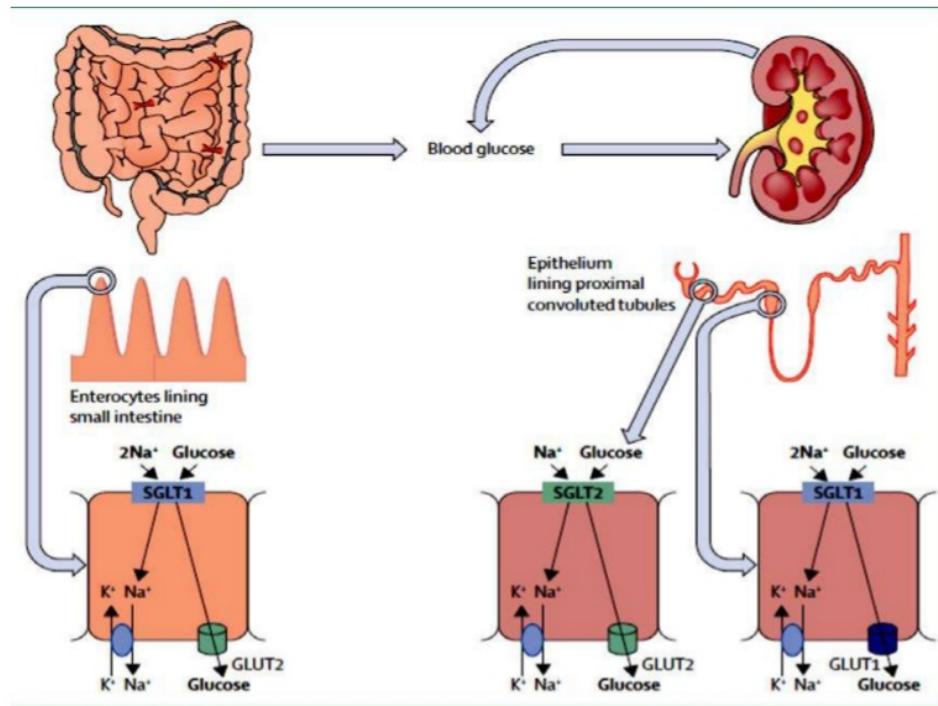
4
F. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors



Gambar 6. Sistem Sodium Glucose Cotransporters (34)

Gambar 7 menjelaskan sistem Sodium Glucose Cotranspoter (SGLT) yang berperan dalam pemasukan glukosa ke dalam sel pada sel tubulus proksimal. Intervensi terhadap hiperglikemia selama ini fokus pada restorasi aktivitas sel beta, sensitivitas reseptor insulin, atau pengambilan glukosa oleh jaringan. Alternatif lainnya adalah meningkatkan eksresi glukosa melalui ginjal. Secara fisiologis semua glukosa yang terfiltrasi akan kembali di reabsorpsi di tubulus, kecuali bila kadarnya melebihi maka akan terjadi glukosuria secara linier sesuai dengan peningkatan kadar glukosa di darah. Di tahun 80an dikarakterisasi dan di klon dua SGLT yaitu SGLT1 dan SGLT2. SGLT1 banyak terdapat di usus, jantung, otot lurik dan ginjal. SGLT2 lebih dominan di epitel tubulus proksimal. SGLT2 bertanggung-jawab atas resorbsi glukosa yang difiltrasi di ginjal. Ekspresi gen SGLT2 meningkat pada pasien hiperglikemia, sehingga bila SGLT2 dihambat terjadi penurunan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan terjadi peningkatan ekskresi glukosa di urin dan terjadi penurunan glukosa di darah. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

101



Gambar 7. SGLT1 dan SGLT2 memfasilitasi transport glukosa (GLUT1 dan GLUT2) di usus dan tubulus proksimal ginjal⁽³⁶⁾

Tabel 9. Jenis, substratnya serta distribusi SGLT⁽³⁶⁾

	Substrat	Afinitas terhadap glukosa ($K_{0.5mM}$)	Distribusi
SGLT1 (SLC5A1)	Glukosa, galaktosa	0,4	Usus, trachea, ginjal, jantung, otak, testis, prostat
SGLT2 (SLC5A2)	Glukosa	2	Ginjal, otak, hepar, tiroid, otot, jantung
SGLT4 (SLC5A9)	glukosa, manosa	2	Usus, ginjal, hepar, otak, paru-paru, trachea, uterus, pankreas
SGLT5 (SLC5A10)	Glukosa	ND	Korteks ginjal
SGLT6 (SLC5A11)	Mio-inositol, glukosa	35	Otak, ginjal, usus
SMIT1 (SLC5A3)	Mio-inositol, glukosa	>30	Otak, jantung, ginjal, paru-paru

Nilai afinitas yang nyata ($K_{0.5}$) adalah perkiraan sebagaimana ditentukan oleh penghambatan transportasi α -metil-D-glukosida di berbagai jenis sel, dan distribusi jaringan transporter sebagian besar didasarkan pada ekspresi mRNA. SGLT3 manusia (SLC5A4) adalah glucosensor yang diekspresikan dalam sistem saraf otot dan otot di mana ia memiliki afinitas yang tinggi untuk myo-inositol (SGLT6 dan SMIT1 juga memiliki hubungan yang tinggi untuk myo-inositol). Berdasarkan data yang ditinjau oleh Wright dan rekannya.

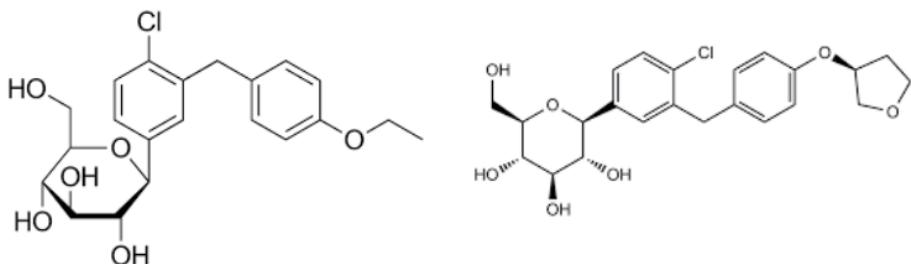
ND = tidak ditentukan

Dapagliflozin, canagliozin, empagliflozin dan Ipragliflozin merupakan obat-obat dari golongan ini. Dapagliflozin sudah beredar di Eropa dan Australia, mampu menurunkan HbA1c, kadar glukosa puasa, dan kadar glukosa pasca prandial. Dari studi meta-analisis, dapagliflozin 10 mg/hari selama 6 bulan, didapatkan penurunan HbA1c menurun sampai atau di bawah 8% - 0,54% (95% CI – 0,67% ke – 0,40%) dibandingkan *baseline*.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

Obat golongan ini juga memiliki efek menurunkan berat badan, selain itu memiliki efek diuretik osmotik serta natriuretik sehingga terjadi pengurangan volume plasma dan pada akhirnya menurunkan tekanan sistolik maupun distolik sekitar 4-6 mmHg (sistolik) dan 1-2

mmHg (diastolik). Inilah yang membuat obat golongan ini memberikan manfaat kardiovaskular dan renal.^{(34)(38,39)}

Obat ini tidak direkomendasikan pada pasien dengan kelainan ginjal sedang dan berat.



Gambar 8 Struktur kimiawi Dapagliflozin (kiri) dan Empagliflozin (kanan)

Dapagliflozin

Dapagliflozin adalah penghambat selektif SGLT2, yaitu protein yang diekspresikan pada tubulus proksimal ginjal yang bertanggung-jawab akan reabsorpsi sekitar 90% glukosa dari ginjal. Karena SGLT2 dihambat oleh dapagliflozin maka terjadi penurunan reabsorpsi glukosa dan kadar glukosa darah menurun. Besarnya penurunan kadar glukosa darah tergantung dari hiperglikemia basal orang tersebut. Peningkatan eksresi glukosa akan menurunkan kalori sehingga memberi efek penurunan berat badan dan penurunan tekanan darah pula, karena bersifat seperti diuretik.

