

DPP-4 Inhibitor : A New Pathway in Diabetes Management

Asman Manaf

Subbagian Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Pendahuluan

Masih banyak hal yang menyangkut etiologi dan perjalanan penyakit belum sepenuhnya dimengerti. Kadar glukosa darah yang tinggi ternyata hanya sebagai salah satu dimensi saja dari sekian banyak permasalahan pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Meskipun demikian, hiperglikemia dianggap mempunyai peran besar dalam perjalanan penyakit atau evolusi DMT2. Strategi penanganan DMT2 dengan demikian harus bertitik tolak dari penanganan hiperglikemia seoptimal mungkin.

Hal tersebut diatas mengisaratkan perlunya upaya upaya terkini yang kiranya dapat memberikan hasil yang lebih memuaskan daripada sekarang ini dalam mengatasi masalah DMT2 . Akhir akhir ini berkembang pemikiran kearah bagaimana homeostasis glukosa darah dalam tubuh dapat terjaga normal dan apa yang terjadi pada DMT2. Para peneliti dalam mengembangkan konsep pengobatan mulai melihat peran glukagon, suatu hormon yang juga dihasilkan kelenjar pankreas. Pendekatan demikian diharapkan tidak hanya dapat memberi kontribusi dalam masalah penanganan hiperglikemia, tapi lebih luas lagi juga menyangkut sindroma metabolik. Bagaimanapun juga, secara rasional tentunya strategi yang paling tepat dalam penanganan DMT2 haruslah dikaitkan dengan *faktor etiologi* penyakit itu sendiri.

Memahami dasar pengobatan DMT2

Faktor genetik pada DMT2 belum dapat dikelola ("non modifiable"), tapi faktor lingkungan terutama hiperglikemia dapat bahkan justru harus dikelola sebaik baiknya. Artinya, kita sampai saat ini belum dapat menyembuhkan DMT2, tapi baru sampai pada tingkat pengendalian glukosa darah. Pengendalian ini penting, karena faktor inilah yang memacu percepatan penyakit mulai dari konversi dari pradiabetes menjadi diabetes serta menimbulkan berbagai bentuk kerusakan jaringan tubuh. Dengan perkataan lain, perjalanan penyakit sangat tergantung pada keberhasilan pengelolaan faktor hiperglikemia.

Pengobatan bahkan pencegahan terhadap DM tipe 2 secara rasional haruslah mengacu pada konsep menghindari hiperglikemia secara dini dan optimal. Kehadiran hiperglikemia akan pula mempercepat perburukan faktor genetik. Gen "insulin resistance" dan "impaired insulin secretion" haruslah dikenali kemudian "dirawat" sedini mungkin, sedemikian rupa, agar kinerjanya tidak menjadi lebih buruk dan menimbulkan berbagai permasalahan (Weyer, 2000).

Semua jenis pengobatan DM tipe 2 yang ada pada saat ini, baik bersifat farmakologis maupun non farmakologis, pada dasarnya adalah upaya memelihara ("maintain") kedua faktor genetik agar tidak mengalami perburukan. Antisipasi sedini dan sebaik mungkin akan bermanfaat dalam pencegahan primer, sekunder dan tertier DMT2. Namun pada kenyataannya dalam praktek sehari hari, sulit menemukan DM tipe 2 secara dini. Ini mungkin disebabkan oleh karena sistem pelayanan kesehatan yang belum baik, diantaranya kurangnya sikap proaktif sehingga tenaga medis menemukan penderita DM secara pasif. Negara negara maju dengan dukungan sistem kesehatan nasional yang kuat telah lebih aktif menemukan kasus diabetes baru bahkan pradiabetes.

Terapi non farmakologis

Pengaturan makan.

