

## Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 Berbasis Hormon Inkretin

Marcel Antoni

Departemen Fisiologi dan Laser Medik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,  
Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia  
Alamat Korespondensi: marcel.antoni@ukrida.ac.id

### Abstrak

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan global dengan tingginya angka kematian akibat berbagai komplikasi yang ditimbulkannya dan diabetes melitus tipe 2 menjadi penyebab utama kematian seiring bertambahnya penderita obesitas. Pengembangan obat-obat anti diabetes dilakukan, untuk menemukan kandidat obat baru yang tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah tetapi diharapkan memiliki efek lebih, seperti mampu merestorasi fungsi sekresi sel  $\beta$  pankreas dan mengembalikan sensitivitas reseptor insulin yang terganggu. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan membahas peran hormon inkretin dalam tubuh, *gastric inhibitory peptide* (GIP), dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dalam merangsang sekresi insulin, serta peran/efek tambahan dari hormon-hormon tersebut yang secara fisiologis menguntungkan dan sejalan dengan pengobatan diabetes melitus tipe 2, seperti merangsang proliferasi dan meningkatkan ketahanan hidup sel  $\beta$ , juga perannya dalam menekan nafsu makan. Beberapa obat anti diabetes berbasis hormon inkretin yang telah digunakan di klinik, di antaranya kelompok obat *glucagon like peptide-1 receptor agonist* (GLP-1 RA), yang mirip dengan hormon inkretin endogen serta kelompok obat *dipeptidyl peptidase-4 inhibitor* (DPP4-inhibitor) yang menghambat degradasi GIP dan GLP-1

**Kata kunci:** diabetes melitus tipe 2, *Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor* (DPP4-inhibitor), *Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist* (GLP-1 RA), hormon inkretin

### *Incretine Hormone-Based Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*

#### Abstract

*Diabetes mellitus is a global health problem with a high mortality rate due to various complications and type 2 diabetes mellitus is the main cause of death as the number of obese people increases. The development of anti-diabetic drugs is carried out to find new drug candidates that not only lower blood glucose levels but are also expected to have more effects, such as restoring the secretory function of pancreatic  $\beta$  cells and restoring impaired insulin receptor sensitivity. This literature review aims to discuss the role of incretin hormones in the body, gastric inhibitory peptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in stimulating insulin secretion, and the role/additional effects of these hormones which are physiologically beneficial and in line with the treatment of type 2 diabetes mellitus, such as stimulate proliferation and increase the survival of  $\beta$  cells, as well as its role in suppressing appetite. Several anti-diabetic drugs based on incretin hormones have been used in the clinic, including the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) group, which are similar to endogenous incretin hormones dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4-inhibitor) group, which inhibits the degradation of GIP and GLP-1.*

**Keywords:** *Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor* (DPP4-inhibitor), *Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist* (GLP-1 RA), *incretin hormone*, *type 2 diabetes mellitus*

#### Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan global, dengan jumlah penderita yang semakin bertambah di seluruh dunia. Pada tahun

2021, berdasarkan sumber International Diabetes Federation (IDF), Indonesia menempati urutan ke-5 dunia dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak pada rentang usia 20-79 tahun. Diperkirakan 49,7% populasi dunia, mengidap

#### How to Cite :

Antoni, M. Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 Berbasis Hormon Inkretin. J Kdkt Meditek, 2023; 29(2), 218–225. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2664/version/2675> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v29i2.2664>