Selektivitas dapagliflozin terhadap SGLT2 > 1400 kali lebih besar dibandingkan terhadap SGLT1, transporter glukosa yang banyak terdapat di usus. Dapagliflozin tidak berpengaruh besar terhadap transporter glukosa lainnya, sehingga tidak mempengaruhi transport glukosa ke jaringan perifer. Dari beberapa studi diketahui terdapat perbaikan fungsi sel beta, peningkatan sensitivitas insulin.

Tabel 10. Profil Farmakokinetik Dapagliflozin⁽⁴⁰⁾

Parameter	Nilai rata-rata
Bioavailabilitas oral	78%
t _{max} (jam)	1-2

C_{max} pada keadaan tunak (<i>steady state</i>) (10 mg/hari)	158 ng/mL
AUC pada keadaan tunak (10 mg/hari)	628 ng.h/mL
Ikatan protein plasma (<i>in vitro</i>)	91%
$t_{1/2}$ (10 mg dosis tunggal)	12,9 jam
$t_{1/2}$ (kisaran yang dilaporkan)	12-14 jam
Metabolisme	Glukoronidasi ekstensif membentuk konjugat inaktif
Eliminasi	Terutama lewat urin sebagai metabolit inaktif
Potensi interaksi obat	Kecenderungannya rendah
Variabilitas kelompok etnik	Farmakokinetik pada etnik Jepang maupun China tidak berbeda bermakna dengan subyek non-Jepang maupun non-China

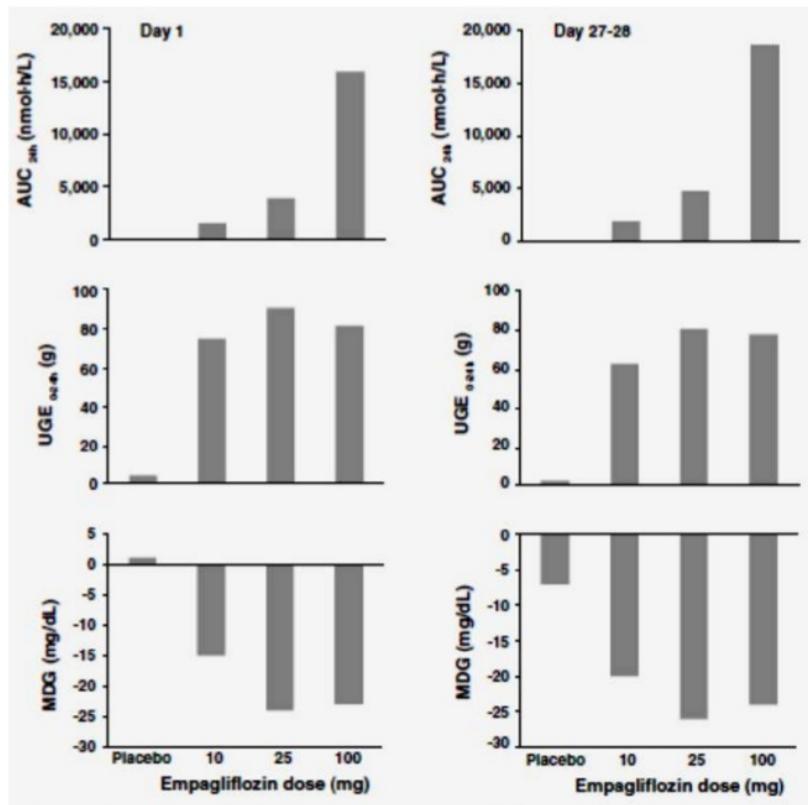
Empagliflozin

Empagliflozin adalah inhibitor aktif natrium glukosa co-transporter 2 (SGLT2) yang aktif secara oral, kuat dan selektif. Inhibitor SGLT2, termasuk empagliflozin, adalah kelas farmakologis pertama dari agen antidiabetes yang menargetkan ginjal untuk menghilangkan kelebihan glukosa dari tubuh dan, dengan demikian, menawarkan opsi baru untuk manajemen DMT2. Inhibitor SGLT2 memberikan efeknya secara independen dari insulin. Setelah dosis oral tunggal dan multipel (0,5-800 mg), empagliflozin dengan cepat diserap dan mencapai konsentrasi plasma puncak setelah sekitar 1,33-3,0 jam, sebelum menunjukkan penurunan bifasik. Waktu paruh terminal rata-rata berkisar 5,6 hingga 13,1 jam dalam studi dosis tunggal, dan 10,3 hingga 18,8 jam dalam studi dosis ganda. Setelah beberapa dosis oral, peningkatan paparan adalah dosis-proporsional dan konsentrasi palung tetap konstan setelah hari ke-6, menunjukkan keadaan stabil telah tercapai.

Tidak ada perubahan yang relevan secara klinis dalam farmakokinetik yang diamati pada gangguan hati ringan hingga berat, atau pada gangguan ginjal ringan hingga berat dan penyakit ginjal stadium akhir. Studi klinis tidak mengungkapkan interaksi obat-obat yang relevan dengan beberapa obat lain yang biasanya diresepkan untuk pasien dengan DMT2, termasuk warfarin.

Rasio Urinary glucose excretion (UGE), atau eksresi glukosa urin (EGU) lebih tinggi karena empagliflozin dibandingkan plasebo, dan peningkatan ekskresi sesuai dengan peningkatan dosis empagliflozin.

Kinerja farmakodinamik empagliflozin dapat dilihat pada gambar



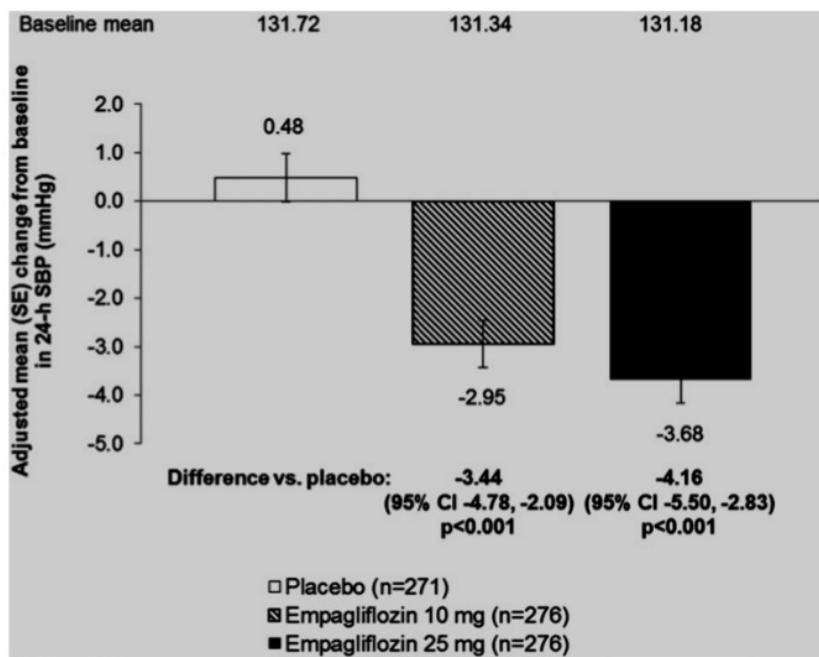
Gambar 9. Farmakokinetik dan farmadinamik empagliflozin dibandingkan plasebo(41)

Pasien DMT2 memiliki risiko terjadinya gagal jantung 2-5 kali lebih besar terlepas dari faktor risiko penyebab gagal jantung lainnya. Fitchett et al dalam studi EMPA-REG OUTCOME meneliti tujuh ribu dua puluh pasien dengan T2D (HbA1c 7-10% dan eGFR > 30 mL/menit/1,73 m²) diobati dengan empagliflozin 10 atau 25 mg, atau plasebo sekali sehari dan diikuti selama median 3,1 tahun dengan tujuan melihat efek empagliflozin akan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular, gagal jantung pada pasien DMT2 yang sudah memiliki penyakit kardiovaskular.

