

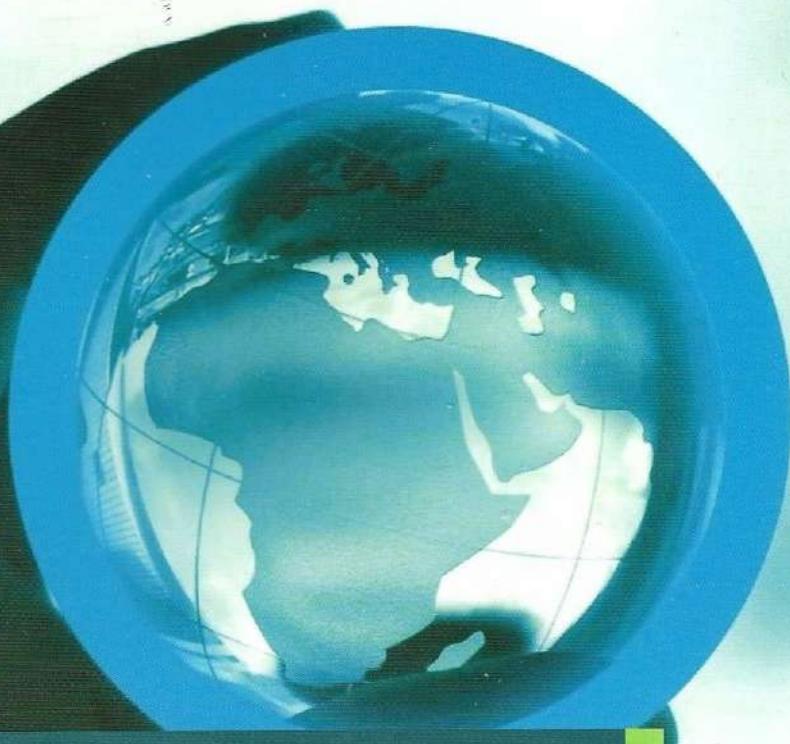


CONTINUING MEDICAL EDUCATION
FKUKI / RSU UKI



IKAFAKED

PROSIDING



SIMPOSIUM NASIONAL CME-FK/RSU-UKI

BEKERJASAMA DENGAN
IKAFAKED UKI '94

"A to Z DIABETES MELLITUS"

FK UKI



ISBN 978-602-165-178-0

9 78602 651780

Sekretariat :

CME-FK/RSU- UKI & IKAFAKED-UKI

Jalan Mayjen Sutoyo, Cawang, Jakarta 13630, Indonesia.

Telepon/fax: Tel+62 (021) 29362033 ext 2935, ext 2928; Fax: (021) 29362036

Mobile : 081310007781, 081293300093, 081314252177

Email:

cmefkuki@outlook.com

ikafaked.uki2016@gmail.com

prapti_jps@yahoo.co.id

KATA SAMBUTAN KETUA DEKAN FK UKI DAFTAR ISI

| | |
|--|-----|
| Kata Pengantar | v |
| Kata Sambutan Ketua Panitia | vii |
| Kata Sambutan Ketua IKAFAKED UKI | ix |
| Kata Sambutan Ketua CME FK UKI | xi |
| Kata Sambutan DEKAN FK UKI..... | |
| Daftar isi | xv |
| | |
| RECENT KERENTANAN BAKTERI INFENSI / SUSEPTIBILITAS INFEKSI PADA PASIEN DM | 1 |
| Bratanata, Joyce | |
| | |
| ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: MECHANISMS AND MANAGEMENT | 19 |
| Mulyaningsih, Nelly | |
| | |
| DM SEBAGAI FAKTOR RESIKO STROKE..... | 27 |
| Suskandari, Dwi Hany F | |
| | |
| DIABETIC RETINOPATHY..... | 47 |
| Oetoyo, Ayu S | |
| | |
| MANIFESTASI DAN TATALAKSANA PENYAKIT KULIT PADA PENDERITA DM | 57 |
| Widiyani, Syahfori | |
| | |
| DM PADA ANAK | 83 |
| Novita, Lony | |
| | |
| ASPEK FARMAKOTERAPI DM TIPE 2[1]..... | 111 |
| Simatupang , Abraham | |
| | |
| TATA LAKSANA REHABILITAS KOMPREHENSIF PADA PENDERI- TA DM | 139 |
| Tambunan, Tresia Fransiska U | |
| | |
| PERAN RADIOLOGI DALAM EVALUASI KOMPLIKASI MAKRO- VASKULER DM | 153 |
| Tarigan, Vera | |