diabetes dan belum terdiagnosis, dan terdapat sekitar 374 juta orang dengan gangguan toleransi glukosa (IGT). Angka kematian akibat diabetes di seluruh dunia pada tahun 2017 mencapai 5 juta jiwa.<sup>1</sup> Diabetes melitus termasuk dalam golongan penyakit tidak menular, yang masih belum dapat disembuhkan. Kematian penderita diabetes melitus, umumnya berhubungan dengan berbagai komplikasi yang ditimbulkannya terhadap organ-organ tubuh secara luas; sehingga aspek pencegahan (prevensi) terhadap penyakit ini menjadi sangat penting.<sup>2,3</sup> Namun, pada sebagian kelompok masyarakat yang telah menjadi penderita diabetes melitus, maka berbagai upaya / strategi pengobatan menjadi penting untuk mencegah timbulnya komplikasi-komplikasi akibat diabetes tersebut. Sebelum pengembangan obat-obat anti diabetes berbasis inkretin, obat-obatan anti diabetes telah banyak di pasaran. Secara umum, mekanisme kerja obat-obat anti diabetes tersebut antara lain dengan merangsang sekresi insulin dari sel-sel  $\beta$  pankreas, meningkatkan sensitivitas reseptor insulin, dan menghambat penyerapan glukosa di usus. Pada tahap yang lebih lanjut, pengobatan dengan pemberian insulin eksogen bertujuan mengatasi kekurangan produksi insulin endogen tubuh.

Pengembangan obat-obatan anti diabetes berbasis hormon inkretin memberikan harapan baru karena memiliki beberapa efek kerja yang tidak ditemukan pada obat-obat anti diabetes lainnya. Hal tersebut berkaitan dengan efek insulinotropik maupun non-insulinotropik hormon inkretin yang menguntungkan dan sejalan dengan pengobatan diabetes melitus tipe 2.<sup>4-6</sup>

Penulisan tinjauan pustaka bertujuan membahas aspek fisiologi dari hormon inkretin endogen dalam tubuh yang telah dikenal yaitu *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) maupun *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dalam kaitannya dengan terapi diabetes melitus tipe 2. Selanjutnya, juga dibahas secara singkat beberapa obat anti diabetes yang kerjanya berbasis hormon inkretin dan telah digunakan di klinik saat ini; yaitu golongan mimetik inkretin, seperti *liraglutide*, *exenatide*, *albiglutide*, *dulaglutide*, *lixisenatide*, dan golongan inhibitor DPP-4, seperti *sitagliptin*, *saxagliptin*, *vildagliptin*, *linagliptin*.<sup>7,8</sup> Sesuai namanya, obat-obat golongan mimetik inkretin, memiliki efek kerja serupa hormon inkretin

endogen, sedangkan obat-obatan golongan inhibitor DPP-4, bekerja dengan cara mencegah degradasi hormon inkretin oleh enzim DPP-4, sehingga meningkatkan lama kerja hormon inkretin tubuh.<sup>6, 8, 9</sup>

Namun, sebelum membahas tentang hormon inkretin maupun obat anti diabetes berbasis hormon inkretin, penulis akan membahas secara singkat tentang diabetes melitus, diagnosis klinik, dan patofisiologi diabetes melitus.

## **Diagnosis Klinik dan Patofisiologi Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolik dengan hiperglikemia menjadi tanda/ciri utama dan berkaitan dengan gangguan pada sekresi hormon insulin maupun gangguan fungsi/sensitivitas reseptor insulin, ataupun keduanya. Dalam perjalanannya, DM dapat menimbulkan berbagai komplikasi pada berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, pembuluh darah, dan jantung. Faktor-faktor risiko penyebab DM antara lain usia > 45 tahun, berat badan lebih (berat badan rerata >110% berat badan ideal, atau IMT >23 kg/m<sup>2</sup>), riwayat DM dalam garis keturunan, riwayat melahirkan dengan berat badan lahir bayi > 4000 gram, serta kolesterol HDL < 35 mg/dl dan/atau trigliserida >250 mg/dl.<sup>10</sup> Tabel 1 berikut menyajikan pembagian / klasifikasi diabetes melitus berdasarkan penyebab/kondisi-kondisi terkait.

Pasien DM biasanya datang ke klinik dengan gejala-gejala khas, seperti rasa lapar terus menerus (polifagi), rasa haus terus menerus (polidipsi), dan keinginan buang air kecil yang sering (poliuri) serta dapat disertai keluhan-keluhan penyerta lain seperti penurunan berat badan, rasa kesemutan, rasa baal, gangguan penglihatan dan lain-lain.<sup>10</sup> Penegakan diagnosis DM adalah berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah dan nilai HbA1c. Untuk pemeriksaan glukosa darah, bahan yang digunakan biasanya adalah plasma darah vena. Tabel 2 berikut merupakan kriteria penegakkan diagnosis diabetes melitus berdasarkan nilai glukosa darah vena baik saat puasa maupun sewaktu.

