



## Paradigma Baru Terapi **Diabetes Melitus**

Prof. Dr. dr. Pradana Soewondo, SpPD-KEMD

# Paradigma Baru Terapi Diabetes Melitus

*Prof. Dr. dr. Pradana Soewondo, SpPD-KEMD*

*Diabetes melitus dan komplikasinya merupakan suatu permasalahan kesehatan global. Data Federasi Diabetes Internasional (IDF) tahun 2013 menyatakan bahwa terdapat 382 juta penduduk dunia menderita diabetes melitus dan diperkirakan jumlahnya akan meningkat menjadi 592 juta penduduk pada tahun 2035. Penatalaksanaan yang tepat diperlukan untuk mencegah progresivitas penyakit diabetes sekaligus meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes melitus.<sup>1</sup>*

## **Problematika Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang diakibatkan oleh defek sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Data IDF memperkirakan bahwa dari 382 juta penderita DM pada tahun 2013, 175 juta di antaranya belum terdiagnosis dan berpotensi mengalami progresivitas dan komplikasi.<sup>1</sup> Penderita DM di Indonesia berjumlah 8,4 juta di tahun 2000 dan diprediksi jumlahnya akan meningkat menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menyatakan bahwa jumlah penderita DM di Indonesia sekitar 12 juta. Penghitungan ini dilakukan pada penduduk berusia 15 tahun ke atas dengan proporsi lebih tinggi pada wanita.<sup>2,3</sup>

Klasifikasi DM berdasarkan etiologinya dibedakan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe khusus yang diakibatkan beberapa penyebab seperti sindrom diabetes monogenik seperti diabetes neonatal dan *maturity-onset diabetes of the young* [MODY], penyakit eksokrin pankreas seperti fibrosis kistik, dan diabetes diakibatkan obat atau bahan kimia seperti penggunaan glukokortikoid, terapi antiretroviral, atau pasca transplantasi.<sup>4,5</sup>

Progresivitas DM dapat mengakibatkan kerusakan

pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf sehingga dapat menyebabkan terjadinya serangan jantung, stroke, gagal ginjal, neuropati perifer, ulkus, amputasi, retinopati diabetikum hingga kematian. Diabetes melitus tidak terkontrol saat kehamilan dapat meningkatkan risiko kematian janin dan komplikasi lain.<sup>1,4</sup>

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan sampel plasma darah vena. Adapun kriteria diagnosis DM adalah kadar glukosa darah puasa (GDP)  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa didefinisikan sebagai tidak adanya asupan kalori sedikitnya 8 jam terakhir. Atau kadar glukosa darah 2 jam *post prandial* (GD2PP)  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO). Atau pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS)  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) disertai keluhan klasik DM (poliuria, polidipsi, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui sebabnya). Atau kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  yang dilakukan di laboratorium bersertifikat *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).<sup>4,5</sup>

## **Manajemen Penatalaksanaan Diabetes Melitus**

Penatalaksanaan DM secara umum bertujuan untuk meminimalisir keluhan DM, mengurangi risiko komplikasi akut, mencegah dan menghambat progresivitas DM sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas

DM dan meningkatkan kualitas hidup penderita DM. Manajemen terapi DM dibedakan menjadi intervensi non farmakologis dengan menerapkan pola hidup sehat dan intervensi farmakologis.<sup>5</sup>

Modifikasi gaya hidup merupakan aspek fundamental perawatan DM. Penurunan berat badan 5% dari berat badan (BB) awal pada penderita DM dengan berat badan berlebih atau obesitas akan memperbaiki kontrol glukosa darah dan menurunkan penggunaan terapi farmakologis. Penurunan berat badan dapat dicapai melalui aktivitas fisik yang sedikitnya mengakibatkan defisit energi sebesar 500-750 kkal/hari.<sup>4,5</sup>