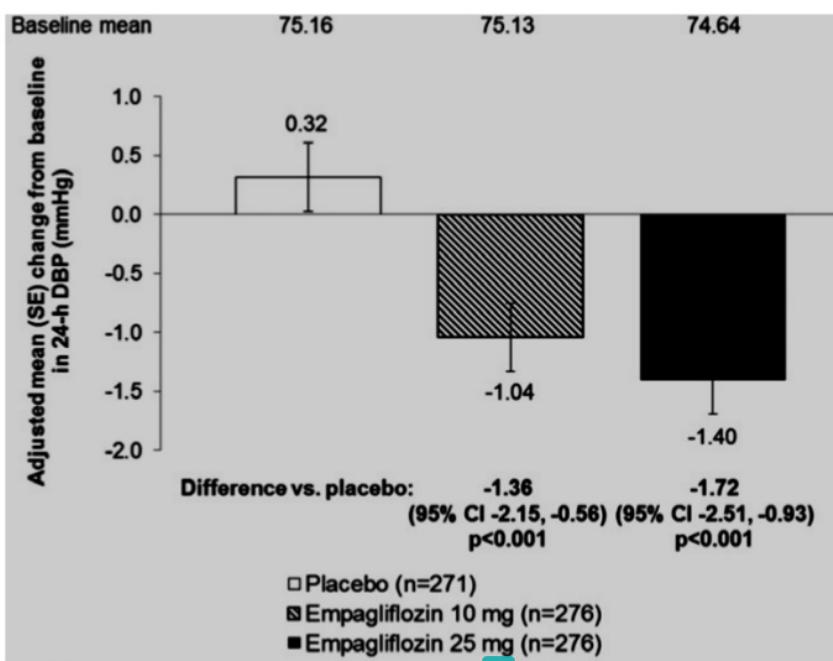
Pasien yang tanpa gagal jantung pada garis dasar (89,9%), diteliti untuk melihat efek obat menurunkan risiko 5-tahun untuk insiden gagal jantung dengan menggunakan 9-variabel *Health ABC HF Risk Score* [diklasifikasikan dalam rendah-menengah (<10%), tinggi (10% –20%), dan sangat tinggi ($\geq 20\%$)]. Secara keseluruhan, 67,2% populasi memiliki risiko HF 5 tahun rendah-menengah, sedangkan menengah 24,2%, dan sangat tinggi 5,1%. Di seluruh kelompok ini, efek pada kematian CV dan rawat inap HF dengan empagliflozin konsisten [rasio hazard 0,71 (interval kepercayaan 95%: 0,52, 0,96), 0,52 (0,36, 0,75), dan 0,55 (0,30, 1,00)]. Efek pada kematian CV pada kelompok risiko HF tertinggi (HF di garis dasar dan/atau insiden HF selama penelitian) di mana 37,9% dari keseluruhan kematian CV terjadi, juga bermanfaat [0,67 (0,47, 0,97)]. Bahkan, manfaat serupa terlihat pada pasien risiko rendah.⁽⁴²⁾

Efek empagliflozin pada hipertensi

Empagliflozin ternyata memiliki efek penurunan tekanan darah karena mampu meningkatkan eksresi urin, sehingga mirip diuretik. Hal ini diteliti oleh Tikkanen et al. (2014)⁽⁴³⁾ dengan memberikan empagliflozin 10 mg, 25 mg atau placebo sekitar 12 minggu kepada 825 pasien DMT2 dengan tekanan darah sistolik rata-rata 130-159 mmHg dan tekanan darah diastolik rata-rata 80-99 mmHg.



Gambar 10. Perubahan tekanan darah sistolik dalam 24 jam pada minggu ke-12⁽⁴³⁾

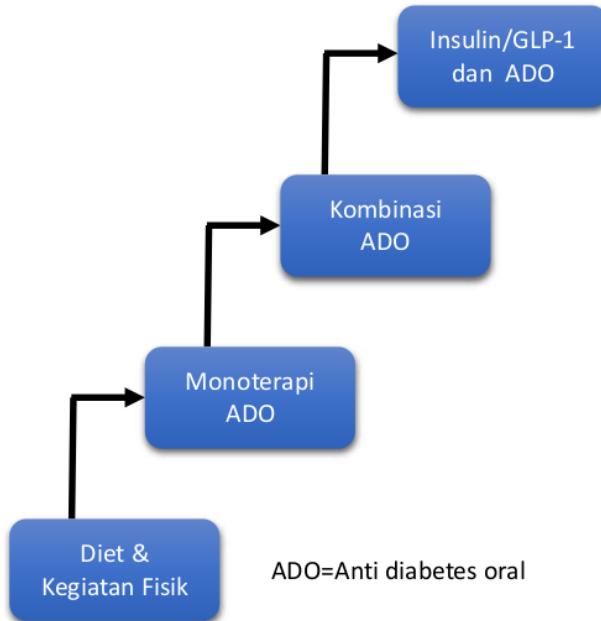


Gambar 11. Perubahan tekanan darah diastolik dalam 24 jam pada minggu ke-12⁽⁴³⁾

BAB 6

PRINSIP-PRINSIP TATALAKSANA DMT2

Secara umum pendekatan terapi DMT2 digambarkan lewat diagram alir di bawah

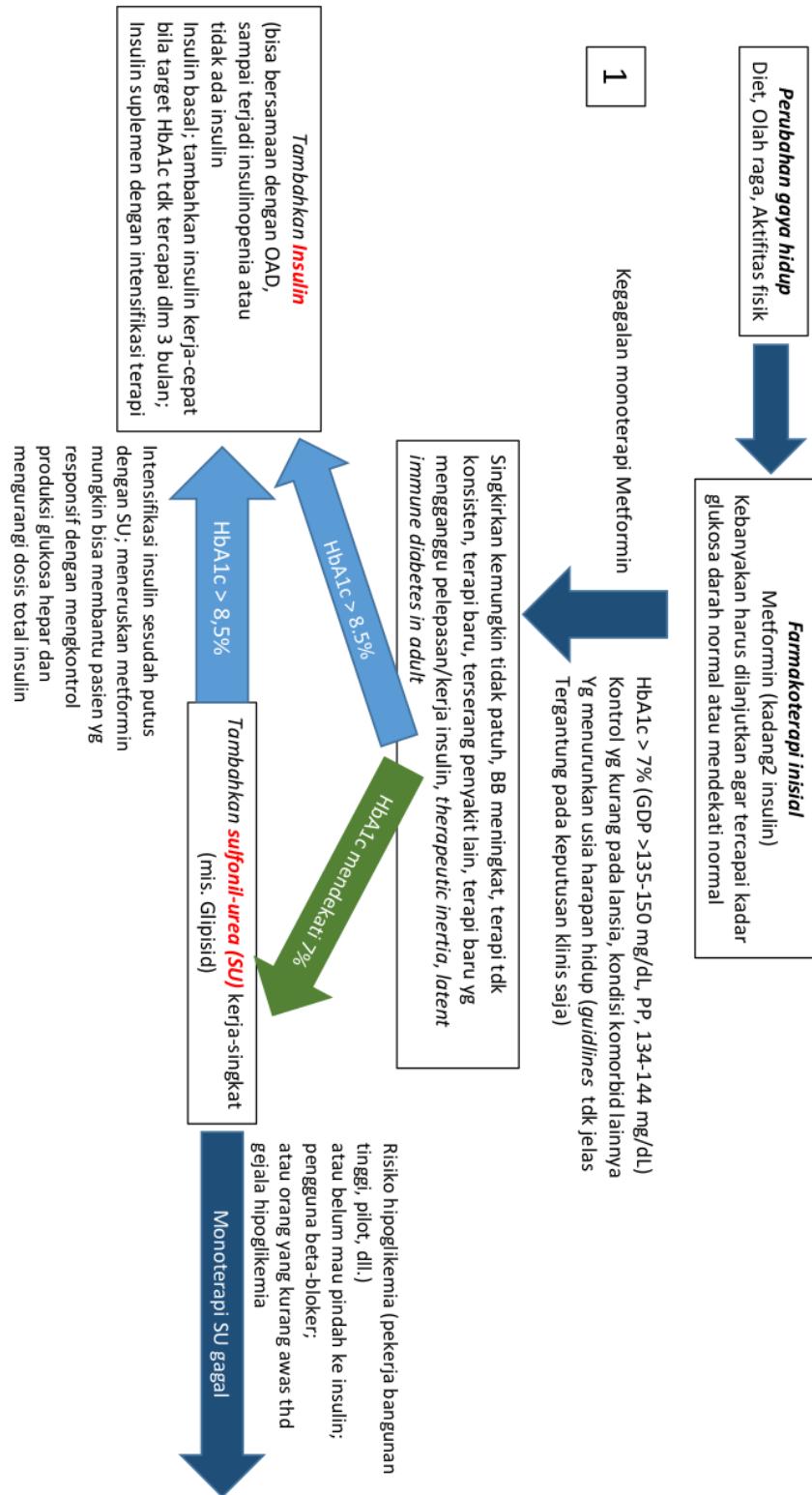


ADO=Anti diabetes oral

Gambar 12. Diagram alir prinsip dasar pendekatan terapi DMT2

sedangkan dalam pelaksanaannya secara detail tergambar di Bagan 4.

