



Forum Endokrinologi dan Diabetes Sumatera - 6

“Updating the Paradigm, Improving the Healthcare”

**Pangeran's Beach Hotel Padang
22 - 23 Maret 2014**

Editor:
Asman Manaf
Mukhyarjon
Dinda Aprilia
Monica Sari

**PERKENI CABANG PADANG
Bekerjasama dengan Seluruh
PERKENI CABANG DI SUMATERA**



Forum Endokrinologi dan Diabetes Sumatera - 6

“Updating the Paradigm, Improving the Healthcare”

**Pangeran's Beach Hotel Padang
22 - 23 Maret 2014**

Editor:
Asman Manaf
Mukhyarjon
Dinda Aprilia
Monica Sari

**PERKENI CABANG PADANG
Bekerjasama dengan Seluruh
PERKENI CABANG DI SUMATERA**

NASKAH LENGKAP FORUM ENDOKRINOLOGI DAN DIABETES SUMATERA - 6

Editor : Asman Manaf, Mukhyarjon, Dinda Aprilia, Monica Sari

Koordinator penerbitan : Asman Manaf
Redaktur pelaksana : Mukhyarjon

@ 2014 Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RS Dr. M. Djamil Padang

Diterbitkan pertama kali oleh :
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Universitas Andalas
RS Dr. M. Djamil Padang

16 x 21 cm

Hak cipta dilindungi Undang-Undang
Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh buku ini
dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kita panjatkan kepada Allah SWT dengan diadakannya pertemuan Forum Endokrinologi dan Diabetes Sumatera-6 yang merupakan pertemuan berkala dibidang endokrinolgi dan diabetes di wilayah Sumatera. Pada tahun ini Perkeni Cabang Padang mendapat kehormatan sebagai penyelenggara pertemuan ini.

Tema yang kita angkat kali ini adalah “ *The New Stream on Internal Medicine for Improving Health Care*”. Sesuai tema ini kiranya dalam siding-sidang ilmiah yang disuguhkan, tentunya menjanjikan hal-hal baru dari kemajuan yang pesat dibidang Endokrinologi dan Diabetes, sehingga dapat memberikan manfaat bagi tenaga medis yang melayani masyarakat di bidang kesehatan.

Kepada para pakar yang telah berpartisipasi sebagai pembicara dan yang telah menyumbangkan makalahnya untuk buku ini, kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya. Semoga ini dapat menjadi amal baik bagi pengembangan ilmu kedokteran dan untuk meningkatkan mutu pelayanan di bidang kesehatan.

Akhir kata, dengan mengucapkan syukur ke hadirat Illahi, kami harapkan agar buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Padang, Maret 2014

Ketua Tim Editor

Prof. Dr. dr. H. Asman Manaf, SpPD K-EMD

SAMBUTAN DEKAN FK UNAND

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Dengan memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT kita sambut terbitnya buku prosiding acara “Forum Endokrinologi dan Diabetes Sumatera-6”. Acara ini merupakan kerjasama Perkeni Cabang Padang dengan seluruh cabang Perkeni di Sumatera.

Dengan dilaksanakannya kegiatan ini dan dengan diterbitkannya buku prosiding ini, diharapkan dapat meningkatkan pemahaman keilmuan para dokter dalam bidang endokrin, metabolisme dan diabetes, sehingga akhirnya dapat memberikan pelayanan kesehatan yang paripurna kepada masyarakat. Pelaksanaan kegiatan ini juga diharapkan memberikan bekal yang memadai kepada para sejawat dalam menatalaksana permasalahan kesehatan yang semakin kompleks dengan menerapkan kemajuan ilmu pada bidang ini.

Akhir kata, saya mengucapkan terima kasih kepada panitia atas terselenggaranya acara ini. Kepada seluruh peserta Forum Endokrinologi dan Diabetes Sumatera-6 kami ucapkan selamat datang, dan selamat berbagi ilmu, semoga acara ini memberikan manfaat yang sebesar-besarnya kepada kita semua, Amiin.

Wassalamualaikum, warahmatullahi wabarakatuh

Dekan FK Unand

Dr.dr. Masrul, M.Sc. SpGK

DAFTAR NAMA PENYUMBANG TULISAN

Prof. dr. Syafril Syahbuddin, SpPD K-EMD FINASIM
Subbagian Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakulltas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD K-EMD
Subbagian Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakulltas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Prof. Dr. dr. Sidartawan Soegondo, SpPD K-EMD FINASIM
Divisi Metabolik & Endokrinologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK-UI / RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

Prof. Dr. dr. Askandar Tjokroprawiro, SpPD K-EMD
Surabaya Diabetes and Nutrition Center
Dr. Soetomo Teaching Hospital Faculty of Medicine
Airlangga University, Surabaya

Prof. Dr. dr. Achmad Rudijanto, SpPD K-EMD FINASIM
Endocrine and Metabolic Division of Internal Medicine Department
Faculty of Medicine Brawijaya University,
Saiful Anwar General Hospital - Malang

Prof. Dr. dr. Pradana Soewondo, SpPD K-EMD FINASIM
Divisi Metabolik & Endokrinologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK-UI / RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

Dr. dr. Eva Decroli, SpPD K-EMD FINASIM
Subbagian Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakulltas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Dr. dr. Dharma Lindarto, SpPD K-EMD FINASIM
Div. Endocrine-Metabolism. Department of Internal Medicine
RSUP H Adam Malik Medan

dr. Santi Syafril, SpPD K-EMD FINASIM
Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RSUP H. Adam Malik / FK-USU Medan

dr. Khrisna W. Sucipto, SpPD K-EMD FINASIM
Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fak Kedokteran Universitas Syiah Kuala/
RSUD dr Zainoel Abidin - Banda Aceh

dr. Sri Murtiwi, SpPD K-EMD FINASIM
Surabaya Diabetes and Nutrition Center
Dr. Soetomo Teaching Hospital Faculty of Medicine
Airlangga University, Surabaya

Dr. Muslim Suhardi, Apt
Faculty of Pharmacy University of Andalas
Kampus Unand Limau Manis Padang 25163

dr. Jazil Karimi, SpPD K-EMD FINASIM
Subbagian Endokrinologi dan Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNRI/RS Arifin Ahmad Pekanbaru - Riau

dr. Hendra Zufry, SpPD K-EMD
Division of Endocrinology, Metabolism & Diabetes- Thyroid Center
Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of Syiah Kuala/ dr.Zainoel Abidin General Teaching Hospital,
Banda Aceh- Indonesia.

dr. Yulianto Kusnadi, SpPD K –EMD FINASIM
Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

dr. Mardianto, SpPD K-EMD FINASIM
Divisi Endokrinologi Metabolik Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK-USU / RSUP H Adam Malik Medan

dr. Alwi Shahab, SpPD K-EMD FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of
Internal Medicine Faculty of Medicine University of
Sriwijaya Palembang

dr. Akmal Mufriady Hanif, SpPD K-KV FINASIM
Subbagian Kardiologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	iii
Kata Sambutan Dekan FK-Unand	v
Daftar Nama Penyumbang Tulisan	vii
Daftar isi	ix
Iodine Deficiency Disorders (IDD)	1
<i>Syafril Syahbuddin</i>	
Prediabetes : The Starting point to Fight Diabetes	10
<i>Asman Manaf</i>	
Pendekatan Sederhana untuk Mencapai Kontrol Glikemik Komprehensif pada Penatalaksanaan Diabetes Tipe 2	28
<i>Santi Syafril</i>	
2014 World Latest Update on Type 2 DM Management	37
<i>Sidartawan Soegondo</i>	
Metformin Sebagai Pengobatan Diabetes Tipe 2 Primadona?	38
<i>Krishna W. Sucipto</i>	
Extended Release of Metformin In T2DMIs It Needed?	46
<i>Muslim Suardi</i>	
Insulin sensitizer as a pharmacological treatment for Prediabetes : Experience with DLBS3233	64
<i>Asman Manaf</i>	
Inlacin®, the Novel Insulin Sensitizer Clinically Investigated (The Prospective Surabaya-Inlacin® Study)	88
<i>Askandar Tjokropawiro, Sri Murtiwi</i>	
Early Intervention To Manage Hyperglycemia : Do We Have Enough Options ?	110
<i>Syafril Syahbuddin</i>	

Cardiorenal Risk In Type 2 Diabetes: Can We Do More?	115
<i>Eva Decroli</i>	
DPP4-inhibitors in type-2 Diabetes Treatment What We Learn After 7 Years?	121
<i>Achmad Rudijanto</i>	
Diabetes Guidelines: Determine The Best Partner For Metformin	125
<i>Eva Decroli</i>	
Tetrad Concept in Glycemic Control : The Role of Glucose Variability in Chronic Complications	131
<i>Asman Manaf</i>	
Vildagliptin for Glycaemic Variability in Preventing Type 2 Diabetes Mellitus Complications	142
<i>Jazil Karimi</i>	
Aggressive Treatment in T2DM: Reasonable or not?	152
<i>Dharma Lindarto</i>	
Initiating Insuling Treatment : It Is Now Or When ?	158
<i>Pradana Soewondo</i>	
Non Surgical, Minimally Invasive Therapy For Thyroid Nodules	159
<i>Hendra Zufry, Krishna W Sucipto</i>	
Subclinical Hypothyroidism	183
<i>Asman Manaf</i>	
Terapi Insulin Basal: Pilihan Optimal Untuk Diabetes Mellitus Tipe 2?	189
<i>Yulianto Kusnadi</i>	
New Clinical Trial Evidence With Premixed Insulin	193
<i>Mardianto</i>	

Atherogenic Dyslipidemia and Vascular Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus	194
<i>Asman Manaf</i>	
Management of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus	205
<i>Alwi Shahab</i>	
Diabetes, Dislipidemia dan Penyakit Kardiovaskuler	215
Akmal Mufriadi Hanif	
Kumpulan Abstrak Poster	229

1

Iodine Deficiency Disorders (IDD)

Syafri Syahbuddin

Sub.Bag.Metabolik Endokrin, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Unand, Padang

Pendahuluan

Iodine Deficiency Disorders (IDD), yang di Indonesia dikenal sebagai Gangguan Akibat Kurangan Yodium (GAKY) merupakan berbagai akibat dari defisiensi yodium dalam masyarakat, berupa spektrum luas mulai dari periode fetus, neonatus, anak, sehingga usia dewasa (Zimmermann, 2009). Semua gangguan ini bisa dicegah (Djokomoeljanto,2009).

Dinegara berkembang GAKY merupakan salah satu penyebab gangguan perkembangan anak (Walker, et al. 2007). GAKY merupakan salah satu masalah gizi utama di Indonesia, karena dapat menyebabkan berbagai gangguan kesehatan, antara lain berupa gondok, hipotiroidisme, cacat intelektual, peningkatan angka kematian janin dan bayi, dan akibat paling berat adalah kretinisme.

Yodium yang bersumber dari makanan berperan penting untuk pembentukan hormon tiroid yaitu triiodothyronine (T3) dan tetraiodothyronine (T4 = thyroxine). Defisiensi yodium pada seseorang, dapat berakibat berkurangnya produksi hormon tiroid yang secara klinik dikenal sebagai hipotiroidisme.

Dinegara-negara berkembang, GAKY merupakan salah satu penyebab gangguan pertumbuhan dan perkembangan anak, yang sesungguhnya dapat dicegah.

Oleh karena GAKY merupakan masalah kesehatan masyarakat, maka upaya pencegahan dan penanggulangannya harus dilakukan ditingkat komunitas, bukan perorangan.

Pada makalah ini dibahas mengenai masalah GAKY serta pencegahan dan penanggulangnya.

Kebutuhan dan Sumber Yodium

Menurut WHO (2007), kebutuhan akan yodium bagi bayi / neonatus adalah sebanyak 90 mcg/hari, anak usia 6 – 12 tahun 120 mcg/hari, > 12 tahun / dewasa 150 mcg/hari dan ibu hamil/laktasi 250 mcg/hari. Defisiensi yodium berat terjadi apabila konsumsi yodium < 20 mcg/hari.

Sumber utama dari yodium adalah makanan yang alami (seafood, rumput laut, sayuran dan air minum yang berasal dari tanah yang cukup mengandung yodium), serta garam beryodium.

Faktor Risiko GAKY

Secara tradisional, defisiensi yodium jelas menyebabkan GAKY. Akan tetapi masih terdapat beberapa faktor risiko lain seperti konsumsi goitrogen, defisiensi selenium, besi dan, vitamin A, kurang gizi, faktor genetik dan kurangnya pengetahuan dan kepedulian masyarakat akan pentingnya menggunakan garam beryodium dan mengkonsumsi makanan yang berasal dari laut.

Penentuan Tingkat Keparahan GAKY

Pengukuran GAKY dalam masyarakat tidak hanya untuk menentukan tingkat keparahan masalah akan tetapi juga untuk menilai kemajuan program penanggulangan GAKY. Beberapa metode yang digunakan adalah sbb, (Stanbury, dikutip Gatie 2006) :

1. Pengukuran dengan palpasi

Pengukuran dengan palpasi gondok pada anak sekolah dasar telah menjadi standar, oleh karena cepat dan menggambarkan status nutrisi yodium terbaru di masyarakat. Dikatakan grade 0 apabila kelenjer gondok tidak teraba dan tidak terlihat, grade 1 apabila teraba tapi tidak terlihat pada posisi kepala biasa, dan grade 2 apabila

sudah terlihat pada posisi kepala biasa (WHO, 2007). Istilah Total Goiter Rate (TGR) digunakan untuk gabungan grade 1 dan grade 2.

2. Pengukuran dengan ultrasonografi (USG).

Pengukuran non invasif ini, disamping lebih praktis, yang penting lebih objektif dan bebas dari bias.

WHO merekomendasikan penggunaan Thyromobil untuk mendapatkan dan mengolah data volume tiroid pada anak umur 6 – 15 tahun.

3. Kadar yodium dalam urine

Ekskresi yodium melalui urine (Urine Iodine Excretion / UIE) dapat menggambarkan kecukupan konsumsi yodium. Mean UIE disuatu populasi dapat digunakan untuk mengetahui adanya defisiensi yodium disuatu wilayah. (WHO, 2007). Untuk sampel urine yang diperiksa, telah disepakati dengan urine sewaktu (WHO, 2007).

Suatu wilayah dikatakan defisiensi yodium adalah apabila pada anak sekolah ditemukan median UIE < 100 mcg/l, yang dibagi lagi menjadi defisiensi ringan 50 – 99 mcg/l, sedang 20 – 49 mcg/l dan berat < 20 mcg/l. (Andersson, et al 2005). Ibu hamil memerlukan perhatian khusus oleh karena ambang ginjal untuk iodium lebih rendah, kebutuhan fetus akan iodium lebih banyak dan sering ibu hamil harus diet rendah garam (Delange, 2004). pada Ibu hamil UIE 150 – 249 mcg/l dinyatakan cukup (WHO, 2007).

Nilai Median UIE disuatu populasi dapat digunakan untuk menetapkan endemisitas GAKY. Dikatakan non endemis apabila mean UIE > 100 mcg/l, endemis ringan 50 – 99 mcg/l, sedang 20 – 49 mcg/l dan berat < 20 mcg / l, (WHO, 2007). Tingkat gawatnya endemisitas GAKI terlihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Gawatnya endemia serta tindakan koreksi yang perlu dilaksanakan. (WHO, 2007).

Stage	Clinical features			TGR	UIE median Ug/dl	Need for correction
	goiter	hypothyroidism	Cretinism			
No endemic	?	0	0	0– 4,9%	> 10	Monitor
I Mild	+	0	0	5 – 19.9%	5.0 – 9.9	Important
II Moderate	++	+	0	20 – 29.9%	2.0 – 4.9	Urgent
III Severe	+++	+++	++	≥80%	< 2.0	Critical

Tabel 2. Kriteria berat ringannya endemi kurang iodium masyarakat (Djokomoeljanto, 2009)

Tingkat endemi	TGR, median UEI
Endemi ringan (I) (mild IDD)	Nilai median ekskresi yodium urine lebih dari 50 ug/g kreatinin, atau median urin antara 5.0 – 9.9 ug/dl. TGR anak sekolah 5 -20%
Endemi ringan (II) (moderate IDD)	Nilai median ekskresi yodium urin 25 – 50 ug/g kreatinin, atau median urin antara 2. 0-5.0 ug/dl, TGR anak sekolah sampai 30%
Endemi berat (III) (severe IDD)	Nilai median ekskresi yodium urin kurang dari 25 ug/g kreatinin, atau median < 2 µg/dl. TGR anak sekolah lebih dari 30%, prevalensi kretin endemik dapat mencapai 1 – 10%

Disamping pengukuran volume tiroid dan UIE, penelitian nutrisi yodium dapat juga dengan melakukan pemeriksaan kadar TSH (Thyroid Stimulating Hormone) dan tiroglobulin. Pemeriksaan TSH serum diutamakan untuk mendeteksi adanya hipotiroid pada neonatus.

Spektrum dan dampak sosial-ekonomi GAKY

Secara patofisiologis, terlihat pengaruh umur atau tingkat tumbuh-kembang dalam terjadinya berbagai spektrum GAKI. Semakin dini terjadinya defisiensi yodium, semakin berat dan ireversibel akibatnya (Syahbuddin, 2001).

Spektrum GAKY dapat terlihat pada tabel berikut/

Tabel 3. Spektrum GAKY (WHO, 2007)

Semua Umur	Gondok Peningkatan kepekaan terhadap radiasi nuklir Fetus : abortus, lahir mati, anomali kongenital, kematian perinatal
Neonatus	Kematian bayi Kretin endemik, termasuk defisiensi mental dan campuran bisu, diplegia spastik, juling, hipotiroid dan cebol.
Anak dan Remaja	Gangguan fungsi mental Perkembangan fisik terlambat Hipertiroid atas induksi yodium
Dewasa	Fungsi mental terganggu Produktifitas kerja berkurang Struma nodosa toksik Hipertiroidisme di induksi iodium hipotiroidisme

Defisiensi yodium dapat menyebabkan gangguan perkembangan mental, lamban berpikir, kurang gairah sehingga sulit dididik dan di motivasi. Akibatnya mengurangi produktivitas kerja sehingga sangat mempengaruhi pendapatan dan ekonomi keluarga.

Distribusi Geografi GAKY

Pada tahun 2007, dari laporan 130 negara, yang mencakup 92,4% anak usia 6 – 12 tahun, didapat 264 juta (31,5%) defisiensi yodium (asupan yodium < 100 mcg/hari). Laporan ini menunjukkan penurunan prevalensi GAKY sebesar 5% dibandingkan laporan tahun 2003. Dilaporkan juga, penurunan terbanyak di negara-negara ASEAN dan Pasifik Selatan (de Benoist, 2007). Dalam kurun waktu 2003 – 2013, jumlah negara dengan asupan yodium cukup telah meningkat dari 67 menjadi 111 (Pearce, et al, 2013). Daerah pedalaman, terutama pegunungan yang relatif muda (Alpen, Himalaya, Andes, Bukit Barisan) telah lama dikenal sebagai wilayah miskin yodium namun belakangan terungkap defisiensi yodium juga ditemukan di pulau-pulau, kota-kota pantai dan dataran rendah.

Di Indonesia, survai nasional pada tahun 1980 menemukan prevalensi GAKY pada anak sekolah sebesar 27,7%, menurun menjadi

9,8% pada tahun 1998 dan menjadi 11,1% pada tahun 2003 (Djokomoeljanto, 2009). Dari hasil survai pemetaan GAKY pada tahun 1998 dilaporkan sebanyak 18,8% penduduk hidup didaerah endemik ringan, 4,2% didaerah endemik sedang dan 4,5% didaerah endemik berat, survai nasional tahun 2003 melaporkan TGR pada anak sekolah masih berkisar pada 11,1%, dimana didapat 35,8% kabupaten dengan endemiritas ringan, 13,1%, sedang dan 8,2% berat. Perubahan yang terjadi antara kedua survai tersebut menunjukkan bahwa pada beberapa daerah endemik berat dan sedang telah terjadi perbaikan, namun munculnya daerah-daerah endemik berat baru memerlukan kajian lebih mendalam, dan penanganan lebih serius.

Pencegahan dan Penanggulangan GAKY

Ketika penanggulangan GAKY dengan garam beryodium mulai di terima pada tahun 1980, UNICEF mulai menekankan pemakaian garam beryodium disemua rumah tangga di seluruh dunia. Kemudian WHO (1993) menyatakan program pengendalian defisiensi yodium adalah fortifitasi garam dengan potassium yodate dan pemberian suplemen dengan kapsul minyak beryodium. Garam beryodium diperuntukkan bagi semua lapisan masyarakat sedangkan kapsul minyak beryodium untuk anak-anak dan ibu hamil / laktasi.

Penanggulangan GAKY di Indonesia, secara nasional dimulai pada tahun 1974, melalui program jangka pendek dengan pemberian suntikan lipiodol setiap 4 tahun untuk daerah endemik berat dan sedang. Strategi jangka panjang adalah dengan garam beryodium (40 ppm) untuk semua penduduk. Sejak tahun 1992 sampai sekarang pemberian lipiodol diganti dengan kapsul minyak beryodium yang diberikan satu kali dalam satu tahun. Kadar yodium yang diberikan satu kali dalam satu tahun. Kadar yodium dalam garam, yang memenuhi syarat adalah 30 – 80 ppm, sedangkan minyak beryodium mempunyai kandungan 480 mg/ml.

Proyek Intensifikasi Penanggulangan GAKY (IP – GAKY) dengan bantuan Bank Dunia telah dilaksanakan sejak tahun 1997 – 2003 dengan tujuan untuk mempercepat penurunan prevalensi GAKY melalui

pencapaian konsumsi garam beryodium untuk semua “(Universal Salt Iodization = USI).

Pada tahun 2003, WHO memperbarui komitmen World Summit for Children untuk pencapaian eliminasi GAKY dan USI yaitu konsumsi garam beryodium oleh 90% rumah tangga secara berkesinambungan pada tahun 2005, Target Indonesia Sehat adalah pencapaian USI pada tahun 2010.

Pemerintah sudah cukup lama melancarkan upaya pencegahan kekurangan yodium, akan tetapi belum memberikan hasil yang memuaskan, walaupun jumlah daerah endemis sudah sangat menurun, Prevalensi TGR yang pada tahun 1990 adalah 27,7% turun menjadi 9,8% pada tahun 1998.

Salah satu upaya penanggulangan GAKY pada tahun 1974 sampai 1991 adalah penyuntikan larutan yodium dalam minyak (Lipiodol) pada penduduk berisiko tinggi di daerah gondok endemik berat dan sedang. Suntikan Lipiodol dapat diberikan 4 tahun sekali. Sasaran upaya suntikan lipiodol dipilih wanita usia produktif dan anak sekolah. Pemberian suntikan lipiodol sudah memberikan hasil cukup baik dan terbukti sangat efektif berupa menurunnya prevalensi gondok dan tercegahnya kretin endemik (Djokomoeljanto, 2009). : Alternatif lain pemberian yodium dapat berupa larutan yodium dalam air dan tablet.

Masalah GAKI dewasa ini di Indonesia

Akhir-akhir ini terlihat beberapa masalah baru sehubungan dengan GAKI di Indonesia, seperti :

1. Ditemukannya kantong-kantong GAKI baru bahkan di perkotaan di daerah pantai, didataran rendah dan dipulau-pulau. Diperkirakan faktor yang berperan adalah bahan yang bersifat goetrogen, bahan-bahan toksik dan juga faktor tidak mengkonsumsi garam beryodium (Djokomoeljanto, 2009).
2. Ditemukannya dampak dari program penanggulangan GAKI akibat kelebihan iodium antara lain berdasarkan autoimun berupa

hipertiroid dan hipotiroid, dan peningkatan karsinoma papiler. Untuk itu perlu dilakukan monitoring ekskresi iodium di urine di masyarakat agar dapat di jaga ekskresi iodium urine rata-rata tidak lebih dari 300 mcg/l (Djokomoeljanto, 2009).

RISKESDAS tahun 2008 didapatkan adanya hubungan positif antara persentase rumah tangga yang mengkonsumsi garam beryodium dengan ekskresi yodium di urine dan adanya hubungan antara ekskresi yodium di urine dengan kandungan yodium dalam garam (ppm)

Akhirnya satu aspek penting adalah bagaimana mempertahankan kecukupan yodium sebagai hasil strategi pemberian yodium jangka panjang (Sustainable IDD eradication). Jawabannya tidak lain dari melakukan monitoring program secara teratur jangka panjang.

Kesimpulan

1. Unsur yodium penting untuk sintesis hormon tiroid sumber yodium adalah makanan dan minuman yang cukup mengandung yodium.
2. Kebutuhan yodium, makin besar dengan makin bertambahnya usia, terbanyak pada ibu hamil dan laktasi.
3. Klasifikasi beratnya defisiensi yodium ditetapkan berdasarkan median ekskresi yodium urine dipopulasi, dan ukuran volume tiroid (palpasi dan USG).
4. GAKI merupakan spektrum dampak dari defisiensi yodium dimana gejala gondok hanya merupakan puncak gunung es. defisiensi yodium berat sewaktu hamil berakibat berat pula berupa kretin dan peningkatan angka kematian janin / bayi.
5. Pencegahan dan penanggulangan GAKY dilakukan ditingkat masyarakat dengan pemberian garam beryodium pada seluruh penduduk dan pemberian kapsul minyak beryodium pada kelompok yang berisiko (anak, wanita hamil / laktasi).
6. Upaya penanggulangan GAKY di Indonesia sejak tahun 1974 menunjukkan hasil positif, walaupun belum memuaskan.

7. Kelebihan konsumsi yodium di masyarakat dan penemuan kantong-kantong GAKI baru merupakan masalah yang harus ditanggapi secara cermat.

Daftar Pustaka

- Andersson M, Takouche B, Enli I. et al 2005. Current Global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ*, 83 : 518.
- De Benoist B, Mc Lear E, Andersson M. 2008. Iodine deficiency in 2007 : Global Progress since 2003. *IDD Newsletter* 2009 ; 4 : 3.
- Delange F. 2004. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*, 2 : 1.
- Djokomoeljanto R. 2009. Perkembangan pemahaman dampak gangguan akibat kurang yodium (GAKI). *The 2nd thyroidology Update*, 1 – 40.
- Gatie, Aihkuh, 2006. Validasi Total Goitre Rate (TGR) berdasar palpasi terhadap ultrasonografi (USG) tiroid, serta kandungan yodium garam dan air di kecamatan Sirampog, Kabupaten Brebes. Thesis, Universitas Diponegoro, 2002.
- Pearce EN, Andersson M. Zimmermann MB. Global iodine nutrition. Where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013 ; 23 : 523.
- RISKESDAS, laporan akhir. Survei indikator Gangguan Akibat Kekurangan Iodium Kesehatan Dasar (Riskesdas). Kerjasama Depkes dan Unicef. Des, 2008.
- Syahbuddin S, 2001. GAKI dan usia. *Jurnal GAKI Indonesia*, 2/1
- Walker SP, Wachy TD. Gardner JM et al. 2007. Child development risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* ; 369 : 145.
- WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B et al. 2007. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years old : conclusions and recommendation of Technical Consultation. *Publ Health Nutr* 10 : 1605.
- Zimmermann, 2009. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30:376 – 401.

2

Prediabetes : The Starting point to Fight Diabetes

Asman Manaf

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

Pendahuluan

Secara harfiah, semenjak seseorang menerima “titipan” gen diabetes dari orang tuanya pada saat dia terlahir, predikat “prediabetes” sudah layak disandangnya. Faktor epigenetik, lingkungan yang mempengaruhi seseorang tersebut, berperan penting dalam proses perjalanan penyakit, termasuk konversi menjadi diabetes. Masih sulit menetapkan dengan tegas tahapan tahapan yang terjadi menjelang munculnya diabetes, apalagi dalam aspek penatalaksanaan klinis hal itu belum dirasakan kepentingannya. Pada dekade terakhir, prediabetes menjadi perhatian karena dianggap menempati posisi strategis dalam menghadapi tantangan diabetes dan penyakit degeneratif dimasa depan. Diseluruh dunia diperkirakan terdapat 300 juta orang dengan prediabetes, dan diramalkan akan meningkat menjadi 418 juta pada tahun 2025. Setiap tahun, 4 – 9 % dari populasi prediabetes tersebut mengalami konversi menjadi diabetes (1). Di Indonesia, dengan prevalensi DM 5.7 %, diperkirakan pada 2030 jumlah penderita diabetes akan meningkat menjadi 21.3 juta jiwa, dan prediabetes dua kali angka tersebut (kutip dari 2)

Beban sosioekonomi yang ditimbulkan oleh DMT2 dan komplikasi-nya cukup berat. Prevalensi yang meningkat tajam serta progresivitas penyakit yang belum secara optimal dapat ditekan, menempatkan diabetes sebagai penyakit yang mahal. Tercatat, biaya langsung penanggulangan diabetes secara nasional di Amerika Serikat mencapai \$ 116 milyar (± Rp 100 trilyun) pertahun, dan \$ 58 (± Rp 50 trilyun) untuk biaya tidak langsung. Umumnya seluruh komplikasi kronis yang terjadi

pada diabetes berawal dari kerusakan baik mikro maupun makrovaskular, sedangkan penyebab kematian tersering adalah penyakit kardiovaskular. (3). Pada populasi prediabetes, prevalensi variabel-variabel sindroma metabolik didapatkan lebih tinggi dibanding populasi normal. Morbiditas maupun mortalitas yang meningkat pada prediabetes, tidak dapat dipisahkan dari faktor sindroma metabolik tersebut.

Pendekatan untuk menetapkan prediabetes sementara ini didasarkan pada toleransi jaringan tubuh seseorang terhadap glukosa. Prediabetes adalah keadaan mulai menurunnya toleransi tubuh terhadap glukosa, yang tingkat penurunannya belum sebegitu besar untuk dapat disebut diabetes. Jadi, diperlukan tes toleransi glukosa untuk menetapkan kriteria prediabetes. Penilaian pertama dilakukan pada saat puasa \pm 10 jam sebelumnya), dan dilanjutkan penilaian kedua pada 2 jam setelah pemberian glukosa. Kriteria prediabetes yang terdiri dari Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT), atau Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada kedua situasi tersebut. Terminologi disglisemia juga dapat digunakan karena keduanya berpotensi tidak hanya konversi jadi DMT2, tapi juga menimbulkan penyakit kardiovaskuler (4)

Ada dua poin utama mengapa prediabetes menjadi penting untuk dicermati. Pertama, karena merupakan faktor risiko dari DMT2 dengan segala permasalahan yang ditimbulkannya, dan kedua karena terbukti prediabetes sendiri telah dapat menimbulkan masalah, terutama kardiovaskuler. Permasalahan utama yang ditimbulkan baik oleh prediabetes maupun diabetes adalah percepatan kerusakan jaringan yang hampir merata diseluruh tubuh, disebabkan komponen glukosa (*glucose toxicity*), disertai komponen lain yang menyertai (sindroma metabolik) (5). Oleh karena itu pendekatan terapipun haruslah dalam konteks menanggulangi kedua komponen tersebut

Secara epidemiologis telah lama dibuktikan bahwa komplikasi DMT2 sesungguhnya telah mulai muncul sejak dini, bahkan semenjak prediabetes. Kerusakan yang hampir pada seluruh jaringan tubuh dan

terus maju merambat sejalan dengan progresivitas penyakit, berkembang mengikuti perubahan toleransi tubuh terhadap glukosa .

Telah lama disimpulkan (UKPDS, DCCT) bahwa hiperglikemia merupakan matarantai penting yang bertanggung jawab atas kerusakan jaringan pada diabetes (6). Laporan-laporan hasil penelitian menyangkut penanganan prediabetes, terutama pada kelompok TGT juga sudah cukup banyak. Secara patobiologi kerusakan yang ditimbulkan hiperglikemia tersebut didukung oleh konsep *glucotoxicity*. Secara imunologi dan bioseluler konsep diatas dapat dijelaskan yakni berawal dari terjadinya disfungsi pada mitokhondria (7, 8, 9, 10).

Dengan memahami hal tersebut, arah dan strategi penatalaksanaan prediabetes yang tepat, pilihan atas bentuk intervensi yang efektif terhadap prediabetes makin dirasakan manfaatnya. Upaya pencegahan primer DMT2 sudah seyogianya dilaksanakan dengan konsep dan sistem yang jelas karena diharapkan dapat menjawab tantangan diabetes dengan segala macam permasalahannya masa depan.

Beberapa kajian penting mengenai prediabetes

Suatu kelompok kerja dari *American College of Endocrinology* (ACE) bekerja sama dengan *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) (11), membahas berbagai topik mengenai masalah prediabetes ditengah masarakat. Termasuk deteksi dini, progresivitasnya, konversi kearah diabetes, serta komplikasi yang ditimbulkannya. Berbagai uji klinik yang telah dipublikasikan, bentuk intervensi yang diterapkan, untung rugi dari aspek ekonomi yang timbul dari intervensi tersebut dibandingkan secara meta analisis. Dilakukan pula analisis mengenai beberapa hal yang masih belum dapat dipahami secara jelas. Sebagai kesimpulan, disepakati beberapa hal dalam bentuk rekomendasi diagnostik dan penatalaksanaan prediabetes. Rekomendasi ini diharapkan dapat dimanfaatkan oleh para pelaksana lapangan tenaga kesehatan seperti dokter umum, para providers bidang kesehatan, para edukator kesehatan. Dianggap perlu merancang beberapa studi yang dapat memberi jawaban yang lebih memuaskan terhadap beberapa pertanyaan.

Diantara hal penting yang belum disepakati adalah mengenai pilihan tentang terapi manakah yang saat ini dianggap paling baik untuk diaplikasikan dilapangan. Meski deisadari bahwa deteksi dini adalah penting dan status prediabetes dibuktikan sangat strategis untuk diintervensi, namun sampai sekarang belum ada rekomendasi dari FDA untuk penggunaan terapi farmakologis baik terhadap IFG maupun IGT. Masalah cost and benefit serta perhitungan “non medik” terkait jaminan asuransi kesehatan dan lain lain, kelihatannya ikut menjadi bahan pertimbangan untuk mengambil keputusan mengenai hal tersebut.

Akhirnya dianggap perlu merancang beberapa studi yang dapat memberi jawaban yang lebih memuaskan terhadap beberapa pertanyaan. ACE / AACE menyimpulkan beberapa pertanyaan yang jawabannya secara evidence based belum diperoleh, sehingga merupakan pekerjaan rumah dimasa datang, seperti misalnya:

1. Kapan sesungguhnya risiko terjadinya diabetes tersebut dimulai ?
2. Apa yang harus kita perbuat untuk mencegah diabetes ?
3. Strategi macam apa yang diperlukan dalam upaya menekan komplikasi vaskuler yang disebabkan diabetes ?
4. Berapa besar dana yang dibutuhkan untuk usaha pencegahan diabetes bagi seluruh mereka yang berisiko ?

Kapan sesungguhnya risiko terjadinya diabetes itu dimulai ?

Untuk deteksi dini diabetes atau prediabetes pada seseorang, diperlukan skrining atau penyaringan dengan menggunakan standar pemeriksaan yang disepakati (misalnya kadar glukosa darah). Idealnya, pemeriksaan tersebut haruslah dikerjakan untuk semua orang. Pada pelaksanaannya, pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan postprandial untuk semua orang dianggap tidak efisien, lebih mahal ketimbang manfaat yang diperoleh. Untuk itulah diperlukan skala prioritas, artinya penyaringan bersifat selektif hanya dilakukan terhadap mereka yang dicurigai prediabetes atau diabetes. Kecurigaan tersebut dilandasi oleh prediksi secara empiris mengenai masa depan seseorang

yang berisiko tinggi menderita DMT2. Deteksi dini diprioritaskan untuk kelompok yang berisiko tinggi tersebut. Suatu panel ahli menyepakati (berdasarkan pengamatan empiris) bahwa mereka yang diprioritaskan menjalani skrining adalah yang memiliki hal sbb. (12):

1. riwayat diabetes dalam keluarga
2. penyakit kardiovaskuler
3. overweight atau obese
4. lifestyle yang berisiko (sedentary)
5. pernah sebelumnya diketahui IGT atau IFG dan / atau sindroma metabolik
6. hipertensi
7. dislipidemia
8. riwayat diabetes gestasional
9. riwayat melahirkan anak > 4 kg
10. polycystic ovary syndrome
11. mengkonsumsi terapi antipsikotik untuk skizofren

Bagi mereka yang memiliki salah satu dari kriteria tersebut diatas, untuk tahap selanjutnya, dilakukan tes TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) untuk mendapatkan gambaran tentang toleransi seseorang terhadap glukosa. Diagnosis prediabetes ditegakkan apabila terdapat salah satu kriteria berikut:

- a. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) yakni apabila kadar glukosa darahnya sebelum diberi beban 75 g glukosa, setelah berpuasa selama 10 jam sebelumnya (mulai jam 22.00 sampai pagi jam 08.00) 100 s/d 125 mg/dL.
- b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) yakni apabila kadar glukosa darahnya pada saat 2 jam setelah pemberian beban (minum larutan 75 g glukosa dalam 200 ml air) 140 s/d 199 mg/dL.

Apabila GDPT ataupun TGT positif, kelompok tersebut diatas telah dalam status prediabetes. Terdapat suatu kesetaraan, yakni apabila seseorang memenuhi kriteria sindroma metabolik (menurut NCEP),

sama atau setara dengan hasil TTGO yang positif prediabetes. Jadi, mereka yang tergolong sindroma metabolik adalah juga kelompok prediabetes. Kelompok ini adalah mereka yang memiliki risiko untuk konversi menjadi diabetes, dan juga memiliki risiko penyakit kardiovaskuler lebih besar dari orang normal.

Konversi prediabetes menjadi diabetes

Ada dua point utama mengapa prediabetes menjadi penting untuk dicermati. Pertama karena merupakan faktor risiko dari DMT2 dengan segala permasalahan yang ditimbulkannya, dan kedua karena terbukti prediabetes sendiri telah menimbulkan masalah, terutama kardiovaskuler.

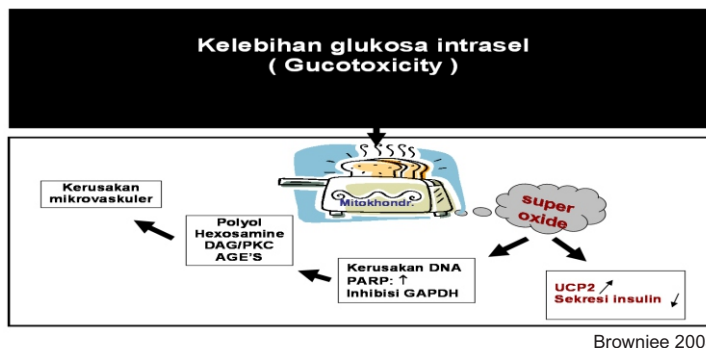
Studi epidemiologis telah membuktikan bahwa komplikasi DMT2 sesungguhnya telah mulai muncul sejak dini, bahkan semenjak prediabetes. Kerusakan pada hampir seluruh jaringan tubuh terus maju merambat sejalan dengan progresivitas penyakit, mengikuti perubahan toleransi tubuh terhadap glukosa. Pada prediabetes, komplikasi makrovaskuler mulai memperlihatkan peningkatan yang signifikan, sedangkan komplikasi mikrovaskuler mulai ditemukan tapi akan meningkat secara tajam begitu diabetes muncul (13, 14). Kenyataan ini menantang untuk diteliti khususnya untuk prediabetes dan dalam dekade terakhir secara patobiologi dengan berkembangnya imunologi dan bioseluler permasalahan tersebut mulai terungkap. Capaian ini sangat berguna dalam menyusun strategi penatalaksanaan.