Rekomendasi dari Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) menganjurkan : 1) anak-anak dan remaja penderita DM atau prediabetes sebaiknya melakukan aktivitas aerobik intensitas sedang hingga kuat sedikitnya 60 menit/hari disertai latihan kekuatan otot dan tulang sedikitnya 3 hari/minggu 2) dewasa berusia 18 tahun ke atas dianjurkan untuk melakukan aktivitas fisik intensitas sedang minimal 150 menit/minggu atau aktivitas fisik intensitas kuat 75 menit/minggu ataupun kombinasi keduanya. Selain itu juga dianjurkan untuk melakukan aktivitas kekuatan otot sedikitnya 2 hari/minggu 3) latihan kelenturan dan keseimbangan seperti yoga, tai chi 2-3 kali/minggu direkomendasikan untuk penderita DM yang lebih tua 4) menghindari duduk terlalu lama (setiap 30 menit dianjurkan untuk berdiri atau berjalan) bagi penderita DM tipe 2.<sup>4</sup>

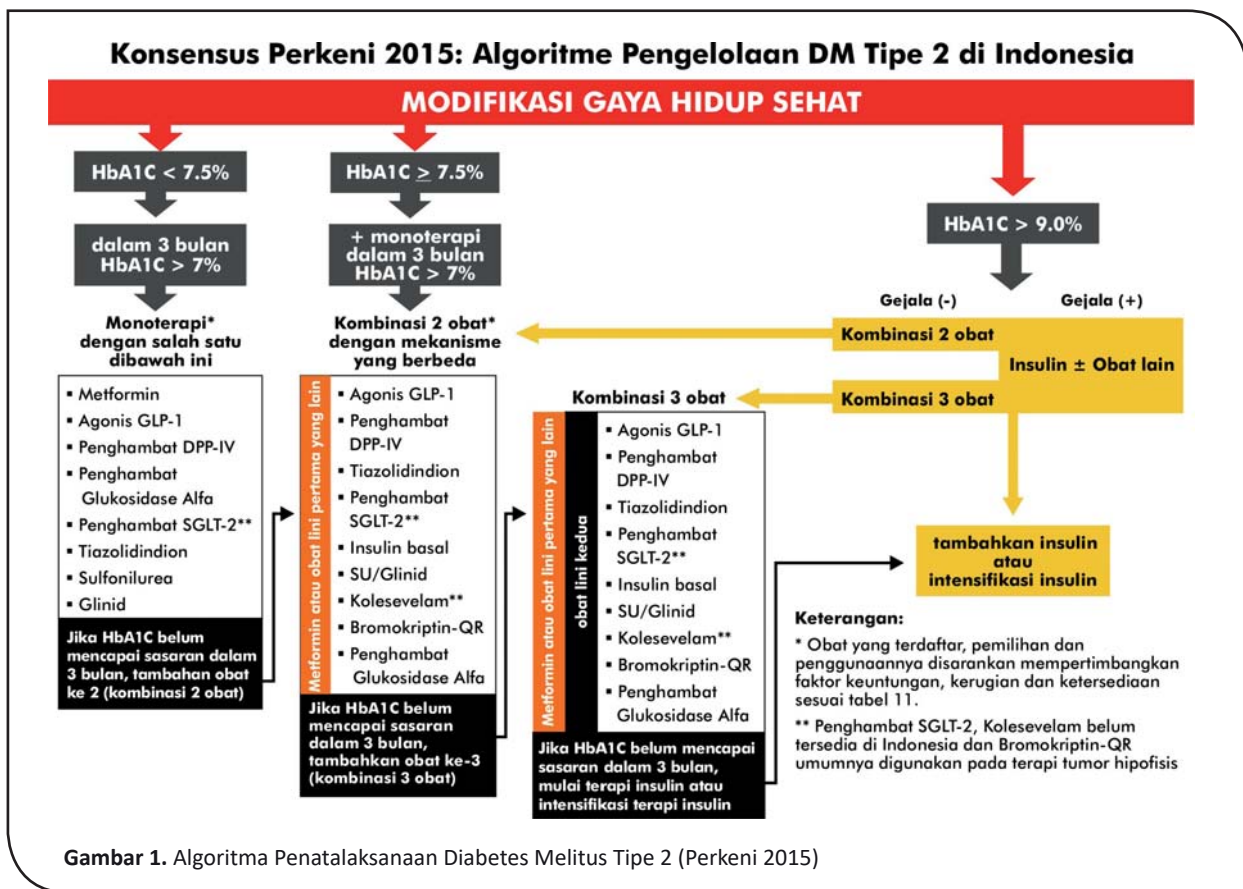
Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2015 merekomendasikan latihan jasmani secara teratur sebanyak 3-5 kali/minggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit/minggu dan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Sebelum latihan jasmani penderita dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah. Bila kadar GDS < 100 mg/dL penderita diharuskan mengonsumsi karbohidrat terlebih dahulu dan bila kadar GDS > 250 mg/dL penderita dianjurkan untuk menunda latihan jasmani. Adapun latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Penderita DM tanpa kontraindikasi seperti osteoarthritis, hipertensi tidak terkontrol, retinopati, dan nefropati dianjurkan pula untuk melakukan latihan beban 2-3 kali/minggu.<sup>5</sup>