Tabel 1. Klasifikasi diabetes melitus<sup>10</sup>

Klasifikasi	Deskripsi
<b>DM tipe 1</b>	Diabetes melitus yang disebabkan kerusakan sel $\beta$ pankreas penghasil insulin, dapat berkaitan dengan kondisi autoimun atau idiopatik; defisiensi insulin umumnya bersifat absolut.
<b>DM tipe 2</b>	Diabetes melitus yang disebabkan gangguan sensitivitas reseptor insulin dan atau dapat disertai dengan gangguan sekresi hormon insulin
<b>DM gestasional</b>	Diabetes melitus yang berkaitan dengan kondisi kehamilan
<b>DM tipe lain</b>	Diabetes melitus yang dipicu oleh penyakit / kerusakan pada organ pankreas sebagai penghasil insulin, seperti disebabkan oleh infeksi atau obat-obatan / zat kimia tertentu yang bersifat toksik terhadap pankreas.

Tabel 2. Kriteria diagnosis diabetes melitus<sup>10</sup>

Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus
<b>Gejala klasik DM / krisis hiperglikemia + nilai glukosa plasma sewaktu <math>\geq 200</math> mg/dL</b> Atau
<b>Nilai glukosa plasma puasa (minimal 8 jam) <math>\geq 126</math> mg/dL</b> Atau
<b>Nilai glukosa plasma <math>\geq 200</math> mg/dL, 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (beban glukosa 75 gram)</b> Atau
<b>Hasil pemeriksaan HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> berdasarkan standar National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial Assay (DCCT)</b>

## Patofisiologi DM

Saat ini telah diketahui ada sebelas penyebab terjadinya DM (*egregious eleven*), yaitu kerusakan sel  $\beta$  pankreas; malfungsi sel  $\alpha$ , yang menyebabkan sekresi glukagon (hormon kontra-insulin) meningkat; kondisi resistensi reseptor insulin pada jaringan lemak yang menyebabkan peningkatan lipolisis, diikuti dengan kenaikan kadar asam lemak bebas plasma. Penyebab selanjutnya adalah resistensi reseptor insulin pada jaringan otot yang mengganggu transpor dan penyimpanan cadangan glukosa dan resistensi reseptor insulin pada jaringan hati, menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Resistensi reseptor insulin di otak menyebabkan nafsu makan meningkat. Perubahan komposisi mikrobiota kolon juga berhubungan dengan kondisi hiperglikemia. Dalam hubungan dengan hormon inkretin, defisiensi hormon inkretin GLP-1 dan resistensi hormon GIP, menyebabkan gangguan sekresi hormon insulin. Penyerapan kembali glukosa di ginjal yang melebihi kondisi normal juga menyebabkan hiperglikemia. Kerusakan sel  $\beta$  juga memengaruhi produksi amilin, di mana fungsi hormon ini adalah memperlambat pengosongan lambung; hal ini dapat memengaruhi absorpsi glukosa di usus halus

dan menyebabkan hiperglikemia. Inflamasi kronik pada jaringan adiposa, hati, dan otot yang berkaitan dengan kondisi obesitas juga turut berkontribusi pada patogenesis terjadinya DM tipe 2.<sup>10-12</sup>

Diabetes melitus tipe 1 berkaitan dengan gangguan produksi hormon insulin oleh pankreas, maka diperlukan pemberian insulin dari luar (insulin eksogen). Sedangkan diabetes gestasional dan diabetes tipe lain berhubungan dengan kondisi spesifik kehamilan dan faktor-faktor patologis lain yang cukup luas, sehingga tidak menjadi fokus pembahasan dalam tinjauan pustaka ini. Pembahasan tentang pengobatan diabetes dalam tinjauan pustaka ini, dan secara khusus dalam kaitannya dengan hormon inkretin dan obat-obat turunannya, dihubungkan dengan kondisi patologi pada diabetes melitus tipe 2.