SINDROM NEFROTIK TERKAIT DIABETIC NEPHROPATHY DI
RUMAH SAKIT UMUM UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA.....155

Cavin, I Nyoman Yesaya; G Octabiano, Reinaldi; T Raspati, Zega Agus-
tian

TANTANGAN INFENSI TUBERKULOSIS dan DIABETES MELITUS di
INDONESIA.....157

Ivena; Nelwan, Erni J

A 65-YEAR-OLD MAN WITH ADVANCED GASTRIC CARCINOMA
SUSPECTED GERD

Gultom, Fajar L; Lumban Gaol, Marliana

..... mengenai faktor-faktor yang menyebabkan
infeksi pada pasien diabetes melitus

..... mengenai faktor-faktor penyebab
diabetes melitus

..... mengenai faktor-faktor penyebab
diabetes melitus

Penutup

..... mengenai faktor-faktor penyebab
diabetes melitus

..... mengenai faktor-faktor penyebab
diabetes melitus

..... mengenai faktor-faktor penyebab
diabetes melitus

- aspek farmakoterapi pada DM tipe 2. Jurnal Penelitian Kesehatan dan Pengembangan Kesehatan. 2014; 1(1): 1-10.
8. Laffel L, Steiner J, Steiner J, et al. ISPAD Clinical practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Oral hypoglycemic and insulin secretagogue conditions in children and adolescents. Endocrinol Diabetol. 2014; 15 (Suppl 70): 270-78.
9. Lange K, Smit R, Parkowska E, Denne T. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Diabetes

Aspek Farmakoterapi Diabetes Mellitus tipe 2[1]

Abraham Simatupang

abraham.simatupang@uki.ac.id

Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Diabetes Melitus (DM) salah satu penyakit metabolism dengan angka prevalensi yang tinggi. Saat ini di tingkat dunia prevalensi pada orang dewasa (20-79 tahun) mencapai 6,4% (2010) dan akan menjadi 7,7% di tahun 2030, yaitu sekitar 439 juta orang dewasa. Bagi penderita DM Tipe I (DMT1), terapi insulin merupakan keharusan, sedangkan DM Tipe 2 (DMT2) yang biasanya didahului dengan keadaan prediabetes, pencegahan dengan perubahan gaya hidup merupakan hal yang mendasar, meskipun pada akhirnya tidak sedikit yang akhirnya menjadi DMT2. Selain non-farmakoterapi, pendekatan farmakoterapi dengan berbagai macam preparat saat ini tersedia cukup banyak, yang bisa disesuaikan dengan keadaan dan kondisi penyakit serta pasiennya. Berbagai macam preparat insulin dan preparat antidiabetika oral didiskusikan secara ringkas pada makalah ini. Selain itu terapi herbal saat ini banyak pula digunakan sebagai *adjuvant* meskipun perlu uji klinik yang lebih komprehensif untuk mengetahui seberapa besar manfaat herbal pada penanganan DM.

Kata Kunci: DMT1, DMT2, i ncretin, GLP-1, insulin, sitagliptin

Pendahuluan

Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1) dan Tipe 2 (DMT2) adalah salah satu penyakit metabolismik selain hipertensi, hipercolesterol. Prevalensi diabetes di dunia pada orang dewasa usia (20-79 tahun) akan menjadi 6,4%, mempengaruhi 285 juta orang dewasa pada 2010, dan akan meningkat menjadi 7,7%, 439 juta orang dewasa pada 2030. Antara 2010 dan 2030, akan ada 69% peningkatan jumlah orang dewasa dengan diabetes di negara-negara berkembang dan 20% peningkatan di negara-negara maju. Di Indonesia, diperkirakan di tahun 2030 akan ada 12 juta pasien DMT2.^{1,2} 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 kearah 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.