Rekomendasi diet untuk mencegah terjadinya DM tipe 2 menurut WHO adalah : 1) membatasi asupan asam lemak kurang dari 10% dari total asupan energi dan 7% untuk kelompok risiko tinggi 2) konsumsi serat minimum 20 g/hari 3) mengurangi asupan gula kurang dari 10% dari total asupan energi. Departemen Kesehatan Republik Indonesia merekomendasikan penderita DM untuk membatasi asupan karbohidrat dan menghindari minuman beralkohol, minuman bersoda, susu, makanan serta minuman manis.<sup>2,6</sup>

Prinsip pola makan penderita DM menurut PERKENI serupa dengan anjuran makan umum yakni makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Adapun prinsip pola makan tersebut diantaranya : 1) asupan karbohidrat sebesar 45-65% total asupan energi 2) asupan lemak sekitar 20-25% kkal dan tidak lebih dari 30% total asupan energi dengan komposisi lemak jenuh < 7 % dan lemak tidak jenuh ganda < 10 % 3) kebutuhan protein sebesar 10 – 20% total asupan energi dan pasien dengan nefropati diabetik dianjurkan menyesuaikan asupan protein hingga 0,8 g/kgBB/hari atau 10% dari kebutuhan energi 4) asupan natrium sama dengan orang sehat yaitu < 2300 mg/hari 5) anjuran konsumsi serat sebanyak 20-35 g/hari 6) jumlah kalori paling sedikit 1.000-1.200 kal/hari untuk wanita dan 1.200-1.600 kal/hari untuk pria.<sup>5</sup>

Modifikasi gaya hidup adalah pilar utama tata laksana terapi DM namun terkadang hal itu tidak cukup untuk mencapai kontrol glukosa darah yang diinginkan. Modifikasi gaya hidup ditunjang terapi farmakologis diperlukan untuk mencapai target glukosa darah. Terapi farmakologis dimulai dengan dosis rendah, pada beberapa kondisi dimana target HbA1c yang diinginkan tidak dapat dicapai dengan satu jenis obat maka diperlukan terapi kombinasi (Gambar 1). Obat antihiperqlikemia dapat dibedakan menjadi oral dan suntik.<sup>4,5</sup>

Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperqlikemia oral (OHO) dibagi menjadi 5 golongan yakni : pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) seperti sulfonilurea dan glinid, peningkat sensitivitas terhadap insulin seperti metformin dan tiazolidindion, penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan seperti penghambat  $\alpha$  *glucosidase*, golongan penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*), dan golongan penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*).<sup>4,5</sup>



### Empagliflozin: Penghambat SGLT2 Terbaru Yang Unik

Penghambat SGLT2 adalah OHO golongan terbaru dengan mekanisme kerja yang unik. Hingga kini pada umumnya prinsip terapi DM tipe 2 khususnya adalah untuk mencegah terjadinya glukosuria, akan tetapi penghambat SGLT2 bekerja dengan cara berbeda dengan meningkatkan ekskresi glukosa urin (EGU) melalui penghambatan reabsorpsi glukosa renal. *Sodium Glucose Cotransporter* (SGLT) adalah mediator reabsorpsi glukosa di ginjal. Tidak seperti OHO terdahulu yang mekanisme kerjanya tergantung pada insulin (*insulin dependent*), penghambat SGLT2 tidak tergantung pada kadar insulin (*insulin independent*) sehingga memiliki risiko rendah hipoglikemia dan tidak memiliki risiko overstimulasi sel  $\beta$ .<sup>7,8</sup>