## Hormon-hormon Inkretin dan Faktor-Faktor yang Memengaruhi Sekresinya

Berdasarkan penemuan sekretin oleh Bayliss dan Starling pada tahun 1902, Moore et al. berpendapat ekstrak usus mengandung hormon yang mengatur sekresi endokrin pankreas. Kemudian pada tahun 1929, La Barre memurnikan dan menamakan ekstrak usus tersebut dengan

nama inkretin (INtestine seCRETtion INSulin). Indikasi adanya peran hormon inkretin yang memengaruhi sekresi insulin adalah melihat respon insulin yang lebih besar pada pemberian glukosa oral dibandingkan pemberian secara intravena. Saat ini dikenal ada 2 hormon inkretin, yaitu *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Diketahui bahwa GIP terdiri dari 42 asam amino dan dihasilkan oleh sel-K duodenum dan jejunum, sedangkan *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) terdiri dari 30 asam amino dan diproduksi oleh sel L. Sel L banyak terdapat di ileum dan usus besar. Sekresi GIP maupun GLP-1 dipengaruhi *intake* glukosa, karbohidrat selain glukosa seperti pati, sukrosa, asam amino, protein, dan lemak; namun, protein lebih merangsang sekresi GIP dibandingkan bahan lainnya. Sedangkan, untuk GLP-1, protein dan lemak menjadi pemicu sekresi yang memiliki potensi yang sama.<sup>6, 13-16</sup>

Inkretin yang disekresikan mengalami degradasi cepat yang dikatalisis oleh enzim DPP-4. *Dipeptidyl peptidase* (DPP) merupakan suatu serin protease yang diekspresikan di usus, ginjal, hepar, dan endotel vaskuler. Enzim DPP-4 memecah asam amino terminal NH<sub>2</sub> dari GIP dan GLP-1, sehingga menghilangkan efek insulinotropik dari GIP dan GLP-1. Waktu paruh GIP adalah sekitar 5 menit sedangkan GLP-1 sekitar 2 menit. Diketahui bahwa GLP-1 mengalami degradasi cepat ketika meninggalkan usus, sehingga hanya sedikit yang mencapai sirkulasi sistemik.<sup>6,13-16</sup>

### Efek kerja hormon inkretin

Hormon inkretin, baik GIP maupun GLP-1 bekerja dengan berikatan dengan reseptor spesifik mereka. Pengikatan GIP dan GLP-1 dengan reseptor mereka pada organ pankreas, khususnya pada sel-sel  $\beta$  pankreas, menghasilkan efek insulinotropik (melepaskan insulin), sedangkan pengikatan dengan reseptor-reseptor mereka, baik pada pankreas, namun, di luar sel-sel  $\beta$ , maupun pada organ-organ lainnya seperti tulang, jaringan adiposa, otak, dan lambung menunjukkan efek non-insulinotropik dari kedua hormon ini.<sup>4-6</sup>

### Efek insulinotropik hormon inkretin

Baik GIP dan GLP-1 baru memperlihatkan efek insulinotropik setelah berikatan dengan reseptor mereka pada sel  $\beta$  pankreas. Setelah inkretin berikatan dengan reseptornya, terjadi