Laporan-laporan hasil penelitian penanganan prediabetes, terutama pada kelompok TGT sudah cukup banyak. Publikasi mengenai hasil penelitian tentang intervensi terhadap prediabetes untuk tujuan pencegahan (*primary prevention*) DMT2 menyimpulkan berbagai hal untuk dapat diaplikasikan. Terdapat berbagai bentuk intervensi yang diterapkan dalam studi-studi tersebut. Manfaat utama intervensi yang diharapkan adalah menurunnya prosentase konversi menjadi diabetes serta hasil tambahan menurunnya prevalensi beberapa variabel penting yang terkait dengan komplikasi, termasuk komponen sindroma resistensi insulin. Sebagai capaian sekunder dari intervensi, dilaporkan

beberapa komplikasi penting seperti retinopati, mikroalbuminuria, neuropati, dan komponen sindroma resistensi insulin, menjadi lebih rendah prevalensinya dibandingkan dengan kelompok yang tanpa intervensi sama sekali. Pada umumnya dapat disimpulkan bahwa intervensi yang dilakukan berhasil memberi dampak positif yang diharapkan. Disimpulkan pula bahwa upaya perubahan gaya hidup (*lifestyle*) termasuk diet dan olahraga merupakan bentuk intervensi yang paling efektif dan efisien memberikan hasil.

Pelajaran yang diperoleh dari berbagai studi tentang pencegahan primer DMT2 adalah: deteksi dini serta intervensi terhadap prediabetes dapat menjadi satu langkah penting untuk menjawab tantangan diabetes dan komplikasinya dimasa depan. Langkah ini diharapkan akan memberi kontribusi besar dalam mengatasi permasalahan penyakit degeneratif dimasa datang. Untuk mewujudkannya, program yang telah disusun harus disosialisasikan dengan melibatkan seluruh *stakeholder*terkait.

Bahwa hiperglikemia merupakan mata rantai penting dalam proses kerusakan jaringan pada diabetes telah lama disimpulkan oleh para peneliti (UKPDS, DCCT). Demikian pula, hiperglikemia (postprandial) juga berperan dalam perkembangan dari prediabetes menuju diabetes (konversi), karena kemunduran fungsi sel β dalam sekresi insulin, yang akhirnya kembali berdampak hiperglikemia (15,16). Siklus tersebut dapat terus bergulir seperti lingkaran setan.



Gb. 1. Dampak peningkatan glukosa intraseluler terhadap vaskuler dan sel β

Tingginya kadar glukosa darah yang diikuti tingginya kadar glukosa intra sel, berperan dalam menurunnya fungsi sekresi insulin sel β . Penjelasan secara imunologi dan bioseluler menerangkan keterkaitan beberapa enzim dan sitokin dalam memahami konsep glucotoxicity melalui jalur disfungsi mitokhondria (16)

Sel β sangat sensitif terhadap perubahan kadar glukosa dalam darah, liwat fasilitasi oleh glucose transporter 2 (GLUT 2) yang berfungsi pengangkut glukosa dari luar ke dalam sel beta, dan alur glukokinase yang memacu proses glikolisis didalam sel. Pyruvate hasil glikolisis didalam mitokhondria memasuki siklus TCA (*tricarboxylic acid*) kemudian menghasilkan energi. Proses ini menimbulkan rantai perpindahan elektron yang pada gilirannya memberi efek peningkatan tegangan (*voltage gradient*) yang dalam keadaan normal bermanfaat dalam pembentukan energi. Tapi, jika dalam mitokhondria terdapat sumber energi meningkat berlebihan melampaui ambang tertentu, berakibat timbulnya hambatan dalam proses perpindahan elektron, memicu terbentuknya radikal bebas superoxide. Seperti dikemukakan hiperaktivasi UCP2 yang dipicu superoxide, menghambat produksi ATP dan sekresi insulin.

Pada gambar diatas diperlihatkan bahwa hiperglikemia memberi beban glukosa yang berlebihan intrasel. Substrat berenergi tinggi ini jika berada intrasel dalam jumlah berlebihan memicu terbentuknya superoxide, sejenis oksidan yang mengaktifasi uncoupled protein 2 (UCP2). Kompleks protein ini dalam keadaan normal berfungsi membuang kelebihan kalori yang tidak terpakai dalam bentuk panas. Hiperaktivasi UCP2 akan menurunkan kadar ATP, karena energi yang dibutuhkan untuk pembentukan ATP pun justru dibuang dalam bentuk panas. Tidak tersedianya ATP secara adekuat menyebabkan gangguan dalam sekresi insulin.

Peristiwa tersebut diatas, tidak hanya diakibatkan oleh keadaan hiperglikemia kronis, tapi juga pada hiperglikemia akut postprandial yang terjadi berulang-ulang. Pada prediabetes, hiperglikemia akut postprandial (HAP) yang muncul berulang-ulang setiap hari, merupakan peristiwa yang menyebabkan progresivitas perjalanan penyakit,

diantaranya konversi dari prediabetes menjadi diabetes akibat stres oksidatif (17, 18) serta semakin buruknya kinerja sel beta dalam fungsi sekresi insulin. Untuk mencegah terjadinya hal ini, upaya yang paling rasional buat dilakukan adalah mencegah terjadinya HAP.

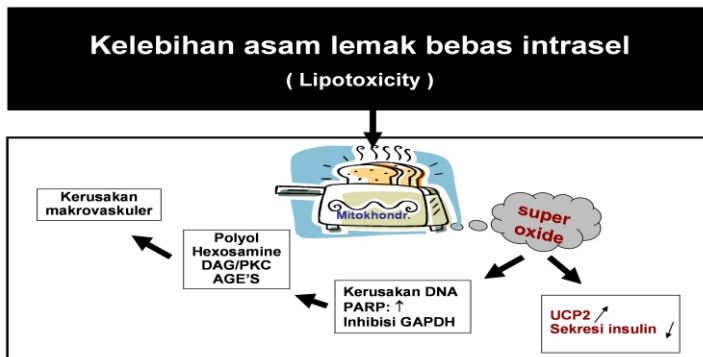
Kerusakan makrovaskuler

Kerusakan mikrovaskuler sangat erat kaitannya dengan peningkatan kadar glukosa darah dan berbanding lurus dengan peningkatan HbA1c. Terjadi peningkatan risiko mikrovaskuler 10 kali apabila terdapat peningkatan HbA1c dari 5.5 – 9.5, sedangkan peningkatan risiko makrovaskuler hanya 2 kali (UKPDS). Data ini sesuai dengan kenyataan bahwa pada prediabetes komplikasi mikrovaskuler tidaklah begitu dominan seperti yang terlihat pada diabetes dimana masalah hiperglikemia lebih menonjol. Pada diabetes masalah tidak hanya fenomena HAP saja, tapi juga hiperglikemia pada saat puasa bahkan hiperglikemia kronis. Dengan demikian, pada prediabetes, upaya mengatasi HAP akan memberi manfaat ganda secara langsung : mencegah konversi dan mencegah komplikasi mikrovaskuler.

Pertanyaannya sekarang adalah menyangkut komplikasi makrovaskuler. UKPDS menyimpulkan bahwa hiperglikemia bukanlah faktor determinan terjadinya komplikasi makrovaskuler pada diabetes. Peran resistensi insulin ternyata lebih besar : terjadi peningkatan komplikasi kardiovaskuler sebanyak 2.5 kali pada peningkatan resistensi insulin (San Antonio Heart Study). Bahkan tanpa keberadaan komponen sindroma resistensi seperti hipertensi atau dislipidemia sekalipun, resistensi insulin ternyata berperan penting dalam terjadinya komplikasi makrovaskuler.

Dampak dari resistensi insulin yang langsung terjadi adalah peningkatan asam lemak bebas darah yang berasal dari proses lipolisis jaringan lemak yang meningkat. Asam lemak bebas, suatu substrat dengan energi tinggi, akan mengalami hal yang sama dengan nasib glukosa yang berlebihan dalam sel. Pembentukan superoxide, yang akhirnya bermuara pada *unifying mechanism* menerangkan patogenesis kerusakan jaringan.

Meskipun nasib glukosa dan asam lemak bebas yang kadarnya meningkat dalam darah menempuh jalur yang sama dalam mitokhondria, dan sama sama mendatangkan kerusakan melalui mekanisme yang sama (*unifying mechanism*), terdapat perbedaan predileksi lokasi tempat proses itu berlangsung. Hiperglikemia, pada umumnya berdampak pada mikrovaskuler, sedangkan resistensi insulin (kelebihan asam lemak bebas dalam darah) pada makrovaskuler. Ini dibuktikan pada penelitian dengan kultur sel yang memperlihatkan bahwa proses oksidasi asam lemak bebas dalam mitokhondria terjadi pada endotel makrovaskuler, tidak pada mikrovaskuler (16).



Browniee 2003

Gb.2. Dampak peningkatan asam lemak bebas terhadap vaskuler dan sel β

Penatalaksanaan

Intervensi yang dilakukan pada dasarnya adalah hanya upaya menahan laju progresivitas penyakit, belum dapat menghentikannya sama sekali. Ini karena sampai sekarang masih ada aspek yang belum sepenuhnya dipahami tentang DMT2. Faktor lingkungan telah jelas perannya, komponen yang bisa dikendalikan (*modifiable*). Faktor genetik, insulin resistance dan β cells dysfunction, bervariasi antara satu penderita dengan lainnya, merupakan komponen yang belum dapat dikendalikan (*unmodifiable*) (19). Diluar itu diperkirakan masih ada faktor etiologi lainnya yang belum jelas, kemungkinan juga bersifat genetik. Faktor ini mungkin dapat menjelaskan kenapa pada diabetik

yang satu, hipertensinya yang menonjol, sedangkan yang lain justru dislipidemiannya ? Atau, kenapa tidak selalu sinkron antara berat ringannya komplikasi yang muncul dengan tingkat keterkendalian glukosa darah ? Ada beberapa masalah lagi dilapangan yang secara ilmiah belum terjawab dengan memuaskan masih merupakan “misteri” mengenai DMT2. Jawabannya mungkin terkait dengan beberapa faktor genetik lainnya, sebab pada dasarnya DMT2 adalah penyakit yang bersifat polygenic.

Terlepas dari faktor faktor yang belum sepenuhnya dipahami seperti diungkapkan diatas, disepakati bahwa upaya yang paling dapat diandalkan untuk memperlambat proses kerusakan jaringan pada DMT2 adalah melakukan regulasi glukosa darah seoptimal mungkin atau menghindari hiperglikemia (UKPDS). Kehadiran hiperglikemia seperti disinggung diatas memberi beban yang berlebihan terhadap sel β karena akan terjadi kelebihan substrat berenergi tinggi intrasel.

Pada prediabetes, persoalannya menyangkut hiperglikemia akut postprandial (HAP) akibat defisiensi fase 1 sekresi insulin. Kemampuan mencegah terjadinya glucotoxicity yang berdampak buruk terhadap fungsi sel β dan sekaligus juga terhadap sensitivitas jaringan terhadap insulin, berperan penting dalam menghambat progresivitas diabetes (20). Glucotoxicity dipercaya bukan hanya disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa darah pada level diabetes saja tapi juga sudah dapat terjadi dibawah level tersebut (4). Hubungan timbal balik antara peningkatan kadar glukosa darah dengan penurunan kinerja sel beta, bahkan disimpulkan lebih keulu lagi : memburuknya kinerja sel beta adalah determinan utama dalam perubahan atau progres toleransi glukosa normal ke toleransi glukosa terganggu. (4).

Apa yang harus dilakukan terhadap prediabetes dalam menahan laju progresivitas perjalanan penyakit, termasuk konversi menjadi diabetes adalah mencegah terjadinya hiperglikemia, dalam hal ini HAP. Ada tiga komponen yang berperan untuk terjadinya HAP yakni: 1. tidak adekuatnya fase 1 sekresi insulin, 2. resistensi insulin, dan 3. penyerapan glukosa dari lumen usus (dari makanan yang dikonsumsi). Ketiganya memberi kontribusi terhadap intensitas HAP. Intervensi

farmakologis dalam beberapa studi pencegahan DMT2 menggunakan beberapa jenis obat dengan khasiat yang berbeda, namun pada umumnya bertujuan sama yaitu menghambat terjadinya HAP. Metformin dan thiazolidinedione untuk mengatasi resistensi insulin, glinide untuk meningkatkan fase 1 sekresi insulin, dan acarbose untuk menghambat penyerapan glukosa di usus. Semuanya berdampak menurunkan HAP.

Moda intervensi lainnya dalam studi tersebut yakni non farmakologis berupa modifikasi *lifestyle* dengan menerapkan penyesuaian diet dan kegiatan jasmani. Teoritis, modifikasi *lifestyle* yang dijalankan secara konsekuen sesungguhnya lebih bersifat komprehensif, integratif, dan lebih potensial mengatasi ketiga komponen penyebab HAP tersebut. Dari banyak laporan hasil studi, memang diperoleh kesimpulan bahwa cara yang paling efektif untuk tujuan menghambat progresivitas prediabetes adalah intervensi non farmakologis (modifikasi *lifestyle*). Kesimpulan penelitian ini tentunya diharapkan sangat prospektif, apalagi dari segi biaya, moda intervensi ini paling murah untuk diterapkan. Tapi tidak yang paling mudah, apabila bicara mengenai penerapan dilapangan. Modifikasi *lifestyle* agaknya yang paling sukar dilaksanakan karena menyangkut kepatuhan (*compliance*) seorang penyandang prediabetes untuk waktu yang lama, apalagi dalam hal ini yang bersangkutan merasa tidak apa-apa, tidak sakit. Moda intervensi untuk mencegah konversi prediabetes menjadi diabetes yang telah dilaporkan hasilnya adalah sebagai berikut (10)

Lifestyle

Modifikasi *lifestyle* merupakan tonggak utama dalam penatalaksanaan diabetes, begitu juga prediabetes. Efektivitasnya mencakup pencegahan konversi menjadi diabetes, menunda terjadinya komplikasi mikro dan makroangiopati.

Diharapkan dengan melaksanakan secara baik program diet dan aktivitas fisik secara tepat, penderita prediabetes dapat menurunkan berat badan 5 – 10%, dan keadaan ini harus dipertahankan dalam

jangka waktu lama. Penurunan berat badan ini memberi dampak positif berupa penurunan massa lemak, kadar glukosa darah, tekanan darah, kadar kolesterol LDL dan trigliserida darah. Secara farmakologis, sibutramine dan orlistat telah dibuktikan efektif dalam menurunkan berat badan, perbaikan lipid serum dan glukosa darah. *Bariatric surgery* terhadap obesitas morbid (BMI > 40 kg/m²), dilaporkan cukup efektif menurunkan angka konversi menjadi diabetes, namun untuk prediabetes tindakan ini masih kontroversi.

Dapat direkomendasikan suatu program yang dirancang dalam bentuk latihan fisik dengan intensitas sedang secara reguler 30 – 60 menit perhari, 5 kali dalam seminggu. Dianjurkan pula diet dalam bentuk restriksi kalori, komposisi serat yang tinggi, serta karbohidrat tidak berlebihan. Khusus bagi mereka yang disertai hipertensi, tentunya disertai pula dengan diet rendah sodium dan menjauhi alkohol. Modifikasi *lifestyle* ini berlaku bagi segala tingkat usia, dengan memperhatikan juga aspek individu dalam menerapkannya. Diakui, dalam pelaksanaannya terdapat berbagai hambatan dalam konsistensi penerapan modifikasi *lifestyle* ini, terutama untuk jangka lama. Berbagai upaya untuk meningkatkan kepatuhan misalnya melalui: kemandirian pasien dalam pemantauan, penerapan aturan secara bertahap dan realistis, meningkatkan pemahaman tentang masalah yang dihadapi, stimulus stimulus khusus, dukungan sosial, penegakan disiplin yang tidak kaku.

Terapi farmakologis

1. Aspek glukosa

Penggunaan terapi farmakologis saat ini bersifat individual dengan memperhatikan untung ruginya ditinjau dari segi obat yang digunakan dan individu yang hendak diberi obat tersebut. Pertimbangan pemberian obat secara farmakologis untuk prediabetes direkomendasikan pada mereka yang berisiko tinggi. Bila terjadi perburukan kadar glukosa atau pada *follow up* memperlihatkan progresivitas, modifikasi *lifestyle* dikombinasikan dengan terapi farmakologis. Yang tergolong berisiko tinggi adalah :

- kombinasi IFG, IGT, dan sindroma metabolik (2 diantara 3)
- glisemia yang memburuk
- penyakit kardiovaskuler
- non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
- riwayat diabetes gestasional
- polycystic ovary syndrome (PCOS)

Diantara obat obat yang digunakan, metformin dan acarbose telah terbukti melalui penelitian multisenter bermanfaat mencegah atau setidaknya menunda progresivitas konversi prediabetes menjadi diabetes. Meski efektivitas obat obat tersebut dibawah modifikasi *lifestyle*, tapi penggunaannya tergolong aman. Dikatakan bahwa penggunaan acarbose juga ada hubungannya dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler (STOP NIDDM). Disamping itu, manfaat thiazolidinedione dalam pencegahan konversi juga dilaporkan (DREAM, DPP, ACT NOW), meski harus hati-hati untuk penggunaan jangka panjang mengenai keamanannya. Penggunaan incretin atau DPP IV inhibitors tampaknya punya prospek yang bagus juga untuk prediabetes, meski untuk pemakaiannjangka panjang masih perlu penelitian lebih lanjut mengenai khasiat dan efek sampingnya. Bertitik tolak dari pemahaman patogenesis terjadinya konversi, penggunaan obat secara kombinasi yang rasional untuk kedepan dapat diwacanakan. Pertimbangan dari segi *safety* haruslah tetap menjadi pertimbangan (21)

2. Aspek lipid

Masalah penanganan lipid pada prediabetes tidak berbeda dengan penanganannya pada diabetes. Statin direkomendasikan untuk penanganan kolesterol LDL sampai level ≤ 100 mg/dL. Obat ini juga diharapkan dapat membantu menurunkan non kolesterol HDL ≤ 130 mg/dL (or apolipoprotein B ≤ 90 mg/dL). Penggunaan bile acid sequestrants (colesevelam) memiliki efek tambahan yakni menurunkan kadar glukosa, serta menurunkan juga risiko kardiovaskuler. Disamping itu, golongan fibrat (10),ezetimibe dapat pula digunakan. Sedangkan

niacin tidak dianjurkan oleh karena efek glikemiknya yang merugikan dan belum diteliti dampaknya pada prediabetes.

3. Aspek tekanan darah

Disepakati bahwa capaian pengendalian tekanan darah pada prediabetes tidak berbeda dengan diabetes yakni dibawah 130 mmHg untuk sistolik dan dibawah 80 mmHg untuk diastolik. Sebagai pilihan utama adalah ACE inhibitor atau ARB. Sedangkan pilihan kedua adalah Ca- antagonist. Sedangkan thiazide dan beta blockers harus dibawah pengawasan lebih tinggi karena efek glikemiknya.

4. Aspek hemoreologi

Antiplatelet seperti aspirin dosis rendah direkomendasikan untuk mereka yang tergolong prediabetes, dengan catatan tidak mempunyai kecenderungan perdarahan.

Pemantauan

Secara berkala, pemeriksaan seperti TTGO, HbA1c, dan albuminuria penting dilakukan untuk melihat perkembangan penyakit dan hasil pengobatan (2).

Beberapa penelusuran yang masih diperlukan

Sampai saat ini kriteria prediabetes hanya didasarkan pada pemeriksaan kadar glukosa (IGT dan IFG). Namun cutoff points kadar glukosa darah untuk keduanya masih bisa didiskusikan. Mungkin saja cutoff tersebut lebih rendah, sudah bisa menyebabkan konversi ataupun komplikasi vaskuler. Namun sayangnya sampai sekarang belum didapat kesepakatan para ahli berdasarkan bukti yang cukup, suatu parameter untuk pengganti yang ada sekarang ini.

Outcome dari suatu prediabetes apabila dilakukan follow up jangka panjang ada 3 kemungkinan : 1. sepertiga, tetap dalam status prediabetes, 2. sepertiga, konversi menjadi diabetes, 3. sepertiga, kembali menjadi normal. Banyak pertanyaan yang bisa muncul dari

kenyataan ini. Oleh karena itu beberapa studi atau penelusuran masih diperlukan untuk mencoba menjelaskan beberapa hal. Diantara yang direkomendasikan adalah sebagai berikut.

1. Mencoba menganalisis lagi (retro analisis) data hasil penelitian pencegahan diabetes yang telah ada, apa ada determinan tertentu yang khas ditemukan pada subjek yang konversi menjadi diabetes.
2. Mencoba menelusuri apakah ada sesuatu yang spesifik yang dapat dijadikan prediktor bagi terjadinya kelainan kardiovaskuler, terutama faktor metabolik pada kasus prediabetes yang diteliti.
3. Mencoba melihat korelasi penurunan kadar glukosa secara intensif, baik puasa maupun postprandial pada prediabetes, dengan penurunan komplikasi vaskuler.
4. Melihat apakah hasil pengobatan simultan (terapi farmakologis plus modifikasi lifestyle) memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi tunggal dalam hal pencegahan konversi menjadi diabetes.
5. Mencoba mengembangkan suatu cara invasive yang lebih sensitif untuk menganalisa struktur / massa dari sel beta pankreas dan fungsi dari sel tersebut.
6. Mencoba mengidentifikasi terapi farmakologis baru mana yang paling memiliki khasiat dalam upaya memelihara sel beta dari kerusakan lebih lanjut.
7. Mencoba meneliti satu atau beberapa genetic markers, yang dapat dijadikan parameter dalam melihat keberhasilan terapi, yang khusus ditujukan terhadap pemeliharaan sel beta.
8. Mencoba mendapatkan suatu tes diagnostik yang lebih baik, yang dapat membedakan yang mana dari mereka yang akan konversi menjadi diabetes, dan mana yang tidak.
9. Mencoba lebih memahami lagi peran dari resistensi insulin, disfungsi mitokondria dalam peristiwa konversi prediabetes menjadi diabetes.

Kepustakaan

1. Zimmet, 1st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin 2005
2. PERSADIA. Panduan pengelolaan prediabetes. 2009
3. ADA. Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care*. 2008; 31: 596-615.
4. Zimmet P. Should we redefine measurements of blood glucose control and categories of dysglycemia ? Is there a need for change ? 3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Nice 2009
5. Haffner S, Agustino R, Festa A, Bergmen RN, Mykknen L, Karter A, et al. Low insulin sensitivity in the insulin resistance atherosclerosis study. Is it associated with components of the metabolic syndrome and nontraditional risk factor ? *Diabetes Care*. 2003; 26: 2796-2803.
6. UKPDS 33. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352: 837 – 853.
7. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production block three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000; 404 (6779) : 787-790
8. Krauss S, Zhang CY, Scorrano L et al. Superoxide mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic β cell dysfunction. *J Clin Invest*. 2003 112 : 1831-1842
9. Russel JW, Golovoy D, Vincent AM et al. High glucose induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB J*. 2002; 16 : 1738-1748
10. Echtay KS, Roussel D, St Pierre J et al. Superoxides activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature*. 2002; 415 : 96-99
11. ACE/AACE. Prediabetes Consensus Statement. *Endocr Pract*. 2008; 14 : 935 – 945
12. ADA. Standard of medical care in diabetes 2008, 31 (suppl.1) : S12 – S54
13. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia*. 2002; 42:117-22.
14. Haffner S, Cassels H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 2003; (suppl 8 A) : 6S – 11S

15. Prato SD. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2002; 29: 47-53.
16. Monnier L et al. Beyond HbA1c in diabetes : The glucose tetrad for guiding therapy. *JAMA*. 2006;295:1681–7
17. Brownlee M. The pathology of diabetic complication. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54 : 1615-1625
18. Brownlee, M. A radical explanation for glucose-induced β cell dysfunction. *J Clin Invest*. 2003; 112 : 1788-1790
19. Poitout, V. Minireview : Secondary β cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002; 143 : 339-342
20. Gerich JE. 1998. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Reviews*. 1998; 19: 491-503
21. DeFronzo RA et al. ACT NOW Study Group. *Diabetologia*. 2010; 53: 435-45,2010
22. Kahn S. The β cell in prediabetes – lessons from drugs. 3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Nice 2009

3

Pendekatan Sederhana untuk Mencapai Kontrol Glikemik Komprehensif pada Penatalaksanaan Diabetes Tipe 2

Santi Syafril

Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP H. Adam Malik /
FK-USU Medan

Pendahuluan

Diabetes merupakan masalah yang besar dan makin bertambah, biaya untuk masyarakat juga semakin tinggi dan meningkat. Berdasarkan International Diabetes Federation (IDF) 2013, 382 juta orang dewasa (8,3%) menderita diabetes dan diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta dalam waktu kurang dari 25 tahun, dimana 175 juta orang tidak terdiagnosa diabetes sebelumnya sehingga hal ini akan menyebabkan berkembangnya komplikasi-komplikasi yang tidak disadari.¹

Pengukuran *glycosylated haemoglobin* (HbA1c) merupakan fokus dalam penatalaksanaan penderita diabetes tipe 2 selama beberapa tahun. Berdasarkan hasil dari beberapa studi-studi besar², guideline untuk kontrol glikemik yang baik telah disetujui berdasarkan HbA1c dan kontrol yang berhasil bila HbA1c < 7%.³ Penatalaksanaan penderita diabetes tipe 2 membutuhkan monitoring yang kontiniu, ini bisa melibatkan pengukuran glukosa darah puasa sebagai indikator efisiensi tubuh dalam pengaturan kadar glukosa bila tidak ada glukosa dari diet. Tetapi, berdasarkan patofisiologi diabetes tipe 2 terlihat bahwa kontrol kadar glukosa plasma puasa tidaklah penting pada tahap awal penyakit.⁴ Sebagai tambahan, glukosa darah puasa tidak berhubungan erat dengan HbA1c, diduga bahwa mungkin ada faktor yang berperan secara signifikan terhadap kontrol glikemik secara keseluruhan. Bukti terbaru memperlihatkan peranan kadar glukosa postprandial dan

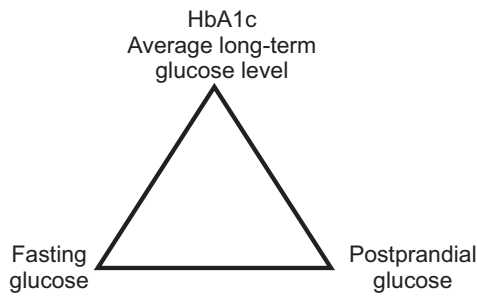
hubungan dengan variabilitas glikemik dalam mencapai dan mempertahankan kontrol glikemik komprehensif pada penderita diabetes tipe 2.⁵

Perubahan Paradigma

Selama bertahun-tahun, target kadar HbA1c merupakan subjek perdebatan, tetapi akhir-akhir ini telah diterima bahwa HbA1c harus serendah pencapaian yang realistis. Strategi “semakin rendah, semakin baik” yang dikeluarkan dari data UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) memperlihatkan bahwa setiap penurunan HbA1c pada penderita diabetes tipe 2 mengurangi resiko komplikasi-kompilikasi, dengan resiko terendah pada mereka dengan HbA1c <6%.² Tetapi, studi-studi yang lebih baru memperlihatkan bahwa terapi intensif dengan target HbA1c yang ketat bisa merugikan pada beberapa penderita. Studi Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) dihentikan lebih cepat karena ditemukannya peningkatan resiko kematian pada penderita yang menerima terapi intensif dengan target HbA1c < 6%.⁶ Penderita yang mengalami hipoglikemia berat meningkat resiko kematian baik pada kelompok terapi intensif maupun standar.⁷ Selanjutnya, baik studi ACCORD⁶ (target HbA1c <6%) maupun Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterex and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)⁸(target HbA1c <6,5%) gagal memperlihatkan bahwa pencapaian kontrol glikemik yang baik berhubungan dengan penurunan resiko kardiovaskuler. Penemuan-penemuan ini tampaknya didukung oleh hasil dari studi kohor retrospektif baru yang dilakukan di UK.⁹ Baik kadar HbA1c rendah maupun tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan kejadian kardiak, dengan resiko terendah pada HbA1c intermediet 7,5%. Studi ini berperan lebih lanjut dalam debat dan diskusi sekarang ini.

Kebanyakan penderita diabetes tipe 2 masih gagal mencapai kontrol glikemik adekuat dan penyakit ini tetap menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas.¹⁰ Tetapi yang tetap menjadi pertanyaan adalah : jika HbA1c turun ke target lebih rendah bukanlah jawaban, faktor lain

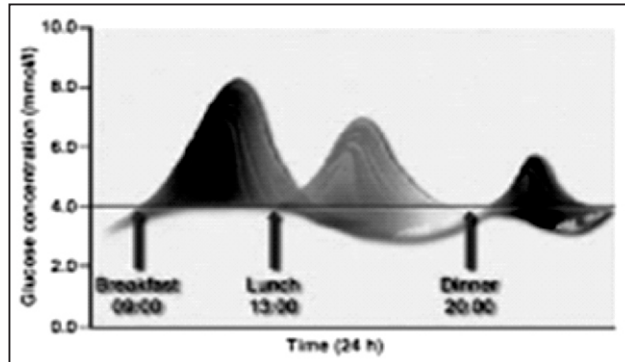
apakah yang terlibat dalam homeostasis glukosa yang seharusnya menjadi target? Selama beberapa tahun, hubungan variabilitas glukosa plasma harian dan kadar glukosa postprandial menjadi perhatian, terutama dalam hubungannya dengan HbA1c dan glukosa plasma puasa. Meskipun keberadaannya mulai diterima yang disebut *glucose triad*,¹¹ (gambar 1), tetap terdapat perdebatan tentang peranan kadar glukosa postprandial terhadap kontrol glikemik secara keseluruhan dan peranan target glukosa postprandial dalam manajemen penderita diabetes tipe 2.



Gambar 1. HbA1c, glukosa postprandial dan glukosa plasma puasa saling berhubungan dan target penting untuk intervensi untuk mencapai kontrol glikemik optimal.

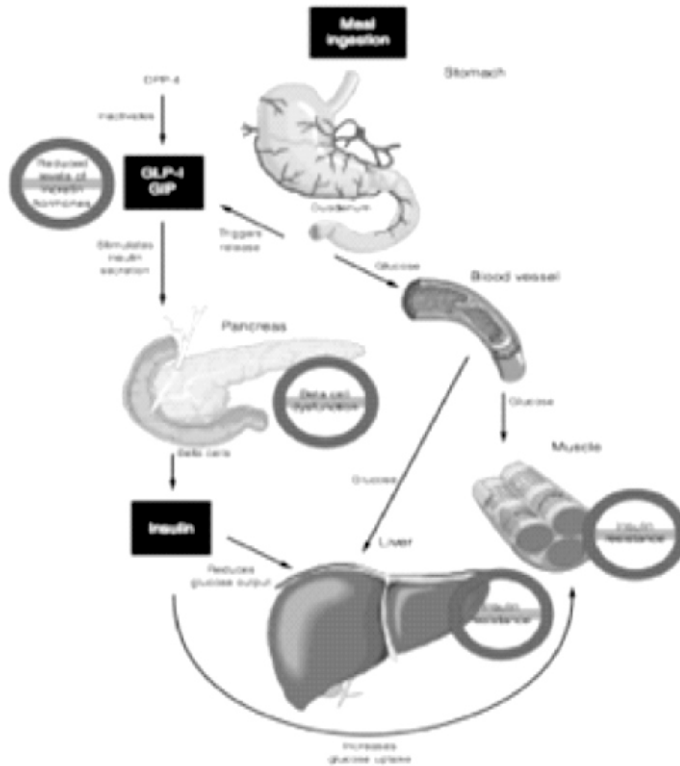
Kontrol glikemik komprehensif – peranan glukosa postprandial dan variabilitas glukosa

Pada individu dengan toleransi glukosa normal, konsentrasi glukosa plasma biasanya meningkat tidak melebihi 7,8 mmol/L sesudah makan dan kembali ke kadar normal dalam 2-3 jam. Sebaliknya, pada individu dengan diabetes tipe 2, kadar glukosa plasma postprandial > 7,8 mmol/L sering dijumpai, meskipun kontrol glikemiknya baik berdasarkan HbA1c. (Gambar 2). Kenyataannya, tercapainya target HbA1c dan kadar glukosa plasma puasa tidak berarti menunjukkan kontrol glikemik yang baik sepanjang hari.



Gambar 2. Profil glukosa darah sepanjang 24 jam pada individu dengan diabetes tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan penyakit yang progresif. Perjalanannya dimulai dengan hilangnya secara perlahan kontrol glikemik sesudah makan, diikuti dengan terjadinya hiperglikemia puasa di pagi hari dan akhirnya hiperglikemia menetap sepanjang malam. Penderita dengan gangguan toleransi glukosa, tapi belum menjadi diabetes tipe 2 cenderung mempunyai glukosa plasma puasa normal, tetapi memperlihatkan variabilitas ambilan glukosa setelah tiga kali makan sehari.¹² Efek patologi kunci pada fase prediabetes adalah hilangnya sekresi insulin fase pertama. Ini merupakan gelombang insulin awal yang terjadi dalam waktu 5 menit sesudah makan dan penting untuk mensupresi produksi glukosa hepatik dan untuk ambilan glukosa di jaringan perifer terutama pada otot dan lemak. (Gambar 3)



Gambar 3. Peranan GLP-1 dan GIP terhadap homeostasis glukosa. Defek kunci pada individu dengan diabetes tipe 2 terlihat pada lingkaran merah.

Onset diabetes ditandai dengan penurunan progresif sensitivitas insulin bersamaan dengan penurunan progresif fungsi sel beta yang menyebabkan berkurangnya sekresi insulin. Peningkatan kadar glukosa plasma puasa pada individu diabetes tipe 2 terutama disebabkan oleh berkurangnya sensitivitas hepatis terhadap insulin yang menyebabkan overproduksi glukosa oleh hati selama puasa sepanjang malam.¹³ Dengan progresifnya diabetes, efek ini menetap sampai pagi dan menyebabkan hiperglikemia sesudah sarapan.⁴

Kebalikan dari hiperglikemia puasa, penyebab hiperglikemia postprandial lebih kompleks. Kadar glukosa postprandial dipengaruhi oleh kadar glukosa darah sebelum makan dan beban glukosa dari makanan, maupun faktor fisiologi seperti sekresi insulin dan sensitifitas insulin pada jaringan perifer. Hormon inkretin, *glucagon-like peptide-1* (GLP)-1 dan *gastic inhibitory polypeptide* (GIP) dilepaskan oleh intestin sebagai respon terhadap ingesti karbohidrat. Hormon ini meningkatkan sekresi insulin, menekan produksi glukosa hepatik, dan mengurangi pengosongan lambung dan mempunyai efek yang besar terhadap kadar glukosa postprandial daripada kadar glukosa puasa. Penderita diabetes tipe 2 menurun kadar hormon inkretinnya.

Penting untuk mengetahui hubungan antara HbA1c dan glukosa darah puasa dan postprandial dan bagaimana perubahannya dengan makin progresnya penyakit bila ingin mendapatkan penatalaksanaan diabetes tipe 2 yang optimal. Glukosa plasma puasa dan postprandial keduanya berperan terhadap HbA1c. Kontribusi relatif kedua faktor ini tergantung pada kadar HbA1c, dengan kontribusi postprandial relatif lebih banyak pada kadar HbA1c yang lebih rendah.¹⁵ Diawal perjalanan penyakit, bila kadar glukosa puasa mendekati normal, glukosa postprandial lebih penting dalam menentukan HbA1c. Dengan buruknya kontrol glukosa dan HbA1c meningkat, kontribusi glukosa plasma puasa menjadi lebih signifikan.⁴

Fluktuasi glukosa jangka pendek juga memberikan implikasi klinik penting. Peningkatan glukosa plasma sesudah makan biasanya lebih besar, berakhir lebih lama, dan lebih bervariasi pada penderita diabetes tipe 2 daripada populasi normal. Meratakan profil glukosa harian dengan mengurangi amplitude puncak glukosa bisa memberikan perbaikan kontrol glikemik secara keseluruhan dan mengurangi resiko komplikasi karena variabilitas plasma glukosa merupakan faktor resiko independen perkembangan komplikasi makro dan mikrovaskuler serta mortalitas.

Potensial Efek Peningkatan Glukosa Posprandial

Hubungan spesifik antara hiperglikemia postprandial dan perkembangan komplikasi diabetik tidak jelas. Tetapi hiperglikemia

postprandial tampaknya berhubungan dengan resiko komplikasi mikrovaskuler.¹⁵ Juga terdapat beberapa bukti bahwa peningkatan glukosa postprandial merupakan faktor resiko independen untuk komplikasi makrovaskuler, terutama penyakit kardiovaskuler.¹⁶

Data epidemiologi menunjukkan bahwa hiperglikemia postprandial merupakan faktor resiko perkembangan penyakit kardiovaskuler, tetapi tetap dibutuhkan bukti bahwa penurunan hiperglikemia postprandial akan membantu mencegah penyakit kardiovaskuler.¹⁷

Pengaruh HbA1c, glukosa darah puasa dan glukosa postprandial terhadap pendekatan manajemen dan pilihan terapi

Kontrol glikemik lebih dini dan terus menerus penting dalam penatalaksanaan diabetes tipe 2. Banyak penderita yang tidak mencapai target HbA1c berdasarkan guideline yang telah dipublikasikan.¹⁰ Berdasarkan HbA1c, kemungkinan kontrol adekuat glukosa puasa dan postprandial dapat dicapai dengan kombinasi perubahan gaya hidup dengan terapi obat yang sesuai.

Guideline dari International Diabetes Federation (IDF) untuk manajemen glukosa postmeal (postprandial) menyatakan bahwa target terapi diabetes harus mencapai status glikemik sebisa mungkin mendekati normal pada ketiga pengukuran kontrol glikemik, yaitu HbA1c, glukosa premeal puasa dan glukosa postmeal.¹⁸ Terapi hiperglikemia puasa maupun postprandial harus dimulai secara simultan pada tiap level kadar HbA1c diatas normal. Pendekatan ideal terapi penderita diabetes tipe 2 yang baru terdiagnosa bisa dimulai dengan kombinasi metformin dengan DPP-4 inhibitor. Kombinasi ini secara efektif menuju kepada dua kunci patofisiologi diabetes tipe 2 ; hilangnya fase pertama sekresi insulin dan resistensi insulin. Kombinasi DPP-4 inhibitor dan metformin mungkin lebih baik ditoleransi daripada kombinasi dengan sulfonilurea, dengan lebih rendahnya insiden kenaikan berat badan dan sangat rendahnya resiko hipoglikemia.¹⁹

Kesimpulan

Kontrol glikemik yang optimal berdasarkan HbA1c (pada target) + glukosa plasma puasa (pada target) + glukosa postprandial (pada target) tanpa hipoglikemia dan kenaikan berat badan. Meski target kadar HbA1c dapat dicapai dengan modifikasi gaya hidup bersamaan dengan terapi kombinasi obat, kontrol glikemik optimal lebih baik dicapai dengan obat-obatan yang targetnya sekaligus pada hiperglikemia puasa dan postprandial.