Pada prinsipnya setelah diagnosis ditetapkan maka pendekatan awal yang ditawarkan adalah melakukan perubahan gaya hidup (*lifestyle*) yaitu diet dan mengubah gaya hidup yang cenderung *sedentary* menjadi lebih giat atau aktif. Perubahan gaya hidup harus menjadi bagian terapi non-farmakoterapi yang berkesinambungan apabila terapi dengan anti diabetes oral (ADO) terpaksa diberikan kepada pasien.



2

10

Gunakan kelas obat ini, boleh kombinasi 2 atau 3 macam dengan metformin dan SU;
Bila target HbA1c tidak tercapai dalam 3 bulan dengan terapi oral, pindah ke insulin, dengan atau tanpa agonis reseptor GLP-1

Risiko hipoglikemia (pekerja bangunan tinggi, pilot, dll.) atau belum mau pindah ke insulin; pengguna beta-bloker; atau orang yang kurang awas thd gejala hipoglikemia

REPAGLINID (eksresi hepatis, aman pada PGK dan risiko hipoglikemia)
GLP-1 agonis (bila target penurunan BB; liraglutide baik utk pasca IM dan stroke) (opsi yg mahal)
SGLT2-inhibitor (Empagliflozin)
Efek positif pd kardiovaskular, aksi independen-insulin, bisa digunakan saat mulai terjadi kelelahan insulin

DPP-IV inhibitor (gliptin) (terapi oral, reduksi HbA1c sedang, saat ini informasi efektifitas terhadapa penurunan glukosa terbatas; terhadap perubahan BB netral); mungkin bisa digunakan bersama metformin
Thiazolidinedione (pioglitazone) (risiko gagal jantung, IM, osteoporosis, biaya, hati-hati dalam penggunaan)

Keterangan: GDP = Gula Darah Puasa; PP = post-prandial; OAD = oral anti diabetes; SU = sulfonil urea; BB = Berat Badan; IM = infark miokard obat yang berwarna hijau menurunkan BB, obat berwarna merah menaikkan BB

Monografi. Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.

Dr. med., dr. Abraham Simatupang, M.Kes

BAB 7

BUKTI-BUKTI TERAPI JANGKA PANJANG DM

Salah satu studi kohort yang mengukur efektivitas sulfonil urea dalam penanganan DMT2 adalah studi United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 33.(44) Studi ini menggunakan 3867 pasien yang baru didiagnosis DMT2 dengan umur median 54 tahun (IQR 48-60 tahun) yang setelah menjalani terapi diet selama 3 bulan dibagi menjadi dua kelompok terapi yaitu terapi intensif diberikan sulfonilurea (klopropramid, glibenklamid, atau glipizid) atau insulin dan dengan terapi konvensional yaitu hanya diet saja. Studi ini memiliki sub kelompok pasien yaitu dengan hipertensi dan berat badan berlebih. Pasien diamati glukosa plasma puasa dengan target terapi intensif < 6 mmol/L. Selain itu tiga *aggregate endpoints* juga dinilai yaitu a. *any diabetes-related endpoint* (kematian tiba-tiba, kematian karena hiperglikemia atau hipoglikemia, infark miokard fatal atau non-fatal, angina, gagal jantung, stroke, gagal ginjal, amputasi (sekurang-kurangnya satu jari), perdarahan vitrea, retinopati yang membutuhkan fotokoagulasi, kebutaan pada satu mata, katarak; b. *Diabetes-related death* (mati karena infark miokard, stroke, penyakit vaskular perifer, penyakit ginjal, hiperglikemia atau hipoglikemia, dan kematian tiba-tiba; c. *all-cause mortality*.

Hasil setelah 10 tahun pengamatan a.l. haemoglobin A1c (HbA1c) 7·0% (6·2–8·2) pada kelompok intensif versus 7·9% (6·9–8·8) di kelompok konvensional (reduksi 11%). Tidak terdapat perbedaan HbA1c diantara pasien di kelompok intensif. Risiko pada kelompok intensif lebih rendah 12% (95% CI 1–21, p=0·029) untuk *any diabetes-related endpoint*; 10% lebih rendah (–11 to 27, p=0·34) untuk *any diabetes-related death*; dan 6% lebih rendah (–10 to 20, p=0·44) untuk *all-cause mortality*. Kebanyakan reduksi risiko pada *any diabetes-related aggregate endpoint* karena 25% reduksi risiko (7–40, p=0·0099) pada *microvascular endpoints*, termasuk kebutuhan akan fotokoagulasi retina. Tidak ada perbedaan ketiga

aggregate endpoints di antara ketiga obat dalam kelompok intensif (klorpropamid, glibenklamid atau insulin).

Studi kohort jangka panjang UKPDS 49 dilanjutkan dengan pengamatan 3, 6 sampai 9 tahun.⁽⁴⁵⁾ Studi ini membandingkan insulin, metformin dan klorpropamid, dengan pengamatan keluaran utama (*primary outcomes*) Glukosa Plasma Puasa (*fasting plasma glucose/FPG*), HbA1c, dan proporsi pasien dengan kadar glukosa puasa < 140 mg/dl (atau 7,8 mmol/L) dan HbA1c < 7%.

Tabel 11. Proporsi pasien yang mencapai sasaran terapi⁽⁴⁵⁾

Terapi	Haemoglobin A1c < 7%			Glukosa Plasma Puasa < 7,8 mmol/L		
	34 3 tahun	6 tahun	9 tahun	3 tahun	6 tahun	9 tahun
3B normal dan overweight						
Diet	25 (24-27)	12 (11-13)	9 (8-10)	19 (18-20)	11 (10-12)	8 (7-9)
Insulin	47 (46-49)	37 (35-38)	28 (26-29)	52 (50-54)	48 (46-50)	42 (40-44)
Klorprapamid	53 (52-55)	39 (37-41)	28 (27-30)	51 (49-52)	39 (37-40)	28 (26-29)
Gliburid	47 (45-48)	29 (28-31)	20 (18-21)	41 (39-42)	27 (25-28)	20 (19-22)
Sulfonilurea	50 (48-52)	34 (33-36)	24 (22-26)	46 (44-47)	33 (31-34)	24 (23-26)
Pasien overweight						
Diet	23 (21-25)	12 (10-13)	11 (10-13)	18 (16-20)	9 (8-11)	10 (9-12)
Insulin	34 (32-36)	37 (34-39)	24 (22-27)	44 (41-46)	41 (39-43)	38 (34-39)
Klorprapamid	51 (49-53)	33 (31-35)	20 (18-22)	47 (45-50)	33 (31-36)	19 (17-21)
Gliburid	40 (38-42)	23 (21-25)	22 (20-25)	34 (32-37)	18 (17-20)	23 (21-26)
Sulfonilurea	45 (43-48)	28 (26-30)	21 (19-23)	41 (38-43)	26 (24-28)	21 (19-23)
Metformin	44 (42-46)	34 (32-37)	13 (11-15)	39 (36-41)	31 (29-33)	18 (16-20)

*Nilai-nilai adalah proporsi (CI 95%) diekspresikan dalam persentase. Untuk mengubah mmol menjadi mg/dL dengan mengkalikan dengan 18.

Dengan munculnya obat-obat DMT2 yang baru, maka penggunaan jangka panjang dengan jumlah pasien yang banyak mulai diobservasi dan diteliti lewat metaanalisis atau *systematic review*.