Istilah pengaturan makan sengaja lebih dipopulerkan sebagai pengganti diet, karena yang terakhir ini berkonotasi lebih sukar untuk dilaksanakan ketimbang yang pertama. Konsep dasar pengaturan makan, tidaklah harus kaku, namun tetap mengacu kepada upaya menghindari "glucose toxicity" seminimal mungkin. Pendekatannya adalah dalam segi kuantitas berupa jumlah kalori, dan dari kualitas berimbang dalam hal proporsi, namun harus disesuaikan dengan kebutuhan. Kebutuhan individu diabetik yang satu, tentu tidak akan persis sama dengan yang lainnya. Perimbangan tinggi dan berat badan merupakan dasar penghitungan jumlah kalori yang diberikan. Demikian pula kegiatan sehari hari penderita, adanya penyulit, dan yang sangat penting pula, habit atau kebiasaan makan penderita haruslah menjadi bahan pertimbangan. Konsep dasarnya adalah bahwa pengaturan diet jangan mengurangi kualitas hidup penderitanya.

Sasaran yang ingin dicapai dengan pengaturan makanan adalah terkendalinya diabetes secara komprehensif, disertai secara bertahap tercapainya berat badan ideal pada penderita. Penurunan berat badan terbukti dapat memperbaiki toleransi tubuh terhadap glukosa (Heymsfield, 2000), bahkan dapat mencegah munculnya DM tipe 2 bila dilakukan lebih dini pada tahap pradiabetik (Hu, 2001). Khusus bagi para penderita yang masih pada tahap awal, dengan terapi diet saja sering memberikan hasil baik. Penggunaan terapi farmakologis pada tahap ini seringkali tidak diperlukan, bahkan dapat memberi efek negatif.

Keberhasilan menerapkan pengaturan makan akan sangat ditentukan oleh keberhasilan edukasi oleh para tenaga medis disatu pihak, dan tingkat kepatuhan ("compliance") penderita dipihak lain. Kenyataan membuktikan bahwa pengaturan makan, jauh lebih mudah untuk dimengerti ketimbang untuk dilaksanakan oleh penderita. Apalagi ini merupakan sesuatu yang harus dijalani seumur hidup. Edukasi yang berkesinambungan diperlukan dalam hal ini.

Latihan jasmani

Kegiatan olah raga atau latihan jasmani, merupakan upaya pendamping dari pengaturan makan dalam rangka mengendalikan diabetes. Ada beberapa sasaran yang ingin dicapai dengan latihan jasmani dalam kaitan pengobatan diabetes. Pertama, latihan jasmani dengan dosis yang terukur dapat bermanfaat membentuk berat badan ideal. Kedua, latihan jasmani yang teratur terbukti dapat meningkatkan sensitifitas jaringan terhadap insulin. Hal ini dapat terjadi melalui stimulasi terhadap translokasi GLUT 4 dalam sel otot dan lemak (Thorell, 1999).

Penerapan latihan jasmani terhadap penderita sudah barang tentu sangat bersifat individual. Status gizi, kondisi kesehatan, dan adanya komplikasi merupakan data penting yang harus diketahui sebelum menetapkan jenis dan intensitas latihan jasmani pada seorang penderita. Kontinuitas serta keteraturan latihan, merupakan kunci keberhasilan dari program ini. Peningkatan secara berkala dari intensitas latihan, sangat bermanfaat bila kondisi memang memungkinkan.

Terapi farmakologis ("Asian Pacific Type 2 Diabetes Policy Group, 2002")

Dalam strategi penatalaksanaan DM tipe 2 pada umumnya, pengobatan secara farmakologis merupakan obat tambahan yang mungkin diperlukan manakala pengaturan makan dan latihan jasmani saja tidak mencapai sasaran. Harus diingat bahwa terapi non farmakologis akan selalu menjadi pilar utama pengelolaan diabetes. Berikut akan dibicarakan beberapa macam pengobatan farmakologis yang tersedia.