Kepustakaan

1. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. Executive Summary 2013; 6th Edition: 11-12.
2. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis : Glycosilated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-31.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl.1):S12-54.
4. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens. The lost of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:263-9.
5. Avignon A, Radeuceanu A, Monnier I. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1822-6.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
7. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes : retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.

9. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes : a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-9.
10. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-42.
11. Monnier L, Colette C, Boniface H. Contribution of postprandial glucose to chronic hyperglycemia : from the "glucose triad" to the trilogy of "sevens". *Diabetes Metab* 2006; 32 (Spec.NO.2):2S11-6.
12. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22-9.
13. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004; 88:787-835.
14. Monnier I, Lapinski H, Colette C. Contribution of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
15. Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose : a review of recommendations. *Diabet Med* 2008; 25:1151-6.
16. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease: is the HEART2D study the answer? *Diabetes Care* 2009; 32:521-2.
17. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486-94.
18. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J. Guideline for Management of Postmea Glucose. Brussels : International Diabetes Federation, 2007.
19. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:648-58.

4

2014 World Latest Update on Type 2 DM Management

Sidartawan Soegondo

Divisi Metabolik & Endokrinologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK-UI / RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

(Makalah Tidak Masuk)

5

Metformin Sebagai Pengobatan Diabetes Tipe 2 Primadona?

Krishna W. Sucipto

Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fak Kedokteran Universitas Syiah Kuala/
RSUD dr Zainoel Abidin - Banda Aceh

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan tipe diabetes terbanyak dibandingkan diabetes tipe 1 dan tipe lainnya. Prevalensi DM tipe 2 pada bangsa kulit putih berkisar antara 3-6% dari orang dewasanya. Data di Amerika melaporkan terjadinya peningkatan kasus DM tipe 2 lebih dari tiga kali lipat dengan estimasi terdapat 26 juta kasus di tahun 2050. Di Indonesia data kekerapan diabetes tahun 2005 berkisar 5,12 – 14,7% dengan kejadian DM yang belum terdiagnosis masih cukup tinggi hampir 3x lipat dari jumlah kasus DM yang sudah terdiagnosis.

Mekanisme terjadinya hiperglikemia pada diabetes mellitus tipe 2 sangatlah kompleks dan multifaktorial namun kelainan yang mendasari terjadinya hiperglikemia pada diabetes mellitus tipe 2 adalah :

1. Resistensi insulin pada jaringan lemak, otot dan hati
2. Kenaikan produksi glukosa dihati
3. Kekurangan sekresi insulin oleh pankreas

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada

'normal' untuk mempertahankan keadaan normoglikemi (euglikemi). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan pre reseptor, reseptor dan post reseptor. Gangguan pre reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan gangguan post reseptor disebabkan oleh gangguan pada proses fosforilasi dan pada signal transduksi di dalam sel otot. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial.

Sensitivitas insulin adalah kemampuan insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, dan menekan produksi glukosa oleh hati. Resistensi insulin adalah keadaan sensitivitas insulin berkurang. Pada sebagian orang kepekaan jaringan terhadap kerja insulin tetap dapat dipertahankan sedangkan pada sebagian orang lain sudah terjadi resistensi insulin dalam beberapa tingkatan. Pada seorang penderita dapat terjadi respons metabolik terhadap kerja insulin tertentu tetap normal, sementara terhadap satu atau lebih kerja insulin yang lain sudah terjadi gangguan.

Resistensi insulin merupakan sindrom yang heterogen, dengan faktor genetik dan lingkungan berperan penting pada perkembangannya. Selain resistensi insulin berkaitan dengan kegemukan, terutama gemuk di perut, sindrom ini juga ternyata dapat terjadi pada orang yang tidak gemuk. Faktor lain seperti kurangnya aktifitas fisik, makanan mengandung lemak, juga dinyatakan berkaitan dengan perkembangan terjadinya kegemukan dan resistensi insulin. Dikatakan bahwa pembesaran depot lemak visceral yang aktif secara lipolitik akan meningkatkan keluaran asam lemak bebas portal dan menurunkan pengikatan dan ekstraksi insulin di hati, sehingga menyebabkan terjadinya hiperinsulinemi sistemik. Lebih lanjut peningkatan asam lemak bebas portal akan meningkatkan produksi

glukosa di hati melalui peningkatan glukoneogenesis, menyebabkan terjadinya hiperglikemi. Pada tingkat otot skelet, kadar asam lemak bebas yang tinggi dapat menurunkan pemakaian glukosa yang distimulasi oleh insulin melalui kompetisi substrat (siklus glukosa-asam lemak).

Jaringan adipose yang selama ini hanya dikenal sebagai organ tempat penyimpanan asam lemak bebas seperti trigliserid ternyata juga merupakan organ endokrin yang menghasilkan beberapa hormon disebut *adipokine*, yang mempengaruhi sensitivitas insulin walaupun peran masing-masing adipokine dalam memediasi terjadinya resistensi insulin belum sepenuhnya jelas. Termasuk di dalamnya adalah *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), leptin, resistin, interleukin-6, dan adiponektin. Tidak seperti yang lainnya, adiponektin ternyata unik oleh karena dapat meningkatkan sensitivitas insulin.

Morino katsutaro dkk (2012) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa lipoprotein lipase (LPL) pada otot skeletal ternyata secara signifikan mempengaruhi terhadap resistensi insulin, lebih lanjut hal ini juga dapat mengaktifasi PPAR- δ . Resistensi insulin awalnya masih belum menyebabkan diabetes secara klinis. Pada saat tersebut sel beta pankreas masih dapat mengkompensasi keadaan ini dan terjadi suatu hiperinsulinemia dan glukosa darah masih normal atau baru sedikit meningkat. Seiring dengan progresifitas penyakit maka produksi insulin ini berangsur menurun menimbulkan klinis hiperglikemia yang nyata. Otot adalah pengguna glukosa yang paling banyak sehingga resistensi insulin mengakibatkan kegagalan ambilan glukosa oleh otot, hiperglikemia awalnya terjadi pada fase setelah makan saat otot gagal melakukan ambilan glukosa dengan optimal.

Selain pada otot, resistensi insulin pada jaringan adiposa sehingga merangsang proses lipolisis dan meningkatkan asam lemak bebas. Hal ini juga mengakibatkan gangguan proses ambilan glukosa oleh sel hati dan mengganggu sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Pada fase berikutnya dimana produksi insulin semakin menurun, maka terjadi produksi glukosa hati yang berlebihan dan mengakibatkan meningkatnya glukosa darah pada saat puasa.

Baik buruknya regulasi glukosa darah tidak hanya berkaitan dengan metabolisme glukosa di jaringan perifer, tapi juga di jaringan hepar dimana GLUT-2 berfungsi sebagai pengangkut glukosa melewati membrane sel ke dalam sel. Dalam hal ini hepar ikut berperan dalam mengatur homeostasis glukosa tubuh. Peninggian kadar glukosa darah puasa lebih ditentukan oleh peningkatan produksi glukosa secara endogen yang berasal dari glukoneogenesis dan glikogenolisis di jaringan hepar. Ketika hepar resisten terhadap insulin maka efek inhibisi hormon tersebut terhadap mekanisme produksi glukosa endogen secara berlebihan menjadi tidak optimal. Semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisi terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis dan semakin tinggi tingkat produksi glukosa dari hepar.

Metformin

Metformin adalah suatu biguanide, obat yang paling banyak digunakan sebagai terapi diabetes tipe 2 di seluruh dunia. Kerja utamanya menghambat produksi glukosa hepatik dan menurunkan tingkat resistensi jaringan terhadap insulin. Efektifitas Metformin terutama bekerja pada post reseptor yang berdampak terhadap perbaikan mekanisme kerja glucose transporter (GLUT). Khasiat Metformin dalam perbaikan hiperglikemia memiliki nilai tambah lainnya seperti murah dan mudah didapatkan, tidak menyebabkan peningkatan berat badan dan tidak memberikan efek samping hipoglikemia. Efek samping pemberian Metformin yang paling sering adalah gangguan pada gastrointestinal yang tidak mengakibatkan penghentian pemberian Metformin. Ternyata Metformin juga dapat memperbaiki gangguan kardiovaskular pada penderita DM tipe 2. Oleh karena itu Metformin direkomendasikan sebagai obat utama dalam algoritma pengobatan DM tipe 2 tidak hanya sebagai pengobatan inisial tetapi juga digunakan dalam bentuk kombinasi dengan obat diabetes oral lainnya.

Metformin memiliki bioavailabilitas secara oral 50%-60%, kelarutannya dalam lipid rendah, dan volume distribusinya terutama pada cairan tubuh. Metformin mempunyai $t_{1/2}$ 1,5-3 jam, tak terikat protein plasma,

tidak dimetabolisme, dan dieksresi oleh ginjal sebagai senyawa aktif. Kerja Metformin pada glukoneogenesis di hati di duga mengganggu pengambilan asam laktat oleh hati. Beberapa efek Metformin yang berdampak positif yakni menekan *hepatic glucose production* sehingga mencegah peningkatan kadar glukosa darah puasa, mencegah glukotoksisitas serta berbagai dampaknya.

Metformin dapat bekerja secara efektif hanya pada keadaan tersedianya insulin, dengan efek mayor adalah menurunkan kadar glukosa hati, disamping itu Metformin juga meningkatkan insulin-mediated glucose utilization pada jaringan hati dan hepar terutama setelah makan. Mekanisme ini akan memperbaiki kontrol glikemik dan meningkatkan kadar insulin.

Glukoneogenesis juga dihambat oleh Metformin melalui mekanisme AMK dan LKB1 independen dimana proses ini terjadi melalui penurunan konsentrasi ATP intraselular. Ini merupakan jalur lain bagaimana Metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pada saluran cerna Metformin meningkatkan ambilan glukosa melalui metabolisme non oksidatif, dengan hasil akhir laktat yang dimetabolisme di hati sebagai substrat glukoneogenesis sehingga dapat memproteksi efek hipoglikemia. Disamping itu dilaporkan Metformin juga berkhasiat dalam mempertahankan rasa kenyang lebih lama melalui pengosongan lambung dan menghambat rangsang lapar. Mekanisme aksi molekular Metformin tidak sepenuhnya diketahui, aktivasi enzim AMP-activated protein kinase (AMK) diduga berperan dalam mekanisme menurunkan kadar gula darah dan lipid. Beberapa sudi melaporkan penurunan trigliserida plasma dan LDL-C yang diperkirakan mencapai 8-15% dan meningkatkan HDL-C mencapai 2%.

Lebih lanjut Metformin dapat menurunkan agregrasi dan komplikasi makrovaskular dibandingkan sulfonilurea melalui efek inhibisi terhadap kerusakan sel endotel pembuluh darah, sehingga Metformin direkomendasikan penggunaannya pada pasien diabetes yang memiliki faktor resiko kardiovaskular. Metformin bekerja melalui Peutz-Jeghers protein kinase LKB1 yang meregulasi AMPK, LKB1 merupakan tumor suppressor sehingga memiliki peran dalam menginhibisi pertumbuhan

sel. Dalam studi *case control* dan *cohort* pada pasien DM tipe 2 yang menggunakan Metformin dilaporkan dapat menurunkan resiko terjadinya kanker dan kematian karena kanker.

Efek kerja Metformin terhadap perbaikan hiperglikemia dan efek positif lainnya dengan efek samping yang sangat minimal menjadikan Metformin tetap menjadi primadona sebagai salah satu terapi diabetes. American Diabetes Association (ADA) dan European Association For The Study Of Diabetes (EASD) merekomendasikan pemakaian Metformin sebagai pengobatan lini pertama sebagai monoterapi ataupun kombinasi terapi pada penderita DM tipe 2. Dasar pemakaian ini dikarenakan Metformin dapat menurunkan kadar gula darah secara efektif baik fasting ataupun postprandial, dengan efek samping yang sedikit, tidak meningkatkan berat badan, dan yang paling penting pemakaian Metformin memerlukan biaya jauh lebih murah.

Efek samping penggunaan Metformin yang paling sering adalah gangguan gastrointestinal seperti kembung dan rasa tidak nyaman namun pada umumnya ringan, namun Metformin yang digunakan secara monoterapi tidak menimbulkan efek hipoglikemia. Laktat asidosis dapat terjadi tetapi sangatlah jarang kecuali pada kondisi gangguan fungsi ginjal, infeksi berat, gangguan fungsi hati dan gagal jantung, sehingga Metformin tidak direkomendasikan jika terdapat kadar kreatinin diatas 1,4 micromol/l.

Kesimpulan

Metformin merupakan pengobatan lini pertama pada pengobatan DM tipe 2 pada semua guide line yang ada baik secara monoterapi maupun kombinasi dengan efek samping yang rendah dan yang tidak kalah penting biaya yang sangat murah.

Daftar Pustaka

- ADA-EASD Position statement : Management of hyperglycemia in T2DM : A Patient Centered Approach, Diabetes Care 2012.
- Bailey CJ, Turner RC. Drug Therapy: Metformin 1996. *New England Jurnal Of Medicine*; 334:574-579.
- Bennet WL, Maruthur NM, Singh S, et al 2011. Comparative effectiveness and safety of medication for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drugs combinations. *Ann Intern Med* 154:602-613).
- Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ, 2004;. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 20:565-72.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angouant T, et al, 2012: Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*, 9(4):e100-1204.
- Cryer DR, Nicholass SP, Henry DH, Milis DJ, Stadel BV, 2005. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach. *Diabetes Care*:28:539-543.
- Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al, 2005. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 142:323-332.
- Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, et al, 2010: Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab* 7:83.
- Johanesen K, 1999. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*;22:33-7.
- Jonson Ja, Majumdar SR, Simpson SH, et al. 2002: Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea Monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 25: 2244-2248.
- kao J, Tobis J, Mc Clelland RL, et al, 2004: Realition of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol*. 93:1347-1350.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers J. Metformin: An update. *Ann Intern Med*. 2002;137:25-33.

- Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33:322.
- Ryden Lars, Standi E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text. *European Heart Journal* 2012;10:pp 1-72.
- Suyono S. Diabetes Melitus di Indonesia. Sudoyo AW, Setiyohadi B, eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi V. Jakarta: Balai penerbit FKUI, 2010: 1873-9.
- Taylor R. Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:pp 1047-55.
- Vasisht KP, Chen SC, Peng Y, Bakris GL. Limitations of Metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:1079.

6

Extended Release of Metformin In T2DM Is It Needed?

*Muslim Suardi**

*Faculty of Pharmacy University of Andalas
Kampus Unand Limau Manis Padang 25163

Metformin hydrochloride is an oral biguanide hypoglycemic drug. It is given in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is the drug of choice in overweight patients. It is white to off-white crystalline powder, freely soluble in water and slightly soluble in organic solvents. It is usually formulated in a conventional or immediate release, and in extended released drug delivery system. The objective of the drug delivery system is to provide a therapeutic amount of drug to the receptor site in the body, and to immediately obtain and then maintain the adequate drug concentration. Conventional drug delivery system has been characterized by prompt release and repeated dosing of the drug which may lead to the risk of fluctuation of drug concentration that increases the need of a formulation with control release that maintains a minimum fluctuation or uniform blood concentration. An optimal drug delivery system guarantees that the active drug is available at the site of action for the right time and duration. The sustained release facilitates in achieving the following aims: uniform release of drug over longer period of time, minimized dosing frequency, and less fluctuating blood levels. Metformin immediate release formulations showed significant differences in all pharmacokinetic parameters, except biological half life, as compared to extended release formulation, but with less possible side effect. There was no significant differences in clinical and metabolic benefits in patients that switched from conventional standard metformin to reduced dosage extended release metformin, but this could minimize the incidence of gastrointestinal side effects, and enhanced sense of well being and satisfaction on medication.

Metformin

Metformin is an oral antihyperglycaemic agent used in the management of non—insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) or T2DM. It is white to off-white crystalline substance, freely soluble in water and is practically insoluble in acetone, ether, chloroform, and dichloromethane. The pKa is 12.4 and the pH of a 1% aqueous solution is 6.68. (Sweetman, 2009). It reduces blood glucose levels, predominantly by improving hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin without affecting the secretion of this hormone (Dunn & Peters, 1995).

The absolute oral bioavailability of metformin is 50 to 60%, and the absorption in gastrointestinal is apparently complete within 6 hours after oral administration. Higher oral dose is proportionately less bioavailable than lower dose. It is rapidly distributed following absorption and negligible bind to plasma proteins. No metabolites or conjugates of metformin have been identified. The drug is excreted via kidneys and has a mean plasma elimination half-life ($t_{1/2}$) between 4.0 and 8.7 hours after oral ingestion. This is prolonged in patients with renal failure and correlates with creatinine clearance (Dunn & Peters, 1995).

Metformin is best taken with or after meal and started with lower dose. The dose can be increased gradually when necessary to minimize the acute and reversible gastrointestinal adverse effects of the drug. Lactic acidosis may occur rarely in the treatment using metformin, and the risk of this complication can be reduced by observance of prescribing precautions and contraindications intended to avoid accumulation of the drug or lactate in the body. Unlike the sulphonylureas, metformin does not cause hypoglycaemia (Dunn & Peters, 1995).

Drug Delivery System

The drug delivery system plays an important role in controlling the pharmacological effect of the medicine as it can influence the pharmacokinetic performance of the drug, the rate of drug release, the site and duration of drug effect and subsequently the side-effect profile. An optimal drug delivery system guarantee that the active drug is

available at the site of action for the right time and duration. Performance enhancement might concern providing more options for administration, less frequent administration or simply providing medication that is more acceptable to the patient. Possibilities also exist, depending on the kinetics and dynamics of drug action, and its dose– response relationships for better efficacy or minimize of adverse effect (Jha, 2012).

Conventional drug delivery system has been characterized by prompt release and repeated dosing of the drug which might lead to the risk of fluctuation of drug concentration, this arises the need of a formulation with control release that maintain a minimal fluctuation or uniform blood concentration (Ankit *et.al*, 2013).

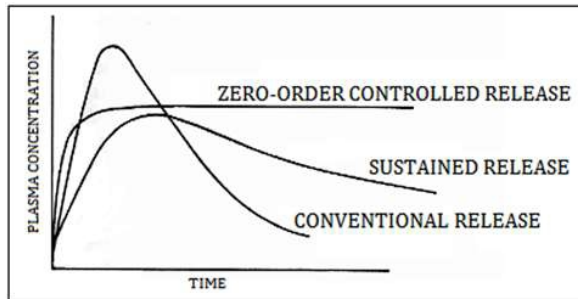


Figure 1. Drug plasma levels after oral administration of a drug from an immediate-release dosage form (Jha, 2012).

Several problems may be occurs during multiple dosing. If the dosing interval between the two doses is not appropriate according to the drug's biological half-life, than it may cause fluctuation of the drug blood level. Drug blood level will not maintain in the therapeutic range because of inappropriate dosing, which may result in toxicity. Inconvenient for the patient and can cause missed doses and noncompliance with the regimen (Lee, & Robinson, 2000; Ansel *et.al*, 2005).

Generally, conventional method is more favored to deliver the drug, but some drugs are unstable and toxic by frequently dosing. These kinds of drug have narrow therapeutic index and face solubility difficulties. In

such cases, sustained drug delivery system is used, which maintain the drug blood plasma level between MIC and MTC (Patel *et.al*, 2011; Vamsy *et.al*, 2011; Bhowmik *et.al*, 2012).

Disadvantages of conventional release dosage form can be described in the following. Short half-life drug should be administered frequently leading to miss the dose. If the drug is not administered at periodic interval, peak-valley blood level time profile will not steady. The fluctuations of drug blood level that occurs during conventional release may result in undermedication or overmedication. This condition will cause of poor patient compliance (Bechgaard & Nielson, 1978: Wani, 2008).

Extended Release Delivery System

Implementation of extended release matrix tablet have proved to be an effective tool to maintain the release of drug without involving the complex production procedures. By the sustained release method therapeutically effective concentration can be obtained in the systemic circulation over an extended period of time, thus improving compliance of patients. Several sustained release oral dosage forms such as membrane controlled system, matrices with water soluble/insoluble polymers or waxes and osmotic systems have been performed, intensive study has recently centered on the designation of SR systems for poorly water soluble drugs. However generating such a system need certain consideration of which the half life and the pharmacological action of the drug form a crucial part. But making a consideration of the drawbacks seen with the conventional drug delivery system (repeated dosing and blood levels fluctuation) the sustain release facilitates in achieving of the following aims: uniform release of drug over longer period of time, minimized dosing frequency, and less fluctuating blood levels. (Ankit *et.al*, 2013)

There are some physicochemical parameters for the drug selection to be formulated in sustained release dosage form which mainly includes the information of the absorption mechanism of the drug from the GIT, its

general absorbability, the drug's molecular size, solubility at different pH and apparent partition coefficient as shown in Table 1 (Chien, 2005; Chauhan, & Patel, 2012).

Table 1: Physicochemical parameters for drug selection

Parameter	Preferred Value
Molecular size	<1000 Daltons
Solubility	>0.1 mg/ml for pH 1 to pH 7.8
Apparent partition of coefficient	High
Absorption mechanism	Diffusion
General absorbability	From all GI segments
Release	Should not be influenced by pH and enzymes

Table 2: Pharmacokinetic parameters for drug selection

Parameter	Comment
Elimination half-life	Preferably between 2 to 8 hrs
Total clearance	Should not be dose dependent
Elimination rate constant	Required for design
Apparent volume of distribution (Vd)	The larger Vd and MEC, the larger will be the required dose size
Absolute bioavailability	Should be 75% or more
Intrinsic absorption rate	Must be greater than release rate
Therapeutic concentration C _{ss}	The lower C _{ss} and smaller Vd, the loss among of drug required
Toxic concentration	Apart the values of MTC and MEC, safer the dosage form. Also suitable for drugs with very short half-life.

Advantages of Sustained Release Dosage Form

Several advantages of sustained release dosage form are as follows. These dosage form can decrease local and systemic side effects, leading to reduce gastrointestinal irritation. Better drug utilization due to reduction in total amount of drug used and minimize drug accumulation on chronic dosing. Enhance efficiency in the treatment will optimize the therapy, and less reduction in drug activity with chronic use. Improved patient comfort and compliance because of less frequent dosing and

reduction in night-time dosing. Its also economical to the health care providers and the patients (Ankit *et.al*, 2013). Reduction in drug plasma level fluctuations; maintenance of a steady plasma level of the drug over a prolonged time period, ideally simulating an intravenous infusion of a drug (Das & Das, 2003).

The commercially advantages in implementation of sustained released dosage forms are as follows. Its have chances of illustration of innovative and/or technological leadership. Its also can longer the product life-cycle, differentiation of product, market expansion and extension of patent (Jain, 2008; Dusane *et.al*, 2011; Bhalla *et.al*, 2012; Chugh *et.al*, 2012).

Dosage form related with releasing characteristics have been developed into several kinds. Sustained release dosage forms are created to obtain a prolonged therapeutic effect by continuously releasing medication over an extended period of time after ingestion of single dose of drug (Aulton, 2012). Controlled-release dosage forms, types of pharmaceuticals or other biologically active dosage form from which a drug is released in a planned, predictable, and slower-than-normal manner for longer period of time (Marroum, 1997).

Extended release are pharmaceutical dosage forms that release the drug slower than normal manner at predetermined rate & necessarily decrease the dosage frequency by two folds. Delayed release are those systems that use repetitive, intermittent dosing of a drug from one or more immediate release units incorporated into a single dosage form (Lee, & Robinson, 2000). Repeat action drug delivery system, the other system of sustained release which multiple contains doses of drug within the dosage form, and each dose is released at regular intervals (Banker & Rhodes, 2002). Prolonged release system are created to release the drug slowly and to provide a continuous supply of drug over a longer period. They avoid very fast absorption of the drug molecule, which could cause extremely high peak blood drug level (Shargel *et.al*, 2004). Timed release drug delivery system are used to obtain the drug release after a lag time of about 4-5 hours. Enteric coated dosage forms of cellulose acetate phthalate are designed to protect unstable drug molecule in the

stomach. Implementation of a thick coating results in delays of drug release in small intestine and postpone the releasing of drug. The drug release may be retarded up to 5 hours this targets the drug to the colon (Devraj & Bhatt, 2010). Site-specific and receptor release are created to target the drug directly to a certain receptor site. In the case of sitespecific release, the drug directly target to a certain organ or tissue, while in receptor release, the target on the particular receptor within an organ or tissue (Lee, & Robinson, 2000).

Several factors can affect the oral sustained release dosage form design. They are pharmacokinetics and pharmacodynamics, and properties of drug relevant to sustained released formulation. Pharmacokinetics and pharmacodynamics factors include biological half life, absorption, distribution, and metabolism. The medicines that have biological half-life of 2-8 hours are believed suitable candidate for sustain release dosage form, since this can minimize dosing frequency. However this is restricted in that drugs with very short biological half lives may need excessive large amounts of drug in each dosage unit to control sustained effects, forcing the dosage form itself to become limitingly large. Rate of absorption of a sustained formulating depends upon release rate constant of the drug from the dosage form. For the drugs that are transferred by active transport the absorption is limited to intestine. The drugs distribution into tissues can be utmost factor in the overall drug elimination kinetics. Since it not only lowers the level of circulating drug but it also can be rate limiting in its equilibrium with blood and extra vascular tissue, consequently apparent volume of distribution assumes different values depending on the time course of drug disposition. Thus to formulate the sustained release dosage forms, formulator should have information of disposition of medicine. The metabolic conversion to a drug is to be considered before converting into another form. Since as long as the location, rate, and extent of biotransformation are known a successful sustained release product can be created (Banker & Rhodes, 2002; Pogula & Nazeer, 2010; Dusane *et.al*, 2011; Chugh *et.al*, 2012).

Drug properties relevant to sustained release formulation include dose size; ionization, pKa, and aqueous solubility; partition coefficient; drug stability. A dose size of 500-1000mg is considered maximal for a conventional dosage form. This also holds true for sustained release dosage forms. Since dose size consideration serves to be a parameter for the safety involved in administration of large amounts with narrow therapeutic range. The drugs must dissolve in the aqueous phase surrounding the site of administration to get absorbed. Most drugs are weak acids or bases. The absorption and bioavailability of a drug is largely influenced by the partition coefficient. Since the biological membrane is lipophilic in characteristic, transportation of drug across the membrane largely depends upon the partition coefficient of the drug. Drugs having low partition coefficient eg. barbituric acid are considered as poor candidate for the sustain release formulation as it will be localized in the aqueous phase. For the drugs that administered orally, they come across acid-base hydrolysis and enzymatic degradation. The unstable drug in stomach, drug release system will provide medication over extended period of time. In contrary, the unstable drug in intestine will face problem of less bioavailability (Banker & Rhodes, 2002; Pogula & Nazeer, 2010; Dusane *et.al*, 2011; Chugh *et.al*, 2012).

Design of Oral Sustained Release Drug Delivery System

The oral route administration is mostly adopted route because of its comfortable dosage form, design and patient care. Several parameters such as various pH in GIT, the GI motility, the enzyme system and its effect on the dosage form and the drug should be considered before formulating sustained release dosage form. Most of sustained release dosage form follows the mechanism of diffusion, and/or dissolution, to obtain slow release of drug at predetermined rate. Hypothetically, a sustained release dosage form should release the drug by a zero-order mechanism which maintains drug plasma level time similar to intravenous infusion. Plasma drug concentration-profiles for conventional tablet or capsule formulation, a sustained release formulation, and a zero order sustained release formulation are shown in Figure 2.

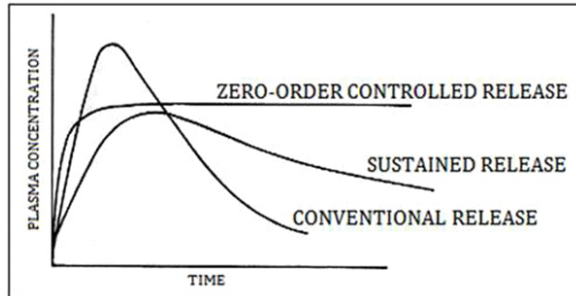


Figure 2. Plasma drug concentration profile for conventional release, a sustained release and zero order controlled release formulation (Ankit et.al, 2013).

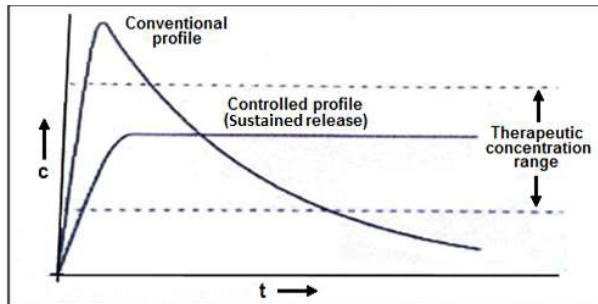


Figure 3. Comparison of conventional and controlled release profiles (Ankit et.al, 2013).

Several Approaches in Sustained Release Formulation

Several ways to set about sustained release drug delivery system are: dissolution and or diffusion controlled release systems; ion exchange resin-drug complexes; pH dependent formulation; and osmotic pressure controlled systems (Modi *et.al*, 2011). Dissolution controlled release systems are easy to formulate. Drug which are formulated using system have slow dissolution rate, produce slow

dissolving forms with gastric intestinal fluids and the drugs which are having high aqueous solubility and dissolution rate. Dissolution controlled release system can be classified into two techniques: Matrix dissolution controlled release system, and reservoir dissolution controlled release system. Matrix dissolution system is known as monolithic because the drug present in the matrix is completely dissolved in the medium which controls the drug release. They are mostly made of waxes like beeswax, carnauba wax, hydrogenated castor oil, etc. and play important role to control the drug release rate by controlling the rate of dissolution fluid penetration into the matrix by altering the porosity of tablet, decreasing its wettability or by itself getting dissolved at a slower rate. The drug release generally follows first order kinetics from such matrices system. In reservoir dissolution controlled release system, the drug particles are coated or encapsulated with one of the several microencapsulation techniques using slowly dissolving materials like cellulose, polyethylene glycol and waxes. This unit can be encapsulated in capsules or may be compressed into tablets. Solubility and thickness of the coating play important role in dissolution rate of drug (Brahmannkar & Jaiswal, 1985; Ankit *et.al*, 2013).

In diffusion release systems, the diffusion of dissolved drug through a polymeric membrane is a rate limiting step. In this models, the drug release rate never follows zero-order kinetics, because the diffusional path length increases with time as the insoluble matrix is drug depleted. The mechanism of diffusion process shows the movement of drug molecules from a region of a higher concentration to region of lower concentration. In dissolution and diffusion controlled release systems, the drug is enwrapped in a membrane which is partially water soluble. The dissolution of the membrane occurs due to which pores are formed and these pores allows aqueous medium to enter in the membrane. The dissolution of the drug in membrane followed by the diffusion of the dissolved drug from the system. Example of such coating is combination of ethyl cellulose with PVP or methyl cellulose (Ankit *et.al*, 2013). In ion exchange resin-drug complexes, the formulation using resins, a materials which are insoluble in water.

Drug plasma levels are maintained and improvement in tolerability within a narrow window with no sharp peaks and with AUC of plasma concentration versus time curve comparable with total AUC from multiple dosing with immediate release dosage forms. This greatly reduces the possibility of side effects (see Figure 4), as the scale of side effects increase as we approach the Maximum Safety Concentration (MSC). Reduction in adverse side effects and improvement in tolerability. Reduction in healthcare cost of the controlled release product could be comparable or lower than the immediate-release product. With reduction in side effects, the total cost of therapy or overall expense in disease management also would be reduced (Das & Das, 2003).

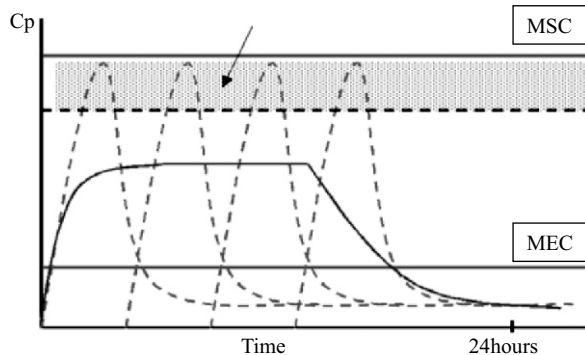


Figure 4. Plasma drug concentration profiles for conventional tablet or capsule formulation (--) and a zero-order controlled release formulation (-----). MEC= Minimum Effective Concentration. MSC=Maximum Safety Concentration.

Idkaidek *et.al*, 2011 performed a comparison studies on plasma pharmacokinetics of metformin extended release (XR) formulation under fasting and fed conditions and those of immediate release (IR) under fasting conditions in humans.

Table 3. Metformin mean \pm SD plasma pharmacokinetic parameters after 1000 mg IR oral dose/ 750 mg XR oral doses to 78 healthy volunteers under different states.

Formulation /Pharmacokinetic Parameters	XR-Fed	XR-Fasted	IR-Fasted	P-value
Auc _{0-t} (ng.mL /hr)	7143 \pm 1671	5795 \pm 2279	12459 \pm 3553	<0.05
Auc ₀₋₇₈ (ng.mL /hr)	7448 \pm 1585	6167 \pm 2236	12884 \pm 3450	<0.05
C _{max} (ng/mL)	794 \pm 143	832 \pm 300	1956 \pm 476	<0.05*
t _{1/2} (hr)	3.66 \pm 0.8	3.8 \pm 1.2	3.39 \pm 0.7	>0.05
K _{el} (hr ⁻¹)	0.2 \pm 0.1	0.19 \pm 0.1	0.22 \pm 0.1	>0.05
T _{max} (hr)	6.35 \pm 1.1	4.3 \pm 1.0	2.58 \pm 1.0	< 0.05

* > 0.05 for XR-Fed vs XR-Fasted Cmax comparison (Idkaidek *et.al*, 2011).

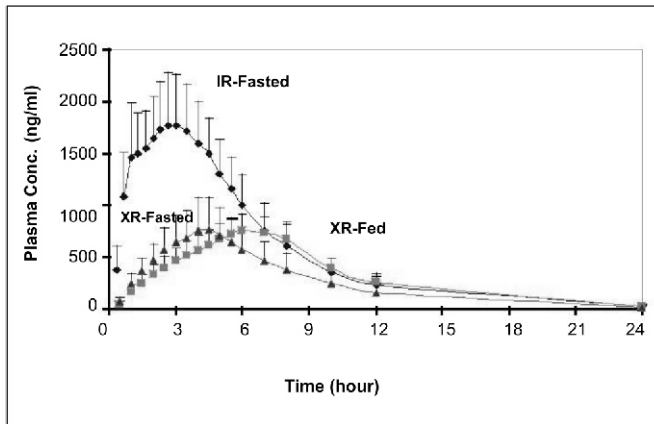


Figure 5. Metformin mean \pm SE plasma level (ng/mL) after 1000mg IR oral dose/750mg XR oral doses to 78 healthy volunteer under different states (Idkaidek *et.al*, 2011).

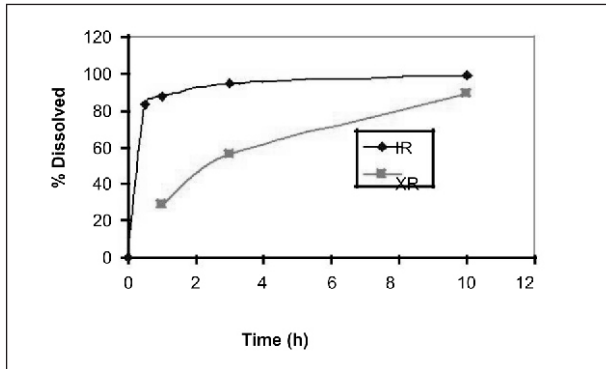


Figure 6. Metformin dissolution profiles of the IR (USP test II) and XR (USP test I) formulations in 0.1 N HCL (Idkaidek *et.al*, 2011).

Results depicted that increasing XR bioavailability and postpone time to reach the maximum concentration (C_{max}) in the fed state as compared to fasted state, with no significant difference in C_{max} and half life values. On the other hand, the IR formulation showed significant differences in all parameters as compared to XR formulation, yet the half life was similar. In conclusion, XR formulation was shown similar to IR formulation with less possible side effects. In addition, they showed low variability and high statistical power (>80%) indicating adequate study design (Idkaidek *et.al*, 2011).

On the other hand and from pharmacodynamic point of view, metformin therapeutic window is 1000 -2000 ng/mL (Kazory *et.al*, 2007; Dell'Aglio *et.al*, 2009). C_{max} mean value of 1956 ng/mL of IR formulation is close to the upper limit of 2000 ng/mL and hence prone to increase above the upper limit at steady state. Indeed, 10 subjects had C_{max} values above 2000 ng/mL. However, C_{max} mean values are close to the effective level of 1000 ng/mL and prone to fall within 1000-2000 ng/mL at steady state. This is consistent with the sustained release dissolution profile of the XR formulation as compared with the IR formulation as shown in Figure 6. It takes 10 hours to reach more than 80% dissolution in the XR formulation (apparatus USP test II), while it took 30 minutes to reach 83.5% dissolution in the IR formulation

(apparatus USP test I). This may explain the high dropout rate in patients taking IR formulation as compared to XR formulation, due to more side effects such as gut disturbances in the IR formulation . (Schwartz *et.al*, 2006). In deed and for XR formulation, 3 Subjects experienced 3 adverse events (headache, diarrhea and vomiting). The most frequently reported adverse event was headache (3 subjects). While for IR formulation, 4 subjects experienced 4 adverse events (abdominal pain, vomiting, dizziness and diarrhea). This is in agreement with previous studies that reported similar side effects after metformin IR and XR formulations; and also shown that metformin was well tolerated. (Timmins *et.al*, 2005; Gu *et.al*, 2010; Idkaidek *et.al*, 2011). Idkaidek and co-worker (2011) concluded that metformin IR formulation showed significant differences in all pharmacokinetic parameters as compared to XR formulation, yet the half life was similar with less possible side effects.

Extended Release of Metformin

Levy and co-workers (2010) reported that switching to extended release metformin XR derived the same clinical and metabolic benefits as for standard metformin but with reduced dosage, fewer gastrointestinal side effects and a greater sense of well being and satisfaction on medication.

