Terapi Rasional Diabetes

Dr. Nur Anna C. Sadyah, SpPD
FINASIM

1. Obat yang memperbaiki kerja insulin

- **Jenis OHO**

OHO ‘saat ini’ terbagi dalam 2 kelompok:

1. Obat yang memperbaiki kerja insulin
2. Obat yang meningkatkan kerja insulin

Berdasarkan cara kerja, OHO dibagai menjadi 3 golongan :

A. Memicu Produksi Insulin

1. Sulfonilurea

- Obat ini telah digunakan DM tipe 2 → lebih dari 40 tahun.
- Mekanisme kerja obat ini cukup rumit.
- bekerja → terutama pada sel beta pankreas untuk meningkatkan produksi insulin sebelum maupun setelah makan.

- sering digunakan pada penyandang diabetes yang tidak gemuk → kerusakan utama diduga adalah terganggunya produksi insulin.
- tepat untuk diberikan obat ini DM tipe 2 → yang mengalami kekurangan insulin tapi masih memiliki sel beta yang dapat berfungsi dengan baik.
- menunjukkan respon baik biasanya pada: usia saat diketahui menyandang diabetes melitus > 30 tahun, menyandang DM > 5 tahun, berat badan normal atau gemuk, gagal dengan pengaturan gaya hidup,

2. Golongan Glinid

- Meglitinide: kelompok yang meningkatkan produksi insulin (selain sulfonilurea).
- Maka dari itu ia membutuhkan sel beta yang masih berfungsi baik.
- Repaglinid dan Nateglinid termasuk dalam kelompok ini,
- Efek kerja cepat, lama kerja sebentar, dan digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah setelah makan.
- Repaglinid diserap secara cepat segera setelah dimakan, mencapai kadar puncak di dalam darah dalam 1 jam.

B. Meningkatkan kerja insulin (sensitivitas terhadap insulin)

1. Biguanid

- Metformin ➔ adalah satu-satunya biguanid yang tersedia saat ini.
- Metformin berguna untuk penyandang diabetes gemuk yang mengalami penurunan kerja insulin.
- Alasan penggunaan metformin pada DM gemuk : obat ini menurunkan nafsu makan dan menyebabkan penurunan berat badan.

- Sebanyak 25% dari penderita DM yang diberikan metformin mengalami efek samping pada saluran pencernaan, yaitu rasa tak nyaman di perut, diare dan rasa seperti logam di lidah.

- Pemberian bersama makanan, dimulai dengan dosis terkecil dan meningkatkannya secara perlahan → meminimalkan timbulnya efek samping.

- tidak seharusnya diberikan pada penyandang dengan gagal ginjal, hati, jantung dan pernafasan.

- Dapat digunakan sebagai obat tunggal atau dalam kombinasi.

- Obat-obatan oral mungkin gagal untuk mengontrol gula darah setelah beberapa saat sebelumnya berhasil (kegagagalan sekunder) akibat kurangnya kepatuhan penyandang atau fungsi sel beta yang memburuk dan / atau terjadinya gangguan kerja insulin (resistansi insulin).
- Pada kasus-kasus ini, terapi kombinasi metformin dengan sulfonilurea atau penambahan penghambat-glucosidase biasanya dapat dicoba. Kebanyakan penyandang pada akhirnya membutuhkan insulin.

2. Tiazolidinedion

- Saat ini terdapat 2 tiazolinedion di Indonesia: rosiglitazon dan pioglitazon.
- memperbaiki kadar glukosa darah dan menurunkan hiperinsulinaemia (tingginya kadar insulin) dengan meningkatkan kerja insulin (menurunkan resistensi insulin) pada penyandang DM tipe 2.
- menurunkan kadar trigliserida dan asam lemak bebas.

- Rosiglitazone dapat digunakan kombinasi dengan metformin pada penyandang yang gagal mencapai target kontrol glukosa darah dengan pengaturan makan dan olahraga. Pioglitazone juga diberikan untuk meningkatkan kerja (sensitivitas) insulin.