BAB 8

KEPATUHAN OBAT (*ADHERENCE*)

Kepatuhan obat merupakan faktor yang sangat penting dalam terapi penyakit-penyakit kronis, sebab seringkali kegagalan terapi muncul bukan dari tidak efektif atau munculnya efek yang tidak diinginkan dari obat yang digunakan, tetapi karena faktor ketidak-patuhan pasien terhadap pengobatan yang diberikan. Ada berbagai definisi dan pengertian tentang kepatuhan obat, antara lain dengan mengukur *Medication Possession Ratio* (MPR) yaitu jumlah persediaan hari untuk semua obat yang diberikan dalam periode waktu tertentu, dibagi dengan jumlah hari dalam periode waktu. MPR juga menghitung prosentase waktu yang dimiliki pasien dalam mengakses pengobatan. Aksesibilitas pengobatan dapat diukur dalam dua dimensi yaitu: 1. Jumlah pengisian ulang pasien (*patient's refill count*) dan 2. Jumlah pil/obat (yang tersisa) di pasien (*patient's pill count*). Tergantung dari penyakit dan pengobatan optimal yang dharapkan dari pasien, MPR biasanya $\geq 80\%$, bahkan untuk obat-obat tertentu, misalnya antibiotika, anti-retro viral MPR $\geq 90\%$, mengingat kemungkinan timbulnya resistensi, bila MPR rendah.

Tingkat kepatuhan yang rendah memiliki konsekuensi terhadap keberhasilan terapi, meningkatnya penggunaan sumber daya kesehatan, peningkatan biaya pengobatan dengan munculnya komplikasi dan akhirnya meningkatnya angka kesakitan dan angka kematian.⁽⁴⁶⁾ Hasil penelitian Perez-Nieves, dkk (2018) tentang kepatuhan hubungannya dengan a.l. biaya pengobatan dan perawatan, menunjukkan bahwa selain hanya biaya pengobatan yang lebih tinggi pada kelompok adheren, namun dari segi biaya perawatan, seringnya muncul masalah akut, lama rawat inap (*length of stay/LOS*), dan peningkatan kualitas hidup pasien DMT2, maka kelompok non-adheren lebih rendah dibandingkan kelompok adheren.⁽⁴⁷⁾ Faktor-faktor

yang berpengaruh terhadap kepatuhan minum obat menurut penelitian Krass et al. ⁽⁴⁸⁾ adalah

13

1. Faktor pasien, 2. Faktor terkait obat dan pengobatan, 3. Faktor perawatan. Semua faktor ini berhubungan dengan kepatuhan pengobatan diabetes. Dari sepertiga artikel penelitian yang ditinjau, faktor-faktor seperti meningkatnya umur, gender, ras, status perkawinan, pendidikan tidak begitu berpengaruh terhadap kepatuhan minum obat.

BAB 9

PENGOBATAN TRADISIONAL DMT2

Tidak dapat dipungkiri, bahwa banyak juga pasien DMT2 disamping mengkonsumsi obat konvensional juga mengkonsumsi obat-obat tradisional, baik sebagai tambahan (on-top/add-on) atau bahkan sebagai obat utamanya. Penelitian khasiat tanaman yang digunakan untuk terapi DMT2 saat ini banyak dilakukan terutama di India dan Tiongkok. Mereka berangkat dari pengetahuan dan pengalaman masyarakat tradisional yang secara empiris menggunakan beberapa tanaman untuk terapi DMT2, meskipun mereka tidak menyebutnya secara persis dengan pengetahuan patofisiologi yang serupa dengan sistem pengetahuan kedokteran moderen. Karena itu, banyak penelitian dasar dilakukan, mulai dari ekstraksi dan pembuktian secara *in vitro* serta *in vivo* serta model binatang dengan hiperglikemia buatan. Dari sini mereka kembangkan penelitian uji klinik fase II dan fase III. Seperti yang kita ketahui, masih banyak penelitian, terutama uji klinik dengan metode yang lebih baik untuk mendapatkan bukti khasiat dan keamanan yang lebih lengkap. Di bab ini disertakan beberapa contoh tanaman yang sudah sampai uji klinik sampai pada tahap fitofarmaka, meskipun masih ada yang masih bersifat obat herbal terstandar atau jamu dalam kemasan yang moderen seperti tablet dan kapsul.

Momordica charantia L. (buah pare)⁽⁴⁹⁾

25

Buah pare (*bitter lemon*) salah satu buah tanaman yang sudah sejak lama secara tradisional digunakan sebagai obat berbagai macam penyakit termasuk “kencing manis”, hipercolesterolemia, anti virus dan anti kanker.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ Buah pare berbentuk elips panjang, berwarna hijau muda dan akan menjadi oranye-kekuningan ketika menua. Buahnya mengandung banyak senyawa fitokimia antara lain asam amino, asam aspartat, serin, asam glutamat, threonine, alanine, asam gamma amino butirat, asam pipekolat, luteolin, dll.⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾



Gambar 13. Momordica charantia L (Buah pare)

Jus buah naga (*Hylocereus sp*) dan manggis (*Garcinia mangostana* Linn)^(54,55) Buah naga ¹² kaya serat, kalsium, magnesium, kalium dan natrium. Setiap 100 gr buah naga mengandung kadar air tinggi (85%), energi 50 Kal., serat 0,9-2,1 gr, lemak 0,6 gr, Vitamin C 8-25 mg, Kalsium 134 mg, fosfor 36 gr dan magnesium 60,4 gr. Buah ini juga mengandung antioksidan yang ditengarai menjaga elastisitas pembuluh darah.⁽⁵⁶⁾ Meskipun desain penelitiannya *pre-post-test control*, terhadap 3 kelompok perlakuan (kelompok 1 dengan jus buah naga 100 gr sekali sehari, kelompok 2 jus buah naga 200 gr sekali sehari dan kelompok kontrol). Jus buah naga menurunkan kadar gula darah 11% (kelompok 1) dan 29% (kelompok 2) dibandingkan kontrol.

Penelitian pengobatan DM secara herbal secara intensif banyak dilakukan di India. Salah satunya adalah yang dilakukan Mahajan et al. ⁽⁵⁷⁾ menggunakan “GSPF kwath” campuran 10 herbal yang terdiri atas *G. Sylvestre* (meningkatkan sekresi insulin, bersifat antioksidan dan hepatoprotektor), *Pterocarpus marsupium* (mengandung phenolics, marsupin, pterosupin, pterostilbene and (-)-epicatechin yang bersifat menurunkan kadar glukosa), *Picrorrhiza kurroa* (bersifat anti diabetes pada tikus dengan DM yang diinduksi dengan streptozocin), *Cassia fistula* Linn yang memiliki aktivitas antihiperglisemia dan antihiperlipidemia, *Swertia chirata* (mengandung mangiferin, swertiamarin, dan amarogentin bersifat anti-diabetes), biji ⁵³ *Syzygium cumini* (mengandung jambosine, gallic acid, ellagic acid, corilagin, 3,6-hexahydroxy diphenoylglucose, 4,6 hexahydroxydiphenoylglucose, 1-galloylglucose, 3-galloylglucose, quercetin, β-sitosterol yang memiliki hipolipidemia selain anti-diabetes).

BAB 10

PENUTUP

Diabetes suatu keadaan dengan morbiditas yang tinggi, apalagi bila tidak ditangani dengan komprehensif akan cepat terjadi komplikasi yang mengarah ke mortalitas yang tinggi. Meskipun pendekatan non-farmakoterapi merupakan tindakan awal yang selalu diberikan kepada pasien, namun pada umumnya diperlukan juga farmakoterapi. Pada DM Tipe I, insulin merupakan farmakoterapi utama, sedangkan pada DMT2 ada banyak tersedia anti diabetes dan dalam keadaan tertentu insulin juga digunakan. Selain itu pengembangan obat DMT1 maupun DMT2 terus dilakukan. Saat ini tersedia berbagai preparat insulin yang cara kerjanya semakin mirip insulin endogen.

Pendekatan yang semula bersifat alternatif dengan obat herbal tradisional semakin di arahkan ke arah yang lebih moderen, dengan melakukan ekstraksi zat aktif serta uji klinik yang lebih komprehensif mengikuti kaidah-kaidah uji klinik yang benar. Data yang dikumpulkan tidak lagi hanya data empiris namun data yang solid, sahih dan teruji, sehingga menimbulkan tingkat kepercayaan yang tinggi bagi dunia kedokteran konvensional. Untuk itu setiap uji klinik obat herbal perlu dipublikasi di jurnal ilmiah serta bila sudah cukup banyak uji klinik yang dilakukan bisa dilakukan meta analisis, agar mendapatkan informasi yang lebih komprehensif lagi.