Table 4. Clinical and laboratory data at baseline and 3 and 6 months of follow-up

Variables	Baseline	Follow up (90 days)	Follow up (180 days)	p value
	80.78 ± 15.91	79.98 ± 14.98	80.52 ± 15.63	0.120
BMI (kg/m ²)	31.18 ± 5.42(cm)	30.85 ± 5.09	31.03 ± 5.17	0.820
WHR	100.53 ± 10.71	101.77 ± 11.24	100.67 ± 10.21	0.120
HbA1c (%)	7.61 ± 1.53	7.58 ± 1.44	7.68 ± 1.50	0.713
Cholesterol (mg/dL)	189.33 ± 40.78	191.17 ± 38.39	190.03 ± 42.12	0.945
Triglycerides (mg/dL)	142.53 ± 75.12	186.17 ± 162.79	185.28 ± 139.27	0.088
LDL Chol (mg/d L)	114.59 ± 32.93	109.50 ± 31.18	109.19 ± 33.78	0.463
HDL Chol (mg/d L)	48.51 ± 10.39	48.83 ± 9.07	46.89 ± 10.24	0.242
Vitamin B12 (pg/dL)	293.91 ± 126.54	287.46 ± 122.65	291.57 ± 132.26	0.844
CRP (mg/dL)	0.352 ± 0.31	0.431 ± 0.28	0.372 ± 0.35	0.327
AER (mg/min)	21.04 ± 53.24	27.44 ± 77.76	27.36 ± 75.76	0.309

Data are presented as means \pm standard deviation. BMI = Body mass index; WHR = Waist/hip ratio; HbA1C = glycated haemoglobin; CRP = C-reactive protein; AER = Albumin Excretion rate (Levy *et.al*, 2010).

On completion of six months on metformin XR, a total of 27 patients (77.1%) were asymptomatic, with the remainder reporting symptoms of diarrhoea (n = 5), nausea (n = 2) and epigastric pain (n = 1) (see Figure 7). Results of the patients satisfaction questionnaire indicated that 29 patients (82.9%) felt better on metformin XR whilst, one patient reported feeling worse and a further 5 patients stated no treatment preference.

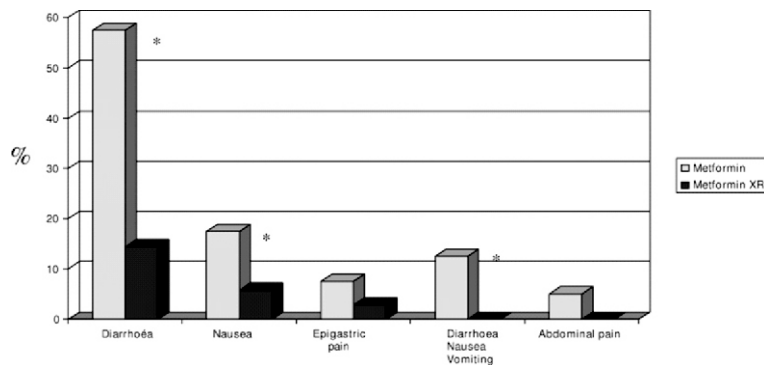


Figure 7. Incidence of Gastrointestinal side effects before and after switchover to extended release metformin XR in patients completing the 6 month study. * vs metformin $p = 0.013$.

Switchover to metformin XR resulted in a significant improvement in gastrointestinal tolerability with marked reductions in diarrhoea and nausea. Improved patient satisfaction and well being led to the XR once-a-day tablet being preferred in a high majority of patients. When considered alongside the comparative efficacy of the metformin XR tablet versus standard metformin, this new formulation of metformin has the potential to improve compliance and long-term health outcomes. This is the goal if the aim of therapy is to reduce excess morbidity and mortality in patients with T2DM (Levy *et.al*, 2010).

Conclusions

There are several advantages of extended release drug delivery system compared to immediate release. Metformin IR formulation showed significant differences in all pharmacokinetic parameters as compared to XR formulation, except the half life was with less possible side effects. There is no significant difference in clinical and metabolic benefit in the switching of metformin IR with extended release metformin XR but with reduced dosage, fewer gastrointestinal side effects and a greater sense of well being and satisfaction on medication. Metformin XR has the potential to improve compliance and long-term health outcomes.

References:

- Ankit B, Rathore RPS, Tanwar YS, Gupta S. & Bhaduka G. 2013. Oral Sustained Release Dosage Form: An Opportunity to Prolong The Release of Drug. *IJARPB*: **2013, 3(1), 7-14**.
- Ansel HC, Allen LV. & Popovich NG. 2005. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system*, 9th Ed. Lippincott: William & Wilkins, 257-271.
- Aulton ME. 2012. *Modified release peroral dosage forms: Pharmaceutics - The science of Dosage form Design*, 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone, 290.
- Banker GS & Rhodes CT. 2002. *Sustained and Controlled drug delivery system, Modern Pharmaceutics*, 4th Ed. New York: Marcel Dekker.
- Bechgaard H. & Nielson GH. 1978. Controlled release multiple units and single unit dosage. *Drug Dev. & Ind. Pharm.* **4(1)**: 53-67.
- Bhalla N, Deep A & Goswami M. 2012. An Overview on various approaches to oral controlled drug delivery system via Gastroretentive Drug Delivery System. *IRJP*. **3(4)**: 128-133.
- Bhowmik D, KPS, Dutta A. & Paswan S. 2012. Trends in scope and opportunities of control release oral drug delivery systems. *Crit.Rev.Pharm.Sci.* Issue 1:20-33.
- Brahmannkar DM & Jaiswal SB. 1985. Controlled released medication, *Biopharmaceutics and Pharmacokinetic*. 335-346.

- Chauhan MJ. & Patel SA. 2012. A Concise Review on Sustained Drug Delivery System and Its Opportunities. *Am.J.Pharm.Tech.Res.* **2**(2): 227-238.
- Chien YW. 2005. *Rate controlled drug delivery systems*, 2nd Ed. New York: Marcel Dekker, revised and expanded.
- Chugh I, Seth N. & Rana AC. 2012. Oral sustained release drug delivery system: An overview. *IRJP.* **3**(5): 57-62.
- Das NG & Das SK. 2003. Controlled-Release of Oral Dosage Forms. Formulation, Fill & Finish. www.pharmtech.com.
- Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J. & Schwartz MD. 2009. Acute Metformin overdose: examination serum pH, lactate level and metformin concentrations in survivors versus no survivors: a systematic review of the literature. *Ann.Emerg.Med.* **54**: 818-823.
- Devraj & Bhatt DC. 2010. Studies on enteric coated sustained timed-release tablets of Metronidazole. *J.Chem.Pharm.Res.* **2**(2): 226-232.
- Dunn CJ & Peters DH. 1995. Metformin. A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Drugs.* **49** (5): 721-749.
- Dusane RA, Gaikwad PD, Bankar VH & Pawar SP. 2011. A Review on: Sustained release technology. *IJRAP.* **2**(6): 1701-1708.
- Gu N, Kim BH, Rhim H, Chung JY & Kim JR. 2010. Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformin 2/500-mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy Korean volunteers. *Clin.Ther.***32**:1408-1418.
- Idkaidek N, Tawfiq A, Melhim M, Alawneh J & Hakooz, N. 2011.** Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans. *J.Bioequiv.Availab.* **3**:10.
- Jain KK. 2008. *Drug delivery system: Methods in molecular biology*. Humana Press, 218.
- Jha MK. 2012. Modified Release Formulations to Achieve The Quality Target Product Profile (QTPP). *IJPSR,* **3**(8): 2376-2386.
- Kazory A, Walsh K, Harman E. & Talor Z. 2007. Is Metformin Safe in Patients with Mild Renal Insufficiency? *Diabetes Care* **30**: 444.

- Lee TW & Robinson JR. 2000. *In Remington: The science and practice of pharmacy, Gennaro*, 20th Ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 903-929.
- Levy J, Cobas RA. & Marília B Gomes, MB. 2010. Assessment of efficacy and tolerability of oncedaily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet.Met.Syindr.* **2**:16.
- Marroum PJ. 1997. Bioavailability/Bioequivalence for Oral controlled release products, Controlled release drug delivery systems: Scientific and Regulatory Issues. Fifth International Symposium on Drug Development, East Brunswick, NJ. 15–17.
- Menzies DG, Campbell IW, McBain A & Brown IRF. 1989. Metformin efficacy and tolerance in obese non-insulin dependent diabetics: a comparison of two dosage schedules. *Curr.Med.Res.Opin.* **11**:273-278.
- Modi SA, Gaikwad PD, Bankar VH & Pawar SP. 2011. Sustained Release Drug Delivery System: A Review. *IJPRD.* **2**: 147-160.
- Patel H, Panchal DR, Patel U. & Brahmabhatt T. 2011. Matrix Type Drug Delivery System: A Review. *JPSBR.* **1,3**: 143-151.
- Pogula M & Nazeer S. 2010. Extended Release Formulation. *IJPT.* **2,4**: 625-684.
- Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, *et.al.* 2006. Efficacy, tolerability and safety of novel once-daily XR metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29**: 759-763.
- Shargel L, Pong SW & Yu AB. 2004. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Ed. New York: McGraw Hill's Companies.
- Sweetman SC. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th Ed. London: Pharmaceutical Press.**
- Timmins P, Donahue S, Meeker J & Marathe P. 2005. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin.Pharmacokinet.* **44**:721-729.
- Vamsy KA, Srinath KR. & Chowdary PC. 2011. Formulation development and evaluation of Divalproex sodium extended release tablet. *Int.J.Res.Pharm.Biomed.Sc.* **2**: 809-832.
- Wani MS. 2008. Controlled Release System-A Review. **6 (1)**, www.pharmainfo.net/review

7

Insulin sensitizer as a pharmacological treatment for Prediabetes : Experience with DLBS3233

Asman Manaf

Subdivision Metabolic Endocrinology, Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine , University of Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Objective. DLBS3233, a novel insulin sensitizer bioactive fraction derived from two Indonesian herbals, *Cinnamomumburmanii* and *Lagerstroemia speciosa*, was evaluated in terms of its efficacy and safety in improving insulin resistance and preserving β cell performance in patients with impaired glucose tolerance.

Research Design and Methods. A total of 80 eligible subjects received either DLBS3233 50–100 mg daily or placebo in this 12-week, prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. Subjects took study medication at the dose of 50 mg once daily for the first 4 weeks. Based on evaluation performed at Week 4, subjects in both groups who responded well to the treatment (i.e. good responders), defined as those who achieved 2h-PG level < 140 mg/dL or a reduction of 2h-PG 10% from baseline would remain at the same regimen as previous; while those who did not respond well (i.e. poor responders) would receive a titrated dose of 100 mg once daily for the subsequent 8 weeks. The primary endpoints of this study is to demonstrate some variables that were connected to β cells preservation after using DLBS3233, the insulin sensitizer. Secondary endpoints is to evaluate the efficacies of DLBS3233 on some components of metabolic syndrome, and its adverse effects.

Results. After 12 weeks of treatment, DLBS3233 group demonstrated greater effects than those of Placebo group in reducing the HOMA-IR (–27.04 29.41% vs. –4.90 41.27%, $p = 0.013$), and increasing the

Matsuda index (1.01 1.05 vs. 0.55 0.77, $p = 0.045$). Consistent with it, increasing the glucose MCR (2.85 2.79 vs. 1.70 3.05, $p = 0.044$), decreasing the need of of the first-and second-phase insulin secretion indices as well as reducing plasma 15' and 2 hrs insulin level ($-413.95546.26$ vs. -190.92 580.0, $p=0.022$, and -118.79 154.61 vs. -58.56 155.67, $p=0.03$, respectively). Then, DLBS3233 group demonstrated greater effects in improving the β cell performance index, especially after 8 weeks from 1.70 0.87 to 3.07 4.03 vs. 2.09 1.93 to 1.45 3.38, $p = < 0.05$), and the oral disposition index (DIo) (0.25 0.81 vs. -0.16 1.03, $p=0.032$). Fasting triglyceride level, systolic and diastolic blood pressure, showed a trend in favor of DLBS3233. No serious hypoglycemic events, edema, nor cardiovascular-related adverse events were found in both groups.

Conclusion. It was concluded that DLBS3233 treatment at the dose of 50–100 mg once daily for 12 weeks was efficacious and safe in preserving β -cell function as well as improving insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance.

Keywords. DLBS3233, *Cinnamomumburmanii*, *Lagerstroemia speciosa*, prediabetes, insulin sensitizer, β cells preservation.

1. PENDAHULUAN

Prediabetes terdiri atas *impaired glucose tolerance* (IGT) dan / atau *impaired fasting glucose* (IFG)¹⁻³. IGT memiliki hubungan kuat dengan sindroma metabolik dan merupakan prediktor kuat terhadap penyakit jantung aterosklerotik dibandingkan dengan IFG⁵. Prediabetes merupakan faktor risiko DM tipe 2 (DMT2) dan komplikasi kardiovaskuler^{1-3,4}. Setiap tahun 2 – 11% populasi prediabetes mengalami konversi menjadi DMT2^{1-3,5,6}. Intervensi dini pada tahap prediabetes berguna untuk mengurangi perkembangan dan komplikasi diabetes^{4,7-9}

Disfungsi sel beta adalah abnormalitas dari fungsi sekresi insulin oleh sel beta dimulai dari tidak adekuatnya sekresi fase 1 (*first-phase insulin secretion*), merupakan faktor yang berperan penting dalam

pathogenesis, perjalanan penyakit, dan komplikasi DMT2. Kelainan ini menyebabkan penurunan baik utilisasi glukosa diperifer maupun inhibisi *hepatic glucose production*, berakibat terjadinya peningkatan kadar glukosa darah segera setelah mengonsumsi makanan (*postprandial spike*). Akibat selanjutnya adalah penambahan beban sel beta, sekresi insulin fase 2 harus ditingkatkan dalam upaya menormalkan kadar glukosa darah¹¹. Defek fase 1 sekresi sel beta ini, berperan penting dalam terjadinya *impaired glucose tolerance*^{5,12,13} serta hiperglikemia akut postprandial¹⁴. Fluktuasi kadar glukosa darah setiap mengonsumsi makanan (*postprandial glucose excursion*) merupakan faktor penyebab progresivitas penyakit, baik diabetes maupun prediabetes melalui jalur *glucotoxicity*¹⁴.

Resistensi insulin, disfungsi sel beta, dan konsumsi makanan yang tak terkendali, menyebabkan terjadinya hiperglikemia akut postprandial yang berpotensi memicu kearah konversi prediabetes menjadi diabetes⁵. Lingkaran setan diantara peningkatan disfungsi sel beta dan resistensi insulin, apalagi disertai konsumsi kalori yang tidak terkendali, menjadi kontributor terhadap progresivitas penyakit dan terjadinya komplikasi terutama kardiovaskuler.^{5,14}

Intervensi terhadap prediabetes dengan tujuan mempertahankan sel beta secara kualitas dan kuantitas (*preservation*), menurunkan resistensi insulin, dan memperbaiki *lifestyle* terbukti efektif dan memberi manfaat dalam mencegah atau menunda terjadinya diabetes dan komplikasinya^{4,8,14}. Modifikasi gaya hidup (*lifestyle*) berupa diet dan olah raga yang terukur¹⁶⁻²¹ ataupun disertai dengan intervensi farmakologis. Obat-obatan yang digunakan adalah *α glucosidase inhibitors* (acarbose)^{22,23}, *insulin sensitizers* metformin^{9,24} dan thiazolidinediones^{22,25,26}, dan *incretin-mimetic agents*²⁷. Tujuan pengobatan adalah preservasi sel beta, menurunkan resistensi insulin, serta mencegah komplikasi^{4,8,14}. Modifikasi gaya hidup (2-4 tahun) dilaporkan paling efektif dan aman, mengurangi insidensi DMT2 28-58%¹⁶⁻²⁰, namun dalam aplikasinya sehari-hari sulit dilaksanakan secara konsisten dalam jangka waktu panjang. Pioglitazone, meski efektivitasnya tinggi dalam menghambat konversi (mencapai

72%)^{4,5,26,27}, efek samping berupa penambahan berat badan serta edema dapat menimbulkan masalah kardiovaskuler.

Pada penelitian ini, digunakan DLBS3233, gabungan 2 jenis herbal yang memiliki khasiat *insulin sensitizer*^{28,29,30,31,32,33}, yakni *Cinnamomum Burmanii* dan *Lagerstroemia speciosa* (kedua tumbuhan ini banyak di Indonesia). Objektif penelitian adalah untuk menguji manfaat dan keamanan DLBS3233 sebagai *insulin sensitizer* dalam mencegah terjadinya penurunan hiperglikemia akut postprandial yang berulang-ulang (*glucotoxicity*). Khasiat ini yang diharapkan akan memberi dampak *β cells preservation*. Dampak positif tersebut diatas, merupakan langkah penting dalam upaya pencegahan konversi dari prediabetes menjadi diabetes dan juga komplikasi kardiovaskuler.

2. BAHAN DAN CARA

Penelitian ini mengacu pada Deklarasi Helsinki. Di review dan disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Sejumlah 80 subjek prediabetes tergolong Toleransi Glukosa Terganggu (Kadar Glukosa Darah 2 jam dengan OGTT 140 -199 mg/dl³) diikutsertakan dalam penelitian ini. Sampel berumur diantara 18 – 60 tahun, berasal dari Poliklinik Khusus Metabolik Endokrin RSUP Dr M Jamil Padang. Penelitian bersifat prospektif, *double blind, randomized* dengan menggunakan kontrol. Kadar GOT dan GPT serum ≤ 2.5 x nilai teratas normal, dan kadar kreatinin serum < 1.5 nilai teratas normal merupakan kriteria inklusi dalam penelitian ini. Subjek hamil atau menyusui, riwayat pernah diabetes atau kadar glukosa darah puasa > 126 mg/dl, riwayat penyakit jantung koroner /angina pektoris , stroke, mendapat pengobatan diabetes, kortikosteroid, obat herbal apapun, dan sedang menderita penyakit kronis yang rutin dapat pengobatan, tidak diikutsertakan dalam penelitian ini

Seluruh sampel penelitian (yang telah terseleksi) dibagi menjadi 2 kelompok secara random, kelompok yang memperoleh kapsul berisi

DLBS3233 dan kelompok lainnya mendapat kapsul berisi plasebo. Setelah berpuasa 10 jam malam sebelumnya, pada pagi hari dilakukan pemeriksaan OGTT menggunakan 75 g glukosa dimana diukur kadar glukosa darah pada basal (puasa), 15 menit, dan 120 menit kemudian. Tes OGTT dilakukan sebanyak 3 kali yakni pada awal penelitian (*baseline*), minggu ke 8, dan minggu ke 12 (akhir) penelitian. Seluruh keluhan ataupun gejala yang ditemukan sebagai efek samping pengobatan, dicatat.

Untuk penilaian fungsi sel beta dilakukan pengukuran : (Insulin dan glukosa dalam (pmol/L) dan (mmol/L) berturut- turut.)

Homeostatic model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) = $\text{Ins}_0 \text{ (U/mL)} \times \text{Glc}_0 \text{ (mmol/L)} / 22.5$;⁴⁰⁻⁴²

Matsuda Index : $[\text{ISI} = 10,000 / \sqrt{\text{Ins}_0 \times \text{Glc}_0 \times \text{mean Ins} \times \text{mean Glc}}]$;^{43,44}
mean insulin ($\mu\text{U/mL}$) and glucose (mg/dL).

Insulinogenic index (IGI), ratio peningkatan insulin ($\mu\text{U/mL}$) terhadap peningkatan glukose (mg/dL),^{11,34,39} pada 15' OGTT $[\text{IGI} = \Delta\text{Ins}_{0-15} / \Delta\text{Glc}_{0-15}]$.

β cell performance index dihasilkan dari insulinogenic index (IGI) x insulin sensitivity (Matsuda Index).²⁶

Metabolic Clearance Rate (MCR) of glucose selama OGTT $[\text{MCR} = 13273 - (0.00384 \times \text{Ins}_{120}) - (0.0232 \times \text{Ins}_0) - (0.463 \times \text{Glc}_{120})]$,^{34,35}.

Oral disposition index dari fase 1 sekresi insulin OGTT $[\text{DI}_0 = \text{IGI} / \text{HOMA-IR}]$,³⁶⁻³⁸

Penurunan kadar glukosa 15' dan 2 jam postprandial, kadar triglesrida serum puasa dicatat selama penelitian.

Beberapa variabel untuk mendeteksi keamanan obat seperti berat badan, *vital signs*, EKG, ALT, γGT , dan alkali fosfatase untuk menilai fungsi hepar, dan kadar kreatinin serum untuk menilai fungsi ginjal, diukur pada awal dan akhir penelitian.

Untuk penetapan respons jaringan terhadap insulin dilakukan pengukuran:

Pengobatan

Obat yang digunakan adalah DLBS3233, bahan aktif yang berasal dari tumbuhan asli Indonesia, *Lagerstroemia speciosa* dan *Cinnamomum burmanii* yang memiliki khasiat *insulin sensitizer*⁴⁵ Regimen pengobatan untuk masing masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 1. Penetapan regimen dosis didasarkan pada dosis terendah yang paling aman namun efektif terhadap DMT2 merujuk pada penelitian sebelumnya⁴⁶.

Tabel 1. Regimen pengobatan pada masing masing kelompok

Week	Treatment I – DLBS Group	Treatment II – Placebo Group
0–4 th	DLBS3233 1 x 1 capsule @ 50 mg daily	Placebo DLBS3233 50 mg capsule 1 x 1 daily
5 th –12 th	Good responder	DLBS3233 1 x 1 capsule @ 50 mg daily
	Poor responder	DLBS3233 1 x 1 capsule @ 100 mg daily
		Placebo DLBS3233 100 mg capsule 1 x 1 daily

Catatan: *good responders* adalah mereka yang kadar glukosa darah 2jPP nya mencapai < 140 mg/dl, atau mengalami penurunan $\geq 10\%$; sisanya *poor responders*.

Setiap kali kunjungan untuk evaluasi (minggu ke 4, 8, dan 12), dilakukan re-edukasi mengenai *life style* termasuk diet yang seimbang melibatkan nutrisisionis.

Analisis statistik

Untuk analisis statistik digunakan SPSS versi 14.0

Seluruh data dinyatakan dalam mean \pm SD, kecuali pada tertentu. Perbandingan antara kedua kelompok (data awal) diuji secara *t-test* untuk data yang kontinu; atau dengan Pearson *chi square* untuk data kategorik. Kemaknaan digunakan $p < 0.01$, dan $p < 0.05$. Perubahan dari data dasar terhadap indeks β cell function, indeks *insulin sensitivity*, dan

ukuran parameter metabolik lainnya pada setiap individu dianalisis diantara kedua kelompok pada setiap kunjungan. Sebagai tambahan, setiap variabel juga dianalisis didalam masing masing kelompok (NOVA *repeated-measures*, diikuti *contrast analysis*). Uji *safety* terhadap pemeriksaan laboratorium yang dilakukan, dianalisis pada kelompok menggunakan *paired-t test* pada awal dan akhir penelitian.

Efek samping ditampilkan secara rangkuman jumlah subjek dan kelainan yang dicatat, mencakup juga prosentase masing-masingnya.

3. HASIL

Karakteristik dasar

Dari 80 subjek penelitian, 74 (92.5%) daripadanya menyelesaikan penelitian sampai tahap akhir, artinya memenuhi persaratan secara *ITT analysis*. Karakteristik dasar mereka yang mengikuti penelitian ini terlihat pada Tabel 2. Terdapat 6 (7.5%) subjek *drop out* : 3 (2 dari kelompok DLBS3233, dan 1 dari plasebo) disebabkan tidak mematuhi protokol penelitian, 1 (dari kelompok plasebo) disebabkan hamil, 1 (dari kelompok plasebo) disebabkan sakit perut, dan 1 (dari kelompok plasebo) disebabkan pindah ke kota lain.

Table 2a. Demographic and Baseline Characteristics of the Patients

Characteristics	ITT (N = 74)		p
	DLBS3233 (n=38)	Placebo (n=36)	
Age (y) - mean \pm SD	46.92 \pm 7.64	50.53 \pm 7.35	0.052
Gender			
Male - n (%)	3 (7.9)	15 (41.7)	0.001*
Female - n (%)	35 (92.1)	21 (58.3)	
General health status			
Good - n (%)	38 (100)	36 (100)	NS
Relevant concomitant illnesses :			
Hypertension - n (%)	19 (50.0)	23 (63.9)	NS
Dyslipidemia - n (%)	12 (31.6)	14 (38.9)	NS
Obesity - n (%)	7 (18.4)	5 (13.9)	NS
Osteoarthritis - n (%)	3 (7.9)	1 (2.8)	NS
Gout - n (%)	3 (7.9)	3 (8.3)	NS
Hyperuricemia - n (%)	4 (10.5)	1 (2.8)	NS
Rheumatoid arthritis-n (%)	0 (0)	1 (2.8)	NS

Table 2 b. Demographic and Baseline Characteristics of the Patients

Efficacy parameters	mean ± SD	mean ± SD	P
Fasting plasma glucose (mg/dL)	97.74 ± 8.73	100.08 ± 8.64	0.249
Fasting plasma insulin (pmol/L)	84.38 ± 41.70	76.16 ± 56.41	0.104
15' postprandial plasma insulin (pmol/L)	1687.98 ± 622.69	1466.93 ± 648.12	0.088
2-hour postprandial plasma insulin (pmol/L)	477.30 ± 185.00	423.11 ± 177.71	0.187
Insulinogenic index (Δ Ins/ Δ Glc)*Matsuda Index	1.70 ± 0.97	2.09 ± 1.93	0.650
Oral Disposition index (Dio) at 2 hour during OGTT	0.51 ± 0.30	0.64 ± 0.53	0.657
HOMA-IR	3.00 ± 1.76	2.76 ± 2.28	0.218
Matsuda Index (ISI)	1.48 ± 0.67	1.59 ± 0.76	0.537
Estimated MCR (ml/kg/min)	2.97 ± 2.97	3.27 ± 2.73	0.800
15-min-postprandial glucose(mg/dL)	139.29 ± 24.32	139.67 ± 19.09	0.941
2-hour postprandial glucose(mg/dL)	160.37 ± 14.69	164.97 ± 15.91	0.213
Fasting triglyceride (mg/dL)	132.2 ± 61.7	123.17 ± 56.0	0.433

Safety parameters	mean ± SD	mean ± SD	p
ALT (U/L)	29.8 ± 16.8	30.2 ± 18.0	0.944
γ -GT (U/L)	26.8 ± 26.5	28.0 ± 14.6	0.109
AP (U/L)	69.2 ± 18.8	72.50 ± 19.36	0.439
Creatinine (mg/dL)	0.63 ± 0.13	0.76 ± 0.24	0.026*
SBP (mmHg)	125.3 ± 16.0	133.2 ± 26.7	0.326
DBP (mmHg)	81.3 ± 10.4	85.3 ± 14.2	0.181
Weight (kg)	67.39 ± 11.13	68.06 ± 10.36	0.793

*: statistically significant ($p < 0.05$). NS, not significant ($p > 0.05$).

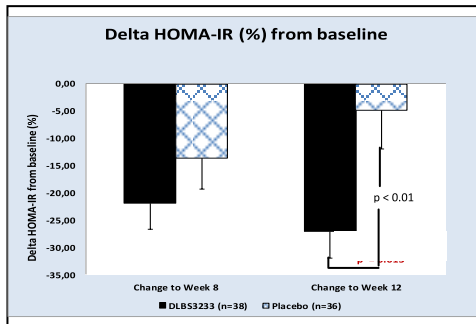
Pada minggu ke 4, 16 orang (42.1%) dari kelompok DLBS3233 dan 15 (41.7%) subjek kelompok plasebo ternyata termasuk kriteria tidak respons terhadap pengobatan, sehingga dosis obat ditingkatkan menjadi 100 mg.

Penurunan resistensi insulin

Pada akhir penelitian, terjadi penurunan HOMA-IR pada kedua kelompok. Namun, penurunan tersebut lebih besar pada kelompok DLBS3233 dibanding kelompok plasebo. Pada kelompok DLBS3233, HOMA-IR setelah pengobatan menjadi lebih rendah dibandingkan dengan *baseline* (3.00 1.76), setelah minggu ke-8 menjadi 2.32 1.32 ($p = 0.002$), dan minggu ke-12 (menjadi 2.16 1.17, $p = 0.001$).

Besarnya (intensitas) penurunan HOMA-IR dibanding *baseline* pada akhir penelitian (minggu ke 12) pada kelompok DLBS3233, juga didapatkan lebih besar daripada kelompok plasebo (- 27.04 29.41% vs. - 4.90 41.27%, $p = 0.013$) (Gb. 1).

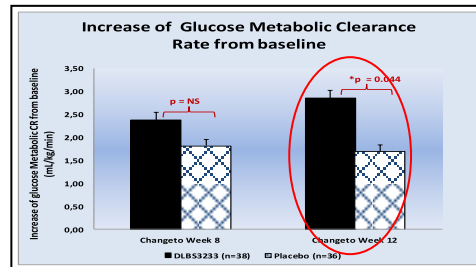
Hal yang sama juga terjadi bila menggunakan indeks *whole body insulin sensitivity* (Matsuda Index) : terjadi peningkatan yang lebih besar ($p < 0.045$) indeks tersebut pada kelompok DLBS3233 dibanding kelompok plasebo pada akhir penelitian. Sedangkan pada kelompok plasebo, peningkatan hanya sampai minggu ke 8, kemudian tidak lagi terlihat pada minggu ke 12.



Gb.1. Prosentase besarnya penurunan HOMA-IR pada minggu ke 8 dan 12 dibanding *baseline* pada kelompok DLBS3233 dan plasebo

Peningkatan *Metabolic Clearance Rate* (MCR).

Peningkatan sensitivitas insulin (penurunan HOMA-IR dan peningkatan indeks Matsuda), berdampak pada peningkatan *metabolic clearance rate* (MCR) dari glukosa. pada kedua kelompok, baik minggu ke 8 maupun ke 12 . MCR *baseline* rata rata pada kelompok DLBS3233 dan kelompok kontrol adalah $2,97 \pm 2.97$ dan 3.27 ± 2.7 ml/kg/min berturut-turut. Pada minggu ke-12, MCR pada kelompok DLBS3233 (5.82 ± 2.71 ml/kg/min), pada kelompok plasebo (4.97 ± 2.98 ml/kg/min). Terlihat peningkatan MCR yang lebih besar pada kelompok DLBS3233 dibandingkan dengan kelompok plasebo (2.85 ± 2.79 vs 1.70 ± 3.05 , $p < 0.05$). Perbedaan peningkatan tersebut belum terlihat pada minggu ke-8 (Gb.2).



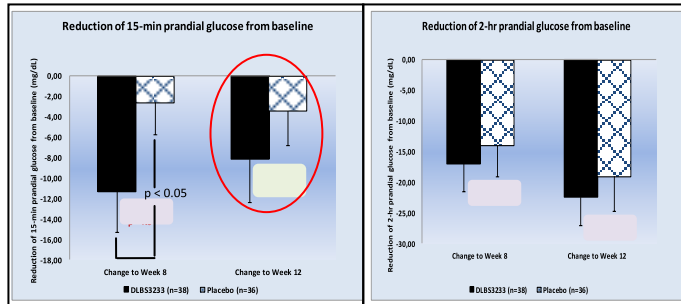
Gb 2. Peningkatan MCR pada kelompok DLBS3233 dan kelompok placebo dibanding *baseline*

Perbaikan kadar glukosa darah

Pada kelompok DLBS3233, kadar glukosa plasma 15' dan 2 jam postprandial pada minggu ke-8 dan ke-12, lebih rendah dibanding *baseline* (terutama kadar glukosa plasma 15' pada minggu ke-8, $p = 0.01$). Sedangkan pada kelompok placebo, kadar glukosa plasma 15' dan 2 jam postprandial, tidak lebih rendah dibanding *baseline* ($p > 0.05$).

Besarnya (intensitas) penurunan kadar glukosa plasma dari kadar *baseline*, pada kelompok DLBS3233 lebih besar daripada kelompok placebo, baik minggu ke 8 maupun 12, terutama kadar 15' postprandial meskipun tidak bermakna (Gb.3). Pada akhir penelitian (12 mg.), penurunan kadar glukosa plasma 15' pada kelompok DLBS3233 dan kelompok kontrol adalah: 0.45 ± 1.46 dan 0.19 ± 1.14 mmol/L.

Antar kelompok, kadar glukosa plasma 15' postprandial kelompok DLBS3233, terutama setelah minggu ke-8, lebih rendah daripada kelompok placebo ($p < 0.05$). (Gb.3).

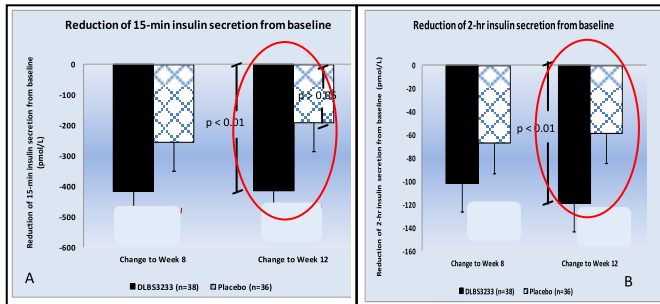


Gb. 3 Penurunan kadar glukosa darah 15' dan 2 jam post prandial setelah 8 minggu dan 12 minggu

Penurunan kebutuhan insulin

Sebelum pengobatan, kadar insulin 15' post prandial (fase 1 sekresi insulin), berada dalam level yang tidak berbeda pada kedua kelompok (Tabel 2b.). Pada kelompok DLBS3233 terdapat penurunan kadar insulin 15' setelah 8 dan 12 minggu pengobatan (dari 1688 623 menjadi 1270 575, dan 1274 405 pmol/L, berturut-turut, $p < 0.001$). Sedangkan pada kelompok plasebo, tidak terdapat penurunan tersebut (dari 1467 648 menjadi 1211 486, dan 1276 545 pmol/L, berturut-turut, $p > 0.05$). Pada Gb. 4 A. terlihat penurunan kadar insulin 15' posprandial setelah 8 minggu dan pada akhir penelitian (12 mg)

Selanjutnya diikuti pula penurunan kadar insulin 2 jam postprandial (fase 2 sekresi insulin) : terdapat penurunan yang bermakna pada kelompok DLBS3233 pada minggu ke 8 dan 12 (dari 477 185 menjadi 375 171, dan 359 130 pmol/L, berturut-turut, $p < 0.01$). Tidak demikian pada kelompok plasebo (dari 423 178 menjadi 356 131, kemudian 365 146 pmol/L, berturut-turut, $p > 0.05$). Penurunan kadar insulin 2 jam pada kelompok DLBS3233 lebih besar secara bermakna daripada kelompok plasebo pada minggu ke 12, tapi tidak pada minggu ke 8. (Gb.4 B)



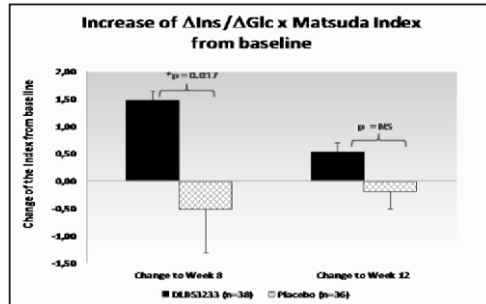
Gb 4. Besarnya penurunan kadar insulin 15' dibanding *baseline* pada kelompok DLBS3233 dan plasebo setelah 8 dan 12 minggu.

Beta-cell performance index.

Indeks ini didapatkan setelah diperoleh data mengenai besarnya perubahan kadar insulin dan kadar glukosa plasma 15' postprandial terhadap kadar *baseline*. Sebelumnya, dihitung lebih dahulu *Insulinogenic index* yakni ratio kedua variabel diatas (I_{0-15}/Glc_{0-15}) pada akhir penelitian (setelah 12 mg.). Didapatkan hasil, *insulinogenic index* pada kelompok DLBS3233 lebih besar daripada kelompok plasebo.

Sedangkan *beta-cell performance index* diperoleh dari hasil perkalian antara *insulinogenic index* (I_{0-15}/Glc_{0-15}) dengan *insulin sensitivity* (Matsuda). Indeks ini menggambarkan daya guna sel beta.

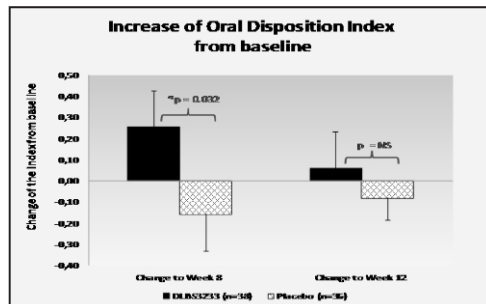
Indeks ini mengalami peningkatan pada minggu ke 8 dan 12 pada kelompok DLBS3233 ($p < 0.001$). Tidak demikian halnya pada kelompok plasebo, bahkan terjadi penurunan (Gb.5). Intensitas peningkatan *beta-cell performance index* lebih besar pada kelompok DLBS daripada kelompok plasebo setelah 8 dan 12 minggu (terutama setelah 8 minggu dari 1.70 0.87 menjadi 3.07 4.03 vs. 2.09 1.93 menjadi 1.45 3.38, $p < 0.05$).



Gb 5. Perbaikan *Beta-cell Performance Index*

Oral Disposition Index (Dio)

Oral disposition index (Dio) menunjukkan kegunaan yang mirip dengan *Beta-cell performance index*. *Oral disposition index* (Dio) adalah indeks yang dapat memprediksi waktu ketahanan sel beta menjelang terjadinya konversi dari prediabetes menjadi diabetes. Bila *beta-cell performance index* didapatkan dari perkalian IGI dengan Matsuda indeks, maka *oral disposition index* diperoleh dari ratio antara IGI dan HOMA-IR). Intensitas peningkatan *oral disposition index* lebih besar pada kelompok DLBS daripada kelompok plasebo setelah 8 dan 12 minggu, terutama setelah 8 minggu (dari 0.51 0.30 menjadi 0.73 0.83 vs. 0.64 0.53 menjadi 0.450.79, $p < 0.05$) (Gb.5).



Gb 5. Perbaikan *Oral Disposition Index (Dio)*

Perbaikan kadar trigliserida

Terdapat penurunan kadar trigliserida serum pada kelompok DLBS3233 ($p=0.002$) (dari 132.2 61.7 menjadi 106.0 34.6, kemudian 103.7 38.3 mg/dL, berturut-turut, tidak demikian pada placebo. (Gb. 8).

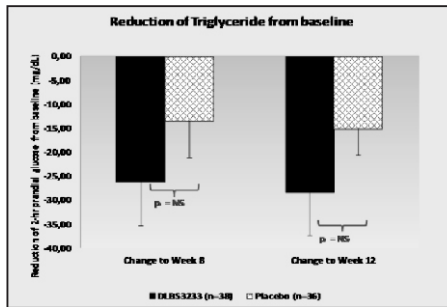


Figure 8. Reduction of Triglyceride level from baseline.

Perbaikan tekanan darah

Menarik juga untuk dikemukakan tentang penurunan tekanan darah (dalam batas batas normal) setelah 12 minggu penelitian. Terjadi penurunan tekanan darah pada kelompok DLBS3233, tidak demikian pada kelompok plasebo (sistolik dari 125.3 16.0 menjadi 118.9 13.9 mmHg, $p=0.035$ vs. 133.2 26.7 menjadi 129.0 18.3 mmHg, $p=0.600$, for systolic; dan diastolic dari 81.3 10.4 to 76.6 9.4 mmHg, $p=0.026$ vs. 85.3 14.2 menjadi 81.9 8.2 mmHg, $p=0.200$, for diastolic) (Figure 9).