- Efek samping → bengkak di daerah perifer (misalnya kaki), oleh peningkatkan volume cairan dalam tubuh. Tidak boleh diberikan pada penyandang dengan gagal jantung berat. Perlu pemeriksaan fungsi hati secara berkala.

C. Penghambat enzim alfa glukosidase

- akarbose
- menghambat penyerapan karbohidrat dengan menghambat enzim disakarida di usus (enzim ini bertanggung jawab dalam pencernaan karbohidrat).
- menurunkan kadar glukosa darah setelah makan.
- Efek sampingnya yaitu kembung, buang angin dan diare.
- lebih efektif dikonsumsi bersama dengan makanan.
- sangat efektif sebagai obat tunggal pada penyandang DM tipe 2 dengan kadar glukosa darah puasanya kurang dari 200 mg/dl
- Tidak mengakibatkan hipoglikemia, dan boleh diberikan baik pada penyandang diabetes gemuk maupun tidak, serta dapat diberikan bersama dengan sulfonilurea, metformin atau insulin.

DOSIS PEMBERIAN OHO

- obat tertentu dipilih untuk penyandang diabetes
- pemberian obat dimulai dari dosis terendah.
- Dosis kemudian dinaikkan secara bertahap setiap 1-2 minggu →mencapai kadar glukosa darah yang memuaskan atau dosis hampir maksimal.
- Jika dosis hampir maksimal namun tidak menghasilkan kontrol kadar glukosa darah yang memadai → obat kombinasi atau insulin.
- Tidak ada keuntungan menggunakan dua OHO dari golongan yang sama secara bersamaan.

Table 1 – Non-insulin agents available for treatment of diabetes in the United States

Drug class	Route of administration	Advantages	Disadvantages
Biguanides (metformin)	Oral	Effectively lowers HbA_{1c}, low cost, does not cause weight gain	GI complaints, minimal risk of lactic acidosis (contraindicated in patients older than 80 y and in those with elevated creatinine levels)
Sulfonylureas (tolbutamide, glyburide, glipizide, glimepiride)	Oral	Available as generics (low cost)	Can cause weight gain
Disaccharidase inhibitors (acarbose, meglitol)	Oral	Do not promote weight gain; safe in patients with renal failure; reinforce carbohydrate restriction through averse response	Flatulence, abdominal discomfort, diarrhea; relatively high cost
Thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone)	Oral	May preserve beta cells from ongoing destruction	Cause fluid retention (sometimes leading to heart failure); stimulate accumulation of adipose tissue
Meglitinides (repaglinide, nateglinide)	Oral	Rapid disappearance time results in lower risk of hypoglycemia than with sulfonylureas	Much shorter duration of action than sulfonylureas; thus, these agents must be taken before meals; moderately high cost
GLP analogs (exenatide)	Parenteral	May result in progressive weight loss in some patients	Nausea (often severe); must be injected twice daily; high cost
Amylin analogs (pramlintide)	Parenteral	Weight loss can occur	Nausea; unpredictable hypoglycemia; high cost
DPP-IV inhibitors (sitagliptin)	Oral	No prominent side effects, low risk of hypoglycemia	Does not lead to weight loss; high cost

HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; GLP, glucagonlike peptide; DPP-IV, dipeptidyl peptidase IV

LAMPIRAN-5:

Resume Keuntungan dan Kerugian Berbagai Kombinasi Obat Oral Hipoglikemia

JENIS OBAT	Metformin (MET)	DPP4-I	Agonis GLP-1 (inkretin/mimetic)	Sulfonilurea (SU)	Glinid**	Thiazolidindion	Colesevelam[1]	Alfa glukosida inhibitor (AGI)	Insulin	Pramlintide[1]
KEUNTUNGAN										
Penurunan glukosa darah postprandial	Ringan	Sedang	Sedang (perlu ditandai)	Sedang	Sedang	Ringan	Ringan	Sedang	Sedang sampai marked	Sedang (perlu ditandai)
Penurunan glukosa darah puasa	Sedang	Ringan	Ringan	Sedang	Ringan	Sedang	Ringan	Netral	Sedang (perlu ditandai)	Ringan
Penyakit hati yang non alkoholik	Ringan	Netral	Ringan	Netral	Netral	Sedang	Netral	Netral	Netral	Netral
KERUGIAN										
Hipoglikemia	Netral	Netral	Netral	Sedang	Ringan	Netral	Netral	Netral	Sedang sampai berat	Netral
Gejala Gastrointestinal	Sedang	Netral	Sedang	Netral	Netral	Netral	Sedang	Sedang	Netral	Sedang
Berisiko pada pasien dengan insufisiensi renal	Berat	Kurangi dosis	Sedang	Sedang	Netral	Ringan	Netral	Netral	Netral	Netral
Kontraindikasi pada liver failure atau dapatmenyebabkan asidosis laktat	Berat	Netral	Netral	Sedang	Sedang	Sedang	Netral	Netral	Netral	Netral
Gagal jantung/ edema	Digunakan pada CHF	Netral	Netral	Netral	Netral	Ringan/sedang (kontraindikasi pada CHF kls 3, 4)	Netral	Netral	Netral jika tanpa TZD	Netral
Peningkatan berat badan	Untung	Netral	Untung	Ringan	Ringan	Sedang	Netral	Netral	Ringan sampai sedang	Untung
Fraktur	Netral	Netral	Netral	Netral	Netral	Sedang	Netral	Netral	Netral	Netral
Interaksi obat	Netral	Netral	Netral	Netral	Sedang	Sedang	Netral	Netral	Netral	Netral

**glinid (repaglinid dan nateglinid); [1]belum beredar di Indonesia

Diunduh dari AACE Desember 2009

	Cara kerja utama	Efek samping utama	Reduksi A1C	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1,0-2,0%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, hipoglikemia (glibenklamid dan klorpropamid)
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,5%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, pemberian 3x/hari, harganya mahal dan hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-2,0%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
Penghambat glukosidase-alfa	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lembek	0.,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Sering menimbulkan efek gastrointestinal, 3x/hari dan mahal
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid (pioglitazon),berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazon)	Retensi cairan, CHF, fraktur, berpotensi menimbulkan infark miokard, dan mahal
DPP-4 inhibitor	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Inkretin analog/mimetik	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-1,0%	Penurunan berat badan	Injeksi 2x/hari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, dan mahal
Insulin	Menekan produksi glukosa hati, stimulasi pemanfaatan glukosa	Hipoglikemi, BB naik	1,5-3,5%	Dosis tidak terbatas, memperbaiki profil lipid da sangat efektif	Injeksi 1-4 kali/hari, harus dimonitor, meningkatkan berat badan, hipoglikemia dan analognya mahal

Glibenclamide
5 mg
Reg. No. GKL9520905004
HARUS DENGAN RESEP DOKTER
ON MEDICAL PRESCRIPTION O
INDOFARMA