Sulfonilurea

Golongan ini seringkali digunakan untuk pengobatan diabetes tipe 2. Pengecualian adalah terhadap mereka yang obese atau kelebihan berat badan. Contoh yang termasuk golongan ini : tolbutamide, glibenclamide, glimepiride, gliclazide, gliquidone, chlorpropamide. Khasiat obat golongan ini bekerja merangsang sel beta memproduksi insulin. Efek samping hiperinsulinemia dan hipoglikemia merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat ini. Keunggulan generasi terbaru dari obat-obat golongan ini, memperkecil efek samping tersebut. Glimepiride, suatu generasi ketiga sulfonilurea, misalnya berkhasiat tidak hanya pada sel beta tapi juga pada jaringan perifer memperbaiki aksi insulin. Mekanisme kerjanya dapat meminimalkan efek samping sulfonilurea generasi pertama.

Biguanides

Obat dari golongan ini biasanya menjadi pilihan untuk DM tipe 2 yang obese atau kelebihan berat badan. Metformin merupakan contoh yang dapat diperoleh di Indonesia. Obat golongan ini dapat berkhasiat di perifer dalam memperbaiki sensitivitas jaringan terhadap insulin, meskipun kerja utamanya dihepar menghambat proses gluconeogenesis. UKPDS membuktikan kemampuan obat ini dalam menurunkan kadar HbA1c dalam darah sama seperti golongan sulfonilurea dan insulin. Nilai positif biguanide adalah tidak menyebabkan kenaikan berat badan, serta jarang sekali menyebabkan hipoglikemia. Golongan ini juga dikatakan bersifat kardioprotektif. Efek samping pada saluran cerna seperti mual merupakan ciri khas golongan obat ini pada sebagian orang.

Alfa glucosidase inhibitors

Yang termasuk dalam kelompok obat ini adalah acarbose, miglitol dan voglibose. (Saat ini di Indonesia baru acarbose yang beredar). Khasiat obat ini adalah dalam mencegah atau

memperlambat absorpsi glukosa di usus, secara kompetitif. Obat ini diberikan sesaat sebelum mengkonsumsi makanan dengan tujuan untuk menurunkan kadar glukosa postprandial. Pemakaian jangka panjang tidak menyebabkan kenaikan berat badan, dan tidak menyebabkan efek samping hipoglikemia. Meskipun dapat digunakan sebagai monoterapi mendampingi diet, tapi seringkali pemakaiannya berupa kombinasi dengan obat golongan lain. Obat ini memberikan efek samping pada pencernaan seperti flatulensi, mual dan diare.

Thiazolidinediones

Rosiglitazone dan pioglitazone merupakan preparat yang telah beredar dari kelompok ini (Troglitazone pernah beredar tapi kemudian ditarik oleh karena hepatotoksik). Kelompok ini bekerja di perifer yakni meningkatkan sensitifitas jaringan terhadap aksi insulin, dan tidak mempunyai efek stimulasi terhadap produksi insulin. Dapat dipakai sebagai monoterapi untuk kasus ringan, tapi biasanya digunakan dalam terapi kombinasi dengan obat diabetes golongan lain. Pemakaian jangka panjang harus diikuti oleh tes fungsi hepar secara periodik. Golongan obat ini tidak menimbulkan efek samping hipoglikemia, tapi dapat menyebabkan retensi cairan dan penambahan berat badan.

Meglitinides

Golongan meglitinides merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea. Bedanya adalah, kelompok ini bekerja pada reseptor yang berbeda sehingga lebih cepat menstimulasi sel beta dalam sekresi insulin dibanding sulfonil urea. Penelitian membuktikan bahwa terjadi perbaikan pada fase "acute" dari sekresi insulin dengan pemakaian obat ini. Repaglinide dan nateglinide merupakan obat dari kelompok ini yang dapat diperoleh di pasaran. Dapat digunakan sebagai monoterapi terutama pada tahap awal diabetes, dan juga dalam terapi kombinasi bersama dengan biguanide dan thiazolidinediones. Kelompok obat ini jarang mengakibatkan hipoglikemia.