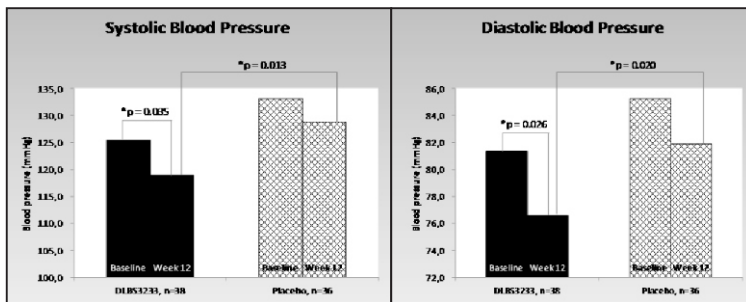


Figure 9. Reduction of systolic and diastolic blood pressure from baseline.

Efek samping

Pada table 3 diperlihatkan hasil penelitian yang membuktikan tidak terjadinya gangguan fungsi organ, yakni fungsi hati dan ginjal pada kedua kelompok. Tidak terdapat perbedaan perubahan pada variable – variable tersebut diatas antar kelompok.

Table 3. Safety parameters at baseline, 12 weeks of treatment, and their respective changes from baseline

Parameter	DLBS3233 (n = 38)		p Q	Placebo (n = 36)		p Q	p S
	mean	± SD		mean	± SD		
ALT at Baseline (U/L)	29.8	± 16.8		30.2	± 18.0		0.944
Week 12 (U/L)	22.8	± 10.3	0.001*	25.7	± 13.5	0.088	0.357
Change from baseline to Week 12 (U/L)	- 7.0	± 11.7		- 4.5	± 14.1		0.219
γ-GT at Baseline (U/L)	26.8	± 26.5		28.0	± 14.6		0.109
Week 12 (U/L)	22.1	± 13.9	0.100	24.7	± 14.4	0.081	0.363
Change from baseline to Week 12 (U/L)	- 4.8	± 14.7		- 3.3	± 14.0		0.697
AP at Baseline (U/L)	69.2	± 18.8		72.50	± 19.36		0.439
Week 12 (U/L)	62.9	± 17.0	0.001*	70.06	± 19.15	0.217	0.094
Change from baseline to Week 12 (U/L)	- 6.3	± 12.8		- 2.44	± 10.51		0.100
Creatinine at Baseline (mg/dL)	0.63	± 0.13		0.76	± 0.24		0.026*
Week 12 (mg/dL)	0.67	± 0.14	0.012*	0.77	± 0.21	0.435	0.065
Change from baseline to Week 12(mg/dL)	0.04	± 0.12		0.01	± 0.10		0.160
Weight at Baseline (kg)	67.39	± 11.13		68.06	± 10.36		0.793
Week 12 (kg)	65.54	± 10.28	<0.001*	65.83	± 10.39	<0.001*	0.905
Change from baseline to Week 12 (kg)	- 1.85	± 2.92		- 2.23	± 1.88		0.144

Keluhan subjektif sebagai efek samping yang mungkin berhubungan dengan obat yang diberikan : *dizziness* (25% of subjects in DLBS3233 group vs. 17.5% dari kelompok plasebo), sakit kepala (15% of subjects in DLBS3233 group vs. 5% in plasebo group), tremor (12.5% dari kelompok DLBS3233 vs. 5% dari kelompok plasebo), and berdebar (25% dari kelompok DLBS3233 vs. 10% dari kelompok plasebo). Tidak ditemukan efek samping bersifat serius / ringan, dapat hilang dengan sendirinya. Tidak ditemukan edema ataupun gejala /kelainan kardiovaskuler.

4. DISKUSI

Subjek dengan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau *impaired glucose tolerance* (IGT) merupakan kelompok *high risk* mengalami konversi menjadi DMT2, dan memiliki sifat resistensi insulin dan

disfungsi sel beta secara genetik⁵. IGT juga merupakan prediktor kuat untuk sindroma metabolik dan ASHD. Akhir akhir ini perhatian banyak ditujukan terhadap prediabetes, khususnya TGT, untuk tujuan pencegahan primer DMT2 dan komplikasi makrovaskuler. Berbagai penelitian yang dipublikasikan mengenai intervensi baik non farmakologis maupun farmakologis terhadap TGT, memperlihatkan hasil mencegah dalam upaya pencegahan / memperlambat konversi dari prediabetes menjadi diabetes serta komplikasi makrovaskuler.

Dalam penelitian ini subjek yang diteliti juga mereka yang tergolong TGT, berdasarkan TTGO. Setelah 12 minggu pemberian obat, memberikan hasil perbaikan resistensi insulin pada kelompok DLBS3233, berupa penurunan HOMA-IR dan peningkatan Indeks Sensitivitas Insulin (Matsuda). Penggunaan DLBS3233, dengan khasiat *insulin sensitizer*, memberi hasil yang diharapkan yakni meningkatnya MCR terhadap glukosa yang beredar dalam darah, selanjutnya menghasilkan penurunan kadar glukosa plasma, baik 15', maupun 2 jam (OGTT) pada akhir penelitian (12 minggu). Keadaan tersebut diatas tidak didapatkan pada kelompok plasebo. Penurunan kadar glukosa plasma 15' (*postprandial spike*) ini merupakan perolehan yang penting, karena fenomena tersebut berhubungan dengan progresi perjalanan penyakit DMT2, termasuk perannya dalam konversi prediabetes menjadi diabetes. Keadaan ini disebabkan terjadinya proses stres oksidatif yang terjadi berulang ulang akibat hiperglikemia akut postprandial (*postprandial spike*). Stres oksidatif yang berulang-ulang tersebut akan berdampak pada menurunnya kinerja sel beta pankreas, meningkatnya resistensi insulin, dan komplikasi vaskuler.

Hal yang perlu digaris bawahi adalah, penurunan kadar glukosa plasma seperti diuraikan diatas, justru tidak memerlukan peningkatan sekresi insulin yang berlebihan. Umumnya, peningkatan sekresi insulin (Ins) adalah respons sel beta terhadap peningkatan kadar glukosa dalam darah (Glc). Tingkat respons sel beta yang terjadi tersebut, dipengaruhi oleh tingkat resistensi insulin yang ada.

Pada penelitian ini terjadi justru penurunan kadar insulin 15', dan 2 jam (OGTT) pada kelompok DLBS3233, dibandingkan kadar insulin tersebut pada keadaan *baseline*. Penurunan tersebut tidak didapatkan

pada kelompok plasebo diakhir penelitian. Performans dari sel beta merupakan fungsi dari respons sekresi insulin terhadap stimulus glukosa, dan resistensi insulin⁵. Berdasarkan hasil akhir yang diperoleh mengenai kadar glukosa plasma dan insulin serum, seperti yang dikemukakan diatas, diperoleh kesan bahwa terjadi perbaikan performans dari sel beta pada kelompok DLBS3233 pada akhir penelitian.

B cells performance index, berdasarkan hasil perkalian antara *Insulinogenic Index* dengan Sensitivity Index (Matsuda) pada penelitian ini pada akhir penelitian memperlihatkan hasil yang berbeda pada kedua kelompok. Pada kelompok DLBS3233 terjadi peningkatan *β cells performance index*, sedangkan pada kelompok plasebo justru penurunan, meski secara statistik tidak bermakna. Terminologi lain yang digunakan juga untuk memperoleh gambaran “vitalitas” sel β pankreas adalah indeks disposisi oral (Disposition Index Oral = Dio). Agak berbeda dengan cara memperoleh *β cells performance index*, dimana *insulinogenic index* perkaliannya adalah dengan indeks Matsuda, maka Dio perkaliannya adalah dengan HOMA-IR. Sama seperti *β cells performance index*, *Dio* pada kelompok DLBS3233 juga mengalami peningkatan, pada kelompok plasebo penurunan.

Beberapa hal perlu kita catat mengenai perubahan beberapa variabel pada kelompok plasebo. Ada kesan, juga pada kelompok plasebo didapatkan hasil akhir adanya perbaikan (meskipun secara statistik tidak bermakna) pada beberapa variabel. Kenyataan ini mungkin dapat diterangkan sebagai hasil yang diperoleh dari pengobatan non farmakologis yang memang diberikan pada kedua kelompok selama penelitian. Edukasi dan anjuran melaksanakan kegiatan fisik (olah raga) rutin serta pengaturan tentang makanan diperkirakan memberi manfaat tersendiri terhadap kedua kelompok. Meskipun dari hasil penelitian ini, penggunaan insulin sensitizer (dalam hal ini DLBS3233) sebagai terapi tambahan memberikan hasil lebih baik. Kontribusi *lifestyle* memang bermanfaat dalam menghambat progresi TGT menjadi diabetes⁵⁴. Hanya saja, ketidakpatuhan dalam penerapan *lifestyle* tersebut untuk jangka panjang merupakan kendala

utama. Kendala ketidak patuhan tersebut seperti halnya sebagian dapat “terkompensasi” dampaknya oleh penggunaan terapi farmakologis pada kelompok DLBS3233.

Sekitar 1/3 dari subjek penelitian menderita dislipidemia, yang sedang mendapat pengobatan. Selama penelitian terjadi penurunan kadar trigliserida yang lebih besar dibanding *baseline* pada kelompok DLBS3233, baik pada minggu ke 8 maupun 12. Perbaikan sensitivitas dan kadar insulin, pada kelompok DLBS3233 memberi kontribusi untuk ini. Efek DLBS3233 dalam modulasi ekspresi gen yang berkaitan dengan peningkatan *insulin signaling* dan sensitivitas insulin seperti *peroxisome proliferators-activator receptor* (PPAR)- and PPAR)-^{28,29}.

Penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok DLBS3233 yang lebih besar daripada kelompok plasebo, dapat dihubungkan dengan penurunan resistensi insulin dan kadar insulin serum pada kelompok tersebut. Perbaikan dari tekanan darah tentunya akan juga akan memberikan dampak bagi penurunan penyakit kardiovaskuler.

Capaian yang diperoleh ini pada gilirannya bermanfaat dalam upaya pencegahan primer dari DMT2 karena berperan penting dalam menghambat laju konversi dari prediabetes menjadi diabetes serta komplikasi vaskuler, terutama makrovaskuler..

Menyinggung beberapa parameter keamanan (*safety parameter*) dalam penggunaan obat, seperti diungkapkan pada tabel diatas, secara umum tidak ditemukan efek samping yang serius. Termasuk diantaranya, tidak ditemukan keadaan hipoglikemia, gangguan fungsi ginjal dan hepar. Beberapa data penting dalam penggunaan *insulin sensitizer* juga dicatat, diantaranya tidak didapatkannya edema dan peningkatan berat badan pada kedua kelompok.

Keterbatasan

Keterbatasan (*limitations*) pada penelitian ini mengenai kontrol pelaksanaan modifikasi *lifestyle*, hanya sebatas edukasi dan motivasi secara berkala. Bervariasinya penerapan modifikasi *lifestyle* pada

masing masing peserta tentunya berpengaruh (*confounding factor*) dalam analisis hasil penelitian. Pembuktian mencegah konversi dari prediabetes menjadi diabetes memerlukan penelitian yang lebih lama, dengan desain yang lebih disempurnakan. Sesuai tujuan, hasil yang ditemukan berupa perbaikan terhadap beberapa variable kunci, cukup kuat untuk menuju kearah tersebut.

5. Kesimpulan

1. Dapat disimpulkan bahwa, penggunaan insulin sensitizer DLBS3233 pada kelompok prediabetes (IGT), 50 – 100 mg / hari, bermanfaat dalam menurunkan resistensi insulin, penurunan hiperglikemia akut postprandial (*postprandial spike*) pada prediabetes (IGT). Lebih jauh, perbaikan tersebut, memberi dampak pemeliharaan (*preservation*) serta peningkatan dayaguna (*performance*) dari sel beta, faktor penting bagi upaya pencegahan konversi prediabetes menjadi diabetes.
2. Penggunaan DLBS3233 pada penelitian ini tidak memberikan efek samping yang memerlukan pengobatan khusus, juga tidak ditemukan penambahan berat badan, edema, ataupun risiko kardiovaskuler lainnya.

KEPUSTAKAAN

1. Barr EI, Zimmet PZ, Welborn TA et.al. Risk of Cardiovascular and all-cause mortality in individual with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007; 101:2682-2689.
2. Lorenzo C, William K, Hunt KJ et.al. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation and World Health Organization: Definition of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:8-13.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36:S67-S74.
4. Matfin G, Pratley RE. Advances in the treatment of prediabetes.

- TherAdvEndocrinolMetab. 2010;1(1):5-14.
5. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J ClinEndocrinolMetab*. 2011;96(8):2354-66.
 6. Manaf A. Management of Prediabetes. In: Proceedings of Scientific Conference XI of Internal Medicine. Department of Internal Medicine. Andalas University, Padang. 2009;p1-p16.
 7. Shin JA, Lee JH, Kim HS, Choi YH, Cho JH, Yoon KH. Prevention of diabetes: a strategic approach for individual patients. *DiabetesMetab Res Rev*. 2012; 28 Suppl 2:79-84.
 8. Moutzouri E, Tsimihodimos V, Rizos E, Elisaf M. Prediabetes: to treat or not to treat? *Eur J Pharmacol*. 2011;672(1-3):9-19.
 9. Bailey CJ. The Diabetes Prevention Program : headline results. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2001; 1:62-64.
 10. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29:1130–1139.
 11. Caumo A, Luzi L. First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. 2004; 287:e371–e385.
 12. Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type-2-diabetes? *Diabetes* 2002; 51(Suppl 1): S117–S121.
 13. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Eng J Med*. 1992; 326: 22–29.
 14. Wajchenberg BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2008; 28(2):187–218.
 15. DeFronzo R, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173–194.
 16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type-2-diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346:393–403
 17. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-

- Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type-2-diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344:1343–1350
18. Ratner RE. An update on the diabetes prevention program. *EndocrPract.* 2006; 12(Suppl 1):20–24
19. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, Andres R, Saudek C, Edelstein SL, Arakaki R, Murphy MB, Shamon H. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type-2-diabetes in the Diabetes Prevention Program. Effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes.* 2005; 54:2404–2414.
20. Ramachandran, A., Snehalatha, C., Mary, S., Mukesh, B., Bhaskar, A.D., Vijay, V. et al. for the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type-2-diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006; 49: 289-297.
21. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374:1677-86. [Erratum, *Lancet* 2009;374:2054.]
22. Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):469-76.
23. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type-2-diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
24. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type-2-diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006; 49:289-297.
25. DeFronzo R.A., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S., Henry H.H., et al. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocrine Disorders.* 2009; 9: 17–25
26. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA,

- Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; for the ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1104-15. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;365(2):189. *N Engl J Med.* 2011;365(9):869.
27. Armato J, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, Ruby R. Successful treatment of prediabetes in clinical practice: targeting insulin resistance and β -cell dysfunction. *EndocrPract.* 2012;18(3):342-50.
 28. Nailufar F, Tandrasasmita OM, Tjandrawinata RR. DLBS3233 increases glucose uptake by mediating upregulation of PPAR- and PPAR- δ expression. *Biomedicine & Preventive Nutrition.* 2011;1(2):71-160.
 29. Tandrasasmita OM, Wulan DD, Nailufar F, Sinambela J, Tjandrawinata RR. Glucose-lowering effect of DLBS3233 is mediated through phosphorylation of tyrosine and upregulation of PPAR- and GLUT-4 expression. *Int J Gen Med.* 2011; 4: 345-357.
 30. Sukandar EY, Sigit JI, and Adnyana IK. Acute Toxicity of DLBS3233. InstitutTeknologi Bandung. 2008. *Data on file.*
 31. Sukandar EY, Sigit JI, and Adnyana IK. Subchronic Toxicity of DLBS3233. InstitutTeknologi Bandung. 2008. *Data on file.*
 32. Sukandar EY, Sigit JI, and Adnyana IK. Teratogenic Effect of DLBS3233. InstitutTeknologi Bandung. 2008. *Data on file.*
 33. Sukandar EY, Sigit JI, and Adnyana IK. Chronic Toxicity of DLBS3233. InstitutTeknologi Bandung. 2012. *Data on file.*
 34. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, jenssen T, Yki-Jävinen H, Van Haeften TW, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000; 23:295–301.
 35. Stumvoll M, Van Haeften TW, Fritsche A, Gerich A. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes Care.* 2001;24:796–796.
 36. Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, Tong J, Carr DB, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care.* 2009; 32(2): 335–341.
 37. Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, Zinman B. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity.* 2008; 16:1901–1907.
 38. Hayashi T, Boyko EJ, Sato KK, McNeely MJ, Leonetti D, Kahn SE, Fujimoto

- WY. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type-2-diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1229–1235.
39. Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Measures of β -cell function during oral glucose tolerance test and liquid mixed meal and the hyperglycemic clamp. *J Pediatr*. 2008; 152(5): 618–621.
40. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et.al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23(1):57-63.
41. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et.al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1999; 22(5):818-22.
42. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, and Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005; 115(4):500-3.
43. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22:1462–1470.
44. DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care*. 2010;33(7):e93.
45. Tjandrawinata RR, Suastika K, Nofiarny D. DLBS3233 extract, a novel insulin sensitizer with negligible risk of hypoglycemia: A phase-I study. *Int J Diabetes Metab*. 2011; 21:13-20.
46. Suastika K, Saraswati R, Dwipayana P, Nugrahini NE, Tjandrawinata RR. DLBS3233, bioactive extract of *Lagerstroemia speciosa* and *Cinnamomum burmannii*, lowers blood glucose and improves lipid profile in type-2-diabetes. 2011. Data on file.
47. Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia*. 2004; 47:943–956.
48. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type-2-diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992;340(8825):925-929.
49. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, De-Fronzo RA.

- Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J ClinEndocrinolMetab.* 2005; 90: 493–500.
50. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia.* 2004; 47: 31–39.
51. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Thiazolidinediones improve β -cell function in type 2 diabetic patients. *Am J PhysiolEndocrinolMetab.* 2007; 292:e871–e883.
52. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Goulding A, Chisholm A, Wilson N, Story G, McLay RT, Harper MJ, Jones IE. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002;25(3):445-52.
53. Chiarelli F, Di Marzio D. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists and diabetes: Current evidence and future perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 297–304.
54. Luquet S, Gaudel C, Holst D, Lopez-Soriano J, Jehl-Pietri C, Fredenrich A, Grimaldi PA. Roles of PPAR-delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type-2-diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1740: 313-317.
55. Takahashi S, Tanaka T, Kodama T, Sakai J. Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR-delta), a novel target site for drug discovery in metabolic syndrome. *Pharmacol. Res.* 2006; 53: 501-507.

8

Inlacin®, the Novel Insulin Sensitizer Clinically Investigated (The Prospective Surabaya-Inlacin® Study)

Askandar Tjokroprawiro, Sri Murtiwi

Surabaya Diabetes and Nutrition Center – Dr. Soetomo

Teaching Hospital Faculty of Medicine Airlangga University, Surabaya

ABSTRACT

Inlacin® (DLBS-3233) is extracted from *Lagerstroemia speciosa* and *Cinnamomum burmanii*. The bioactive fraction DLBS-3233 is standardized by its content of **lagerstroemin**, an ellagitannin. Inlacin® (DLBS-3233) has 7 (seven) unique mechanisms of action which are briefly illustrated in FIGURE-1 of this article.

Prospective study on DLBS-3233 (Inlacin®) or which is called Surabaya-Inlacin® Study (SIS) has been performed (2012-2013) by Investigators-Team of SURABAYA DIABETES and NUTRITION CENTER (SDNC) by using modified rocket system design (Tjokroprawiro 1978). As seen in the map of OAD (Oral Anti Diabetes) which has been illustrated TABLE-1, Inlacin® (DLBS-3233) is categorized in a class of insulin sensitizer. Surabaya Diabetes and Nutrition Centre investigated this novel insulin sensitizer (2012-2013) through a study titled: The “**Effect of add-on therapy with DLBS3233 on glycemic control, lipid profile and adiponectin in patients with type-2-diabetes mellitus**”). A sample size of 50 type-2-diabetes mellitus (T2DM) patients with A1C level of ≥ 7.0 % after at least a 3-month therapy with a combination of metformin plus one or more oral OADs were enrolled in a 12-week study period. The study has currently been finished. The complete results and conclusions are presented in this paper, under Section IV.

Interestingly, after 12 weeks of treatment with Inlacin® on top of the other OADs previously taken by the subjects, a significant metabolic

improvement consisting of: reduced 1-hour post prandial glucose ($p < 0.021$), reduced A1C ($p < 0.001$), reduced LDL Chol ($p < 0.020$), reduced total Chol. ($p < 0.013$), and increased adiponectin ($p < 0.001$), was demonstrated. While regarding HOMA-R, we found an insignificant reduction at week-12 ($p < 0.281$); however, it was significant at week-6 ($p < 0.043$). In addition, particularly for the subgroup of subjects with routine exercise, the effect of Inlacin® treatment on HOMA-R was found more powerful than that in non-exercise subgroup, and significant reduction of HOMA-R at week-6 ($p = 0.05$) was obtained (TABLE-F).

Conclusion: The study concluded that add-on therapy with Inlacin® (DLBS3233) in T2DM patients was effective and safe in improving glycemic control and lipid profile, as well as increasing adiponectin level. It was also indicated in this study that implementing routine physical activity plus this novel insulin sensitizer may result in a more powerful effect.

INTRODUCTION:

Based on clinical experiences in daily practice, OAD can be categorized into 6 groups briefly described below:

1. Insulin Secretagogues : SUs: Gliquidone, Glipizide, Gliclazide, Glibenclamide, Glimpiride; Non-Sulphonylureas (Metaglinides) : Nateglinide, Repaglinide (Dexanorm®); GPR40 Agonist (TAK-875) : 50-200 mg once/day. Long-chain fatty acids amplify glucose-stimulated insulin secretion, and increases GLP-1 level; GLIMIN (new tetrahydrotriazine-containing class) : IMEGLIMIN (1500 mg twice/day): increases insulin secretion, increases muscle glucose uptake, and decreases hepatic glucose production.

2. Insulin Sensitizers:

A. Thiazolidinediones (TZDs): Glitazone Class (Pioglitazone, Neoglitazone, Darglitazone)

B. Non-TZDs:

i. Glitazar Class (Muraglitazar, Ragaglitazar, Imaglitazar, Tesaglitazar = MRIT); Muraglitazar has been withdrawn

- ii. Non-Glitazar Class (Metaglidasen: Non Edema and Non Weight Gain)
- C. Biguanide: Metformin XR (Glucophage® XR), 3-Guanidinopropionic-Acid
- D. DLBS-3233 (Inlacin®)
- 3. Intestinal Enzyme Inhibitors: -Glucosidase Inhibitor (AGI), -Amylase Inhibitor (AMI)
- 4. Incretin-Enhancers DPP-4 Inhibitors: (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Alo gliptin, Denagliptin, Dutogliptin, Linagliptin, Melogliptin, Teneligliptin, SYR-322, TA-666)
- 5. Fixed Dose Combination (FDC) Types: Glucovance®, Amaryl-M®, Galvusmet®, Janumet®, Kombiglyze®XR, Trajenta®Duo, ACTOSmet®, Duet act®
- 6. Other Specific Types: Sodium GLucose co Transporter-2 (SGLT2)-Inhibitors: ASP1941, BI 10773, Canagliflozin, Dapagliflozin, Seragliflozin, Remogliflozin, AVE-2268, KGT-1681, LX-4211, TS-033, YM-543; Glucokinase Activator (GKA): MTBL1, MK-0941; OXPPOS-blocker; FBPase-Inhibitor, INCB13739 (11βHSD1-inhibitor); Berberine.

Berberine (Shan et al 2013), a natural plant alkaloid isolated from Chinese herb *Coptis chinensis* (Huanglian), stimulates GLP-1 secretion (co.-secreted with GLP-2) from intestinal L-cells. Berberine treatment is efficient in repairing the damaged intestinal mucosa, restoring intestinal permeability and improving endotoxemia, all simultaneously while showing antidiabetic effects and a modulation of GLP-2 release in the ileum. Berberine may improve hyperinsulinemia and insulin resistance.

On the basis of clinical experiences in daily practice, the map of OADs can be illustrated below (TABLE-1).

TABLE-1. Map of Oral Anti Diabetes (OAD) in Daily Practice
(Summarized : Tjokropawiro1996-2013)

I	INSULIN SECRETAGOGUES	^① SUs : Glitazone, Glipizide, Glitazide, Glibenclamide, Glimepiride ^② NON-SUs (Meglitinides : Nateglinide, Repaglinide) ^③ INCRETIN ENHANCERS ^④ GLIMIN (new tetrahydrofiazine-containing class) : IMEGLIMIN (1500 mg twice/day) ; Tinsulin, ↑ Muscle glucose uptake, ↓ HGP ^⑤ OPR40 Agent (TAK-875) : 50-200 mg once/day. The long-chain FAs amplify glucose-stimulated insulin secretion, ↑ GLP-1
II	INSULIN SENSITIZERS	(Rosi-), Bala-, Rivo-, Lobe-, Pio-, Nelo-, Dar-glitazone)
	^① THIAZOLIDINEDIONES (TZDs): Glitazone Class	
	^② NON-TZDs :	^{*)} Withdrawn
	^(a) Glitazar Class (Mura-), Raga-, Ima-, Tesaglitazar) : MRIT	
	^(b) Non-Glitazar Class (Metaglidasen : Non Edema and Non Weight Gain)	
	^③ BIGUANIDE : - Metformin , Metformin XR (Glucophage® XR), 3-Guanidinopropionic-Acid	
	^④ DLBS-3233 (Inlacin®) ^⑤ Berberine (Chinese Herb)** : Insulin Sensitizer and Incretin Enhancer	
III	INTESTINAL ENZYME INHIBITORS	^① α-Glucosidase Inhibitor (AGI) : Acarbose ^② α-Amylase Inhibitor (AMI) : Tendaminastase
IV	INCRETIN-ENHANCERS	DPP-4 INHIBITORS Sita-, Vilda-, Saxa-, Lina-, Alo-, Dena-, Duto-, Melo-, Teneli-gliptin, SYR-322, TA-666
V	FIXED DOSE COMBINATION (FDC) TYPES	Glucovance®, Amaryl-M®, Galvusmet®, Janumet®, Kombiglyze® XR, Actosmet®, Duet act®
VI	OTHER SPECIFIC (OS) TYPES	^① Sodium GLucose co Transporter-2 (SGLT2)-Inhibitors: ASP1941, BI 107731, Canagliflozin, Dapagliflozin, Seragliflozin, Remogliflozin, AVE-2268, KGT-1681, LX-4211, TS-033, YM-543 ^② Glucokinase Activator (GKA): MTBL1, MK-0941. ^③ Oxphos-Blocker ^④ FBPase - Inhibitor ^⑤ INCB13739 (11βHSD1-inhibitor) ^⑥ Berberine **) Rhizomacoptidis

Thiazolidinediones (TZDs) such as pioglitazone and biguanide (metformin) as previous insulin sensitizers have been available in Indonesia for years. However, Inlacin® (DLBS-3233), the novel sensitizer (see the Insulin Sensitizer Group in TABLE 1), has been recently launched and available in the first months of the year 2011

The aim of this article is to introduce the novel insulin sensitizer, Inlacin® (DLBS-3233) with its 7 (seven) unique possible mechanisms of action underlying several metabolic improvements demonstrated in our Inlacin®-study performed in Surabaya), to the residents of internal medicine and their associates, internists, and associated specialists.

This article comprises 5 (five) subtopics mentioned below.

I. RECENT INFORMATION ABOUT DIABETES MELLITUS IN 2011-2013

II. INLACIN® (DLBS-3233), THE NOVEL INSULIN SENSITIZER: AN OVERVIEW

III. SUMMARY AND CONCLUSIONS OF THE REVIEW

IV. PROSPECTIVE OPEN STUDY ON INLACIN® (SURABAYA-INLACIN® STUDY)

V. THE RESULTS OF THE SURABAYA-INLACIN® STUDY (SIS)

VI. CONCLUSIONS OF THE SURABAYA-INLACIN® STUDY

I. RECENT INFORMATION ABOUT DIABETES MELLITUS IN 2011-2013

Based on the report of Clinical Practice Recommendation-2011 of the American Diabetes Association (ADA) published in Diabetes Care January 2011 (Vol. 34, Supplement 1), categories of increased risk for diabetes (IRDM) or prediabetes (PreDM) can be listed below.

1. FPG 100 mg/dL to 125 mg/dL: IFG – pre diabetes
2. 2-h PG 140 mg/dL to 199 mg/dL in the 75 g OGTT : IGT – pre diabetes
3. A1C 5.7 – 6.4%: IRDM or pre diabetes. The term PreDM may be applied if desired
4. Patients with any of the abovementioned criteria: 1, 2, 3 or its combination of each with other.

The summarized criteria for the diagnosis of diabetes of ADA-2013 can be seen in TABLE-2.

TABLE-2 CURRENT CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETES-ADA 2014	
STANDARDS of MEDICAL CARE in DIABETES-2014	
<small>Diabetes Care 37 (Suppl 1), S15, January 2014, Summarized : Tjokroprawiro 2013-2014</small>	
①	A1C $\geq 6.5\%$. The test should be performed in a laboratory using a method that in NGSP certified and standardized to the DCCT assay. *)
OR	
②	FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h. *)
OR	
③	Two-hour PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water. *)
OR	
④	In a PATIENT with CLASSIC SYMPTOMS of HYPERGLYCEMIA or HYPERGLYCEMIC CRISIS, a RANDOM PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
*) In the ABSENCE of UNEQUIVOCAL HYPERGLYCEMIA, RESULT SHOULD BE CONFIRMED BY REPEAT TESTING.	
NORMAL : A1C < 5.7 %	Pre-Diabetes: A1C 5.7 – 6.4%

In 2009, an International Expert Committee that included representatives of the ADA, the International Diabetes Federation (IDF), and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) recommended the use of the A1C test to diagnose diabetes, with a threshold of $\geq 6.5\%$, and ADA adopted this criterion in 2010. The diagnostic test should be performed using a method that is certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) and standardized or traceable to the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) reference assay.

The advantages and disadvantages of A1C measurements are summarized below.

Advantages of A1C measurement:

1. A1C, a picture of the average of BG level over the preceding 2-3 months
2. Its values vary less than FPG (Fasting Plasma Glucose)
3. More stable chemical moiety
4. More convenient
5. No fasting; thus, A1C measurement can be performed **anytime**
6. Correlated tightly with the risk of retinopathy
7. Sufficiently sensitive and specific.

Disadvantages of A1C Measurement:

1. More expensive (Costly)
2. Inaccurate in case of severely low Hb levels (Severe Chronic Anemia, Hemolytic Anemia, Etc).

Based on AACE Diabetes Care Plan Guidelines 2012, there are 3 Interpretations :

- $A1C \leq 5.4$: Normal
- $A1C 5.5 - 6.4$: High risk/prediabetes; requires screening by glucose criteria
- $A1C \geq 6.5$: Diabetes, confirmed by repeating the test on a different day.

II. INLACIN® (DLBS-3233), THE NOVEL INSULIN SENSITIZER : AN OVERVIEW

Inlacin® (DLBS-3233) is extracted from *Lagerstroemia speciosa* and *Cinnamomum burmanii*. The bioactive fraction DLBS-3233 is standardized by its content of lagerstroemin, an ellagitannin.

TABLE-3. SUMMARIZED 7 UNIQUE MECHANISMS OF ACTION OF INLACIN® (DLBS-3233)	
(Source : DLBS 2010-2011, Summarized : Tjokroprawiro 2011-2014)	
1	↑ INSULIN – RECEPTOR BINDING
2	↑ PHOSPHORYLATION OF TYROSINE : ↓ INSULIN RESISTANCE DLBS-3233 : ↑ PHOSPHORYLATION OF TYROSINE → IRS (IRS-P _{tyr}) → CELLULAR RESPONSES → INCREASED INSULIN SENSITIVITY (↓ INSULIN RESISTANCE)
3	PPAR _γ & PPAR _δ UP REGULATOR : ↑ GLUT-4 SYNTHESIS, NUMBER and ACTIVITIES DLBS-3233 INCREASES GENES EXPRESSION OF PPAR _γ & PPAR _δ : 1. INCREASES GLUT-4 SYNTHESIS 2. INCREASES PPAR _γ NUMBER 3. STIMULATES GLUT-4 ACTIVITIES (TRANSLOCATION, ETC)
4	↑ GLUT-4 TRANSLOCATION TO CYTOPLASMIC MEMBRANE DLBS-3233 ACTIVATES TRANSLOCATION OF GLUT-4 FROM CYTOPLASM TO CELL MEMBRANE ↓ TNF _α : ↓ FFA – ↓ TRANSLOCATION OF PKC ϵ AND PKC θ → DECREASED SERINE
5	PHOSPHORYLATION (↓ INSULIN RESISTANCE) DECREASE TRANSLOCATION OF PKC ϵ AND ↓ PKC θ AND IT MAY SUPPRESS SERINE PHOSPHORYLATION, AND CAUSES INCREASED PHOSPHORYLATION OF TYROSINE; HENCE, DECREASED INSULIN RESISTANCE MAY PURSUE
6	INCREASED ADIPONECTIN
7	DECREASED RESISTIN
DLBS-3233: LAGERSTROEMIA SPECIOSA & CINNAMOMUM BURMANII BIOACTIVE FRACTION DLBS3233 : LAGERSTROEMIN, AN ELLAGITANNIN	

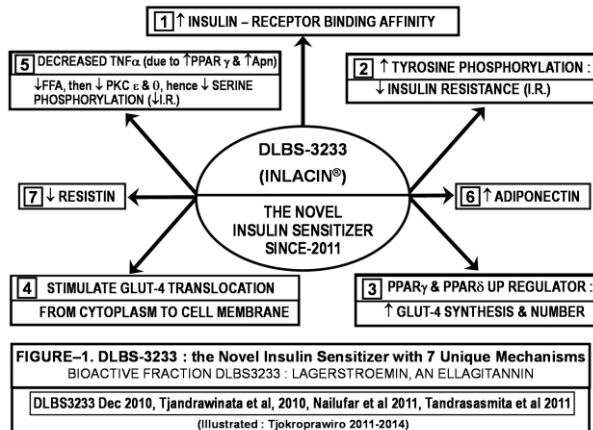
The summarized 7 unique mechanisms of action of Inlacin® (DLBS-3233) are listed in TABLE-3 and illustrated in FIGURE-1.

Inlacin® (DLBS-3233) has 7 (seven) unique mechanisms of action briefly illustrated in the followings (FIGURE-1).

1. To stimulate insulin – insulin receptor binding
2. To increase phosphorylation of tyrosine resulting in an increased insulin sensitivity. Thus, Inlacin® decreases insulin resistance. Inlacin® (DLBS-3233) increases phosphorylation of tyrosine IRS (IRS-P_{tyr}) improve cellular responses increased insulin sensitivity decreased insulin resistance.
3. Inlacin® (DLBS-3233) increases genes expression of PPAR & PPAR which results in increased GLUT-4 synthesis, increased PPAR number, stimulated GLUT-4 activities (translocation, etc).
4. Inlacin® stimulates GLUT-4 translocation from cytoplasm to

membrane.

5. Inlacin® decreases TNF leading to a decreased FFA decreased translocation of PKC and decreased PKC decreased serine phosphorylation and finally resulting in a decreased insulin resistance. Inlacin® also directly decreases translocation of PKC and decreases PKC and then suppresses serine phosphorylation; and on the other hand, it stimulates phosphorylation of tyrosine, and hence, decreased insulin resistance can be pursued.
6. Inlacin® increases adiponectin level
7. Inlacin® may lower resistin level.



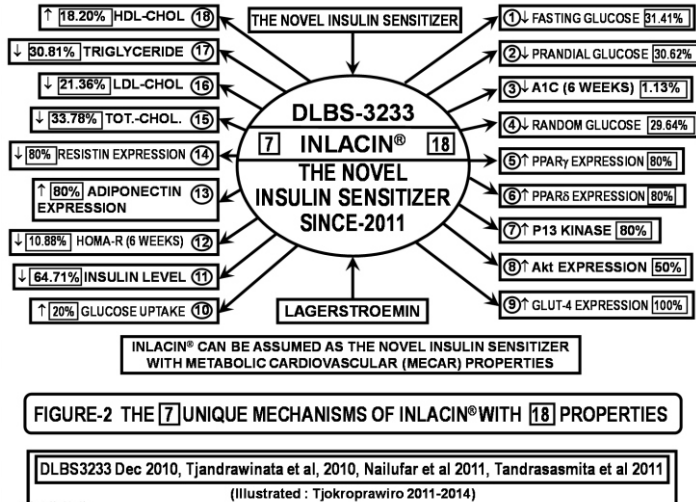
Based on the available data of DLBS-3233 (DLBS-3233) (Tjandrawinata et al, 2010, December 2010) and recent publications of Tjandrawinata et al 2010, Nailufar et al 2011, and Tandrasasmita et al 2011, Inlacin (DLBS-3233) can be regarded as the novel insulin sensitizer with metabolic-cardiovascular (MECAR) properties. The eighteen (18) supporting findings for MECAR properties of Inlacin are listed below (FIGURE-2).

1. Decreased fasting plasma glucose (FPG): 31.41%
2. Decreased prandial plasma glucose (PPG): 30.62%
3. Lowered A1C after 6 weeks of treatment: 1.13%
4. Decreased random plasma glucose: 29.64%

5. Enhanced PPAR expression: 80%
6. Enhanced PPAR expression: 80%
7. Stimulated PI3 kinase: 80%
8. Stimulated Akt Expression (esp. Akt): 50%
9. Enhanced GLUT-4 expression: 100%
10. Stimulated glucose uptake: 20%
11. Lowered insulin plasma levels: 64.71%
12. Decreased HOMA-R after 6 weeks of treatment: 10.88%
13. Increased adiponectin expression: 80%
14. Decreased resistin expression: 80% compared to control
15. Lowered total cholesterol plasma level: 21.36%
16. Lowered LDL-cholesterol plasma level: 30.81%
17. Lowered triglyceride plasma level: 33.78%
18. Increased HDL cholesterol level: 18.20%

For practical point of view, such 18 supporting properties of Inlacin® (DLBS-3233) with its 7 unique mechanisms of action can be illustrated in FIGURE-2.