Indonesia memiliki peluang yang besar untuk menghasilkan obat-obat DMT2 yang berasal dari tanaman asli Indonesia. Karena itu segenap pemangku kepentingan mulai dari akademisi, pemerintah dan industri harus bekerjasama untuk mewujudkannya.

Daftar Pustaka

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National , regional , and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980 : systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2 · 7 million participants. *Lancet* [Internet]. 1980;378(9785):31–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60679-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X)
2. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence , prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care : a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6:1–9.
3. Andy Menke, Sarah Casagrande, Linda Geiss CCC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021–9.
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. and Clinical Practice Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010;87:4–14. Available from: www.elsevier.com/locate/diabres
5. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Pokok-Pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia Tahun 2013. Minist Heal Repub Indones. 2013;(1).
6. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 13th ed. New York: McGraw Hill Education; 2016. 723–746 p.
7. anonymous. 2 . Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S11–24.
8. Nambam B, Agarwal S, Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes*. 2010;1(4):111–5.
9. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29(5):970–5.
10. Al. EY et. Insulin Beta Cells [Internet]. Available from: <http://www.sci-news.com/biology/insulin-producing-beta-cells-03784.html>
11. Elisabetta B. Crash Course Farmakologi. Edisi 1, B. Simatupang A, editor. Singapore: Elsevier Ltd; 2017. 192–201 p.
12. Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(9):873–6.
13. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(7):1032–9.
14. Kramer CK, ¹⁸Chman B, Choi H, Retnakaran R. Effect of Short-term Intensive Insulin Therapy on. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2987–95.

15. Kramer CK, Zinman B, Choi H, Retnakaran R. Predictors of sustained drug-free diabetes remission over 48 weeks following short-term intensive insulin therapy in early type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:1–9.
22
16. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(12):1489–860.
47
17. Cendrine Cabou RB. GLP-1, the Gut-Brain, and Brain-Periphery Axes. *Rev Diabet Stud.* 2011;4:18–31.
69
18. Hölscher C. Central effects of GLP-1: New opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *J Endocrinol.* 2014;221(1):T31–41.
46
19. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept.* 2005;128:87–91.
58
20. Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the Development of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2006;(6):194–201.
52
21. Rehfeld JF. Incretin physiology beyond glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide : cholecystokinin and gastrin peptides. *Acta Physiol.* 2011;201:405–11.
41
22. Efendic S PN. Overview of Incretin Hormones. *Horm Metab Res.* 2004;36(August):742–6.
88
23. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:1–11.
51
24. Soebagijo Adi Soelistijo, Hermina Novida, Achmad Rudijanto, Pradana Soewondo, Ketut Suastika, Asman Manaf, Harsinen Sanus, Dharma Lindarto, Alwi Shahab, Bowo Pramono, Yuanita Asri Larasati, Dyah Purnamasari, Nanny Nathalia Soetedjo, Made Ratna Saraswati, Mad HZ. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2015. 93 p.
16
25. Scheen A. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 1998;24(4):311–20.
62
26. Zhu, Q; Tong, Y; Wu, T; Li, J; Tong N. Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an Eastern or Western diet: a systematic metaanalysis. *Clin Ther.* 2013;35:880–99.
4
27. Bailey CJ. Safety of Antidiabetes Medications : An Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):185–95.
65
28. Campbell RK. Rationale for Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors : A New Class of Oral Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *2007;41:51–60.*
56
29. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology and Mechanisms of Action of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Endocr Rev.* 2014;1–28.
98
30. Thornberry L²⁷, Gallwitz B. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;23(4):479–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.03.004>
8
31. Choy M, Lam S. Sitagliptin: A novel drug for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiol Rev.* 2007;15(5):264–71.

- 8
32. Bergman AJ, Stevens C, Zhou YY, Yi B, Laethem M, De Smet M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther.* 2006;28(1):55–72.
11
33. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4612–9.
36
34. Hiido JL Heerspink, Bruce A Perkins, David H Fitchett, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes : Cardiovascular and Kidney Effects , Potential Mechanisms and Clinical Applications. *Circulation.* 2016;134(10):752–72.
61
35. Polidori, David; Sha, Sue; Mudaliar, Sunder; Ciaraldi, Theodore P; Ghosh, Atalanta; Vaccaro, Nicole; Farrel, Kristin; Paul, Rothenberg; Henry RR. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion. *Diabetes Care.* 2013;36:2154–61.
57
36. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Diabetes Endocrinol.* 2013;1(October):140–51.
32
37. Kurosaki E, Ogasawara H. Pharmacology & Therapeutics Ipragliflozin and other sodium – glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: Preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther [Internet].* 2013;1:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.003>
20
38. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA 1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1473–8.
15
39. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia [Internet].* 2016;59(9):1860–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4008-2>
4
40. Plosker GL. Dapagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs.* 2014;74(18):2191–209.
4
41. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(3):213–25.
14
42. Fitchett D, Butler J, Van De Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME VR trial. *Eur Heart J.* 2018;39(5):363–70.
30
43. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38(3):420–8.
26
44. Prospective UK, Study D. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients

- with type 2 diabetes (UKPDS 33). 1998;352(Ukpd33):837–53.
- 97
45. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Metformin , or Insulin in Patients. JAMA. 2015;281(21):2005–12.
- 4
46. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes : recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1299–307.
- 18
47. Kristina MP, Jacek SB. Adherence to Basal Insulin Therapy Among People with Type 2 Diabetes : A Retrospective Cohort Study of Costs and Patient Outcomes. Diabetes Ther [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0421-5>
- 55
48. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Systematic Review or Meta-analysis Adherence to diabetes medication : a systematic review. Diabet Med. 2014;725–37.
- 38
49. Alam A, Uddin R, Subhan N, Rahman M, Jain P, Reza HM. Beneficial Role of Bitter Melon Supplementation in Obesity and Related Complications in Metabolic Syndrome. J Lipids. 2015;2015.
- 50
50. Dandawate PR, Subramaniam D, Padhye S₈₀ Anant S. Bitter melon : a panacea for inflammation and cancer. Chin J Nat Med [Internet]. 2016;14(2):81–100. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364\(16\)60002-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364(16)60002-X)
- 45
51. Raina K, Kumar D, Agarwal R. Promise of bitter melon (*Momordica charantia*) bioactives in cancer prevention and therapy. Semin Cancer Biol [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcan.2016.07.002>
- 17
52. Saad DY, Soliman MM, Baiomy AA, Yassin MH, El-sawy HB. Effects of Karela (Bitter Melon ; *Momordica charantia*) on genes of lipids and carbohydrates metabolism in experimental hypercholesterolemia : biochemical , molecular and histopathological study. BMC Complement Altern Med. 2017;17:1–13.
- 42
53. Anilakumar KR, Kumar GP, Ilaiyaraaja N. Nutritional , pharmacological and medicinal properties of *Momordica charantia*. Int J Nutr Food Sci. 2015;4(1):75–83.
- 54
54. Ni Komang Wiardani , Yenny Moviana IGPSP. Jus Buah Naga Merah Menurunkan Kadar Glukosa Darah Penderita DMT2. J Skala Husada. 2014;11(1):59–66.
- 79
55. Watanabe M, Gangitano E, Francomano D, Poggiogalle E, Tuccinardi D, Mariani S, et al. Efficacy and tolerability of *hawthorn* extract in the management of insulin resistance and severe obesity: a prospective randomized controlled pilot study.
- 37
56. Antoniades C, Antonopoulos A, Bendall J, Channon K. Targeting Redox Signaling in the Vascular Wall: From Basic Science to Clinical Practice. Curr Pharm Des. 2009;15(3):329–42.
- 24
57. Mahajan S, Chauhan P, Subramani SK, Anand A, Borole D, Goswamy H, et al. Evaluation of “GSPF kwath” a *Gymnema sylvestre* containing polyherbal formulation for the treatment of ⁷³ man type 2 diabetes mellitus. Eur J Integr Med [Internet]. 2015;7(3):303–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2015.01.003>