Sekitar 90% reabsorpsi glukosa terjadi pada tubulus proksimal dengan SGLT2 sebagai mediatornya, transporter kapasitas tinggi dengan afinitas rendah dan sisanya dikeluarkan melalui tubulus distal oleh SGLT1, transporter kapasitas rendah dengan afinitas tinggi. Selektivitas SGLT2 yang tinggi membuatnya cocok untuk dihambat di samping inhibisi SGLT1 menyebabkan malabsorpsi glukosa-galaktosa, diare berat, dan dehidrasi. Adapun obat yang termasuk golongan ini

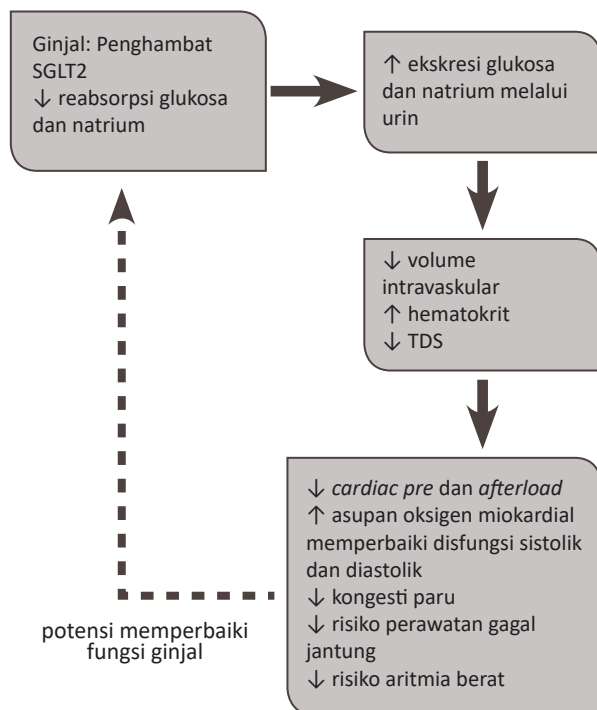
antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Tofogliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin, dan Luseogliflozin.<sup>7,9</sup>

Empagliflozin merupakan penghambat SGLT2 poten dan selektif yang baru dikenal tahun 2014. Memiliki struktur kimia (1S)-1,5-anhydro-1-(4-chloro-3-{4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzyl}phenyl)-D-glucitol atau *D-Glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[[4-[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]phenyl]methyl]phenyl)-(1S)* dengan berat molekul 450,91 g/mol.<sup>7</sup>

Grempeler dkk dalam studinya melaporkan bahwa empagliflozin memiliki selektivitas tertinggi (> 2.500 kali) dibandingkan penghambat SGLT2 lain seperti tofogliflozin (> 1.875 kali), dapagliflozin (> 1.200 kali), ipragliflozin (> 550 kali), dan canagliflozin (> 250 kali). Bioavailabilitas oral empagliflozin berkisar 60-78%, mencapai puncaknya 1,33-3 jam setelah dikonsumsi, memiliki waktu paruh sekitar 13 jam dan kadarnya stabil pada hari keenam. Empagliflozin cukup diberikan satu kali sehari tanpa atau dengan makanan sehingga secara tidak langsung meningkatkan kepatuhan pasien menjalani terapi.<sup>8,10</sup>

Inhibisi pada empagliflozin atau mungkin penghambat SGLT2 lain akan menurunkan reabsorpsi glukosa

dan natrium oleh tubulus proksimal ginjal sehingga meningkatkan ekskresi glukosa dan natrium melalui urin yang kemudian mengakibatkan penurunan volume intravaskular, hemokonsentrasi, dan penurunan tekanan darah sistolik (TDS). Lebih jauh lagi akan menurunkan *cardiac pre* dan *afterload*, meningkatkan asupan oksigen miokardial sehingga memperbaiki disfungsi sistolik dan diastolik, menurunkan kongesti paru, menurunkan risiko perawatan gagal jantung dan menurunkan risiko aritmia berat. Peningkatan fungsi jantung secara tidak langsung akan memperbaiki fungsi ginjal (Gambar 2).<sup>11</sup>