peningkatan kadar cAMP intraseluler, yang mengaktifkan protein kinase A (PKA) dan menyebabkan pertukaran protein yang diaktivasi oleh cAMP2 (EPAC2) / cAMP - *guanine nucleotide exchange factor* (GEF) II. Enzim PKA dan EPAC2 terlibat dalam berbagai peristiwa intraseluler termasuk perubahan aktivitas saluran ion. Aktivasi PKA menyebabkan fosforilasi subunit SUR1, menutup saluran  $K_{ATP}$  dan memfasilitasi depolarisasi membran. Enzim PKA, bersama dengan *phosphoinositide 3-kinase* (PI-3K), juga menyebabkan penutupan saluran  $K^+$  ( $K_v$ ), yang menyebabkan perpanjangan potensial aksi. Depolarisasi memicu pembukaan saluran *voltage-gate*  $Ca^{2+}$  (VDCC), memungkinkan peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  intrasel, yang kemudian memobilisasi  $Ca^{2+}$  dari simpanan intraseluler melalui mekanisme yang bergantung pada PKA dan EPAC2. Peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  akhirnya memicu proses *docking* vesikel yang mengandung insulin pada membran plasma dan meningkatkan sekresi insulin dari sel  $\beta$ . Oleh suatu sebab yang belum diketahui, efek insulinotropik GIP terganggu pada sebagian besar pasien DM tipe 2, namun, efek insulinotropik GLP-1 umumnya tidak terganggu. Diduga hal tersebut melibatkan variasi genetik GIPR. Sebagai catatan, efek insulinotropik GIP tidak begitu penting, karena meskipun diberikan dalam kadar yang lebih besar, namun, pengaruhnya terhadap sekresi insulin sangat kecil. Hal ini berbeda dengan GLP-1, di mana pada kadar yang rendah, dapat memperbaiki fungsi sekresi sel  $\beta$  (namun, hal ini juga bergantung pada berapa banyak sel-sel  $\beta$  pankreas yang masih berfungsi baik). Sebagai tambahan efek insulinotropik, hormon inkretin memengaruhi pelepasan glukagon pada kadar glukosa yang rendah, sebaliknya GLP-1 menekan sekresi glukagon pada kondisi hiperglikemia.<sup>6</sup>

### Efek non-Insulinotropik Hormon Inkretin

Selain merangsang sekresi sel  $\beta$  (insulinotropik), GIP dan GLP-1 memperlihatkan efek-efek lain (non-insulinotropik), antara lain efeknya terhadap proliferasi dan ketahanan hidup sel  $\beta$ . Diketahui bahwa GIP dan GLP-1 juga memiliki efek anti-apoptosis terhadap sel  $\beta$  pankreas. Efek ini melibatkan aktivasi cAMP *response element-binding* (CREB) dan jalur Akt / PKB. Dalam inti, CREB dan TORC2 terfosforilasi membentuk kompleks pada promotor gen anti-

apoptosis bcl2. Pengikatan GIP pada reseptornya GIPR juga menyebabkan aktivasi Akt / PKB, memicu fosforilasi faktor transkripsi inti Foxo1. Diketahui bahwa Foxo1 yang difosforilasi diekspor dari inti dan mengarah pada *downregulation* dari gen pro-apoptosis bax, yang memicu apoptosis sel  $\beta$ . Efek penting lain dari aksi GIP dan GLP-1 pada sel  $\beta$  adalah merangsang proliferasi sel  $\beta$ . Studi menunjukkan bahwa GIP dan GLP-1 menginduksi transkripsi *cyclin D1* yang sangat penting untuk perkembangan fase G1 dan entri fase-S di sebagian besar tipe sel.<sup>4,5,6,17</sup>

Efek GLP-1 dan GIP pada sekresi glukagon dari sel  $\alpha$  pankreas berlawanan. Jika GIP merangsang sekresi glukagon pada kadar glukosa yang lebih rendah (sehingga menurunkan potensi penggunaan GIP pada terapi DM tipe 2), sebaliknya, GLP-1 menekan sekresi glukagon pada kadar glukosa plasma di atas tingkat puasa. Namun, GLP-1 tidak menghambat sekresi glukagon pada kondisi hipoglikemi.<sup>4-6</sup>

Efek non-insulinotropik inkretin terhadap pengosongan lambung dan menekan nafsu makan, disebabkan aktivasi reseptor mekanik lambung akibat regangan oleh isi makanan, yang kemudian diteruskan ke nukleus traktus solitarius (NTS) melalui saraf vagus. Diduga aferen nervus vagus mengandung banyak reseptor GLP-1 perifer. Diketahui bahwa GLP-1 menghambat pengosongan lambung dan gerakan usus baik pada individu sehat maupun penderita diabetes melitus tipe 2. Namun, efek penekanan nafsu makan oleh GLP-1 diyakini bukan semata-mata oleh pengaruhnya terhadap aktivitas motorik usus, melainkan karena pengaruhnya pada pusat makan di otak. Selain itu, GLP-1 juga berinteraksi dengan ghrelin, di mana GLP-1 menghambat ghrelin dan memengaruhi keinginan makan.<sup>17</sup> Sedangkan, efek hormon inkretin terhadap jaringan adiposa, GIP diduga mendorong penyimpanan lemak dalam jaringan adiposa. Suatu percobaan pada tikus yang dilakukan ablasi pada gen GIPR menunjukkan kegagalan pembentukan lemak visceral / subkutan meskipun terjadi steatosis hati dibandingkan kontrol. GIP meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL), enzim yang terikat di permukaan sel adiposit yang menghidrolisis kilomikron trigliserida menjadi asam lemak bebas. Dibandingkan dengan GIP, GLP-1 tidak menunjukkan efek terhadap akumulasi lemak. GLP-1 juga tidak meningkatkan aktivitas LPL pada sel adiposit. Selain efek non-insulinotropik