INDEX

- Bukti-bukti Terapi Jangka Panjang DM, 33**
- 17 pagliflozin, 25**
Diabetes Mellitus Tipe 1. See
Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor. See DPP
Efek empagliflozin pada hipertensi. See Empagliflozin
Efek endokrin Insulin, 5
Empagliflozin, 26
68 farmakoterapi DM Tipe 2, 15
glucagon-like peptide-1, 9
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. See GLP-1
glucose-dependent insulinotropic polypeptide, 9
Incretin, 9
inhibitor DPP-4, 10
Insulin, 4
Komplikasi terapi insulin, 7
Penggunaan insulin pada DMT2. See
Jus buah naga. See Pengobatan Tradisional DMT2
Kepatuhan Obat (adherence), 35
Latent Autoimmune Diabetes Adulthood (LADA), 3
Metformin. See Farmakoterapi DM Tipe 2
Momordica charantia L. (buah pare). See Pengobatan Tradisional DMT2
Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2. See Diabetes Mellitus, See Diabetes Mellitus
Pengobatan Tradisional DMT2, 36
Preparat insulin, 5
Prevalensi diabetes. See Diabetes Mellitus
Prinsip-prinsip Tatralaksana DMT2, 29
saxagliptin. See DPP-inhibitor
96 gliptin. See DPP-inhibitor
Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors, 22
Tipe 2 (DMT2), 1
vildagliptin. See DPP-inhibitor

Biodata Penulis



Penulis lulus dokter dari FK UKI tahun 1988, dan sejak mahasiswa tingkat 4 sudah jadi asisten di Bagian Farmakologi. Tahun 1991 melanjutkan studi S2 di Bagian Farmakologi FK UGM di bawah bimbingan Dr. Budiono Santoso, Ph.D, SpFK dan Dr. Suryawati MS, Apt., dan Dr. dr. Petrus K SpPD dan tahun 1993 dinyatakan lulus dengan topik tesis pengaruh interaksi obat INH terhadap profil farmakokinetik dan farmakodinamik glibenklamid. Tidak lama setelah itu, langsung melanjutkan studi doktoral di *Abteilung für klinische Pharmakologie* (Bagian Farmakologi Klinik) Rheinische-Friedrich Wilhelms Universität di Bonn, Jerman, dan tahun 1996 lulus Doktor der Medizin dengan predikat magna cum laude. Topik disertasi efek farmakodinamik pravastatin dan simvastatin serta pengaruhnya pada metabolisme kolesterol pada pasien hipercolesterolemia, di bawah bimbingan Prof. Dr.med. Klaus von Bergmann. Menjadi penulis dan editor serta penterjemah buku-buku teks farmakologi a.l. *Crash Course Pharmacology* terbitan Servier. Atas bantuan AUSAID-*Indonesia HIV Prevention and Care Project* (AUSAID-IHPCP) di tahun 2005-2007 penulis dan beberapa koleganya mengembangkan modul pembelajaran HIV-AIDS dengan metode PBL untuk FK UKI serta mengembangkan sarana pelayanan VCT dan kompetensi dokter dan perawat RS FK UKI dalam *care, support and treatment* (CST) bagi Orang Dengan HIV-AIDS (ODHA). Dalam bidang pendidikan turut mengembangkan kepaniteraan farmakoterapi dengan pendekatan *Guide to good prescribing* (WHO) dengan sistem evaluasi pembelajaran *Objective Structured Pharmacotherapy Examination* (OSPE) merupakan modifikasi pendekatan OSCE.

Penulis aktif di berbagai organisasi profesi a.l. IKAFI dan PERDAFKI. Turut mendirikan *Deutsch Indonesische Gesellschaft für Medizin/DIGM* atau Asosiasi Dokter Indonesia Jerman. Di tahun 1999 mengikuti pelatihan *Teaching Rational Pharmacotherapy* di Groningen, Belanda dan *University Staff Development* (Unistaff) di Witzenhausen, Kassel-Jerman. Di tahun 2009 mengikuti *Summer Course: "HIV-AIDS as a Family Health Problem"* di Stellenbosch University - South Africa. Bulan Oktober-Desember 2015 mendapat fellowship DAAD untuk post-doc. Penulis turut menulis Pedoman Uji Klinik Obat Herbal

1
Monografi. Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.
Dr. med., dr. Abraham Simatupang, M.Kes

60 (Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2014) dan Cara Uji Klinik yang
60 Baik dan Benar (Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2015) serta Cara
Uji Klinik yang Baik dan Benar. Edisi 3 – (BPOM, 2016).

Dua buku yang ditulis adalah: Farmakoterapi Integratif. Suatu Model Pembelajaran
78 Farmakoterapi (2018) dan Monograf. Statin (HMG CoA reductase inhibitor): Bukti terbaru
pengalaman penggunaannya (2018). Keduanya diterbitkan oleh FK UKI Press. Juga
menterjemahkan dan menyunting buku Crash Course Pharmacology (2017), terbitan Elsevier,
dan menterjemahkan buku anatomi Sobotta (Elsevier) dan Anatomi Prometheus yang
diterbitkan oleh EGC-Jakarta.

Saat ini penulis masih aktif sebagai pemimpin umum dan editor Majalah FK UKI.

Monografi ini ditulis, menurut saya, sebagai materi pengaya baik bagi dokter umum, maupun dokter yang bergerak di bidang diabetes mellitus, khususnya DMT2. Seperti kita ketahui bersama angka prevalensi DMT2 terus meningkat di dunia, termasuk di Indonesia. Kita akan mengalami "ledakan" tidak hanya DMT2 namun juga komplikasi-komplikasi yang mengikutinya, apalagi bila tindakan pencegahan, kuratif dan rehabilitatif tidak dilakukan secara optimal.

**dr. Instiaty, Sp.FK, Ph.D.
(Ketua Perdafki)**

Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan penyakit metabolism kronis yang membutuhkan perawatan jangka panjang, berarti dibutuhkan pemahaman yang lengkap dari sisi pasien maupun dokter yang menanganinya, karena itu monografi ini menjadi penting terutama untuk para dokter, sebab monografi ini menggambarkan profil obat-obat DMT2 yang terbaru.

**dr. Truly Sitorus, MSi., SpFK
(Ketua Ikafi)**

Monografi ini berisi tentang obat-obat diabetes mellitus, terutama DMT2 yang memang cenderung terus meningkat tidak hanya di negara-negara maju, tapi juga di Indonesia. Hal ini terlihat di berbagai riset kesehatan dasar yang menunjukkan penyakit-penyakit tidak menular atau metabolismik semakin meningkat.

**Dr., dr. Robert Hotman Sirait, Sp.An
(Dekan FK UKI)**

ISBN 978-602-1651-91-9



Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

- | | | |
|---|---|-----|
| 1 | Submitted to Universitas Brawijaya
Student Paper | 3% |
| 2 | www.scribd.com
Internet Source | 2% |
| 3 | www.advocatehealth.com
Internet Source | 2% |
| 4 | link.springer.com
Internet Source | 1 % |
| 5 | mscforum.org
Internet Source | 1 % |
| 6 | blogkesehatan.net
Internet Source | 1 % |
| 7 | Submitted to Padjadjaran University
Student Paper | 1 % |
| 8 | darujps.biomedcentral.com
Internet Source | 1 % |
| 9 | Submitted to The University of Manchester
Student Paper | 1 % |

10	repository.uinjkt.ac.id Internet Source	<1 %
11	hydra.hull.ac.uk Internet Source	<1 %
12	www.poltekkes-denpasar.ac.id Internet Source	<1 %
13	Submitted to Universitas Indonesia Student Paper	<1 %
14	Christa D. Bowes, Lillian F. Lien, Javed Butler. "Treatment of Diabetes in Patients with Heart Failure", Current Cardiology Reports, 2018 Publication	<1 %
15	Michael S. Kelly, Jelena Lewis, Ashley M. Huntsberry, Lauren Dea, Ivan Portillo. "Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease", Postgraduate Medicine, 2018 Publication	<1 %
16	pt.scribd.com Internet Source	<1 %
17	bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com Internet Source	<1 %
18	www.globalacademycme.com Internet Source	<1 %
"The Diabetes Textbook", Springer Science and		