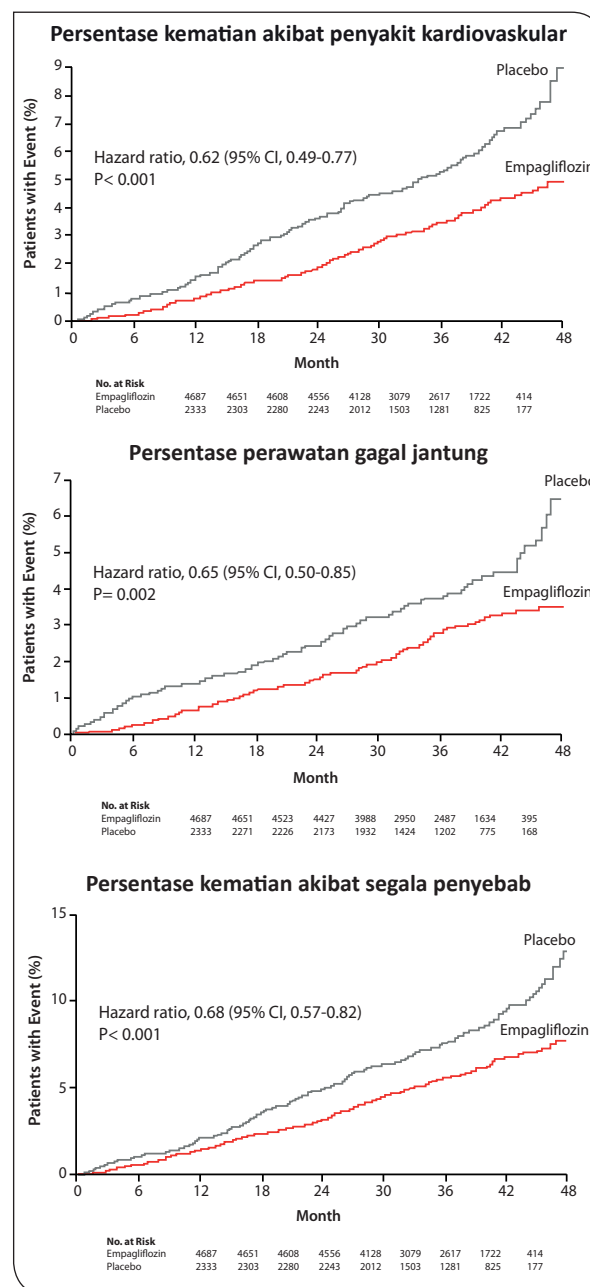


**Gambar 2.** Mekanisme Kerja Empagliflozin

### Studi Empagliflozin Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (EMPA-REG OUTCOME)

Terdapat beberapa studi EMPA-REG diantaranya Studi *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME) adalah studi perbandingan empagliflozin dan plasebo serta hubungannya dengan keamanan kardiovaskular. Studi ini berlangsung sejak September 2010 hingga April 2013 melibatkan 7034 penderita DM tipe 2 di 592 pusat kesehatan di 42 negara yang sedang menjalani terapi antihiperlipikemia standar. Hasil yang signifikan didapatkan pada kelompok empagliflozin dibandingkan dengan kelompok plasebo khususnya untuk parameter kematian disebabkan penyakit kardiovaskular (3,7% vs 5,9%;  $P < 0,001$ ), perawatan gagal jantung (2,7% vs 4,1%;  $P = 0,002$ ), dan kematian karena penyebab lain (5,7% vs 8,3%,  $P < 0,001$ ) (Gambar

3). Hasil lain yang didapat adalah penurunan kadar HbA1c di akhir studi pada kelompok empagliflozin 10 mg dan 25 mg masing-masing sebesar 0,24% dan 0,36% dan peningkatan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada kelompok empagliflozin 10 mg dan 25 mg masing-masing sebesar  $0,48 \pm 0,04$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> dan  $0,55 \pm 0,04$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> dibandingkan dengan kelompok plasebo yang mengalami penurunan sebesar  $0,04 \pm 0,04$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> ( $P < 0,001$ ). Selain itu empagliflozin juga memiliki efek pleotrofik yakni menurunkan berat badan (BB) sebesar 2-3 kg pada kelompok empagliflozin 25 mg dan menurunkan TDS sebesar 4-6 mmHg pada minggu ke 16.<sup>12-14</sup>