hormon inkretin yang sudah dijelaskan, ada pula efek non-insulinotropik hormon inkretin pada tulang dan otak. Penelitian menunjukkan bahwa GIP mendorong pembentukan tulang dan menghambat proses resorpsi tulang; sedangkan di otak, GIP dan GLP-1 terlibat dalam pembentukan memori.<sup>17-19</sup>

## Terapi Berbasis Inkretin pada DM Tipe 2

Pada pembahasan tentang patofisiologi DM, salah satu tahapan diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan pada fungsi sel-sel  $\beta$  pankreas, di mana inflamasi kronis yang terkait kondisi obesitas, pada akhirnya menyebabkan kerusakan dan kematian sel-sel  $\beta$ , dan pada akhirnya memengaruhi sekresi hormon insulin. Hormon inkretin selain mampu merangsang sekresi insulin (efek insulinotropik), juga menunjukkan efeknya dalam meningkatkan ketahanan hidup sel-sel  $\beta$  dan bahkan mendorong proliferasi sel-sel  $\beta$  yang masih hidup (meskipun tentang hal ini masih menimbulkan perdebatan, karena penelitian lebih banyak dilakukan pada hewan coba). Dan efek non-insulinotropik hormon inkretin terhadap pengosongan lambung dan menimbulkan efek rasa kenyang, hal ini merupakan efek yang cukup baik bagi penderita diabetes tipe 2.<sup>12</sup>

Hormon inkretin GIP dan GLP-1 memiliki sinergitas jika dipadukan dengan sulfonilurea. Diketahui bahwa GIP, GLP-1, dan obat golongan sulfonilurea memiliki pengaruh yang sama dalam penutupan saluran  $K_{ATP}$  pada proses sekresi insulin. Demikian pula sulfonilurea berikatan dengan EPAC2; meningkatkan efek insulinotropik dari GIP dan GLP-1. Namun, efek sinergitas ini harus diwaspadai akan bahaya terjadinya hipoglikemia. Beberapa hal yang menyebabkan GIP kurang berpotensi dalam terapi diabetes melitus tipe 2 antara lain, efeknya merangsang pelepasan glukagon setelah makan dan tidak adanya efek non-insulinotropik terhadap penekanan nafsu makan dan pengosongan lambung dibandingkan GLP-1. Di sisi lain, GLP-1 memiliki efek insulinotropik yang dipertahankan pada DM tipe 2. Namun, kekurangan dari GLP-1 endogen adalah waktu paruhnya yang singkat.<sup>6</sup>

Obat DM tipe 2 berbasis hormon inkretin yang ada di pasaran, yang pertama adalah golongan inhibitor DPP-4 di mana efeknya meningkatkan hormon inkretin yang mencapai sirkulasi, dengan menghambat degradasi GLP-1 dan GIP endogen. Contoh obat ini di pasaran adalah *sitagliptin*, *saxagliptin*, *vildagliptin*, *linagliptin*. Dan yang kedua, adalah golongan agonis GLP-1R / GLP-1

mimetik, dengan contoh obatnya *liraglutide*, *exenatide*, *albiglutide*, *dulaglutide*, *lixisenatide*.<sup>7,8</sup>