19	Business Media LLC, 2019 Publication	<1 %
20	www.nice.org.uk Internet Source	<1 %
21	Juris J. Meier, Michael A. Nauck. "Incretins and the development of type 2 diabetes", Current Diabetes Reports, 2006 Publication	<1 %
22	Hui Wang, Jian Kuang, Mingtong Xu, Zhengnan Gao et al. "Predictors of Long-Term Glycemic Remission After 2-Week Intensive Insulin Treatment in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes", The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019 Publication	<1 %
23	digilib.unila.ac.id Internet Source	<1 %
24	journals.plos.org Internet Source	<1 %
25	text-id.123dok.com Internet Source	<1 %
26	Submitted to University of Brighton Student Paper	<1 %
27	Submitted to University of Ulster Student Paper	<1 %

28	mafiadoc.com Internet Source	<1 %
29	Madison E. Rivera, Emily S. Lyon, Roger A. Vaughan. "Effect of metformin on myotube BCAA catabolism", Journal of Cellular Biochemistry, 2019 Publication	<1 %
30	repositorio.unicamp.br Internet Source	<1 %
31	Submitted to University of Strathclyde Student Paper	<1 %
32	Submitted to Queen's University of Belfast Student Paper	<1 %
33	jamanetwork.com Internet Source	<1 %
34	id.123dok.com Internet Source	<1 %
35	Submitted to University of Muhammadiyah Malang Student Paper	<1 %
36	espace.library.uq.edu.au Internet Source	<1 %
37	fedorakg.kg.ac.rs Internet Source	<1 %

38	www.mdpi.com	<1 %
Internet Source		
39	accpjournals.onlinelibrary.wiley.com	<1 %
Internet Source		
40	Submitted to Queen Mary and Westfield College	<1 %
Student Paper		
41	www.frontiersin.org	<1 %
Internet Source		
42	www.arjournals.org	<1 %
Internet Source		
43	wikirefua.org.il	<1 %
Internet Source		
44	Submitted to Universitas Pendidikan Indonesia	<1 %
Student Paper		
45	he.adaptogens.com	<1 %
Internet Source		
46	www.tandfonline.com	<1 %
Internet Source		
47	iej.zaslavsky.com.ua	<1 %
Internet Source		
48	stacks.cdc.gov	<1 %
Internet Source		
49	bmjopen.bmj.com	<1 %
Internet Source		

<1 %

-
- 50 academicjournals.org <1 %
Internet Source
-
- 51 pdfs.semanticscholar.org <1 %
Internet Source
-
- 52 www.schwartzdiabetesdoc.com <1 %
Internet Source
-
- 53 Manjeshwar Shrinath Baliga, Harshith P. Bhat,
Bantwal Raghavendra Vittaldas Baliga, Rajesh
Wilson, Princy Louis Palatty. "Phytochemistry,
traditional uses and pharmacology of Eugenia
jambolana Lam. (black plum): A review", Food
Research International, 2011 <1 %
Publication
-
- 54 ejournal-s1.undip.ac.id <1 %
Internet Source
-
- 55 repositorio.ufes.br <1 %
Internet Source
-
- 56 docserv.uni-duesseldorf.de <1 %
Internet Source
-
- 57 Submitted to University of St Andrews <1 %
Student Paper
-
- 58 www.ashpadvantage.com <1 %
Internet Source

59	ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id	<1 %
Internet Source		
60	V B Syarifah, M Rafi, W T Wahyuni. " High perfomance liquid chromatography fingerprint analysis for quality control of brotowali () ", Journal of Physics: Conference Series, 2017	<1 %
Publication		
61	www.science.gov	<1 %
Internet Source		
62	repository.dl.itc.u-tokyo.ac.jp	<1 %
Internet Source		
63	repository.unimus.ac.id	<1 %
Internet Source		
64	www.123seminarsonly.com	<1 %
Internet Source		
65	www.powerpak.com	<1 %
Internet Source		
66	gkkbybaru.org	<1 %
Internet Source		
67	Submitted to Universitas Muhammadiyah Yogyakarta	<1 %
Student Paper		
68	"Encyclopedia of Signaling Molecules", Springer Science and Business Media LLC, 2018	<1 %
Publication		

69	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1 %
70	Emanuel L. Peter, Serawit Deyno, Andrew Mtewa, Félicien Mushagalusa Kasali et al. "Safety and efficacy of Momordica charantia Linnaeus in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis protocol", Systematic Reviews, 2018 Publication	<1 %
71	www.thieme-connect.de Internet Source	<1 %
72	eprints.umm.ac.id Internet Source	<1 %
73	centrodeconocimiento.ccb.org.co Internet Source	<1 %
74	event.ners.unair.ac.id Internet Source	<1 %
75	nursingisinmyblood.tumblr.com Internet Source	<1 %
76	Azzaki Abubakar, Irsan Hasan, Murdani Abdullah, Hamzah Shatri. "Perubahan Status Fungsi Hati, Status Nutrisi, Kadar 3-β-Hidroksi Butiran Darah, dan Keseimbangan Nitrogen pada Pasien Sirosis Hari yang Menjalankan Puasa Ramadhan", Jurnal Penyakit Dalam	<1 %

Indonesia, 2017

Publication

77	www.rs-sejahterabhakti.com	<1 %
	Internet Source	
78	repository.uki.ac.id	<1 %
	Internet Source	
79	Standl, E.. "Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetics", Diabetes Research and Clinical Practice, 200103	<1 %
	Publication	
80	scielo.iics.una.py	<1 %
	Internet Source	
81	repozitorij.unizg.hr	<1 %
	Internet Source	
82	Tsuyoshi Ohkura. "Ipragliflozin: A novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor developed in Japan", World Journal of Diabetes, 2015	<1 %
	Publication	
83	www.lecturio.com	<1 %
	Internet Source	
84	www.pbpapdi.net	<1 %
	Internet Source	
85	estudogeral.sib.uc.pt	<1 %
	Internet Source	

86	fr.scribd.com Internet Source	<1 %
87	Submitted to Universitas Islam Indonesia Student Paper	<1 %
88	hss.ulb.uni-bonn.de Internet Source	<1 %
89	blogkotasukabumi.blogspot.com Internet Source	<1 %
90	campur25.blogspot.com Internet Source	<1 %
91	www.physiology.org Internet Source	<1 %
92	kraksaan-update.blogspot.com Internet Source	<1 %
93	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
94	kc.umn.ac.id Internet Source	<1 %
95	diansartika2330.wordpress.com Internet Source	<1 %
96	www.medcraveonline.com Internet Source	<1 %
97	ira.le.ac.uk Internet Source	<1 %

-
- 98 Submitted to University of Huddersfield <1 %
Student Paper
- 99 Willi Wahyu Timur, Lukman Hakim, Fita Rahmawati. "KAJIAN DRUG RELATED PROBLEMs PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN PEDIATRIK DI RSUD KOTA SEMARANG", Jurnal Farmasi Sains dan Praktis, 2017 <1 %
Publication
- 100 Submitted to Sriwijaya University <1 %
Student Paper
- 101 Joice Viladelvia Kalumpiu. "Dapagliflozin : manfaat dan risiko pada diabetes melitus tipe 2", Jurnal Biomedika dan Kesehatan, 2019 <1 %
Publication
- 102 www.cff.org.br <1 %
Internet Source
- 103 ilovefaal.blogspot.com <1 %
Internet Source
- 104 Submitted to St George's Hospital Medical School <1 %
Student Paper
- 105 Submitted to Universitas Islam Syekh-Yusuf Tangerang <1 %
Student Paper

106	Submitted to Universitas Negeri Jakarta Student Paper	<1 %
107	Submitted to Sekolah Global Jaya Student Paper	<1 %
108	id.scribd.com Internet Source	<1 %
109	Relu Cernes, Reuven Zimlichm. "Chapter 9 Diabetes Mellitus Type 2 and Proteinuria", IntechOpen, 2013 Publication	<1 %
110	Submitted to Cardiff University Student Paper	<1 %
111	"Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011 Publication	<1 %
112	William H. Herman, Amy E. Rothberg. "Prevalence of Diabetes in the United States", JAMA, 2015 Publication	<1 %
113	Submitted to Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang Student Paper	<1 %

Exclude bibliography On