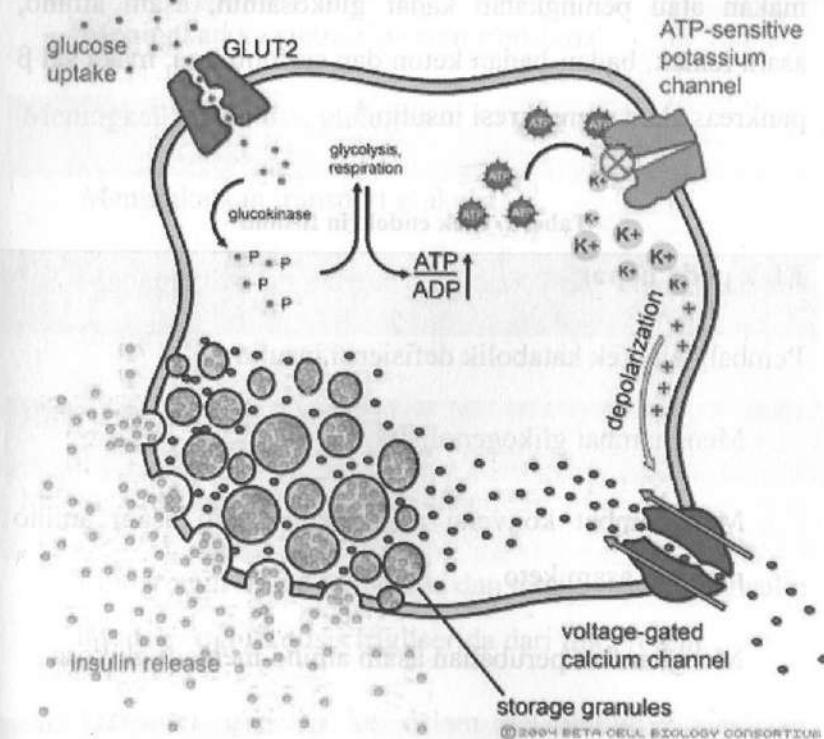
DMT1 terjadi karena destruksi sel beta pankreas sehingga terjadi defisiensi insulin yang berat. Tipe ini dibagi lagi menjadi tipe 1a (*immune-mediated*) dan tipe 1b (idiopatik). Kebanyakan pasien DMT1 memiliki satu atau lebih antibodi terhadap *glutamic acid decarboxylase 65* (GAD 65), *insulin autoantibody*,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

Tabel 1. Sel islet pankreas dan produk sekretorinya³

| 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 |

^[1] Disampaikan pada Seminar Diabetes dari A sampai Z, 5-6 Mei 2019 di FK UKI, Jakarta

Pasien DMT1 memerlukan insulin yang diberikan secara injeksi subkutan 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 DMT1 pada awalnya masih memberikan respons dengan hipoglikemik oral. Kelompok ini termasuk *Latent Autoimmune Diabetes Adulthood* (LADA).



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

Insulin

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.^{3,4}

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.⁴

Tabel 2. Efek endokrin Insulin³

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 glikogensintase, menghambat fosforilase)

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 glicerol 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 3. Beberapa preparat insulin yang tersedia (di AS)³

| Preparat | Sumber | Konsentrasi |
|---|--------|-------------|
| Rapid acting insulins | | |
| • Insulin lispro, Human Humalog (Lilly) | analog | U100 |
| • Insulin aspart, Human Novolog (Novo Nordisk) | analog | U100 |
| • Insulin glulisine, Human Apidra (Aventis) | analog | U100 |
| Short acting insulins | | |
| • Regular Novolin R Human (Novo Nordisk) | | U100 |
| • Regular Humulin R Human (Lilly) | | U100, U500 |
| Intermediate acting insulin | | |
| • NPH Humulin N Human (Lilly) | | U100 |
| • NPH Novolin N Human (Novo Nordisk) | | U100 |
| Premixed insulins | | |