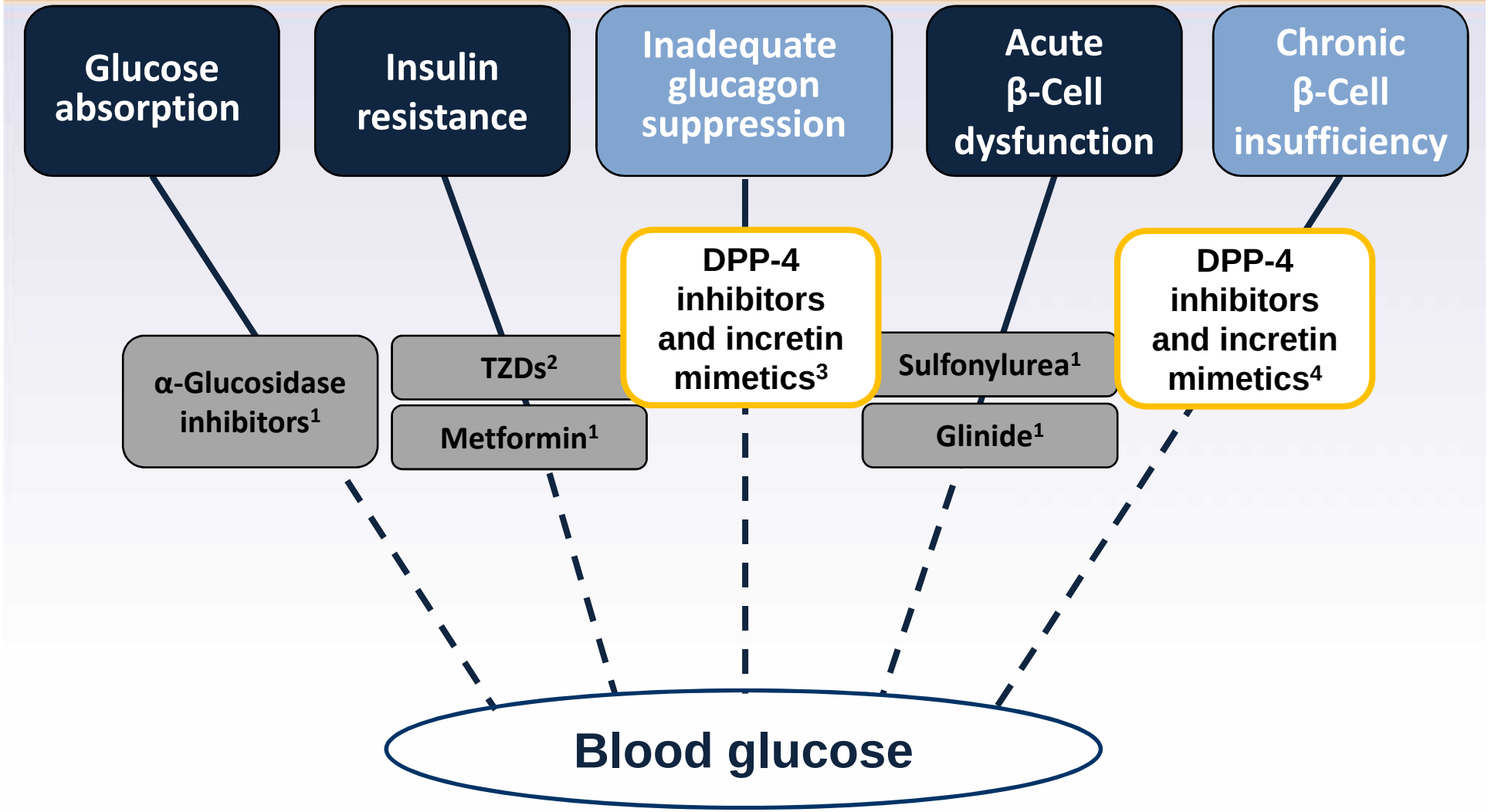
OGB dexa
GLIMEPIRIDE
Tablet 2 mg
HARUS DENGAN RESEP DOKTER
ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY
No. Reg.: GKL0205031510B1

2.BIGUANIDES

- Obat ini mengurangi proses pembentukan gula dan meningkatkan sesitivitas insulin.
- Contoh:
- **METFORMIN**