Insulin

Pilihan terhadap insulin biasanya dilakukan pada keadaan khusus seperti misalnya hamil, ketoasidosis, dan dalam keadaan stres akut seperti operasi atau tidak respons dengan terapi oral. Akhir akhir ini insulin menjadi pendamping obat oral dalam terapi kombinasi yang

semakin sering dimulai lebih dini. Insulin yang diberikan secara eksogen mempunyai bermacam spesifisitas cara kerja, dari kerja cepat, sedang maupun lambat. Masing masingnya mempunyai tempat tersendiri ditinjau dari sudut efektifitas dan efek sampingnya. Pada umumnya pemakaian insulin dengan khasiat kerja cepat lebih disukai pada awal pengobatan, disaat masih mencari cari dosis yang cocok bagi penderita tersebut untuk pengendalian DM. Namun untuk dosis "maintenance", insulin kerja sedang cukup efektif dan lebih aman. Belakangan, beberapa jenis insulin analog mulai dari yang mempunyai kerja sangat cepat dan lambat telah dapat diperoleh dipasaran. Pemahaman terhadap cara kerja serta manfaat pemakaian masing masingnya perlu dikuasai sebelum penggunaan.

DPP- inhibitor : era baru dalam obat diabetes oral

Incretins merupakan jenis peptida yang diskresikan oleh usus halus sebagai respon terhadap adanya makanan. Ada dua jenis peptida yang tergolong incretins yang berpengaruh terhadap metabolisme glukosa yakni GLP1 (Glucagon Like Peptide -1) dan GIP (Glucose dependent Insulinotropic Peptide). Diantara keduanya, GLP-1 lebih menonjol dalam peran metabolisme glukosa (Visball T, 2002). GLP-1 berperan dalam memperbaiki dan meningkatkan sekresi insulin, terutama fase 1, akibat rangsangan glukosa pada sel beta sekaligus menekan sekresi glukagon (Cheng AY, 2005). Keduanya memberi efek penurunan kadar glukosa serum. Disamping itu GLP-1, dari percobaan binatang, dapat memberi efek proliferasi dan meningkatkan ukuran pulau Langerhans.

Setelah disekresi diusus halus (ileum), GLP-1 memasuki peredaran darah dan aktif bekerja dalam meningkatkan proses sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. Akan tetapi, GLP-1 tidak dapat bertahan lama didalam darah (waktu paruh 1 – 2 menit), segera dihancurkan oleh sejenis enzim yang dinamakan DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (Deacon, 1995). Upaya untuk menjadikan GLP-1 bertahan lama didalam darah dapat dilakukan dengan menekan enzim DPP-4 yakni dengan DPP-4 inhibitor (Ahren B, 2005), sehingga meningkatkan aktifitas GLP-1 dan meningkatkan ratio insulin terhadap glukagon pada DM2. Pada saat ini golongan DPP-4 inhibitor yang beredar di Indonesia adalah sitagliptin dan vildagliptin.

DPP-4 inhibitor sebagai monoterapi

Penggunaan sebagai terapi tunggal memberi efek positif dalam menurunkan kadar A1c. Khasiat yang diperoleh dalam pengobatan terhadap DMT2 sebanding dengan glitazone dan acarbose, namun dengan efek samping yang lebih rendah. Penggunaan DPP-4 inhibitor jangka panjang, khususnya vildagliptin, memiliki tolerabilitas yang tinggi yang dibuktikan dengan rendahnya insidensi hipoglikemia, gangguan GI tract, peningkatan berat badan, dan edema.

DPP-4 inhibitor dalam terapi kombinasi

Penggunaan DPP-4 inhibitor dapat diberikan dalam bentuk terapi kombinasi. Kombinasi yang terbukti meningkatkan kinerja masing-masingnya adalah dengan metformin, sulfonil urea, insulin dan glitazone. Metformin terbukti dapat meningkatkan kadar GLP-1 dalam serum melalui jalur peningkatan sintesisnya diusus halus (Yasuda,2002). Efek DPP-4 inhibitor berbanding lurus dengan dosis yang diberikan.