- Novolin 70 NPH/30 Human U100 regular (Novo Nordisk)
 - Humulin 70 Human U100 NPH/30 regular (Lilly)
 - 75/25 NPL, Lispro Human U100 (Lilly) analog
 - 70/30 NPA, Aspart Human U100 (Novo Nordisk) analog
- Long acting insulins**
- Insulin detemir, Human U100 Levemir (Novo Nordisk) analog
 - Insulin glargine, Human U100 Lantus (Aventis/Hoechst analog Marion Roussel)

Insulin diberikan secara subkutan dengan tujuan meniru sekresi insulin secara fisiologis dan mengantikan keadaan basal (saat malam, puasa, dan diantara periode makan) juga bolus saat makan (prandial). Reproduksi secara akurat profil kadar euglisemik secara teknis sulit didapatkan akibat 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 dengan kontinyu secara subkutan 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 sistem saraf otonom yaitu saraf simpatik dengan gejala takikardia, palpitasi dan berkeringat serta pada saraf parasimpatik dengan gejala nausea, rasa lapar dan bisa berlanjut ke kejang sampai dengan koma. Pada individu tertentu bisa muncul reaksi alergi terhadap insulin, resistensi insulin imun sedangkan pada daerah injeksi bisa timbul lipodistrofi.

Farmakoterapi DM Tipe 2

Farmakoterapi DMT2 sudah memiliki sejarah yang panjang dimulai dengan obat-obat golongan sulfonilurea.

A. Golongan obat yang merangsang sekresi insulin melalui pengikatan dengan reseptor sulfonilurea

Sulfonilurea (tolbutamid, glibenklamid, glipizid, gliklasid, dll.) 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 respor dibandingkan generasi pertama.

a. Generasi pertama

Klorprapamid, Tolazamid, 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. Obat-obat yang menurunkan glukosa di hepar, otot dan jaringan adiposa (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.

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 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:

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

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

C. Obat-obat yang mempengaruhi absorpsi glukosa

Acarbose bekerja dengan menghambat enzim *glycoside 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.^{5,6}

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

Incretin adalah kelompok hormon metabolisme yang menstimulasi penurunan kadar glukosa darah yaitu *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory peptide* (GIP) yang diinaktivasi 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 serta (5) efek ekstra pankreatik yaitu menurunkan pengosongan lambung serta meningkatkan rasa kenyang (*satiety*).^{7,8} Dari kedua hormon serta enzim metabolismenya dikembangkanlah obat anti diabetes baru, terutama untuk DMT2.