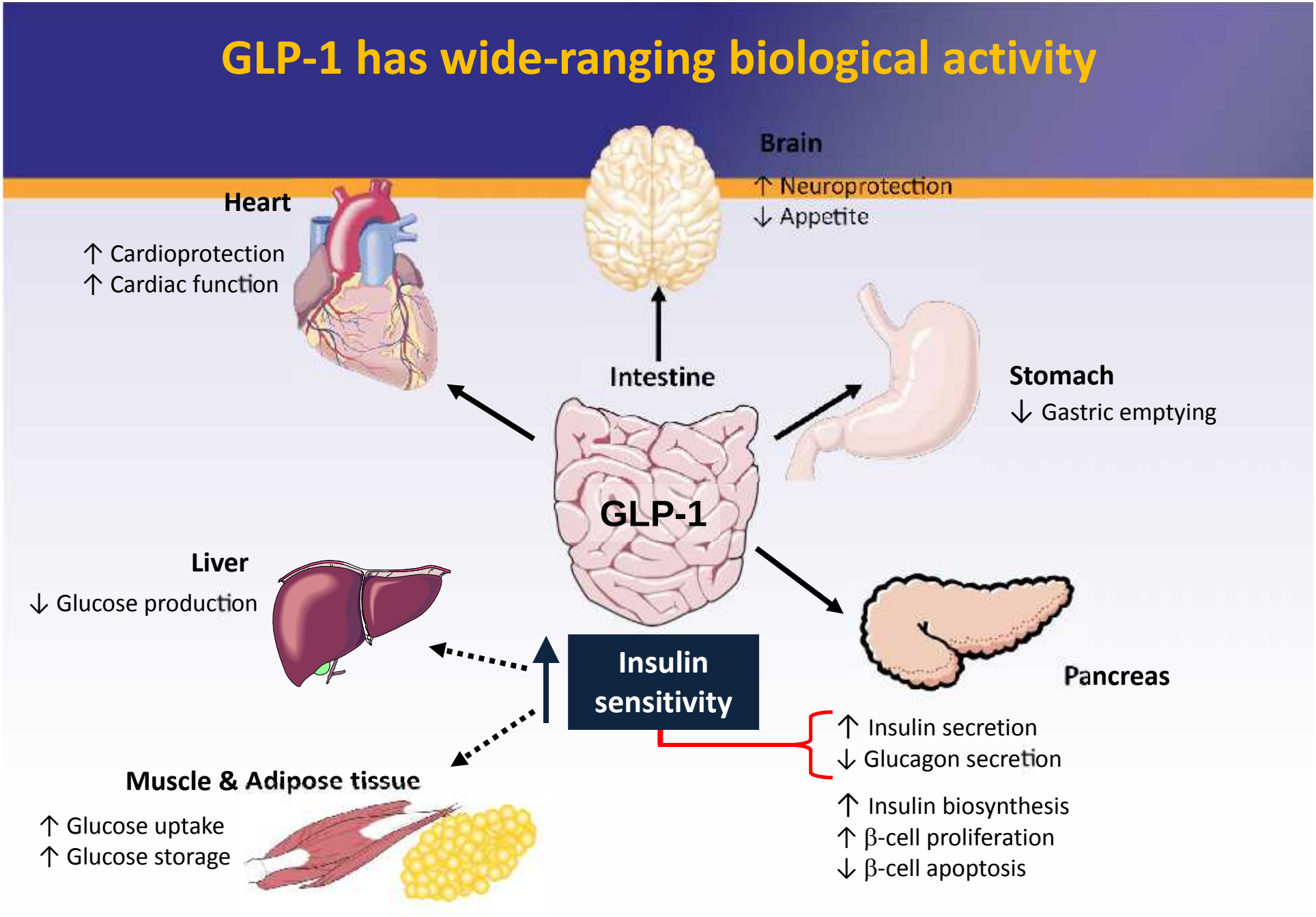
Cara Minum :
harus dimakan bersama suapan pertama setiap makan