**Gambar 3.** Studi EMPA-REG OUTCOME



Studi EMPA-REG yang lain adalah *Studi Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes* (EMPA-REG METSU) yang bertujuan untuk menilai keamanan dan efikasi terapi kombinasi empagliflozin, metformin, dan sulfonilurea dibandingkan dengan plasebo pada pasien DM tipe 2. Studi yang dilakukan secara acak, tersamar ganda sejak Juli 2010 hingga Februari 2012 di 148 pusat kesehatan di 12 negara mendapatkan perbaikan kontrol glikemik, penurunan BB, dan penurunan TDS. Kadar HbA1c < 7% tercapai lebih banyak pada kelompok empagliflozin 10 mg dan 25 mg masing-masing sebesar 26,3% dan 32,2% dibandingkan dengan kelompok plasebo 9,3% ( $P < 0,001$ ). Hasil serupa juga terlihat pada kadar rata-rata glukosa harian yang menurun pada kelompok empagliflozin 10 mg dan 25 mg masing-masing sebesar 0,56 mmol/L dan 0,72 mmol/L ( $P < 0,001$ ). Proporsi penurunan berat badan > 5% lebih nyata pada kelompok empagliflozin 10 mg dan 25 mg masing-masing sebesar 27,6% dan 23,6% dibandingkan dengan kelompok plasebo 5,8% ( $P < 0,001$ ) (Gambar 4). Efek pleotrofik lain dapat terlihat dari penurunan TDS yang lebih signifikan pada kelompok empagliflozin 10 mg sebesar 4,1 mmHg dibandingkan dengan kelompok plasebo 1,4 mmHg ( $P = 0,005$ ).<sup>15</sup>

Studi lain dari EMPA-REG adalah dengan memberikan empagliflozin selama 12 minggu pada penderita DM tipe 2 dengan hipertensi dan didapatkan penurunan TDS dan TDD dengan besar penurunan tergantung pada jumlah dan jenis antihipertensi yang digunakan.<sup>13,16</sup>

### Kesimpulan

- Diabetes melitus dan komplikasi yang diakibatkannya menjadi suatu problematika kesehatan global.
- Manajemen yang tepat diperlukan untuk mencegah progresivitas penyakit diabetes dan komplikasinya, sekaligus meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes melitus.
- Penghambat SGLT2 adalah obat antihiper-glikemia unik dengan mekanisme kerja di ginjal.
- Empagliflozin dapat digunakan sebagai terapi kombinasi dengan metformin, metformin plus sulfonilurea, metformin plus pioglitazon jika penggunaan metformin saja tidak dapat mencapai target kontrol glukosa yang optimal.
- Selain kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah, Empagliflozin ternyata memiliki efek kardioprotektif.

### Daftar Pustaka

1. Infodatin diabetes. Available at <http://www.depkes.go.id>. Access date June 2017
2. World Health Organization. Global report on diabetes. France. 2016. p1-88.
3. Diabetes melitus. In: Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. p87-90.
4. Cefalu WT, et al; on behalf to American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl. 1): S11–S43.
5. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. PB Perkeni. 2015. p1-93.
6. Diet Diabetes Melitus. In: Direktorat Bina Gizi Subdit Bina Gizi Klinik Kementerian Kesehatan RI. 2011.
7. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53: 213-25.
8. Kalra S. Sodium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther*. 2014; 5: 355–66.
9. Neumiller JJ. Empagliflozin: A new sodium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs in Context*. 2014; 3: 212262.
10. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: Characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 83–90.
11. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016; 59: 1573-9.
12. Perseghin G, Solini A. The EMPA-REG outcome study: Critical appraisal and potential clinical implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 85-91.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; on behalf to EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-28.
14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M, Mattheus M, et al; on behalf to EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323-34.
15. Haring HU, Merker L, Becker ES, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; on behalf to EMPA-REG METSU trial investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3396-404.
16. Mancía G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension*. 2016; 68(6): 1355-64.