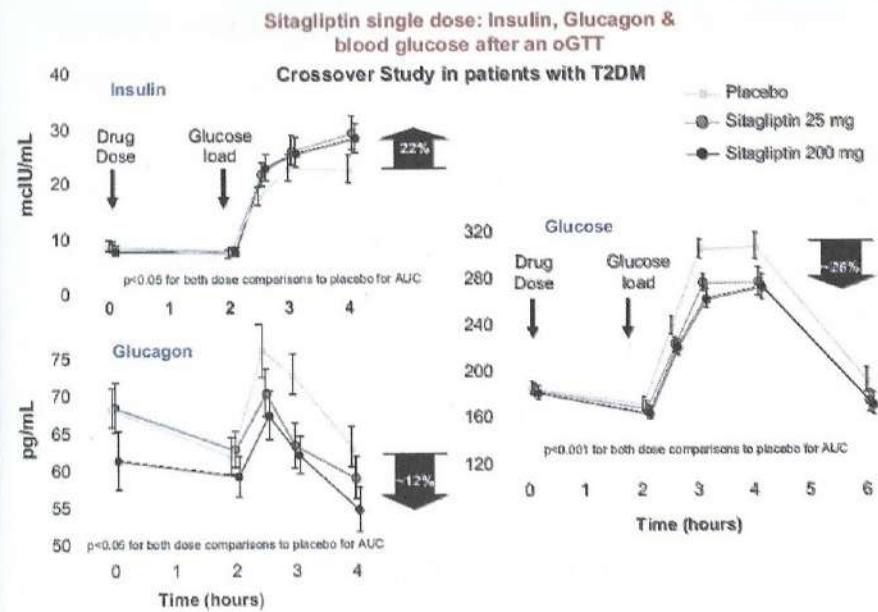
a. GLP-1 receptor agonist^{3,4}

Obat-obat yang termasuk golongan ini a.l. *Exenatide* derivat *exendin-4 peptide* yang berasal dari bisa (*venom*) *Heloderma suspectum* (kadal monster gila), memiliki 53% homolog dengan GLP-1 alam. Pemberian *exenatide* secara injeksi subkutan 60 menit sebelum makan pagi dan makan malam sebagai ajuvan pasien yang diterapi dengan metformin atau kombinasi metformin dan sulfonilurea. Waktu untuk mencapai kadar maksimal 2 jam dengan durasi kerja sampai 10 jam. Efek penurunan HbA1c 0,2-1,2%, penurunan berat badan (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 ajuvan

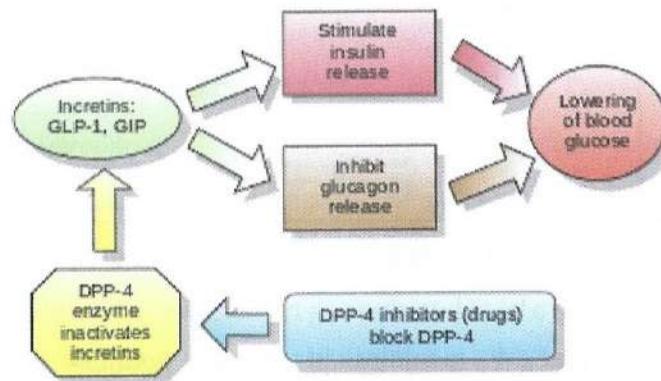
pada pasien dengan metformin, metformin dan sulfonilurea atau tiazolidindion (rosiglitazon, pioglitazon). Terapi awal 0,6 mg dan dalam satu minggu dapat ditingkatkan sampai 1,2 mg per hari.

b. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor⁹

Termasuk di dalamnya Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin dan 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 disamping itu 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.¹⁰



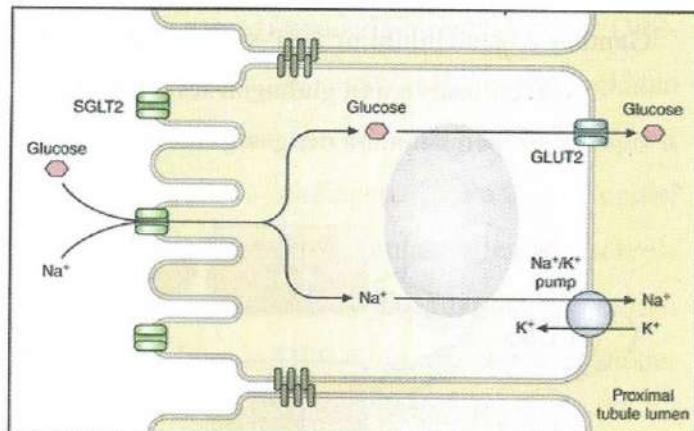
Gambar 2. Efek inhibitor DPP-4 (sitagliptin) terhadap sekresi insulin dan glukagon sesaat setelah pembebasan dengan glukosa¹⁰



Gambar 3. Mekanisme kerja DPP-4 inhibitor

Inhibitor DPP-4 merangsang sekresi insulin dengan cara yang bergantung pada glukosa tanpa menyebabkan hipoglikemia. Inhibitor DPP-4 juga menurunkan sekresi glukagon berlebihan yang diamati pada DMT2. Karena efeknya pada sekresi insulin dan glukagon, penghambat DPP-4 menurunkan hiperglikemia puasa dan postprandial. Obat ini tidak berpengaruh banyak terhadap BB dan ditoleransi dengan baik.