Beberapa obat golongan inhibitor DPP-4, walaupun memiliki efikasi yang mirip, baik sitagliptin, *saxagliptin*, *vildagliptin*, yaitu mampu menurunkan nilai A1C, namun, penggunaan inhibitor DPP-4 lebih sebagai terapi tambahan dan bukan sebagai obat lini pertama pada DM tipe 2. *Sitagliptin* diberikan sebagai obat lini kedua atau ketiga bagi penderita DM tipe 2 yang kurang memberikan respon pada pemberian obat golongan sulfonilurea atau metformin. Pemberian kombinasi dengan obat anti diabetik lain memberikan hasil yang baik. Dosis rekomendasi untuk *sitagliptin* adalah 100 mg per hari, namun, harus dikurangi dosisnya jika diberikan pada penderita dengan gangguan ginjal. *Saxagliptin* juga baik jika diberikan dalam kombinasi bersama metformin, sulfonilurea, atau *thiazolidinediones*. Dosis yang direkomendasikan adalah 2,5 sampai 5 mg sekali sehari. *Vildagliptin* juga memberikan respon terapi yang baik jika dikombinasikan dengan obat anti diabetik lain. Dosis *vildagliptin* adalah 100 mg yang dapat dibagi dalam 2 kali pemberian dalam 1 hari. Sedangkan untuk *linagliptin*, biasa diberikan dengan dosis 5 mg per hari dengan atau tanpa makanan. *Linagliptin* juga relatif aman diberikan pada penderita dengan gangguan ginjal. Meskipun inhibitor DPP-4 secara umum memiliki efektivitas yang baik untuk terapi DM tipe 2, namun, belum ada penelitian jangka panjang terhadap efek samping inhibitor DPP-4. Untuk penderita dengan pankreatitis atau memiliki riwayat pankreatitis sebelumnya, penggunaan inhibitor DPP-4 tidak disarankan.<sup>8,9,20,21</sup>

Seperti halnya dengan inhibitor DPP-4, pemberian obat golongan *GLP-1 receptor agonist* / GLP-1 RA masih diberikan sebagai terapi tambahan / kombinasi dengan obat antidiabetik lainnya, maupun dengan insulin. Bentuk sediaan GLP-1 RA adalah pemberian secara subkutan karena pemberian secara oral dengan cepat mengalami degradasi. *Exenatide* merupakan GLP-1 RA yang pertama dan memiliki efektivitas yang baik menurunkan nilai A1C dengan dosis awal pemberian 5µg. *Exenatide* biasa diberikan sebelum makan besar, dan jarak pemberian berikutnya harus lebih dari 6 jam untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. *Liraglutide*, memiliki kemiripan yang besar dengan GLP-1 endogen. *Liraglutide* cukup diberikan sekali dalam sehari, dan dapat diberikan setelah atau tanpa makanan. *Liraglutide* memiliki efektivitas lebih baik dibandingkan

dengan *exenatide* dalam menurunkan nilai A1C. Dosis awal adalah 0,6 mg per hari dan dapat ditingkatkan sampai dengan 1,8 mg sehari. *Liraglutide* sebagai terapi tambahan juga mampu menurunkan berat badan dan memperbaiki status metabolik. *Albiglutide* merupakan GLP-1 RA kerja panjang selain *exenatide* QW. Dosis awal 30 mg per minggu dan dapat ditingkatkan sampai 50 mg per minggu. Dalam suatu penelitian yang membandingkan efikasi *albiglutide* dibandingkan dengan plasebo dan pioglitazon, didapatkan hasil, *albiglutide* memiliki efikasi yang sama baik dengan pioglitazon dibandingkan dengan plasebo. *Dulaglutide* memiliki kemampuan mencapai dosis terapi lebih cepat dibandingkan GLP-1 RA lain. *Dulaglutide* diberikan dengan dosis 0,75 mg per minggu – 1,5 mg per minggu. *Dulaglutide* memiliki keamanan yang lebih baik bagi organ ginjal. *Lixisenatide* biasa diberikan secara subkutan 10 µg per hari; *lixisenatide* dapat diberikan sebagai terapi kombinasi dengan obat anti diabetik oral maupun dengan insulin basal. Pemberian obat golongan GLP-1 RA harus memerhatikan efek samping yang dapat timbul pada saluran pencernaan. Seperti inhibitor DPP-4, GLP-1 RA tidak disarankan pada penderita yang memiliki riwayat pankreatitis sebelumnya. Selain agonis GLP-1 yang bersifat selektif, juga dikembangkan obat golongan agonis reseptor yang memiliki efek baik terhadap GIP maupun GLP-1. Efek ganda yang dimiliki obat golongan ini memiliki efek menurunkan glukosa dan berat badan yang lebih baik dibandingkan dengan GLP-1 yang bersifat selektif. Contoh pengembangan obat golongan ini adalah *tirzepatide*. *Tirzepatide* memiliki efektivitas yang baik dalam menurunkan nilai A1C, berat badan, dan memiliki efek samping hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan *degludec* pada pasien DM tipe 2. *Tirzepatide* juga memiliki keamanan yang baik seperti GLP-1 RA lainnya.<sup>22-29</sup>