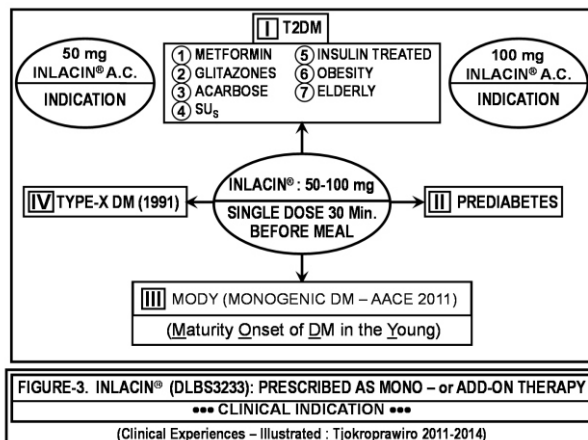
III. SUMMARY AND CONCLUSIONS OF THE REVIEW



1. Inlacin® (DLBS-3233) is the novel OAD and this drug can be included in insulin sensitizer category in the map of OAD (TABLE-1)
2. Inlacin® (DLBS-3233) has 7 unique mechanisms of action which results in 18 possible therapeutic benefits (TABLE-3 and FIGURE-1)
3. Inlacin® (DLBS-3233) is more than just an OAD since this novel OAD also shows metabolic cardiovascular (MECAR) properties (FIGURE-2)
4. In conclusion, Inlacin® can be used either as monotherapy or as an add-on-therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. On the basis of its metabolic-cardiovascular properties, this novel insulin sensitizer can be assumed as the promising drug for diabetic patients with prominent insulin resistance and vascular complications (FIGURE-3)
5. In clinical experiences with Inlacin® as an add-on therapy in more than 300 patients with T2DM, improved glycemic control was demonstrated and promising, and no significant adverse reaction was observed.

Inlacin® at a dose of 50 mg and 100 mg daily can be prescribed, depending on the previous level of the blood sugar.

For practical point of view and based on clinical experiences, FIGURE-2



and FIGURE-3 can be used as daily guideline to prescribe Inlacin®. In general, there are 4 (four) possible clinical indications of Inlacin® as listed below.

- A. TYPE 2 DIABETES MELLITUS :
METFORMIN-, GLITAZONE-, ACARBOSE-, Sus-, INSULIN-TREATED, ELDERLY, OBESITY
- B. PREDIABETES
- C. MODY (MONOGENIC DM – AACE 2011)
- D. TYPE-X DM (Tjokroprawiro, 1991). Type-X DM is “insulin dependent” (partially: X_1 and X_2 , or totally X_3) DM, derived from T2DM. Most patients are those T2DM who are suffering from poorly controlled T2DM who have been long time. Mostly, they are of more than 50 years old.

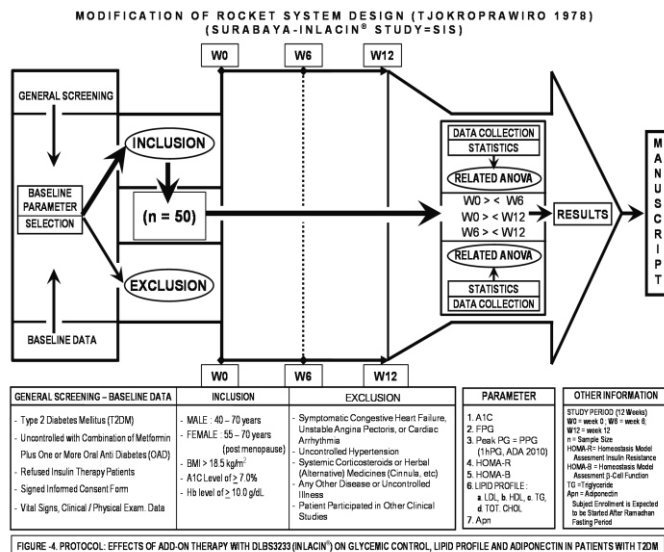
IV. PROSPECTIVE OPEN STUDY ON INLACIN® (SURABAYA-INLACIN® STUDY)

Study title: Effect of add-on therapy with DLBS-3233 on glycemic control, lipid profile and adiponectin in patients with type-2-diabetes mellitus

Investigators and Study Site

- Principal Investigator : Prof. Dr. dr. Askandar Tjokroprawiro, Sp.PD-KEMD, FINASIM
Co-Investigators : – dr. Sri Murtiwi, Sp.PD-KEMD, FINASIM
– dr. Jongky Hendro Prayitno, Sp.PD
– dr. Hermina Novida, Sp.PD
– dr. Hermawan, Sp.PD
– dr. Musofa Rusli, Sp.PD
– dr. M. Miftahussurur, Sp.PD
- Study Site : Surabaya Diabetes and Nutrition Centre, Dr. Soetomo Teaching Hospital Faculty of Medicine Airlangga University Surabaya
- Study population

- T2DM patients with A1C level of ≥ 7.0 % after at least a 3-month therapy with a combination of metformin plus one or more oral anti-diabetic agents (uncontrolled / persistent hyperglycemia), sample size : 50
- Study treatment : DLBS-3233 on top of current OHAs used by each subject
- Study Design (FIGURE-4)



- Study Objectives
 1. To investigate clinical efficacy of add-on therapy with DLBS3233 in improving blood glucose control, lipid profile and adiponectin in subjects with type-2-diabetes mellitus.
 2. To investigate the safety of add-on therapy with DLBS-3233 in subjects with type-2-diabetes mellitus

V. THE RESULTS OF THE SURABAYA-INLACIN® STUDY (SIS)

The results of the Surabaya-Inlacin® Study (SIS) can be described shortly in several points mentioned below.

1. FASTING PLASMA GLUCOSE :
 - 18.98 mg/dL (W 6:↓ –10.14%) p = 0.072;
 - 11.71 mg/dL (W 12:↓ –6.26%) p = 0.298 (NS).For Routine Exercise subgroup of patients (n=25) :
 - 27.92 mg/dL (W6:↓ –17.45%) p=0.049. W = weeks
2. 1-h PRANDIAL PLASMA GLUCOSE :
 - 23.31 mg/dL (W 6:↓ – 8.46%) p = 0.047;
 - 26.06 mg/dL (W 12:↓ – 9.46%) p = 0.021
3. A1C (TABLE-B) : –0.36 mg/dL (W 6:↓ –3.69%) p = 0.009;
– 0.65 mg/dL (W 12:↓ –6.76%) p = 0.001
4. LDL CHOLESTEROL (TABLE-C):
 - 10.04 mg/dL (W 6: –6.93%) p = 0.006;
 - 10.59 mg/dL (W 12: –7.31%) p = 0.020
5. TOTAL CHOLESTEROL (TABLE-D):
 - 11.49 mg/dL (W 6: –5.05%) p = 0.002;
 - 10.39 mg/dL (W 12: –4.56%) p = 0.013
6. TRIGLYCERIDE (TG): –8.39 mg/dL (p = 0.405); –8,00 mg/dL (p = 0.217). For Routine Exercise subgroup, the reduction in TG is much better.
7. ADIPONECTIN (Apn, TABLE-E) :
 - +0.45µg/mL (W 6: 8.99%) p = 0.148 (not significant),
 - +1.05µg/mL (W 12: 21.18%) p = 0.001But for Routine Exercise subgroup:
 - +0.98µg/mL (W 6: 17.98%) p=0.028.
 - +1.07µg/mL (W 12: 19.23%) p = 0.019
8. HOMA-R: –0.77 (W 6:↓ –16.84%) p = 0.043; –0.50 (W 12:↓ –10.88%)

- $p = 0.281$ (NS). For Routine Exercise subgroup ($n=25$) : -1.12 (W 6: $\downarrow -32.13\%$) $p=0.050$
9. IMPROVEMENT IN HOMA-B (overall) was not significant, but improvement in routine Exercise Group is much better than that in Non-routine Exercise subgroup.
 10. NO EFFECT ON BODY WEIGHT : $+0.36$ kg (W 6) $p = 0.218$; $+0.23$ kg (W 12) $p = 0.412$
 11. NO SIGNIFICANT CHANGE IN HEART RATE AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (BP), HOWEVER THERE IS A SIGNIFICANT REDUCTION IN SYSTOLIC BP FROM BASELINE AT WEEK-6 (from 131,12 to 124,29 mmHg, $p=0.006$), AND AT WEEK-12 (from 131,12 to 123,67 mmHg, $p=0.004$)
 12. NO CLINICALLY SIGNIFICANT ADVERSE EVENTS (AEs). Most AEs were mild and resolved at the end of study. The most observed AEs are dizziness and feeling general weakness.
 13. TAKEN TOGETHER, COMBINING WITH PHYSICAL ACTIVITY, THE EFFICACY OF DLBS3233 WILL RESULT IN A MORE POWERFULL EFFECT.

For practical point of view, six tables on 1-h Post Prandial Glucose (TABLE-A), Reduction in A1C (TABLE-B), Reduction in LDL (TABLE-C), Reduction in Total Cholesterol (TABLE-D), Elevation of Adiponectin (TABLE-E), and Reduction in HOMA-R in Routine Exercise Group of Patients, either at Week-6 or at Week-12 (TABLE-F) will be illustrated in the following TABLES.

A. REDUCTION IN 1-h POST PRANDIAL GLUCOSE (TABLE-A)

TABLE-A shows a significant reduction on one hour-Plasma Glucose (1-h PG) after 6 weeks and 12 weeks of treatment with DLBS3233 from baseline with $p = 0.047$ and $p = 0.021$, respectively. This result showed that DLBS3233 was effective in reducing 1-h PG

B. REDUCTION IN A1C (TABLE-B)

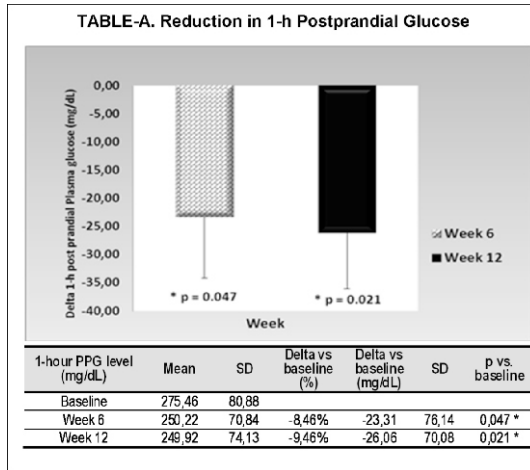


TABLE-B shows a marked reduction in A1C from baseline, after 6 and 12 weeks of treatment with DLBS-3233 with $p = 0.009$ and $p = 0.001$, respectively. These results showed that DLBS3233 was effective in reducing A1C.

At WEEK 12, about 12.0% of subjects reached the target A1C level of less than 7.0%

C. REDUCTION

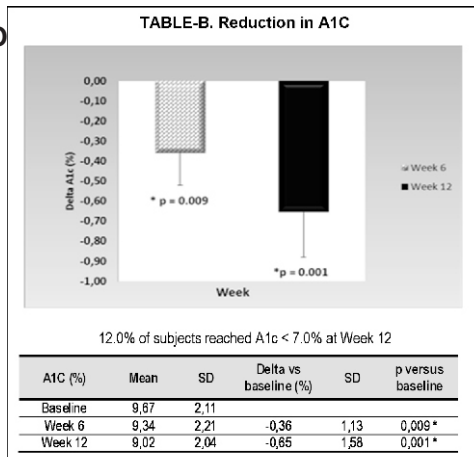
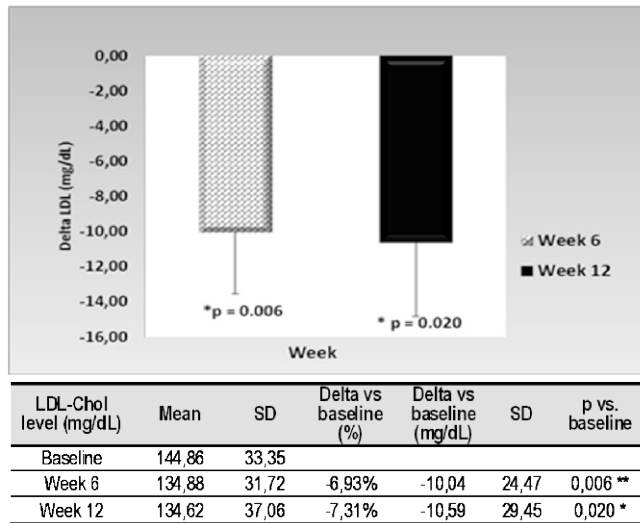


TABLE-C shows a significant reduction from baseline in LDL cholesterol level, after 6 weeks and 12 weeks of treatment with DLBS3233 with $p = 0.006$, and $p = 0.020$, respectively. This result showed that DLBS3233 was effective in reducing LDL cholesterol. Of the total of 50 evaluable study subjects, only one subject took statin (i.e. simvastatin) during the study period.

TABLE-C. Reduction in LDL



LDL-Chol level (mg/dL)	Mean	SD	Delta vs baseline (%)	Delta vs baseline (mg/dL)	SD	p vs. baseline
Baseline	144.86	33.35				
Week 6	134.88	31.72	-6.93%	-10.04	24.47	0,006 **
Week 12	134.62	37.06	-7.31%	-10.59	29.45	0,020 *

D. REDUCTION IN TOTAL CHOLESTEROL (TABLE-D)

TABLE-D shows that treatment with DLBS-3233 significantly reduced total cholesterol level after 6 and 12 weeks with $p = 0.002$ and $p = 0.013$, respectively. These results showed that DLBS-3233 was effective in reducing total cholesterol. Of the total of 50 evaluable study subjects, only one subject took statin (i.e. simvastatin) during the study period.

E. INCREASE IN ADIPONECTIN (TABLE-E)

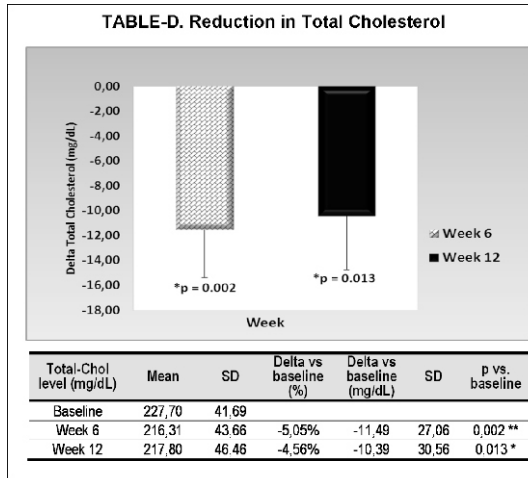
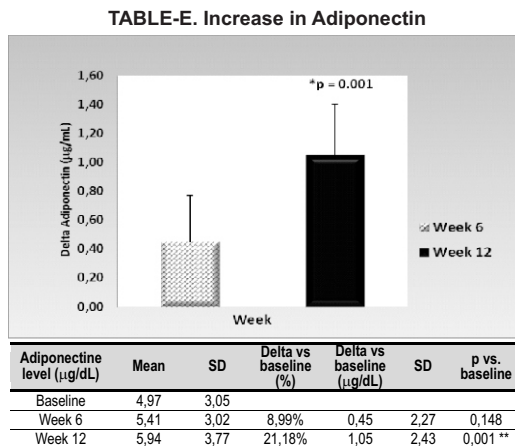


TABLE-E shows a marked elevation from baseline of adiponectin (Apn), after 12 weeks of treatment with DLBS-3233 ($p = 0.001$). This result showed that DLBS-3233 was effective in elevating adiponectin level. No significant increase in Apn at week-6, however for Routine Exercise Group showed significant increase in Apn ($p=0.028$)

F. REDUCTION IN HOMA-R IN PATIENTS WITH ROUTINE



EXERCISE, EITHER AT WEEK-6 OR AT WEEK-12 (TABLE-F)

TABLE-F shows that DLBS3233 regardless of exercise (overall analysis) resulted in a significant reduction on HOMA-R, after 6 weeks of treatment (-0.77 , $p=0.043$).

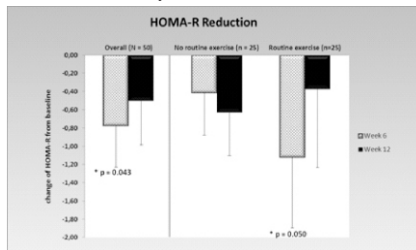
Interestingly, if we subset the analysis, the result indicates that DLBS3233 altogether with routine exercise demonstrated a more powerful effect on HOMA-R reduction (-1.12 , $p=0.05$).

This is especially true because exercise and DLBS3233 act in synergy in inducing insulin-signaling pathway.

In Week 12, Non-Routine Exercise Group showed better HOMA-R reduction than that of the Routine Exercise subgroup (-0.63 vs -0.37).

This also indicates that the effect of DLBS3233 was continuing while the more modest effect in the Routine Exercise subgroup might be associated to non-compliance of subjects to lifestyle.

TABLE-F. Significant Reduction in HOMA-R (at Week-6) in overall (left) and in Patients with Routine Exercise (right)
 Routine Exercise Group is more Powerfull than Non-Exercise one



Overall (N=50):						
HOMA-R	Mean	SD	Delta vs baseline (%)	Delta vs baseline (mg/dL)	SD	p vs. baseline
Baseline	4.59	3.45				
Week 6	3.69	2.41	-16.84%	-0.77	3.19	0,043 *
Week 12	4.09	2.72	-10,88%	-0.50	3.45	0,281

Non-routine exercise Subgroup (n=25):						
HOMA-R	Mean	SD	Delta vs baseline (%)	Delta vs baseline (mg/dL)	SD	p vs. baseline
Baseline	4.58	2.92				
Week 6	3.91	2.59	-10.54%	-0.41	2.29	0,408
Week 12	3.95	2.73	-15.89%	-0.63	2.37	0,202

Routine exercise Subgroup (n=25):						
HOMA-R	Mean	SD	Delta vs baseline (%)	Delta vs baseline (mg/dL)	SD	p vs. baseline
Baseline	4.60	3.98				
Week 6	3.48	2.25	-32.13%	-1.12	3.88	0,050 *
Week 12	4.23	2.76	-8,78%	-0.37	4.32	0,759

VI. CONCLUSIONS OF THE SURABAYA-INLACIN® STUDY (SIS)

Inlacin® (DLBS-3233), the novel insulin sensitizer is able to demonstrate several significant benefits which are important for the management of patients with diabetes mellitus and also for the prevention and treatment of its cardiovascular complications. Such beneficial effects of DLBS-3233 are listed below.

- A. reduced 1-hour post prandial glucose $p < 0.021$ (TABLE-A)
- B. reduced A1C $p < 0.001$ (TABLE-B)
- C. reduced LDL Chol $p < 0.020$ (TABLE-C)
- D. reduced total Chol. $p < 0.013$ (TABLE-D)
- E. increased adiponectin $p < 0.001$ (TABLE-E)
- F. reduced HOMA-R (for overall) at week-6 ($p < 0.043$) but not significant at week-12. However, in patients with routine exercise the reduction is even greater (i.e. a significant reduction HOMA-R at week-6 ($p < 0.050$, TABLE-F) a that found in patients without routine exercise

Taken together, the conclusions of the Surabaya-Inlacin® Study can be summarized below.

1. Add-on therapy with DLBS32233 in uncontrolled T2DM subjects was effective in
 - Improving glycemic control, by :
 - Significantly reducing post-prandial glucose level as well as A1C level
 - Improving lipid profile, by
 - Significantly reducing LDL and Total Cholesterol level
 - Reducing Triglyceride level but not significant
 - Significantly increasing adiponectin level
2. Add-on therapy with DLBS3233 was safe and tolerable in T2DM subjects.
3. Additional benefit on lowering systolic blood pressure was found
4. Implementing routine physical activity plus this novel insulin sensitizer may result in a more powerful effect.

Abbreviation: **2hPG** = 2 hour Plasma Glucose; **AACE** = American Association of Clinical Endocrinologists; **AC** = Ante Coenam (before meal); **ADA** = American Diabetes Association; **DCCT** = Diabetes Control and Complications Trial; **EASD** = European Association for the Study of Diabetes; **FFA** = Free Fatty Acid; **FPG** = Fasting Plasma Glucose; **HOMA-R** = Homeostasis Model Assessment – Resistance; **IDF** = International Diabetes Federation; **IFG** = Impaired Fasting Glucose; **IGT** = Impaired Glucose Tolerance; **IR** = Insulin Resistance; **IRDM** = Increased Risk for Diabetes; **MECAR** = Metabolic-Cardiovascular; **NGSP** = National Glycohemoglobin Standardization Program; **OAD** = Oral Anti Diabetes; **OGTT** = Oral Glucose Tolerance Test; **PreDM** = Prediabetes; **SIS** = Surabaya-Inlacin® Study **TZDs** = Thiazolidinediones.

REFERENCES (More Complete Ones are on File)

1. ADA-American Diabetes Association (2014). Clinical Practice Recommendations. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. Diabetes Care 37 (Suppl 1), S15
2. Dexa Medica (2010). Product Monograph DLBS3233
3. Investigator's Brochure DLBS3233. Dexa Medica (2010)
4. Nailufar F, and Tjandrawinata RR (2011). Effects of DLBS3233, an insulin sensitizer, on fructose-induced insulin resistance rat. *Medicinus* 24,13
5. Shan CY, Yang JH, Kong Y, Wang XY, Zheng NY, XU YG, et al (2013). Alteration of the Intestinal Barriers and GLP-2 secretion in Berberine-treated type 2 diabetic rats. *Journal of Endocrinology* 218, 255
6. Tandrasasmita OM, Wulan DDDR, Nailufar F, et al (2011). DLBS3233 increases glucose uptake by mediating upregulation of PPAR and GLUT4 expression. *Biomedicine and Preventive Nutrition* (In press)
7. Tjandrawinata R, Suastika K, Noflarny D (2010). DLBS-3233 extract and its low risk of hypoglycemia in normoglycemic non-obese healthy subjects: a phase-I study. *Phytotherapy Research*. <http://mc.manuscriptcentral.com/ptr>
8. Tjokropawiro A (1978). The Dietetic Regimen for Indonesian Patients with Diabetes Mellitus. Surabaya, Airlangga University Press, Surabaya January 14
9. Tjokropawiro A (2010). GalvusMet®: the Novel FDC of Vildagliptin and Metformin (Its Roles on Metabolic Cardiovascular Complications in T2DM). Joint Symposium SUMETSU-7, MECARSU-7, and SOBU-2. Surabaya, 12-13 February

10. Tjokroprawiro A (2011A). Inlacin® : The Novel Insulin Sensitizer with Mekar Effects (From 4 Unique Mechanisms to 18 Possible Therapeutic Benefits). Launching Symposium. Surabaya 19 March
11. Tjokroprawiro A (2011B). Inlacin® (DLBS-3233): The Novel Insulin Sensitizer (From Theory to Clinical Benefits for Pts with Diabetes Mellitus). Symposium III. Makassar, 16 - 17 July
12. Tjokroprawiro A (2011C). Inlacin (DLBS-3233): The Novel Insulin Sensitizer with Multiple Unique Mechanism (Its Clinical Benefits for Patients with Diabetes Mellitus). Symposium PKB-XXVI. Surabaya, 22-24 July
13. Tjokroprawiro A (2011D). Clinical Uses of Inlacin® in Daily Practice for Pts with T2DM (Its Clinical Benefits for Patients with Diabetes Mellitus). Symposium SDU-XXI & SOBU-3. Surabaya, 8-9 October
14. Tjokroprawiro A (2011E). Inlacin® (DLBS3233) : the Novel Insulin Sensitizer with 5 Unique Mechanisms (Its Roles on Mono–and Add–on Therapy in Pts with T2DM). Medan, 20 November
15. Tjokroprawiro A (2012A). Inlacin®, the Novel Insulin Sensitizer for Patients with T2DM (Its Roles on Mono–and Add–on Therapy). Banda Aceh, 28 January
16. Tjokroprawiro A (2012B). Inlacin®, the Novel Insulin Sensitizer in Clinical Practice (Its Roles on Mono–and Add–on Therapy for Patients with Diabetes). Padang, 11-12 February
17. Tjokroprawiro A (2013A). The Roles of Inlacin® in the Management of Patients with T2DM. (Clinical Experiences and the Results of Prospective Study on Inlacin®). Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2013. Holistic Management in Internal Medicine, from EBM to Application . Palembang, 11 May
18. Tjokroprawiro A (2013B). Clinical Review of DLBS3233 (Inlacin®) on Patients with T2DM (Preliminary Results of the Prospective Study in Surabaya). The 7th DOCLink Jakarta, 14-16 June
19. Tjokroprawiro A (2013C). Clinical Review of DLBS-3233 (Inlacin®) on Patients with T2DM. Clinical Review of DLBS-3233 (Inlacin®) on Patients with T2DM (Provided with the Results of Prospective Inlacin®-Study in Surabaya). Medical Seminar : Scientific Session-II. Balikpapan Diabetes Update-2013. Balikpapan, 13 October

20. Tjokroprawiro A (2013D). Inlacin as Add-on Therapy in Patients with T2DM (Provided with the Results of the Prospective Inlacin®-Study in Surabaya). SUMETSU-10, MECARSU-10, SOBU-7, SDU-24. Surabaya, 19-20 October
21. Tjokroprawiro A (2013E). Clinical Review of DLBS3233 (Inlacin®) on Patients with T2DM (Provided with the Results of Prospective Study in Surabaya) HP EXTRA-I Healthy Palu Exhibition & Training-I 2013. PALU, 2 November
22. Tjokroprawiro A (2013F). Inlacin® : the Novel Insulin Sensitizer Produced in Indonesia (Back up: the Results Surabaya-Inlacin® Study in Patients with Diabetes) East Indonesia Endometabolic Up Date VIII. Manado, 9 November

9

Early Intervention To Manage Hyperglycemia : Do We Have Enough Options ?

Syafriil Syahbuddin

Sub.Bag.Metabolik Endokrin, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Unand, Padang

Pendahuluan

Selama ini, sebagian besar pasien DM tipe 2 mendapat pengobatan secara konservatif yang hasilnya tidak memuaskan, tidak mencapai sasaran glikemik (HbA1c <7%) dalam jangka waktu yang lama. Dari berbagai studi ditemukan sebanyak 47,8% pasien DM tipe 2 berada pada HbA1c > 7% (Dodd et al, 2000).

DM tipe 2 merupakan penyakit kronis progresif yang secara alamiah perjalanan penyakitnya semakin berat. Dari studi UKPDS, terlihat bahwa semua obat yang tersedia waktu itu (metformin, sulfonilurea, insulin) mengalami kegagalan dalam mencapai target glikemik setelah pemakaian selama 4 – 5 tahun (UKPDS 54, 1998). Selanjutnya terbukti bahwa pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, sebanyak 50% pasien telah mengalami komplikasi (UKPDS Group, 1991) dan fungsi sel beta telah berkurang sebanyak 50% (Sayidah et al, 2004).

“Strategi Stepwise” yang konservatif selama ini mengakibatkan terlalu lama waktu terbuang sampai dimulainya atau di intensifikannya terapi obat kombinasi, sementara status glikemik masih jauh diatas sasaran. Konsekwensi dari “Clinical Inertia” ini adalah lebih cepatnya terjadi kehilangan fungsi sel beta dan timbulnya komplikasi diabetes (terutama kardiovaskuler) akibat glukotoksisitas.

Berdasarkan “evidences” diatas sudah disadari betapa pentingnya strategi terapi obat kombinasi yang diberikan secara dini dan intensif.

Pada makalah ini dibahas mengenai terapi kombinasi obat oral secara dini pada pasien DM tipe 2 serta diperkenalkan terapi kombinasi terbaru yang mengandung metformin plus DPP-4 inhibitor.

Pentingnya terapi kombinasi Dini

Pentingnya pemberian terapi kombinasi sejak awal dikenalnya DM tipe 2 didasarkan pada pemikiran sebagai berikut :

1. Perlunya pencapaian kontrol glikemik sedini mungkin, sehingga terhindar dari efek glukotoksitas yang berarti terhindar dari perburukan fungsi sel beta dan komplikasi vaskuler.
2. Perlunya menghindari “Clinical Inertia”. Suatu studi mengenai “Clinical Inertia” ini menemukan penundaan waktu untuk perubahan terapi sebesar 14,5 bulan pada monoterapi metformin dan 20,5 bulan pada monoterapi sulfonilurea (Brown et al, 2004) .
3. Perlunya pemberian terapi kombinasi secara dini dengan obat-obat yang mekanisme kerjanya berbeda akan tetapi bersifat komplementer (saling memperkuat).
4. Dengan terapi kombinasi obat, maka dosis obat masing-masing dapat lebih kecil sehingga efek samping dapat ditekan.
5. Kontrol glikemik secara dini, terbukti memberikan keuntungan berupa “legacy efek” yaitu masih berlangsungnya efek penurunan komplikasi DM tipe 2 sampai 10 tahun setelah dihentikannya terapi intensif (UKPDS Study Group, 1998 ; Holman et al , 2009 ; Chalmer and Cooper, 2008). Sebaliknya terdapat berbagai studi dengan berbagai monoterapi yang menunjukkan kegagalan. walaupun pada awalnya tercapai kontrol glikemik, akan tetapi setelah 3 – 5 tahun kadar HbA1c menjadi menetap jauh diatas 7% (de Fronzo, 2009).

Pilihan obat untuk terapi dini DM tipe-2

Dewasa ini telah tersedia banyak pilihan obat untuk terapi awal bagi pasien DM tipe-2, seperti metformin, sulfonilurea, glitazon, insulin dan

yang terbaru DPP-4 inhibitor. Obat-obat tersebut dapat diberikan dalam kombinasi, sepanjang bekerjanya komplementer dan tidak meningkatkan efek samping.

Akhir-kahir ini tersedia obat kombinasi yang baru yaitu DPP-4 inhibitor plus metformin. keduanya mempunyai mekanisme kerja yang komplementer (Migoya et al, 2010 ; Ahren, 2008). Metformin bekerja menekan produksi glukosa dihati dan memperbaiki sensitivitas insulin di hati dan di otot, sedangkan DPP-4 inhibitor merangsang sekresi insulin serta menekan sekresi glukagon di pankreas. Sebagai contoh telah beredar obat kombinasi linagliptin (salah satu DPP-4 inhibitor yang terbaru) dengan metformin. Linagliptin bekerja menghambat enzim DPP-4 (pemecah GLP-1) sehingga terjadi peningkatan GLP-1 dalam darah. Metformin disamping menekan glukoneogenesis di hati, juga meningkatkan produksi GLP-1 di usus (Schreen, 2013). Peningkatan GLP-1 lah yang akan merangsang sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon di pankreas sehingga menekan hiperglikemia.

Efek komplementer antara DPP-4 inhibitor dan metformin, tercermin dalam bentuk :

1. Efek potensiasi dalam penurunan produksi glukosa dihati.
2. Efek saling mengisi, antara lain :
 - a. Efek peningkatan sekresi insulin dan penekan sekresi glukagon yang dimiliki oleh DPP-4 inhibitor akan tetapi tidak dimiliki oleh metformin.
 - b. Efek peningkatan sensitivitas insulin oleh metformin, yang tidak dimiliki oleh DPP-4 inhibitor.
 - c. Metformin dan DPP-4 inhibitor sama-sama menurunkan risiko hiperglikemia dan tidak meningkatkan berat badan.

Haak, et al, (2012). Dalam studinya membandingkan terapi kombinasi linagliptin plus dengan monoterapi linagliptin maupun metformin, mendapatkan kesimpulan bahwa regimen kombinasi lebih superior dibandingkan dengan monoterapi.

Roos et al, (2012) melaporkan bahwa terapi kombinasi linagliptin 5mg (2 x sehari) plus metformin memberikan efek samping hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan linagliptin 2,5 mg plus metformin dan dengan placebo.

Ringkasan

1. Risiko komplikasi DM tipe 2 dapat ditekan dengan pengendalian status glikemik sedini mungkin.
2. Selama ini, hanya sedikit DM tipe 2 yang berhasil mempertahankan kontrol glikemik dalam jangka panjang dengan strategi monoterapi.
3. DPP-4 inhibitor dan metformin mempunyai cara kerja yang komplementer.
4. Kombinasi metformin dengan DPP-4 inhibitor dapat mencapai sasaran kontrol glikemik, dengan risiko hipoglikemia yang rendah tanpa peningkatan berat badan.

Daftar Pustaka

- Ahren B. 2008. Novel combination treatment of type 2 diabetes DD-4 inhibition + metformin. *Vasc Health Risk Manag.* 4(2) : 383-394
- Brown JB, et al. 2004. The Burden of Treatment Failure in type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 27 : 1535-1540
- Chalmer J, Cooper ME. 2008. UKPDS and the Legacy Effect. *N Engl J Med.* 359 : 1618-1620.
- De Fronzo R. 2009. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 58 : 773-795
- Dodd AH, et al. 2000. Treatment approach and HbA_{1c} control among US adults with type 2 diabetes: NHANES 1999–2004. *Cur Med Res Opin.* 291 : 1605-1613
- Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, et al. 2012. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 14 (6) : 565–574

- Holman RR. 1998. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. Diabetes Res Clin Pract. 40 : S21-S25.
- Holman RR, et al. 2008. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 359 : 1577-1589
- Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, Snyder RNK, Tanen M, et al. 2010. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Administered in Combination With Metformin Result in an Additive Increase in the Plasma Concentration of Active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther*. 88 (6) : 801-808.
- Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. 2012. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Current Medical Research and Opinion. 28(9):1465-1474
- Schreen AJ. 2013. Linagliptin plus metformin: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 9 : 363-377
- Sydah SH, et al. 2004. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 291:335-342
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 352(9131):854-865.
- UKPDS Group. 1991. UK prospective diabetes study: study design, progress and performance. *Diabetologia*. 34 : 877-890

10

Cardiorenal Risk In Type 2 Diabetes: Can We Do More?

Eva Decroli

Subbagian Endokrinologi Metabolik

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RSUP Dr. M. Djamil Padang

Pendahuluan

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dapat disertai dengan berbagai komplikasi kronis yang serius, yaitu: komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Diantara komplikasi makrovaskuler, komplikasi kardiovaskuler merupakan komplikasi yang bersifat fatal. Pada DMT2 dengan komplikasi mikrovaskuler dapat dijumpai mulai proteinuria, renal insufisiensi dan pada akhirnya akan sampai kepada keadaan penyakit ginjal tahap akhir {*End State Renal Disease (ESRD)*}. Dengan melakukan kontrol gula darah yang baik, diharapkan akan menurunkan risiko cardiorenal. Dengan demikian akan meningkatkan kualitas hidup penderita DMT2. Usaha untuk melakukan kontrol glikemik yang optimal pada keadaan adanya resiko cardiorenal dengan obat antidiabetes oral (OAD) sering terkendala karena keterbatasan yang dimiliki oleh OAD konvensional. Diantara OAD ada yang memiliki kontraindikasi untuk diberikan pada keadaan kerusakan ginjal, tidak bermanfaat terhadap *ischemia preconditioning* jantung, ada OAD yang tidak direkomendasikan untuk DMT2 dengan kerusakan ginjal moderat sampai berat dan mudah terjadi hipoglikemia. Ada juga OAD yang menyebabkan retensi cairan sehingga sulit diberikan pada keadaan adanya kelainan jantung.^{1,2}

Akhir-akhir ini beredar OAD yang berbasis *incretin hormone* {*Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) inhibitor*} diantaranya adalah linagliptin

yang dapat digunakan untuk penatalaksanaan DMT2. Linagliptin tidak hanya memperbaiki sel beta pankreas dan mengurangi resistensi insulin, tetapi juga bekerja menekan glukagon, menghambat pengosongan lambung yang aman digunakan pada keadaan kelainan kardioresenal.³

DPP-4 Inhibitor adalah golongan OAD yang relatif baru yang digunakan untuk pengobatan DMT2 dengan desain yang rasional berdasarkan atas pemahaman mekanisme kerja dan struktur enzim target. Masing-masing obat pada kelompok ini dapat diberikan secara oral meskipun memiliki sifat kimia yang berbeda-beda sehingga berbeda pula dalam hal absorpsi, metabolisme dan eliminasinya seperti juga potensi dan lama kerjanya tapi dengan efikasi yang sama dalam menurunkan HbA1C.⁴

Prinsip kerja Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) inhibitor

DPP-4 inhibitor bekerja dengan menghambat aktifitas enzim DPP-4 menghancurkan GLP-1, sehingga aktivitas GLP-1 meningkat untuk memberikan sinyal terhadap sel beta pankreas agar mensekresikan insulin dan terhadap sel alfa pankreas agar menekan sekresi glukagon.⁵

Diantara bermacam-macam DPP4 inhibitor mempunyai sedikit perbedaan-perbedaan dalam aspek klinis. Pada tabel dibawah ini dapat dilihat perbedaan dari berbagai jenis DPP4 inhibitor.

Tabel 1. Kimia, Metabolisme dan Eliminasi DPP4 inhibitor⁶

Jenis DPP4 inhibitor	Kimia	Metabolism	Rute eliminasi
Sitagliptin	Berbasis asam amino β	Tidak sepenuhnya dimetabolisme	Renal (80% tidak berubah dari bentuk awalnya)
Vildagliptin	Cyanopyrrolidinie	Dihidrolisis menjadi metabolit inaktif	Renal (22% bentuk awal, 55% metabolit primer)
Saxagliptin	Cyanopyrrolidinie	Dimetabolisme di hati menjadi metabolit aktif	Renal (12-29% bentuk awal, 21-52% bentuk metabolit)
Allogliptin	Modifikasi Pyrimidinedione	Tidak sepenuhnya dimetabolisme	Renal (> dari 70 tidak berubah dari bentuk awal)
Linagliptin	Berbasis xantin	Tidak sepenuhnya dimetabolisme	Bilier (>70 % tidak berubah, <6% melalui ginjal)

Dikutip dari Deacon. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13:7-18, 2011

Karena linagliptin tidak dieliminasi di ginjal, sehingga dapat diartikan bahwa linagliptin dapat digunakan pada pasien-pasien dengan kelainan ginjal, termasuk pada pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir tanpa dosis penyesuaian.^{6,7}

Linagliptin pada pasien DMT2 dengan Penyakit Ginjal Kronis (PGK)

Linagliptin adalah suatu DPP4 inhibitor yang dieliminasi melalui system hepatobilier dan hanya 5 % yang diekskresi melalui ginjal, sehingga tidak diperlukan dosis penyesuaian pada pemakaian linagliptin pada pasien PGK. Penyesuaian dosis direkomendasikan pada pemakaian DPP-4 inhibitor lainnya seperti sitagliptin, vildagliptin dan saxagliptin pada penderita DMT2 dengan bersihan kreatinin < 50 ml/menit, penyakit ginjal tahap akhir dan pasien yang memerlukan dialisis.^{6,7}

Tabel 2. Karakteristik penggunaan DPP-4 inhibitor pada DMT2 dengan risiko penyakit ginjal dan hati.

Jenis DPP-4 inhibitor	Insufisiensi ginjal			Insufisiensi hati	
	Ringan (TKK =50 ml/menit)	Sedang (TKK 30-50 ml/menit)	Berat (TKK<30 ml/menit)	Ringan-sedang	Berat
Sitagliptin	V	Tidak direkomendasikan (EU), setengah dosis (USA)	Tidak direkomendasikan (EU), ¼ dosis (USA)	V	Tidak direkomendasikan
Vildagliptin	V	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan
Saxagliptin	V	Tidak direkomendasikan (EU), setengah dosis (USA)	Tidak direkomendasikan (EU), 1/2 dosis (USA)	V (moderat den-gani hati-hati)	Tidak direkomendasikan
Allogliptin	V	½ dosis	¼ dosis	V	Tidak direkomendasikan
Linagliptin	V	V	V	Tidak diketahui/tidak direkomendasikan	Tidak diketahui/tidak direkomendasikan

Dikutip dari Diabetes Obesity and Metabolism 13, 7-18,2011

Berdasarkan tabel di atas terlihat bahwa linagliptin dapat diberikan kepada penderita DMT2 dengan kelainan ginjal dari ringan sampai berat, akan tetapi pada kelainan hati penggunaannya belum diketahui sehingga belum direkomendasikan.