A. *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitor*



Gambar 1. Sistem Sodium Glucose Cotransporter¹¹

Gambar 4 menjelaskan sistem *sodium glucose cotransporter* (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 80-an dikarakterisasi dan diklon dua SGLT yaitu SGLT1 dan SGLT2. SGLT1 banyak terdapat di usus, jantung, otot lurik dan ginjal sedangkan SGLT2 lebih dominan di epitel tubulus proksimal. Ekspresi gen SGLT2 meningkat pada pasien hiperglikemia, sehingga bila SGLT2 di hambat terjadi penurunan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan terjadi peningkatan ekskresi glukosa di urin dan terjadi penurunan glukosa di darah.¹²

Dapagliflozin, canafliglozin, empagliflozin dan ipragliflozin merupakan 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 sampai atau di bawah 8% - 0.54% (95% CI – 0,67% ke – 0,40%) dibandingkan *baseline*.^{13,14}

Bukti-bukti Terapi Jangka Panjang DM

Salah satu studi kohort yang mengukur efektivitas sulfonilurea dalam penanganan DMT2 adalah studi *United Kingdom prospective diabetes study* (UKPDS) 33.¹⁵ 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 puasanya dengan target terapi intensif < 6 mmol/L. Selain itu tiga *aggregate endpoint* 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 dan 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 antara lain 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 tahun¹⁶. 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 1. Proporsi pasien yang mencapai sasaran terapi¹⁶

| Terapi | Haemoglobin A1c < 7% | | | Glukosa Plasma Puasa < 7,8 mmol/L | | |
|---------------------------------|----------------------|------------|------------|-----------------------------------|------------|------------|
| | 3 tahun | 6 tahun | 9 tahun | 3 tahun | 6 tahun | 9 tahun |
| BB 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) |
| Klorpropamid | 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) |
| Klorpropamid | 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.

Kepatuhan Obat (*adherence*)

Kepatuhan obat merupakan faktor yang sangat penting dalam terapi penyakit kronis, sebab seringkali kegagalan terapi muncul bukan dari ketidakefektifan atau munculnya efek yang tidak diinginkan dari obat yang digunakan, tetapi karena faktor ketidakpatuhan pasien terhadap obat. 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.¹⁷

Pengobatan Tradisional

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. Seperti yang kita ketahui, masih banyak penelitian, terutama uji klinik dengan metode yang lebih baik untuk bisa mendapatkan bukti khasiat dan keamanan yang lebih lengkap

seperti jus buah naga (*Hylocereus sp*) dan manggis (*Garcinia mangostana* Linn).^{18,19}

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 DMT1 insulin merupakan farmakoterapi utama, sedangkan pada DMT2 ada banyak tersedia anti diabetes dan dalam keadaan tertentu insulin juga digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. and Clinical Practice Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. 2010;87:4–14.
2. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Pokok-Pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia Tahun 2013. Minist Heal Repub Indones. 2013;(1).
3. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 13th ed. New York: McGraw Hill Education; 2016. 723-746 p.
4. Elisabetta B. Crash Course Farmakologi. Edisi 1, B. Simatupang A, editor. Singapore: Elsevier Ltd; 2017. 192-201 p.
5. 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.
6. 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.
7. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. 2005;128:87–91.
8. 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.
9. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology and Mechanisms of Action of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Endocr Rev.* 2014;1–28.
10. Thornberry NA, 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>
11. Inhibition S, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes : Cardiovascular and Kidney Effects , Potential Mechanisms and Clinical Applications.
12. 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
13. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. 2013;1(October).
14. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.003>
15. 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.
16. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Metformin , or Insulin in Patients. 2015;281(21):2005–12.
17. 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>
18. Darah G, Dmt P. JUS BUAH NAGA MERAH MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH PENDERITA DMT2 Ni Komang Wiardani 1 , Yenny Moviana 2 , I G.P. Sudita Puryana 3. (Dm):59–66.
19. Watanabe M, Gangitano E, Francomano D, Poggiogalle E, Tuccinardi D, Mariani S, et al. ENGLISH Efficacy and tolerability of Mangosteen extract in the management of insulin resistance and severe obesity: a prospective randomized controlled pilot study.