## Penutup

Obat anti diabetes berbasis hormon inkretin memiliki beberapa kelebihan dibandingkan beberapa golongan obat anti diabetes lainnya. Selain memiliki efek terapi yang bersifat insulinotropik, ada beberapa efek non-insulinotropik yang menguntungkan dan juga bersifat suportif terhadap pengobatan diabetes. Beberapa efek non-insulinotropik tersebut antara

lain kemampuan merangsang proliferasi sel-sel  $\beta$ , efek anti-apoptosis pada sel  $\beta$ , dan penekanan terhadap nafsu makan (walaupun mengenai efek-efek tersebut sebagian masih diperdebatkan). Evaluasi juga masih terus dilakukan pada penggunaan kombinasi dengan obat anti diabetes golongan lainnya, karena sebagian dari kombinasi tersebut menimbulkan efek yang bersifat menguntungkan dan sebagian meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia. Akhirnya, masih diperlukan penelitian-penelitian lanjutan terhadap obat-obatan berbasis hormon inkretin ini, baik yang dapat diberikan sebagai pengobatan tunggal maupun kombinasi, khususnya terkait efek-efek non-insulinotropik yang dimiliki obat golongan ini.

### Daftar Pustaka

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;138:271-81.
2. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*. 2017;23(7):804-14.
3. Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *Journal of Biomedical Science*. 2016;23(1):87.
4. Boer GA, Holst JJ. Incretin hormones and type 2 diabetes-mechanistic insights and therapeutic approaches. *Biology*. 2020;9(12).
5. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(6):525-36.
6. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2018;20 Suppl 1:5-21.
7. Made SP, Pathni D. Tren terapi diabetes dengan GLP-1 receptor agonist. *CDK*. 2018;45:4.
8. Kristin E. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Med Sc*. 2016;48:2.
9. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(11):642-53.
10. Soelistijo SASK, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnadi Y, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta:PB Perkeni; 2021.
11. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR, 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179-86.
12. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014;6(1).
13. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(12):4217-27.
14. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 2019;30:72-130.
15. Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The role of incretins on insulin function and glucose homeostasis. *Endocrinology*. 2021;162(7).
16. Kuhre RE, Gribble FM, Hartmann B, Reimann F, Windeløv JA, Rehfeld JF, et al. Fructose stimulates GLP-1 but not GIP secretion in mice, rats, and humans. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014;306(7):G622-30.
17. Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *International Journal of Obesity* (2005). 2013;37(9):1161-8.
18. Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2014;15(3):181-7.
19. Alhadeff AL, Grill HJ. Hindbrain nucleus tractus solitarius glucagon-like peptide-1 receptor signaling reduces appetitive and motivational aspects of feeding. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014;307(4):R465-70.
20. Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:389.
21. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Müller TD, et al. Recent advances in incretin-based

- pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:838410.
22. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10160):2180-93.
  23. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(6):e0126769.
  24. Kapodistria K, Tsilibary EP, Kotsopoulou E, Moustardas P, Kitsiou P. Liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, stimulates AKT-dependent survival signalling and inhibits pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(6):2970-80.
  25. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(12):728-42.
  26. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):11-22.
  27. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2015;17(2):179-87.
  28. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):503-15.
  29. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10300):583-98.