Linagliptin pada DMT2 dengan risiko kardiovaskuler^{8,9}

Reseptor GLP-1 tidak hanya diekspresikan pada sel beta pankreas, namun juga pada kardiomyosit dan pembuluh darah. Pada pasien dengan infark miokard, pemberian GLP-1 secara nyata memperbaiki parameter-parameter fungsi ventrikel kiri dan menurunkan jumlah

jaringan infark dan luas infark. Pemberian linagliptin dapat meningkatkan kadar GLP-1 endogen, sehingga dapat disimpulkan bahwa linagliptin memiliki efek yang baik terhadap risiko kardiovaskuler. Penelitian metaanalisis terhadap risiko kardiovaskuler memperlihatkan suatu keuntungan atau dampak yang netral pada populasi DMT2 dibandingkan dibandingkan dengan pemakaian sulfonilurea.

Tabel 3. Obat-obat antihiperqlikemi pada DMT2 dilihat dari sisi aspek kardiovaskuler

Obat-obat antihiperqlikemi	Penurunan HbA1C yang diharapkan	Aspek kardiovaskuler
Sulfonil urea (sebagian besar)	~1-2 %	Hipoglikemia dapat mencetuskan iskemi, aritmia, <i>ischemic preconditioning</i> .
Glinide	~1-2%	Hipoglikemia dapat mencetuskan iskemia, aritmia, <i>ischemic preconditioning</i> .
Metformin	~1-2%	Memperbaiki <i>outcome</i> CVD (UKPDS), jangan diberikan pada gagal jantung yang tidak stabil.
Acarbose	0,5-1%	Menurunkan risiko infark (STOP-NIDDM)
Thiazolidindione	1-1,5%	Mencetus gagal jantung pada pasien yang memiliki predisposisi, kontraindikasi pada fungsional class III-IV
DPP-4 inhibitor	0,6-0,8%	-

Dikutip dari *Circulation*, 117, 574-584, 2008

Dari suatu metaanalisis terhadap 5239 penderita DMT2 yang mendapat linagliptin 5 mg per hari dinilai outcomenya terhadap *cardiovascular death*, stroke dan miokardiak infark , dapat disimpulkan bahwa pemberian linagliptin mempunyai keuntungan terhadap risiko kardiovaskuler pada penderita DMT2.^{9,10}

Kesimpulan

Pada pengelolaan DMT2 yang disertai dengan risiko kardiovaskuler dan kelainan ginjal atau *cardiorenal risk*, dapat digunakan golongan

DPP-4 inhibitor khususnya linagliptin karena linagliptin terbukti aman diberikan pada keadaan diatas dan memiliki efikasi yang sama dengan DPP-4 inhibitor lainnya.

Daftar Pustaka

1. Caulfield MT, O'Brien KD. Cardiovascular safety of oral antidiabetic agent: the insulin secretagogues. *Clin Diab*, 2002; 20: 81-84
2. The UKPDS study group. Intensive blood and glucose control with sulphonyl ureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complication in patient with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53
3. Inzucchi SE, McGuire DK. New drug for the treatment of diabetes Part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*, 2008; 117:574-84
4. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diab Obes Metabolism*, 2010; 13:7-18
5. Lindarto D. Management diabetic complication: the role of DPP-4 inhibitor. In: Lindarto L, eds. proceeding "The metabolic & endocrine Disease and its analysis-I" (MEDAN-1). 2014, 33-36
6. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: chemical data and clinical implications. *Diab Care*, 2007; 56: 1951-9
7. Gallwitz B. Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with common renal and cardiovascular risk factor. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013; 4:95-105
8. Ban K, Hui S, Drucker D, Husain M. Cardiovascular consequences of drug used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapy. *J Am Soc Hipertens*, 2009; 3: 245-259
9. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T. Two year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patient with type 2 Diabetes in adequately control on metformin randomized double blind non inferiority trial. *Lancet*, 2012; 380: 475-83
10. Blonde I, Dagogo JS, Banerji MA. Comparison of vildagliptin and thiazolidindione as add on therapy in patient in adequately control with metformin. *Diab obes metab*, 2009; 11: 978-86

11

DPP4-inhibitors in type-2 Diabetes Treatment What we learn after 7 years?

Achmad Rudijanto

Endocrine and Metabolic Division of Internal Medicine Department
Faculty of Medicine Brawijaya University,
Saiful Anwar General Hospital - Malang

Abstract

The incidence of type-2 diabetes mellitus (DM) continues to grow rapidly. Metformin, sulfonylureas and insulin are the main drug for type-2 DM for many years. In the last several decade there are many new drugs developed and approved for the treatment of type 2 DM. Some drugs are dedicating for insulin resistance or insulin deficiency and the others are designing for inhibits carbohydrate absorption or inhibits glucagon action.

Many of diabetic patient have co-morbidity. This co-morbidity must be look in choosing of drugs for hyperglycemia since this conditions may influences the outcome of treatment. Each diabetic patient may has his/her own co-morbidity make tailoring treatment for each patient is needed. (Riedel, 2012). Along with discovered of new drugs that may be use for therapeutic options, still there is uncertainty how to use these drugs safely and effectively. Which agent should be used as first line?. Which agents are choosing for combination when first drugs failed, and safe in combination with insulin if needed?

In healthy persons releases of insulin from β -cells is not only influenced by carbohydrate contents of meal, it's also influenced by incretine hormone synthesize by gut cells. These peptides are released and, in turn, stimulate insulin and suppress glucagon release, delay gastric emptying, and increase satiety. Incretins also showed to improve β -cell function and decreases cardiovascular risk factors in T2DM. All activities

have important role on glucose homeostasis process and may improve cardiovascular outcome. These incretins are rapidly degraded by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) enzyme. DPP-4 inhibitors, a novel class of oral anti-hyperglycemic agents (OHAs) inhibits the activity of DPP-4 enzyme. By slowing incretin degradation, enhance meal-stimulated active GLP-1 and GIP levels (Nauck, 2011). DPP-4 inhibitors demonstrate efficacy, with decreased risk of hypoglycemia and beneficial weight effects. Many DPP-4 inhibitors are used for diabetes treatment, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, sitagliptin andalogliptin (the last one not available yet in Indonesia).

What can we learn after 7 years post marketing of DPP-4 inhibitor, such as sitagliptin?. Sitagliptin, a once-daily, oral, potent, and highly selective DPP-4 inhibitor, inhibits plasma DPP-4 activity over 24 h with single doses of 100 mg. In patients with type 2 diabetes, single doses of sitagliptin increases in active GLP-1 and GIP levels, increased insulin and C-peptide levels, reduced plasma glucagon levels, and reduced glycemic excursion following an oral glucose tolerance test (Herman, 2010). A 6-wk, double-blind, randomized treatment with sitagliptin (100 mg/d) or placebo. sitagliptin treatment improves glycemic control by lowering the appearance of oral glucose, postprandial endogenous glucose release, and glucagon response, and by improving insulin sensitivity and β -cell glucose sensing in response to both oral and iv glucose (Muscelli, 2012).

Fasting and post-prandial blood glucose, HbA1c and blood glucose excursion were involved in the development of cardiovascular event. In 24-weeks study, once-daily sitagliptin monotherapy improved glycemic control in the fasting and postprandial states (Aschner, 2006). When added to metformin, sitagliptin, at a dose of 100 mg once daily over 24 weeks, led to significant reductions in A1C, fasting, and 2-h postprandial plasma glucose and was weight-neutral. Sitagliptin added to glargine + metformin can reduced postprandial blood glucose excursions (Arlnod, 2010). Based on these data, the uses of sitagliptin for hyperglycemia treatment may be favourable on cardiovascular outcome, but still must be proven.

Sitagliptin is cleared primarily by the kidney, mostly excreted unchanged in the urine. Patients with moderate renal insufficiency should receive one-half of the usual clinical dose and patients with severe renal insufficiency or end-stage renal disease should receive one-quarter of the usual clinical dose (Chan, 2008). In type-2 DM patients with moderate to severe chronic renal insufficiency (eGFR < 50 mL/min/1.73 m²), were not on dialysis and unlikely to require dialysis for the duration of the study, with A1C between 7.0 and 9.0%, sitagliptin (50 mg or 25 mg dose depend on GFR) and glipizide provided similar A1C-lowering efficacy. Sitagliptin was generally well tolerated, with a lower risk of hypoglycemia and weight loss versus weight gain, relative to glipizide (Ferreira, 2013). In the other retrospective cohort study included more 72.000 new users of oral antidiabetic drugs showed that use of sitagliptin was not associated with an excess risk of all cause hospital admission or death compared with other glucose lowering agents among newly treated patients with type 2 diabetes (Eurich, 2013). It's mean that sitagliptin may be use for patient with chronic kidney disease (CKD) with dose adjusted when needed.

In summary, metformin, sulfonylureas and insulin are the drugs widely used for type-2 DM therapy. In the last several decade there are many new drugs developed and approved for the treatment of type 2 DM including incretin based therapy. DPP-4 inhibitors such as sitagliptin treatment improves glycemic control by lowering fasting and postprandial plasma glucose, inhibiting glucagon activity, and improving insulin sensitivity and β -cell sensing in response to glucose and may favorable for cardiovascular outcome.

Key word: type-2 DM, DPP-4 inhibitors, sitagliptin

References

- Arnolds S, Nauck MA, Dellweg S, Clair J, Kapitza C, Dain MP. Further Improvement in Postprandial Glucose Control With Addition of Exenatide or Sitagliptin to Combination Therapy With Insulin Glargine and Metformin. *Diabetes Care* 33:1509–1515, 2010
- Aschner P, Kipnes MS, Luceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29:2632–2637, 2006
- Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 10:545–555, 2008
- Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche CV, J K Sandhu-Minhas, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ* 346:f2267, 2013
- Ferreira JCA, Marre M, Barzilai N, Guo H. Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. *Diabetes Care* 36:1067–1073, 2013
- Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao PL, Dietrich B, Golor G, Schrodter A, Keymeulen B, Lasseter KC, Kipnes MS, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Cilissen C, De Smet M, de Lepeleire I, Van Dyck K, Cilissen C, Wang AQ, Zeng W, Davies MJ, Tanaka W, Holst JJ, Deacon CF, Gottesdiener KM, Wagner JA: Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, on incretin and plasma glucose levels following an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* doi:10.1/jc. 2006–1009, 2010
- Muscelli E, Casolaro A, Gastaldelli A, Mari A, Seghieri G, Astiarraga B, Chen Y, Alba M, Holst J, Ferrannini E. Mechanisms for the Antihyperglycemic Effect of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2818–2826, 2012
- Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 124(1 Suppl):S3–S18, 2011
- Riedel MC, Karl DM. Individualizing Targets and Tactics for High-Risk Patients With Type 2 Diabetes Practical lessons from ACCORD and other cardiovascular trials. *Diabetes Care* 35:2100–2107, 2012

12

Diabetes Guidelines: Determine The Best Partner For Metformin

Eva Decroli

Subbagian Endokrinologi Metabolik

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RSUP Dr. M. Djamil Padang

Pendahuluan

Pada pengelolaan Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) biasanya berpedoman kepada beberapa guideline diantaranya *American Diabetic Association (ADA)*, *European Association Study of Diabetes (EASD)*, Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Berdasarkan *guideline* ini pengelolaan DMT2 selalu dimulai dengan makanan sehat, mengontrol berat badan dan meningkatkan aktivitas fisik. Bila dengan cara non farmakologik ini target kendali diabetes tidak tercapai, maka pengobatan dapat dimulai dengan monoterapi. Monoterapi yang umum digunakan adalah metformin, juga ada *guideline* yang merekomendasikan OAD selain metformin sebagai obat monoterapi seperti sulfonilurea, acarbose, DPP-4 inhibitor.^{1,2}

Apabila dengan monoterapi target kendali diabetes belum seperti yang diharapkan, tentunya pengobatan dilakukan *dual therapy*. Ada beberapa agen farmakologi yang direkomendasikan sebagai obat lini ke-2 diantaranya adalah: sulfonilurea, thiazolidindione, *DPP-4 inhibitor*, *GLP-1 receptor antagonist* dan insulin basal. Bila dengan kombinasi dua obat masih belum mencapai target pengobatan maka sepatutnya dipergunakan kombinasi tiga macam obat.^{1,2}

Selain berpedoman kepada *guideline-guideline* yang ada, maka dalam mengelola DMT2 seyogyanya kita berpedoman pula kepada pendekatan berbasis pasien diantaranya memperhatikan sikap dan harapan pasien, risiko hipoglikemia atau efek samping lain, lama

menderita DM, umur harapan hidup, penyakit penyerta, komplikasi vaskuler yang sudah ada, dan sumber daya penyokong yang tersedia.³

Bila kita kaitkan antara kebutuhan untuk mencapai target glikemik dengan pilihan obat yang tersedia, adakalanya pada tahap awal pengobatan kita telah memerlukan kombinasi antara satu OAD dengan OAD lainnya. Dalam mengkombinasikan dua macam OAD yang akan diberikan kepada penderita DMT2 disarankan agar mengkombinasikan obat-obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Secara garis besar OAD yang tersedia bekerja sebagai golongan insulin sensitizer, *insulin secretagogue*, menghambat penyerapan glukosa atau mempertahankan keberadaan kerja GLP-1.¹

Dengan kemajuan teknologi farmasi saat ini dapat pula kita jumpai obat-obat dengan kombinasi tetap antara metformin-sulfonilurea, sulfonilurea-thiazolidindione dan yang terakhir adalah kombinasi antara DPP-4 inhibitor-metformin. Pada makalah ini akan tinjau terapi kombinasi OAD dengan metformin, khususnya sitagliptin-metformin.

Terapi Kombinasi OAD

Manfaat terapi kombinasi OAD lebih awal pada penatalaksanaan antara lain dapat mengatasi dasar patogenesis DMT2 yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas, manfaat lainnya mencapai kontrol gula darah yang efektif dan bertahan lama sehingga membantu mempertahankan sel beta pankreas. Terapi kombinasi lebih awal juga bermanfaat dalam meningkatkan jumlah penderita DMT2 yang mencapai target terapi.⁴

Kombinasi DPP-4 inhibitor dengan OAD lain

Secara umum DPP-4 inhibitor tidak pernah dilaporkan aktivasi atau menghambat CYP system, dengan demikian tidak memiliki tendensi untuk merusak system ini. Menurut data DPP-4 inhibitor relevan untuk dikombinasikan dengan obat-obat yang biasa digunakan seperti metformin, thiazolidindione dan sulfonil urea. Obat-obat ini dapat

dikombinasikan dengan DPP-4 inhibitor tanpa perlu melakukan penyesuaian dosis.⁶

Kombinasi metformin-sitagliptin

Sitagliptin adalah obat baru yang bekerja menghambat DPP-4 dan meningkatkan kadar GLP-1 sehingga mempunyai keuntungan kurangnya kejadian hipoglikemia pada pemakaian obat ini. Metformin adalah obat yang sudah lama dikenal, yang bekerja meningkatkan aktivasi AMP kinase sehingga menurunkan produksi gula darah di hati, tidak menaikkan berat badan, tidak mempunyai efek hipoglikemia.⁶

Bila DPP-4 inhibitor dikombinasikan dengan metformin efikasinya sedang, risiko hipoglikemi rendah, tidak ada penambahan berat badan, efek samping relative jarang dan biaya lebih tinggi. Kombinasi sistagliptin dengan metformin dapat memperbaiki fungsi sel beta pankreas dan secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah. Kerja sitagliptin menurunkan glukosa darah bila kadar gula darah lebih tinggi dari normal, sehingga tidak akan menyebabkan hipoglikemia.

Evaluasi terapi kombinasi ini selama dua tahun menyimpulkan secara signifikan terapi kombinasi ini dapat menyebabkan perbaikan terhadap HOMA-B dan perbaikan rasio proinsulin/insulin, efek samping lebih kecil dibandingkan dengan komparator lainnya. Sistagliptin-Metformin *extended release* memperbaiki glikemik kontrol lebih baik dibandingkan masing-masing obat tunggal.

Kombinasi metformin-sulfonilurea

Kombinasi kedua obat ini dikenal memiliki efikasi yang tinggi dalam menurunkan HbA1C, memiliki risiko moderat untuk kejadian hipoglikemi dan biaya murah dan merupakan kombinasi dua macam obat yang bekerja sebagai insulin sensitizer dan insulin secretagogue.

Kombinasi metformin-thiazolidindione

Kombinasi dua macam obat ini memiliki efikasi yang tinggi dalam menurunkan HbA1C, risiko hipoglikemi yang rendah, menaikkan berat

badan, ada efek samping berupa edema, *heart failure* dan memiliki biaya yang mahal. Kombinasi dua obat ini merupakan kombinasi antara dua macam obat yang sama-sama bersifat insulin sensitizer.

Rasionalitas Kombinasi OAD Pada Berbagai Aspek

1. Usia tua dan kelebihan berat badan

Usia tua merupakan keadaan yang sangat rentan dan berbahaya terhadap kejadian hipoglikemia sehingga hindari kombinasi-kombinasi obat yang memiliki risiko hipoglikemia.⁷ Pada kelompok penderita DMT2 yang kelebihan berat badan atau tidak ingin berat badannya bertambah tentu pilihan obat kombinasi adalah kombinasi yang tidak menaikkan berat badan seperti metformin-DPP-4 inhibitor, metformin-acarbose.

2. Pada Kelainan Kardiovaskular⁵

Pada penderita DMT2 dengan penyakit penyakit arteri koroner dan gagal jantung, mesti dihindari penggunaan obat yang bersifat meretensi cairan seperti thiazolidindione, yang mengurangi *preconditioning* jantung dan yang menyebabkan aritmia dan memiliki potensi hipoglikemia (sulfonilurea). Pada gagal jantung, metformin dapat digunakan pada keadaan gagal jantung yang stabil. Sedangkan thiazolidindione tidak direkomendasikan. DPP-4 inhibitor memiliki efek yang menguntungkan atau netral. Selain DPP-4 inhibitor dapat dipertimbangkan penggunaan acarbose.

3. Pada PGK sebaiknya tidak mempergunakan obat-obat yang bekerja atau dieksresikan oleh ginjal atau obat yang berpotensi menimbulkan hipoglikemi karena pada penyakit ginjal kronik resiko hipoglikemi meningkat. Metformin dapat menyebabkan asidosis laktat sedangkan sebagian besar DPP-4 inhibitor memerlukan penyesuaian dosis kecuali linagliptin. Jika memerlukan dua macam obat dapat digunakan linagliptin dan acarbose.

4. Pada keadaan disfungsi hati pioglitazone bermanfaat pada keadaan steatosis. Pada keadaan disfungsi hati ringan-sedang, dapat digunakan DPP-4 inhibitor seperti sitagliptin, vildagliptin dan

saxagliptin. Bila diperlukan kombinasi dua obat dapat ditambahkan pioglitazon.

5. Pada pasien dengan riwayat hipoglikemia mestilah dipilih kombinasi obat yang memiliki risiko rendah untuk terjadinya hipoglikemi seperti kombinasi metformin-DPP-4 inhibitor, metformin-thiazolidindione, metformin-acarbose.

Tabel 1. Efek kombinasi Sitagliptin dengan metformin terhadap GLP-1

Obat	Total GLP-1	GLP-1 aktif	
Sitagliptin	?	?	GLP-1 aktif meningkat
Metformin	?	?	GLP-1 aktif dan total GLP-1 meningkat
Sitagliptin + metformin	?	??	Efek tambahan peningkatan GLP-1 aktif

Kombinasi metformin dengan sitagliptin memberikan efek tambahan terhadap GLP-1 aktif. Hal ini merupakan hal yang menguntungkan dalam pengelolaan diabetes yang berbasis *incretin therapy*.

Kesimpulan

Metformin merupakan kombinasi yang baik untuk dipergunakan dengan sitagliptin pada keadaan penderita DMT2 yang tidak menginginkan kenaikan berat badan dan pada penderita DMT2 dengan riwayat hipoglikemi dan pada populasi DMT2 dengan usia lanjut.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diab Care*, 2014; 37 (S1): S14-79
2. Perkeni. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia 2011. PB Perkeni. Jakarta, 2011
3. Association for study of diabetes. Management of hyperglycemia in type 2 DM: a patient centered approach a position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012; 35: 1364-79
4. Alexander GC, Sehgal NL, Maloney RM, Stafford RS. National trends in treatment of type 2 DM. *Arch Intern Med*, 2008; 168; 2088-94
5. Bloomgarden ZT. Diabetes treatment and cardiovascular safety. *Diabetes Care* 2011
6. Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira AC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008:1-13
7. Amiel S, Dixon T, Mann T, et al. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245-54

13

Tetrad Concept in Glycemic Control : The Role of Glucose Variability in Chronic Complications

Asman Manaf

Sub Division Endocrinology and Metabolism Department of Medicine
Faculty of Medicine Andalas University Padang

Abstract

The predictive and clinical value of A1c as surrogate marker of hyperglycemia is firmly established, although the lack of the standardization and in ability of A1c to capture biological variations in blood glucose are remain present. Nevertheless, an A1c < 7.0% remains the main therapeutic target adopted in most available guidelines. To achieve A1c goals, the components of glycemic control such as fasting and postprandial glucose must be targeted.

However The predictive and clinical value of A1c as a surrogate marker of hyperglycemia is firmly established, although, glucotoxicity is also occurred as an adverse consequence of the daily repeated high blood glucose, eventhough much lower than those at which we currently define as diabetes. Impaired acute insulin response (AIR), the first phase of insulin secretion, followed by acute postprandial hyperglycemia, is the independent predictors of glycemic variability in individual with T2DM. Many studies support the critical physiologic role of the first-phase of insulin secretion in the maintenance of postmeal glucose homeostasis.

Pathophysiologically, glycemic variability or general glucose fluctuations play a major role in activating oxidative stress, leading to the endothelial dysfunction, one of the mechanisms responsible for *vascular complications*. This kind of *glucotoxicity* has also the ability to impair beta cell function, and to exacerbate insulin resistance, and may plays a crucial role in the *progression* of disease.

The progression of disease and chronic complications of T2DM can be inhibited or delayed by glycemic control, including glycemic variability (acute postprandial hyperglycemia). Actually, the “glucose tetrad” which comprises the A1c, fasting and postprandial plasma glucose, and glycemic variability will be the strategy aimed at controlling the glycemic disorders associated with T2DM progression and its complications.

So, effort to avoid glucotoxicity such as control fasting and postprandial hyperglycemia, and glucose variability should be done to get the best achievement in T2DM treatment. Glycemic variability or the *mean amplitude of glycemic excursions* (MAGE) index have to be considered to be one of the strategy aimed at controlling the glycemic disorders associated with progression and chronic complications of T2DM.

Keywords. Tetrad concepts, glucose variability, progression and chronic complication, . T2DM treatment.

Introduction

For the 2012 study of ADA, diabetes incurred \$306 billion in direct medical costs. And, the cost from 2002, 2007, and 2012 show that the economic and societal burden of diabetes is growing in the U.S. So, is it time for a new treatment paradigm?

In the near future, it is strongly suggested that a global antidiabetic strategy should be aimed at not only reducing fasting and postprandial glucose or A1c, but also glucose variability. This is important, because acute glycemic fluctuations are associated with activation of oxidative stress, with postprandial glucose fluctuations having greater effect than sustained hyperglycemia. The longer the diabetes duration, the higher the glucose concentration, the more significant the glycemic postprandial glycemic fluctuations

Glucose variability

It was a fact, that the role of glucose variability, from peaks to nadirs, is less documented, but there are many reasons to think, that both

upward (postprandial) and downward (interprandial) acute fluctuations of glucose, around a mean value, contribute to longterm diabetes complication. Glycemic variability—both postprandial and throughout the day—may be an important, but under appreciated mechanism resulting in ROS accumulation, and, micro- and macrovascular disease acceleration.

Pathophysiologically, postprandial spike, or acute postprandial hyperglycemia, is mainly generated by impaired of insulin secretion, especially acute phase. An increased magnitude of glycemic variability, would generate more reactive oxygen species (ROS), in, complications-prone cells. Hyperglycemia induced oxidative stress, resulting from the overproduct of ROS by the mitochondrial electron- transport chain, is the chief underlying mechanism of glucose mediated endothelial dysfunction and vascular damage.

Oxidative stress, in other hand, is also as a contributor of reducing insulin secretion through a decrease in ATP production. Since, inhibition of normal cellular glucose metabolism or blocking effect of GAPDH is caused by PARP, enzyme occurs in, nucleoprotein injury or oxidation.

Usually, we only look on fasting and prandial plasma glucose, or A1c as the scapegoat of complication. Glucose variability could be an independent risk factor for diabetes complications in addition to average glucose. Glucose variability, considered in combination with A1C, is a more reliable indicator of blood glucose control and the risk for long-term complications than mean A1C alone.

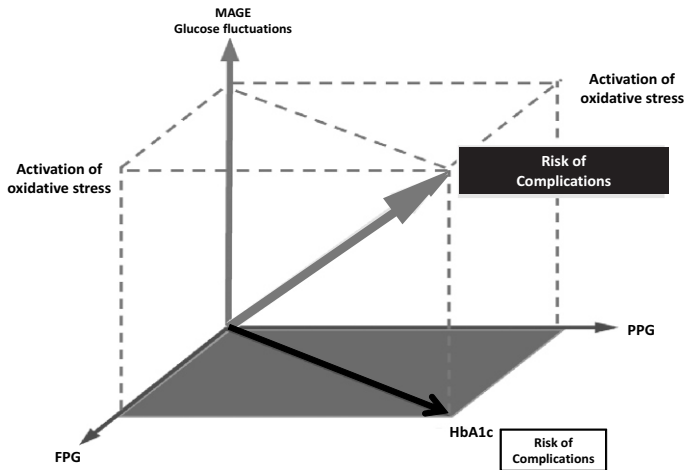


Fig 1. Model illustrating the impact of hyperglycemia and acute glucose fluctuations on the risk of diabetic complications

Diabetes Care 2008;31 Suppl 2:S150-4

There are some methods for glycemic variability monitoring e.g. continuous overall net glycemic action (CONGA), mean of daily differences (MODD), mean amplitude of glucose excursion (MAGE), mean absolute glucose change (MAG), and others.

Oxidative stress and chronic complications

Several studies, seem to indicate that, activation of oxidative stress, is probably one of the key factors, in the pathogenesis of diabetes complications. In vitro, cells cultured, in an intermittent glucose condition, simulating real- life glycemic fluctuations, typical of patients with diabetes, produced larger amounts of, both nitrotyrosine and 8-OHdG compared with constant high and normal glucose conditions. The bigger the glucose fluctuation, the higher the oxidative stress, and it makes the endothelial more vulnerable.

The chief underlying mechanism of glucose-mediated vascular damage, and disease progression, was that glycemic excursions. Acute

glucose fluctuations, in turn, contribute to the elevated postprandial hyperglycemia or glycemic excursions. Ideally, it must be treated as early as possible. If it is not, the problem will arise from only oxidative stress, to oxidative stress plus glycosylation process.

The important of early intervention

So, early and aggressive treatment, even in prediabetes state, targeting to, how to improve hyperglycemia, acute and chronic, and, will be the best strategy in diabetes management.

Nowadays, the policy in early intervention of prediabetes (IGT) using either pharmacological or non pharmacological treatment, has been recommended by many studies. It was effective and usefull in primary diabetes prevention and delaying vascular complication.

Many oral antidiabetes agents have been used for it, and the target of all, substantially, will be to prevent acute postprandial hyperglycemia, the main component of glycemic variability in order to avoid oxidative stress, the cause of progression and complication of disease.

We know, at least since one decade, the concept that there is a link between acute hyperglycemia, postprandial glucose excursion, oxidative stress, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. Even, "normal physiologic increases in glycemia (glucose allostasis) may well have pathophysiologic consequences such as a contributing to the development of type 2 diabetes (allostatic overload)(*"Stumvoll , PreD and the M Congress, Berlin 2005*)

However, glycemic variabilities in type 2 diabetes appear to result from the complex interplay between pathophysiological, behavioral and treatment factors. Beta cells preservation, acute phase insulin secretion, optimal and appropriate treatment will be the key words in glycemic variability.

Impact of glucose variability to β cells potency

PBCF index is marker of β cells potency, equals the increment in insulin secretion, in response to a unit increment in glucose

concentration. It was found that non linear and negative correlation, between MAGE and PBCF. The higher the MAGE, the lesser the PBCF index.

Oral disposition index (Dlo) is calculated evaluated by product of insulin secretion and sensitivity is a useful marker of ability of islet β cell function. Increased glycemic variability parameters are consistently associated with decreased oral disposition index (Dlo) in subject across the range of glucose tolerance from the NGR to IGM to DMT2h to DM group. The higher the MAGE, the lesser the oral disposition index In clinical application, high PBCF index, and Dlo would be an important therapeutic target, in controlling glucose excursions during postprandial periods, to preserve β cells.

Tetrad concepts

Glycemic variabilities, together with increased fasting and prandial glucose, and increased A1c, induce tissue damages include micro and macrovascular complications through formation of reactive oxygen species (ROS) that accelerated formation of free radicals. In some cases, with clinical setting background, it may induce mortality caused by hypoglycemia.

Nitrotyrosine and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) have been evaluated to determine the extent of vascular damage induced by periodic versus continuous exposure to high glucose. Nitrotyrosine is a marker of the production of peroxynitrite, a highly reactive free radical derived from superoxide and nitric oxide.

In vitro study, cells cultured in an intermittent glucose condition simulating real-life glycemic fluctuations typical of patients with diabetes produced larger amounts of both nitrotyrosine and 8-OHdG compared with constant high and normal glucose conditions.

This is important, because acute glycemic fluctuations associated with activation of oxidative stress, with postprandial glucose fluctuations having greater effect than sustained hyperglycemia. The negative impacts of acute glycemic fluctuations can induce microangiopathy (ie. nephropathy)

Past study had confirmed the correlation between postprandial hyperglycemia and macroangiopathy: the CHD risk will increase according to increasing of postprandial hyperglycemia.

Back to the concept of glycemic variabilities, we know that daily acute postprandial hyperglycemia is the most responsible for it, then, the oxidative stress based on superoxide over production is frequently presented in lives of diabetics. Oxydative stress, DNA nucleoprotein injury, and PARP activation, were responsible to abnormal glucose metabolism, which is critical for endothelial dysfunction and inflammatory reaction. All of them lead to macro and mircovascular complication.

The role of AGE's

We know the negative impacts of AGEs on the diabetes progression such as :

- Disturbance of β cells directly
- Impaired production and secretion of insulin through deficiency of
- ATP
- Defect of insulin molecule, and, furthermore
- Disturbance of insulin signaling or induce insulin resistance

AGEs need receptors (RAGE) in activation. Aging, high circulating level of glucose, inflammation, are endogenous factors, since smoking and diet are exogenous factors in increased AGE. AGE is expressed in tissue such as vascular, inflammatory cells, retina, kidney. Its provokes oxidative stress and as precipitating factor of inflammation.

AGEs and RAGE interaction provokes chronic complication of diabetes because of leading to oxidative stress, generation of inflammatory process and procoagulation state. Normally, it is roduced with the aging process . In non-diabetic persons, contribute to the development of vascular disease through theirpro- oxidant activities.

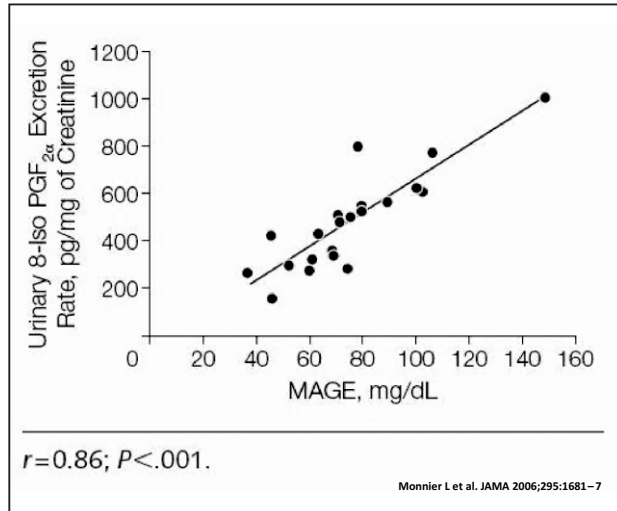


Fig 2. Oxidative stress and glucose fluctuations

Hypoglycemia : the extremely nadir of glycemic variability

Then, we should talk about glycemic variability in diabetes during treatment. It will be the other side of glycemic variability in the context of adverse effect of pharmacological treatment i.e hypoglycemic phenomenon.

Daily curve of glycemic level could present the fluctuation of glucose concentration in the range of the highest (postprandial hyperglycemia) to the lowest (hypoglycemia). Subjects with diabetes, even the doctors, usually is not aware this abnormality, nevertheless chronically it would induce cells injury. Mild hypoglycemia is often undetectable. It is established that optimally blood glucose control would avoid or at least delay chronic complication in diabetes.

Nowadays, we have the evidence informing increased cardiovascular complication caused by intensive glucose control. Many studies mentioned that severe hypoglycemia is associated with a 2- 3 fold increase in cardiovascular mortality. May be undetectable mild

hypoglycemia contributes to one of negative impacts of pharmacological treatment in diabetes, in the context of glycemic variability.

Hypoglycemia and cardiovascular system

Hypoglycemia contributes cardiovascular disorders in :

- Decreased myocardial blood flow reserve (MBFR) – a marker of microvascular dysfunction.
- The risk of cardiac arrhythmias (prolonged QT syndrome)
- The risk of thrombosis
- Hypoglycaemia alters platelet and clotting factor function thereby
- inducing a procoagulant and prothrombotic state
- Endothelial dysfunction
- Acute hypoglycaemia causes the release of vasoactive substances,
- proinflammatory cytokines and oxygen-free radicals

Treatment of glycemic variability

Optimal treatment of glycemic variability seems to be the future challenge. The problem is how to detect it. Even, frequent self monitoring of blood glucose may not adequately reflect the presence of acute glucose fluctuations associated with glycemic variability, oxidative stress, and the development of complications.

Based on the study about meal related β cell function and insulin sensitivity, there was evidence that the efficacy of DPP-4 inhibitor Vildagliptin in improving adaptation index of β cells. (Adaptation index is the ability of β cells to adapt insulin secretion to ambient insulin sensitivity).

Optimal treatment of glycemic variability seems to be the future challenge. The problem is how to detect it. Even, frequent self monitoring of blood glucose may not adequately reflect the presence of acute glucose fluctuations associated with glycemic variability, oxidative stress, and the development of complications.

Particular attention should be paid to such emerging therapeutic agents as the glucagon-like peptide 1 agonists and the dipeptidyl peptidase (DPP)-IV inhibitors that act through the incretin pathway.

Multiple daily dose of insulin for glycemic variability, especially with the advantages of insulin analogue, **mimic normal pancreatic insulin secretion**, may be interesting to discuss further and deeper.

Optimal treatment of glycemic variability seems to be the future challenge. The problem is how to detect it. Even, frequent self monitoring of blood glucose may not adequately reflect the presence of acute glucose fluctuations associated with glycemic variability, oxidative stress, and the development of complications.

Conclusion

- Glycemic variability is related to oxidative stress activation and the AGE's formation, contributes to diabetes macro and microvascular complication and deterioration of β cells.
- Acute glycemic fluctuations are associated with postprandial glucose fluctuations having greater effect than sustained hyperglycemia
- Hypoglycaemia may be responsible to generated glycemic variability especially during intensive treatment with anti hyperglycemic agent.
- Routine use of such software, both at home and in the clinic, for better modulate glycemia. together with A1C monitoring will be a better strategy in diabetes in diabetes control.
- Multiple daily dose of insulin (analogue) and DPP-4 inhibitor may have good prospect in avoidance glycemic variability and vascular complications.

References

1. Monnier L et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:393-402
2. Node K, Inoue T. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:23-32
3. Hernandez MA. *Diabetes – Insights and Perspective*, 2013:169-72

4. Monnier L et al. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S150-4
5. Monnier L et al. *JAMA* 2006;295:1681-7
6. Monier L, Prediabetes Congress, Nice, 2009 7.Hanefeld, 1st International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome, Berlin, 2005
7. Ceriello, *Diabetes Vasc Dis Res*, 2008
8. Chen et al. *Diabetology & Metabolic syndrome*.2013, 5:38
9. Ahren B et al. *Diabetes Care*. vol 28: 1936-1940, 2005
10. Zaccardi F et al. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:1061-5
11. Panchapakesan U et al. *Clinical Science* 2013;124:17-26
12. Donahue, R.P. et al. *Diabetes* 36: 689-692, 1987
13. Puddu A et al. *Mediators of Inflammation* 2013:1-9
14. Selvin E et al. *Diabetes* 2013;1-27
15. Rana OA et al. *Heart* 2013:1-7 doi:10.1136/heartjnl-2013-303871

14

Vildagliptin for Glycaemic Variability in preventing type 2 diabetes mellitus complications

Jazil Karimi

Subbagian Endokrinologi dan Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNRI/RS Arifin Ahmad Pekanbaru - Riau

Pendahuluan

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolik ditandai oleh hiperglikemik kronik dan *glycemic variability* (variabelitas glikemik = VG). **Hiperglikemik kronik** merupakan faktor penyebab terjadi komplikasi dan secara konvensional manajemen diabetes telah difokuskan untuk mencapai target kadar glukosa normal. **Variabelitas Glikemik** di definisikan sebagai fluktuasi kadar glukosa harian dan mempunyai relevansi klinik terkait kadar Hb A1c, dimana hasil studi terkini menduga bahwa VG juga merupakan faktor risiko terjadi komplikasi kronik¹, maka strategi manajemen diabetes terkini juga harus difokuskan pada upaya meminimalisir VG². Yakni menggunakan terapi insulin intensif injeksi multiple dengan menggunakan insulin analog yang bekerja cepat (*rapid action*) untuk menurunkan **hiperglikemia akut** yang berdampak peningkatan stres oksidatif, dan menggunakan insulin analog long-acting untuk meminimalisir variabelitas kadar glukosa puasa (basal) yang bekerja *peakless* sehingga **menimalisir risiko terjadi hipoglikemia**³.

Disamping itu penggunaan obat anti-diabetes oral seperti golongan **DPP-4 Inhibitor**(Vildagliptin) yang memiliki mekanisme kerja menghambat in-aktivasi GLP-1 sehingga berdampak meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, dan sebaliknya mensupresi sekresi glukagon oleh sel alfa sehingga kedua mekanisme tersebut diatas pada gilirannya akan **menurunkan variabelitas glikemik**; atau

penggunaan suntikan analog -GLP-1 subkutan sebagai modal terapi relatif terkini⁴.