DPP-4 inhibitor pada keadaan-keadaan khusus

Untuk kondisi tertentu dari penderita DMT2, diperlukan perhatian khusus dalam memilih DPP-4 inhibitor sebagai obat antihyperglykemi oral. DPP-4 inhibitor tidak boleh diberikan pada gagal ginjal sedang dan berat, penyakit jantung kongestif, gangguan fungsi hati dengan peningkatan GOT dan GPT lebih dari 3x harga normal, dan selama pemberian jangka panjang dianjurkan pemeriksaan GOT dan GPT setiap 3 bulan. DPP4-inhibitor berpotensi menyebabkan angioedema,

Kesimpulan

1. Upaya untuk menormalkan kadar glukosa darah pada penderita DMT2 harus dilakukan, segera dan seoptimal mungkin, untuk menghindari dampak glucotoxicity.
 2. DPP- 4 inhibitor (vildagliptin) dengan mekanisme kerja yang secara langsung berpengaruh terhadap sekresi insulin dan glukagon, memberi harapan baru pada optimalisasi regulasi glukosa darah pada DMT2.
-

Daftar Kepustakaan

- Ahren B, 2005. Curr Enzyme Inhibit 1 : 65 – 73
- American Diabetes Association, 2002. The prevention or delay of type 2 Diabetes. Diab Care 25 no. 4 : 742 – 749
- Alberti KGMM, 1996. The clinical implication of impaired glucose tolerance. Diab Med 13 : 927 – 937
- Asian Pacific Type 2 Diabetes Policy Group, 2002. Type 2 diabetes, practical targets and treatments 3 rd ed. : 18 – 20
- Askandar Tjokroprawiro, 1999. Type 2 diabetes mellitus: Clinical classification of insulin resistance. Diabetes mellitus and syndrome 32 : 1 – 2
- Bell DS, 2001. Importance of postprandial glucose control. South Med J 94 (8): 804 – 809.
- Ceriello A, 1997. Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. Diab Med 4: S45 – S49.
- Cheng AY, 2005. CMAJ 172 : 213 - 226
- DCCT, 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977 – 986.
- Deacon CF, 1995. Diabetes 44 : 1126 -1131
- Feener, 1997. Endothelial function and the diabetic vasculature. Lancet 350: S9 – S13.
- Gerich JE, 1998. Pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res 28: 404 – 412.
- Gerstein HC, 1997. Glucose: a continuous risk factor for cardiovascular disease. Diab Med 14: S25 – S31.
- Haffner S, 1997. Defining the problem of glucose toxicity in type 2 diabetes. Glucose toxicity: Clinical implication for type 2 diabetes: 4 – 6.
- Heymsfield SB, 2000. Effect of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med 160: 1321 – 1326.
- Hu FB, 2001. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 345: 790 – 797.
- Laakso M, 2001. Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of type 2 diabetes. IJCP suppl.21: 8 – 31.
- Thorell A, 1999. Exercise and insulin cause GLUT 4 translocation in human skeletal muscle. Am J Physiol 277: E733 – E741.
- UKPDS 33, 1998. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 352: 837 – 853.
- Vauhkonen I, 1998. Defects in insulin secretion and insulin action in non insulin dependent diabetes mellitus are inherited. J Clin Invest 101 (1): 86 – 96.
- Visball T. 2002 . Diabetologia 45 : 1111 - 1119
- Weyer C, 1999. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 104: 787 – 794.
- Weyer C, 2001. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. Diab Care 24: 89 – 94.
- Yasuda N, 2002. Biochem Biophys Ref Commun 298 : 779 - 784
- Zimmet P, 1997. The epidemiologi and primary prevention of non insulin dependent diabetes mellitus: 1 – 36.
-