DPP-4 inhibitors and incretin mimetics address a core defect in a unique way



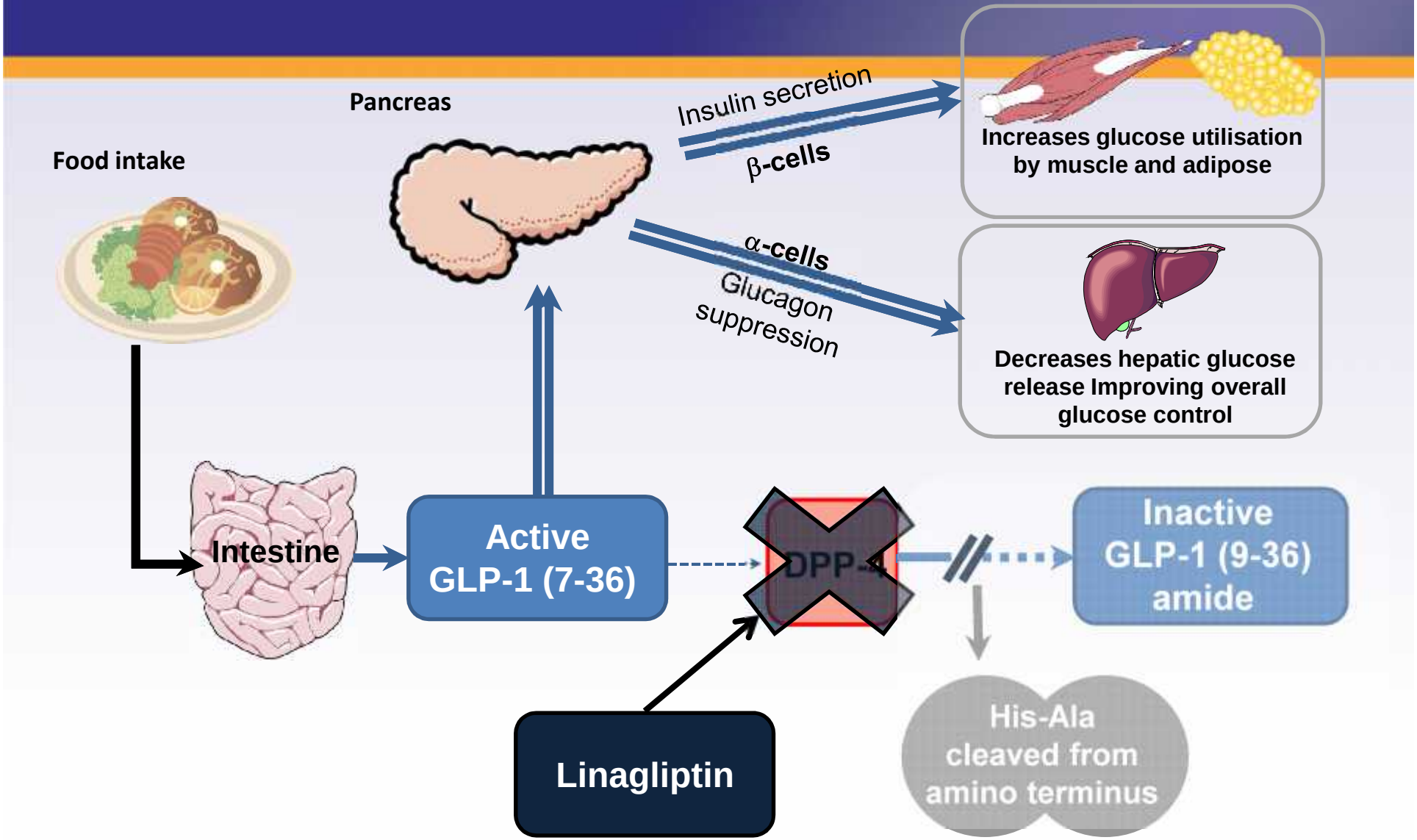
1. Inzucchi SE. *JAMA*. 2002;287-360–372. 2. DeFronzo RA. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2003;3(suppl 1):S24–S40.
3. Nauck MA. Am J Med. 2011;124(1 Suppl):S3-18. 4. Garber AJ. Diabetes Care. 2011; 34(Suppl 2):S258-S263

GLP-1 has wide-ranging biological activity



Baggio & Drucker. *Gastroenterol.* 2007;132:2131–57.

Linagliptin – Mechanism of action



Adapted from Drucker DJ. *Expert Opin Invest Drugs*. 2003;12(1):87–100
Ahrén B. *Curr Diab Rep.* 2003;3:365–372