Monitor utama untuk menilai hasil terapi adalah pemeriksaan kadar glukosa secara mandiri (*Self monitoring blood glucose =SMBG*) dengan menggunakan glukometer, dan selanjutnya aplikasi *software* dapat menggunakan data SMBG tersebut dimana dengan menentukan rata-rata kadar glukosa dan standar deviasi akan diperoleh nilai dari VG. Dengan demikian akan memungkinkan pasien yang bersangkutan dapat mengetahui job-job serangan glikemik *post prandial* dan mengidentifikasi efek dari gaya hidup dan skedul terapi terhadap VG dan target kontrol. Dan jika perlu pasien tersebut dapat melakukan perbaikan (*adjust*) regimen terapi dan gaya hidupnya guna meminimalisir VG yang berdampak menurunkan risiko terjadi komplikasi^{5,6}.

Makalah ini mencoba menerangkan korelasi pilihan terapi diabetes menggunakan vildagliptin dengan variabelitas glikemik terhadap upaya pencegahan terjadi komplikasi kronis diabetes.

Peranan obat anti-diabetes berbasis inkretin

Pada saat makanan masuk kedalam usus halus maka glukosa akan merangsang produksi peptida oleh sel-sel di usus antara lain hormon inkretin **GLP-1 (glukagon-like peptide)** dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) dan berdampak merangsang produksi insulin oleh sel beta pankreas dan mensupresi sekresi glukagon oleh sel alfa guna memperbaiki penggunaan glukosa sebagai sumber energi. Golongan obat anti-diabetes relatif baru yang bekerja **menghambat enzim Dipeptidyl Peptidase (DPP-4 inhibitor)** sehingga kadar aktif GLP-1 dan GIP endogen dapat dipertahankan lebih lama, merupakan pilihan terapi menjanjikan karena alasan **dapat mengontrol KGD dan mencegah efek hipoglikemi**. Saat ini telah dipasarkan sebanyak 5 jenis obat DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin dan linagliptin), dimana meskipun berbeda dalam hal struktur kimia dan farmakokinetik, namun secara umum memiliki efikasi dan ditoleransi baik. Yakni menurunkan kadar A1c sebesar 0.5 – 1.0 % dan efek

benefit lain pada sel pankreas, tekanan darah dan profil lipid.

GLP-1 disekresi oleh sel-L pada ileum dan kolon dari *pro-glukagon precursor peptide*, dan dalam beberapa menit setelah masuknya makanan kedalam usus halus maka kadar GLP-1 dalam darah meningkat dan berkontribusi menurunkan KGD melalui stimulasi sekresi insulin oleh sel beta pankreas⁷, disamping juga berperan meregulasi neogenesis islet, proliferasi dan survival sel islet in vitro⁸. Disisi lain GLP-1 juga bekerja mensupresi produksi glukagon oleh sel α pankreas yang berdampak menurunkan glukoneogenesis pada hati. **GLP-1 juga berefek mengurangi asupan makanan dan pengosongan lambung melalu efek langsung pada saluran cerna ataupun melalui sistem syaraf sentral⁸, meningkatkan rasa kenyang (satiety) dan kestabilan berat badan pada kadar suprafisiological setelah pemberian GLP-1 analog.** GLP1 menghambat sekresi *lipoprotein* pada usus halus yang berdampak menurunkan hiperlipidemia *post prandial* terkait resiko kardiovaskuler.

Sebaliknya GIP berefek meningkatkan sekresi insulin, tetapi tidak menghambat sekresi glukagon dan tidak memodulasi pengosongan lambung⁸.

Berbagai laporan menyebutkan bahwa **efek inkretin berkurang pada pasien dengan DM T2^{10,11,12}**, demikian pula pada pasien dengan toleransi glukosa terganggu^{9,10} dan pada obesitas¹¹. Pemahaman terbaru tentang patofisiologi DM T2 yang berdampak pada strategi terapi adalah bahwa selain peningkatan resistensi insulin pada sel target (hati, otot dan jaringan adiposa) dan menurunnya kemampuan sel beta pankreas memproduksi insulin (*dual defect*), ternyata bahwa peranan glukagon yang selama ini terabaikan harus pula di supresi untuk mencapai kendali KGD optimal (*Three core defect*).

Waktu paruh GLP1 sangat singkat (1-2 menit)¹², disebabkan karena cepat di degradasi oleh enzim DPP-4 dan oleh kliren ginjal, sehingga hanya 25 % dari sekret GLP1 bisa mencapai vena portal, selanjutnya hanya 10 -15 % yang mencapai sirkulasi umum. Sebaliknya kadar GIP tidak menurun pada DM T2¹⁰ tetapi efek insulinotropiknya menurun pada DMT2¹⁰.

Ada dua cara terapi yang dapat digunakan untuk menghindari in-

aktivasi cepat dari GLP-1 dan GIP yakni obat GLP-1 analog atau DPP-4 inhibitor.

Diantara berbagai obat golongan DPP-4 inhibitor terdapat perbedaan dalam hal farmakokinetik. Absorpsi golongan obat DPP-4 inhibitor cukup baik yakni 15 menit setelah dimakan (peroral), dan mempunyai afinitas tinggi pada reseptor sel islet. Akan tetapi karena perbedaan IC 50 (konsentrasi yang dibutuhkan untuk mencapai kekuatan inhibisi sebesar 50%) antara 1 nM pada linagliptin, 19-24 nM pada sitagliptin dan alogliptin, 50-62 nM pada saxagliptin dan vildagliptin. Disamping itu juga terdapat perbedaan pada waktu paruh obat, maka berdampak pada perbedaan dosis dan frekwensi pemberian obat.

Disamping itu tingkat selektivitas suatu obat dalam hal meng- inhibisi enzim DPP-4 sangat diperlukan, agar tidak menimbulkan efek lain (misalnya bila obat tidak selektif dan menginhibisi DPP-8,9 maka pada percobaan binatang bisa berakibat antara lain alopesia, trombositopenia dll).

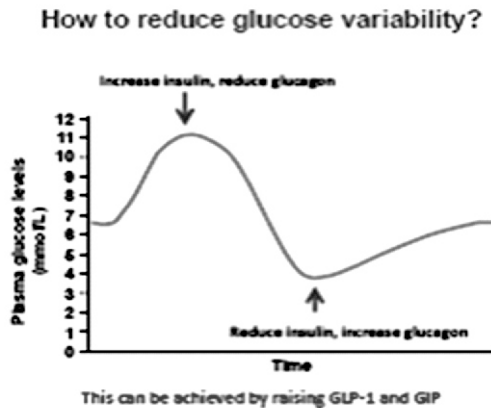
Proses metabolisme dan ekskresi suatu obat juga perlu dipertimbangkan terkait safety, linagliptin di metabolisir di hati dan tidak melibatkan faktor sitokrom P450, kemudian dieskresi terutama melalui empedu, sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gagal ginjal bila dibandingkan dengan jenis lain ¹³.

Secara umum golongan DPP-4 inhibitor dapat ditoleransi dengan baik, dan tidak meningkatkan efek samping. Akan tetapi mengingat bahwa enzim DPP-4 juga ditemukan pada membrana sel dari T lymposit yang disebut CD26 yang berfungsi menstimulasi proliferasi. Pada model preklinik dilaporkan bahwa defisiensi DPP-4 menyebabkan gangguan respons imun, penurunan jumlah CD4 T cell dan menurunkan produksi IL-4 tetapi meningkatkan IL-10 ¹⁴. Akan tetapi aktivitas peptidase dari DPP-4 tidak berkaitan dengan fungsi imun, bahwa DPP-4 inhibitor terbukti pada percobaan binatang tidak mempengaruhi fungsi imun ¹⁵. Meskipun demikian layaknya pada setiap obat baru yang di pasarkan maka tetap diperlukan studi lanjutan untuk menilai efek terhadap sistem imun.

Peranan Vildagliptin terhadap Variabelitas Glikemik

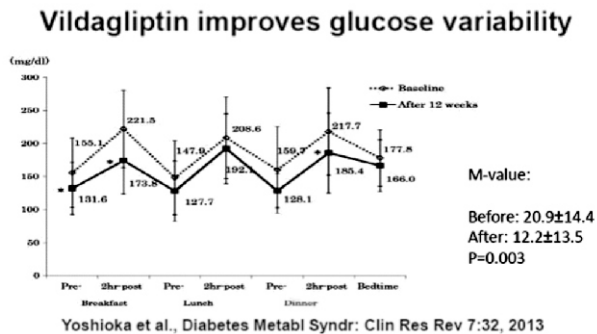
Program terapi diabetes bertujuan untuk menurunkan kadar HbA_{1c}, akan tetapi penelitian klinis terkini telah membuktikan bahwa **keadaan hipoglikemia dan hiperglikemia *post prandial* berkaitan dengan komplikasi kardiovaskuler**. Pilihan terapi harus mempertimbangkan bagaimana mengontrol variasi kadar glukosa seperti halnya kadar Hb A_{1c}, guna menurunkan angka kejadian kardiovaskuler. Monitor glukosa kontinyu (*continuous glucose monitoring = CGM*) dan SMBG secara rutin mencatat variasi kadar glukosa darah.

DPP-4 inhibitor dipertimbangkan efektif sebagai terapi DM tipe 2 pada kelompok populasi Asia (termasuk Jepang) yang sering mengalami insufisiensi sekresi insulin¹⁶, berbeda dengan pasien kelompok Kaukasus yang biasanya menonjol adalah resistensi insulin. Upaya yang dilakukan terkait variasi kadar glukosa darah adalah mengenadalkan / menurunkan kadar glukosa (hiperglikemia) dan sekaligus mencegah tidak terjadi hipoglikemia sebagai faktor limitasi dalam terapi diabetes melitus seperti tampak pada gambar 1. Golongan obat DPP 4 inhibitor mempunyai keuntungan berupa mencegah efek samping terapi hipoglikemi.



Gambar 1. Variabelitas glikemik (VG)

Penelitian untuk membandingkan efek vildagliptin vs sitagliptin terhadap variabilitas glukosa dengan menggunakan metoda monitor kadar glukosa kontinyu (CGM) pada 21 pasien DM Tipe 2, dimana secara random mendapatkan terapi diatas, dan setelah 1 bulan kemudian pasien di rawat untuk pemeriksaan CGM agar dapat menilai : kadar glukosa darah (KGD) rata-rata selama 24 jam, amplitudo rata-rata KGD (MAGE), KGD puasa, kadar tertinggi KGD post prandial, kada plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Didapatkan hasil bahwa rata-rata KGD 24 jam, MAGE, KGD post prandial secara bermakna lebih rendah pada kelompok mendapat vildagliptin vs sitagliptin. Tetapi tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar PAI-1¹⁸. Hal yang sama terlihat pada penelitian lain seperti gambar 2.



Gambar 2. Vildagliptin improves glucose variability

Hypoglycaemia, diabetes and CV mortality

Berbagai hasil penelitian berskala besar melaporkan bahwa kontrol kadar glukosa intensif < 7 % dapat menurunkan risiko terjadinya komplikasi kardiovaskuler mayor, akan tetapi meningkatkan risiko hipoglikemia berat sebesar 3 kali lipat. Pengaruh hipoglikemi akut terhadap sistem Kardiovaskuler adalah¹⁹ :

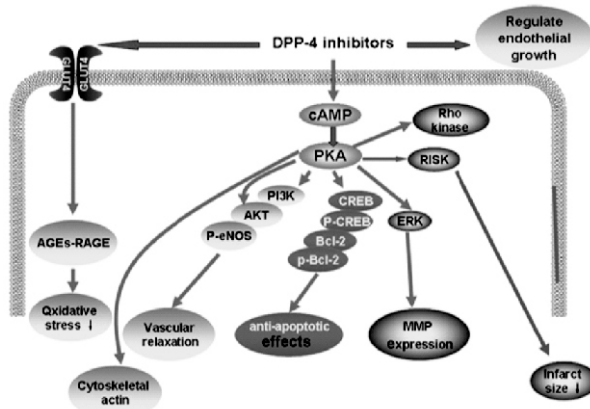
1. Hipoglikemia akut merangsang dikeluarkannya (*release*) substansi vasoaktif, sitokin proinflamatori (ET-1, hs CRP, IL 6,8) dan ROS
2. Berakibat terjadi gangguan fungsi platelaet dan faktor pembekuan darah yang berdampak peningkatkan risiko trombosis
3. Kedua kondisi tersebut diatas berdampak pada *myocardial injury*.

Hiperglikemia post prandial

Hiperglikemia post prandial menimbulkan stres oksidatif (AGEs, produk lipid peroksidatif) berdampak pada disfungsi endotelial dan ekspresi gen inflamatori ²⁰. Penelitian klinis kombinasi vildagliptin dengan pioglitazon, glibenklamid pada pasien DM T2 dilaporkan memperbaiki kontrol glukosa post prandial ²⁰.

Mekanisme kerja GLP1 berperan mencegah kerusakan akibat dari mediator AGEs yaitu dengan mengurangi ekspresi dari reseptor AGEs (RAGE) pada sel beta pankreas ²¹.

Mekanisme kerja GLP1 pada sel jantung, endotel dan VSMC adalah meningkatkan sensitivitas insulin pada otot jantung, menurunkan inflamasi pada sel endotel dan memperbaiki NO vasodilatasi ²². Mekanisme protektif GLP1 pada penggunaan vildagliptin menghinibisi pengaruh dari AGE-RAGE diduga melatar-belakangi efek vildagliptin terhadap remodeling vaskuler dan aterosklerosis ²³. Efek kardioprotektif obat golongan DPP4 inhibitor berupa reduksi luas infark dan mencegah remodeling ventrikel yakni melalui mekanisme aktivasi c-AMP yang berdampak aktivasi ekspresi bergai gen terkait komplikasi kronik diabetes, menurunkan ekspresi AGE-RAGE yang berdampak menurunkan stres oksidatif dan juga meregulasi pertumbuhan endotel ²⁴, seperti terlihat pada gambar 3 dibawah ini.



Gambar 3. Efek kardioprotektif golongan DPP4-inhibitor

Mekanisme kerja GLP1 mencegah nepropati adalah berikatan langsung pada reseptor GLP1 pada sel messangial dengan mereduksi pengaruh RAGE melalui aktivasi c-AMP .

Kesimpulan

1. Hipoglikemia dan hiperglikemia merupakan faktor penghambat (*limiting factors*) dalam upaya untuk mencapai target terapi intensif pada pasien DMT2, dan berdampak terjadinya event kardiovaskuler.
2. Vildagliptin mempunyai efek menurunkan kadar HbA1c non-inferior dan dengan risiko rendah untuk terjadi efek hipoglikemia serta berat badan stabil selama terapi
3. Efek protektif terhadap vaskuler dari DPP4-inhibitor antara lain berupa anti-inflamatori.
4. Vildagliptin mempunyai potensi protektif terhadap kerusakan vaskuler pada pasien DMT2 dengan merubah pengaruh stres oksidatif dari AGE-RAGE pada sistem vaskuler.
5. DPP 4- inhibitor dipertimbangkan efektif sebagai terapi DM T2 pada kelompok populasi Asia karena alasan sering mengalami insufisiensi sekresi insulin.

Daftar Pustaka

1. Hirsch IB, Brownlee M 2005.Should minimal blood glukose variability become the gold standard of glycemc control ? J Diabetes Complication;19 (3): 178-81
2. Brownlee M, Hirch IB.2006. Glycemc variability : a haemoglobin A1c independent risk factor for diabetic complication. Jama ; 295 (14):1707-8
3. Mogisshi 2008. Insulin Strategies for managing inpatients and outpatients hyperglycemc and diabetes. Mt Sinai J Med ; 75:558-66
4. Lankas GR, Leiting B, Roy RS *et al.* 2005. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* ; **54**:2988-2994.

5. Fritzsche G, Kohnert KD, Heinke P et al. 2011. The use of computer program to calculate the mean amplitude of glycemic excursions. *Diabetes Technol Ther*; **13**:319-25
6. Rodbard D, 2009. Interpretation of continuous glucose monitoring data : Glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes technol Ther* **11**: S55-S67.-----
7. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. 1987. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*; **84**:3434-3438.
8. Baggio LL, Drucker DJ. 2007. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*; **132**:2131-2157.
9. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. 1986. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* ; **29**:46-52.
10. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. 2001. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* ; **50**:609-613.
11. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. 2001. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin. Endocrinol Metab* ; **86**:3717-3723.
12. Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. 2001. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* ; **24**:1640-1645.
13. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. 1996. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut*; **38**:916-919.
14. Muscelli E, Mari A, Casolaro A et al. 2008. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes*; **57**:1340-1348.
15. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. 1995 Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* ; **44**:1126-1131.
16. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P et al. 2011. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther* ; 921-28

17. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A *et al.* 2001. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin(*). *Diabetes Obes. Metab*; **13**:939-946.
18. Sakamoto S, Nishimura R, Irako T *et al.* 2012. Comparison of vildagliptin twice daily vs sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM) : Crossover pilot study (J-VICTORIA study). *Cardiovascular Diabetology*; **11**: 92
19. Rana OA *et al.* 2014. Hypoglycaemia and the cardiovascular system, *Heart J* ; **100**: 21-7
20. Node K, Inoue T ,2009. Pathophysiology of postprandial hyperglycemia. *J Cardiovascular diabetology* ; **6**: 23-32.
21. Puddu *et al.* 2013. The role of GLP-1 in preventing AGE-mediated damages in diabetes. *J Mediators of inflammation*: 1-9
22. Panchapakasen U *et al.* 2013. Action of GLP-1 on cardiomyocytes, the endothelium, and VSMC . *J Clinical science*; **124**: 17-26
23. Yamagishi S, Matsui T. 2012. Protective role of GLP-1 – based therapies against the AGE-RAGE- induced atherosclerosis. *J Current pharmaceutical design*; **17**: 4379-85
24. Wang XM *et al.* 2013. Cardioprotective effects of DPP-4 inhibitors. *Cardiovasc drugs ther* ; **27**: 297-307

15

Aggressive Treatment in T2DM: Reasonable or not?

Dharma Lindarto

Div. Endocrine-Metabolism. Department of Internal Medicine
RSUP H Adam Malik Medan

The landmark UKPDS showed that every reduction of 1% HbA1c could reduce the risk of microvascular and macrovascular complications.¹ Similar findings by Kumamoto study.² In the UKPDS, the endpoint of “any diabetes-related endpoint” was reduced by 12 % in the intensively treated group (HbA1c achieved = 7.0%) as compared to the conventionally treated group (7.9 %).¹ That early glycemic control, aggressive and intensive glycemic control had been shown to have long term effects lasting much beyond the duration of intensive therapy. This is known as the “legacy effect” or a ‘metabolic memory’.³ A follow up study, analyzing a cohort of the UKPDS patients after 10 years of post-trial monitoring, revealed favorable reductions in any diabetes-related endpoint, microvascular disease, myocardial infarction and all-cause mortality. These results were noted in spite of the fact that the intensively treated group had finally reached on HbA1c similar to that of the conventional treatment group.³ Thus, it makes sense to try and achieve tight glycemic control as early as possible in the natural history of the disease.

CURRENT STATUS OF GLYCEMIC CONTROL

The current situation of glycemic control is far from ideal. The A1chieve study, which is the largest observational study in diabetes, has reported an average HbA1c of 9.5% in patients across the globe, as compared to the goal of 7.0% or below. Similar values are reported from

every region/location.⁴

Current guidelines for diabetes management by the International Diabetes Federation (IDF), American Diabetes Federation (ADA) and others tend to suggest initial monotherapy with lifestyle modification, followed by combination therapy only if monotherapy fails.^{5,6} The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) had been categorizing patients according to their initial HbA1c. Patients with an initial HbA1c of 7.6-9.0%, who form the majority in every practice are recommended initial dual therapy. Those with an HbA1c > 9% can be started on triple therapy. Thus, the logic of early, aggressive combination therapy has received expert backing, based on pathophysiological logic and clinical evidence.⁷ Based on the individual clinical picture, one can choose an appropriate combination regiment combination of two insulin sensitizers, or one sensitizer and secretagogue, or one sensitizer and one α -glucosidase inhibitor can be used to initiate therapy in patients with an HbA1c of 7.6-9.0%. The choice of combination will depend on duration and degree of hyperglycemia, relative fasting and postprandial hyperglycemia, risk of hypoglycemia, meal habits and lifestyle, comorbid conditions and tolerability of drugs. For patients with a higher HbA1c (>9.0%), more options are available: two sensitizers and one secretagogue, in varying doses.

RATIONALE FOR EARLY COMBINATION THERAPY

Combination therapy is not limited to diabetes mellitus alone. Similar trends in prescription and management are noted in other metabolic, non- infectious diseases.⁸ These include hypertension, dyslipidemia, acute coronary syndromes, rheumatoid arthritis, cancer, HIV/AIDS, and various bacterial infections.

Over the past few decades, we have moved from a simplistic insulin-based pathophysiologic model of diabetes (insulin deficiency and insulin resistance) to a deeper understanding of the disease. De Fronzo listed eight players in the diabetic orchestra, calling them the ominous octet: the beta-cell, alpha cell, liver, adipose tissue, skeletal muscle, brain, liver and gastrointestinal tract.⁹ Added to this is dopamine, the forgotten

felon,¹⁰ which modulates glycemia through the autonomic nervous system. Including potential links being unravelled with testosterone, renin-angiotensin system, and vitamin D, the term 'Dirty Dozen' has been proposed to club the pathophysiologic mechanisms of diabetes.¹⁰

In view of multiple pathophysiologic pathways being involved in diabetes, there is a rationale to prescribe multiple pharmacologic interventions as well, to ensure comprehensive management and achieve optimal therapeutic outcomes. Unfortunately, we do not have any oral drug which acts on all aspects of the Dirty Dozen, or even for that matter, the Ominous Octet. Hence, there is a need for combination therapy to achieve the desired results.

STRATEGIES TO IMPROVE ADHERENCE

This however, is easier said than done. Most patients find it difficult to adhere to, and persist with, the suggested therapy for diabetes and comorbid condition. The complexity of therapy - number of tablets, injections, types of drugs, and varied times of administration (30 minutes before meals; immediately before meals; after meals; at night), methods of administration (with meals; sublingually), and frequency of administration (once, twice or thrice daily), - leads to difficulty in following advice. Observational studies indicate that the adherence of patients is inversely proportional to the number of tablets prescribed.¹¹ Similar results are reported in studies analyzing the rate of persistence.¹² There is a great need, therefore, to reduce the pill burden on the patients, while ensuring that combination of drugs is given to them. Poor adherence to medical therapy has multiple causes. It stands to reason, therefore, that more than one strategy will be required to improve adherence. Better patient-physician communication, focus on soft skills and counseling ability of doctors, enhanced patient education, awareness and empowerment all help increase concordance with therapy. Apart from these patient-related and physician-related factors, however, drug-related factors need to be addressed if therapeutic targets are to be achieved. Drug-related factors which affect adherence include number of tablets/injections, frequency of dosage, flexibility of time of

administration, ease of instructions to be followed during administration, and cost of therapy. Strategies are required which will reduce complexity of therapy while ensuring adequacy of management.

FIXED DOSE COMBINATIONS

This can be achieved by prescribing fixed dose combinations (FDCs). FDCs are pharmaceutical formulations which contain fixed amounts of more than one active pharmaceutical ingredient. FDCs classically include oral drug combinations. One can make a strong case for including premixed insulin and insulin analogues as FDCs. These formulations contain a fixed ratio of two drugs, as opposed to the split: mix regime, in which varying proportions of insulin are mixed. Premixed insulins can more accurately be termed fixed drug ratio combinations (FDCs), and facilitate target achievement by improving patient convenience and compliance.

The most commonly prescribed antidiabetic FDC was Met and SU. The targets was both insulin resistance and deficiency. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis to reduce fasting glycemia, and also increases peripheral glucose uptake. Sulfonylureas increase insulin release from the β -cells, and work as long as some amount of β -cell residual function is present. This therapy has been shown to provide synergistic effect in many studies and meta-analysis. There is a risk of hypoglycemia, weight gain, and potential cardiovascular risk with this combination. Theoretically, because of the potential of sulfonylureas to deplete β -cell insulin stores and induce β cell apoptosis, the use of initial early Met+SU FDC "does not appear to be particularly attractive".⁸

CONCLUSION

Diabetes is a chronic disease which is usually diagnosed after onset of β -cell destruction. Early and multi-intervention is required in order to prevent chronic microvascular and macrovascular complications. The management of diabetes needs to address all relevant pathophysiological abnormalities in order to be successful. To do so,

multiple drugs are needed, which increase the pill burden and financial burden on the patient, thus reducing adherence. FDCs, when used early on in the natural history of the disease, in optimal combination and dosage, after a practical means of improving therapeutic outcomes in diabetes.

REFERENCES

1. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16 (Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease). *Diabetes* 1995; 44:1249–1258
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103–117
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577–1589
4. Soewondo P, Hussein Z, Shah SN, Hasan MI, Shen C, Khamseh ME. Delay in Beginning or Optimizing Insulin Therapy Despite Poor Glycemic Control: Data from the A1chieve Study. American Diabetes Association Scientific Sessions 2011 Poster 1045.
5. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes (Brussels: International Diabetes Federation, 2005). <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf> Accessed October 23, 2011.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010;33(suppl 1):S11–S61.
7. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrinol Pract* 2007; 13(suppl 1):3–68
8. Zinman B. Initial Combination Therapy for Type 2 diabetes mellitus: Is it ready for prime time? *Am J Med* 2011; 124(1S):S19–S34.

9. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Banting lecture]. *Diabetes* 2009; 58:773–795.
10. Kalra S, Gupta V. The diversity of diabetes. In Bajaj S, ed. *ESI Manual of Clinical Endocrinology*. Endocrine society of Indian, Hyderabad, 2010; 1-3
11. Paes AH, Bakker A, Soc – Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20:1512-1517
12. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24:460 -467.

16

Initiating Insuling Treatment : It Is Now Or When ?

Pradana Soewondo

Divisi Metabolik & Endokrinologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK-UI / RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

(Makalah Tidak Masuk)

17

Non Surgical, Minimally Invasive Therapy For Thyroid Nodules

Hendra Zufry, Krishna W Sucipto

Division of Endocrinology, Metabolism & Diabetes- Thyroid Center
Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of Syiah Kuala/ dr.Zainoel Abidin General Teaching Hospital,
Banda Aceh- Indonesia.

Introduction

Thyroid nodules are among the leading causes of referring patients to an endocrinologist. Indeed, by the time we reach 80 years of age, almost 80% of us have 1 or more such nodules.¹ The prevalence of thyroid nodules by physical examination is around 5% to 10% of the population, but physical examination of the thyroid gland has proven to be remarkably inaccurate with the introduction of thyroid Ultrasonography (US). This has caused most thyroidologists to perform their own thyroid US- examinations, and some of us believe that a real-time US- examination is an essential part of all thyroid patient evaluations.² Indeed, US can discover thyroid nodule in 20% to 60% of the population, Thyroid nodules being more frequent in women and the elderly.² Most thyroid nodules are benign but some require treatment for cosmetic reasons or because of subjective symptoms.³

Surgery is the treatment of choice for these nodules but may be associated with certain operative morbidity, un-sightful scar and permanent hypothyroidism.⁴⁻⁷ Therefore, non-surgical, minimally invasive modalities, including ethanol ablation (EA), radiofrequency ablation (RFA) and percutaneous laser ablation (PLA), have been used to treat thyroid nodules and these methods yield good results.⁸⁻¹²

Diagnostic Categories of Thyroid Cytology.

There are six major categories of results that are obtained based upon FNAB, each of which indicates a different subsequent evaluation and management.¹³ The cytopathologic changes are reviewed briefly below :

1. Non-diagnostic

The non-diagnostic rate varies from 3 to 10 percent at experienced centers. It is critical that the absence of malignant cells not be interpreted as a negative biopsy if no follicular tissue is obtained. For non-diagnostic biopsy results, we typically repeat the FNAB under ultrasound-guidance. This is consistent with the American Thyroid Association (ATA) guidelines¹⁴. US-guide CNB may also help after repetitive negative FNAB.¹⁵

2. Benign

This category includes normal thyroid tissue, nodules from adenomatous or multinodular goiters, chronic lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis, or subacute granulomatous thyroiditis. Normal thyroid tissue, nodules from adenomatous or multinodular goiters, and some true monoclonal tumors can have a macrofollicular pattern on cytology. This pattern may also be referred to as adenomatoid, hyperplastic, macrofollicular or colloid adenomas. Cytology of macrofollicular nodules may show both intact macrofollicles and macrofollicles that have been broken apart forming a flat sheet. The correct cytologic diagnosis of Hashimoto's thyroiditis can be challenging. Thus, FNAB should be avoided if the diagnosis can be made on clinical grounds.¹³

Subacute granulomatous thyroiditis (also called subacute or de Quervain's thyroiditis) is usually a clinical diagnosis. This disorder is typically a viral or post-viral syndrome characterized by fever, malaise, and an exquisitely tender thyroid gland. Because the gland may be quite

firm, concern about cancer may lead to FNAB. Multinucleated giant cells, macrophages, and degenerated follicular cells are seen.¹³

3. Atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS).

This classification was proposed by the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference (“Bethesda Conference”)^{13,16}. It was proposed for lesions that are not convincingly benign but do not have definitive features of a follicular neoplasm and are not highly suspicious of malignancy.^{13,16}

The category atypia of undetermined significance (AUS) includes lesions with mild nuclear atypia. Follicular lesions of undetermined significance (FLUS) are those with a mixed macrofollicular and microfollicular pattern where the proportion of microfollicles and macrofollicles is similar or lesions with extensive oncocytic (Hürthle cell) change, but not enough to be classified as Hürthle cell neoplasm, and specimens that are compromised because of poor fixation or obscuring blood. Nodules with features of both macrofollicular fragments and microfollicular lesions are common, especially in nodular goiters.^{13,16}

The conference intended that no more than 7 percent of preparations would fall into this category, but the use of this term by cytopathologists has been variable, with some centers reporting its use in up to 29 percent of cytology readings.¹⁷ In one multicenter analysis, the introduction of the AUS or FLUS category to diagnostic cytopathology reports resulted in a dramatic increase in surgical referrals from 9 to 37 percent¹⁸. The risk of malignancy with this cytologic classification ranges from 5 to 32 percent¹⁹. Thus, its ultimate usefulness requires further study¹⁷.

4. Follicular Neoplasm (Microfollicular)

The category of neoplasm includes microfollicular or cellular adenomas. Microfollicular or cellular neoplasms may represent benign adenomas, autonomously-functioning (benign) adenomas, or well-

differentiated follicular or follicular variant of papillary cancers of the thyroid. As many as 15 to 30 percent of all biopsies are classified as follicular neoplasms.¹³

All thyroid biopsy techniques are limited by their inability to distinguish differentiated thyroid cancer from microfollicular or cellular adenomas. Thus, the term indeterminate is still widely used to describe these lesions. From 15 to 25 percent of microfollicular or cellular adenomas prove to be cancers, depending upon the cytologic pattern. Occasionally the follicular cells of a microfollicular lesion will have the cytologic features of papillary cancer. Papillary thyroid cancer with biopsy results in this category are most commonly the follicular variant of papillary thyroid cancer. Since this diagnosis depends primarily upon cytologic features, the preoperative FNAB is more accurate than an intraoperative frozen section at predicting malignancy¹³.

A diagnosis of follicular cancer is made on the basis of capsular or vascular invasion, which cannot be identified in specimens obtained by FNAB. Thus, most patients with nonautonomous microfollicular adenomas should undergo surgery with pathology evaluation for capsular or vascular invasion. In the absence of capsular or vascular invasion (on surgical histology), the lesion is classified as a benign adenoma. Postsurgical evaluation reveals a malignancy rate of approximately 6 to 30 percent. The difficulty in accurately diagnosing malignancy in a microfollicular adenoma is illustrated by a pathologic re-review of 185 follicular neoplasms excised 10 years previously. Twenty-five percent had a change in diagnosis: 35 from benign to malignant and 11 from malignant to benign; the most common change in diagnosis was from benign to follicular variant papillary cancer.²⁰

5. Hürthle-cell tumors

Hürthle-cell or oxyphil-cell tumors, analogous to follicular neoplasms (microfollicular lesions), may represent benign adenomas or Hürthle-cell carcinomas (follicular cancer, Hürthle-cell variant). However, in one study, the risk of malignancy in microfollicular oxyphil-cell lesions was

twice that of non-oxyphil lesions (32 versus 16 percent). Hürthle cells are large, polyclonal cells with abundant oxyphilic cytoplasm.²¹

6. Suspicious for malignancy

This category includes lesions with some features suggestive of but not definitive for thyroid cancer. Typically, nodules in this category have a 50 to 75 percent risk of malignancy.¹³

7. Malignant

The malignant category includes papillary cancer, medullary cancer, thyroid lymphoma, anaplastic cancer, and cancer metastatic to the thyroid. The cytologic diagnosis of papillary cancer is usually straightforward. The architecture is papillary, the cells are large, their cytoplasm has a "ground glass" appearance, nucleoli are prominent, and the nuclei demonstrate clefts and grooves, and intranuclear cytoplasmic inclusions. Psammoma bodies and dense "sticky" colloid may also be seen. However, the follicular variant of papillary cancer may be interpreted as a microfollicular lesion.²²

Cytologists will usually recognize FNAB from medullary thyroid cancer as suspicious, but will not always make the diagnosis preoperatively²³. The cells frequently disperse, and are characterized by eccentrically placed nuclei and cytoplasmic tails. Immunocytologic staining for calcitonin confirms medullary cancer.

Aggressive lymphomas are readily diagnosed based upon clinical findings and lymphocytes on FNAB or CNB. However, low-grade lymphomas may be difficult to distinguish from Hashimoto's thyroiditis. Virtually all thyroid lymphomas originate within Hashimoto's thyroiditis; as a result, sampling error is also a concern. Flow cytometry and immunocytochemical studies may be useful, and may require larger fragments of tissue from a CNB. The patient may be spared surgery if the diagnosis can be made on needle biopsy, although many pathologists prefer tissue obtained from an open biopsy. Clinical suspicion and

cytology demonstrating marked pleomorphism, bizarre giant cells, and spindle cells characterize anaplastic cancer.

Renal cell is the most common cancer metastatic to the thyroid. Colorectal, lung, breast, sarcoma, melanoma, and uterine cancer are among the other more common cancers that metastasize to the thyroid . If uncertainty exists, thyroglobulin staining as well as other markers may help determine the origin of the cells. If the underlying cancer diagnosis is known, specific antibodies can be used for immunohistochemical analysis.^{24,25}

A diagnosis of follicular cancer is made on the basis of capsular or vascular invasion, which cannot be identified in specimens obtained by FNAB.^{24,25}

Table 1. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Implied Risk of Malignancy and Recommended Clinical Management.¹³

Diagnostic Category	Risk of Malignancy (%)	Usual Management
Non Diagnostic or Unsatisfactory	1- 4	US Guide FNAB
Benign	0 - 3	Follow-up
Atypia of Undeterminate Significance or Follicular Lesion of Undeterminate Significance	5 -15	Repeat FNAB
Follicular Neoplasia or Suspect of Follicular Neoplasia	15 -30	Surgical Lobectomy
Suspect of Malignancy	67-75	Near Total Thyroidectomy or Lobectomy
Malignancy	97 -99	Near Total Thyroidectomy

The procedure and Efficacy of Percutaneous Ethanol Injection (PEI) in Thyroid Nodule.

All procedures will perform on an outpatient basis. None of the patients receive intravenous sedatives or analgesics before or during the procedure. Patient will placed in a supine position with mild neck

extension. After skin sterilization and anesthesia with 2% lidocaine at the puncture site, a 14– to 18-gauge needle will insert into the nodule under US- guidance via the trans-isthmic approach, thus preventing a change in the position of the needle tip and of ethanol leakage while swallowing.¹²⁻¹⁵

The maximum volume of internal fluid will aspirate, residual debris or colloid remove by saline irrigation¹⁶, and 99% ethanol will inject slowly into the cystic space. The volume of injected ethanol usually correspondence to about 50% of the volume of aspirated fluid. The ethanol will remove completely after make the retention 2 -10 minute¹⁷, and the needle- withdrawn slowly with minimal negative pressure of the syringe, thus preventing ethanol leakage outside the thyroid gland. Some authors adopted the procedure that the injected ethanol is not evacuated. Available data comparing the two different options, however, apparently do not show any differences in term of successful results¹⁸. During and immediately after PEI, any discomfort or complications associated with the procedure will evaluate. Patients will stay in the hospital for 30 minute after the procedure.¹⁷

For Viscous cystic thyroid nodules, several studies have 2 method the procedure of PEI; the first procedure; a 16-gauge needle will insert into the nodule through a trans isthmic approach and connected to a suction pump with a vacuum of 10–100 mm Hg. If the contents of the nodule were not aspirated, we will exchange the 16-gauge needle for an 8.5-French pigtail catheter. After more than 90% of the viscous cystic content was aspirated, 99% sterile ethanol will inject through the same needle or catheter. The amount of injected ethanol correspondence to 50% of the aspirated fluid. After 10 minutes with the needle or catheter in place, the injected ethanol will remove completely.¹⁹In second type of PEI procedure; if aspiration proved ineffective, or the fluid thick, a decision will made to proceed to two- stage treatment. The first stage; involve the injection of sterile 95% ethanol into the nodule, in an amount related to the nodule volume. One milliliter will inject for each 10 mL of nodule volume, which was calculated with the ellipsoid formula : length x height x width x 0.475. The diffusion of ethanol will monitor by US during

the procedure; initially it took a cigar shape within the thick fluid. After the needle withdraw the patients will observe for 10 minutes. In the next stage, 2 weeks after the first procedure, an additional injection will perform. Technically, the procedure was identical as in stage one. A 20-gauge needle will we use. The fluid will aspirate and the cyst will empty. The fluid will sent for cytologic examination. After aspiration completion, cyst wall material will collect for cytologic examination. Then, sterile 95% ethanol inject into the nodule, in an amount corresponding to 25%–30% of the calculated nodule volume. After the needle withdrawn, the patient remain under observation for 10 minutes.²⁰

Repeat PEI will perform on patients with incompletely resolved symptoms (symptom score reduction <50%) or cosmetic problems. The follow up with US examinations will perform at 1, 3, 6 and 12 months or later after the initial procedure.¹⁷

Table 2 indicates results of previous reports (345 patients) summarized in a manuscript by Bennedbek and Hegedus²⁹ in 2003. Results of 9 studies between 1989 and 2002 were presented²⁹. The follow-up period after PEI varies according to the studies, but if cut-off of efficacy is set at a 50% or more reduction in volume of cystic nodules, the efficacy rate of PEI ranged from 30% to 95% and was 74.4% on average, which is a comparatively good result. Especially, Zingrillo et al.³⁰ and Del Prete et al.³¹ investigated 40 and almost 100 cases of large nodules measuring 30–40 ml for 2 and 10 years, respectively. They reported that the reduction ratios were 93% and 93.9%, respectively. Bennerdbek et al. performed a randomized double-blinded comparative study for ethanol injection (33 patients) and saline injection (33 patients). They defined cases with a volume of remnant fluid of 1 ml or less as being cured and showed that 27 of 33 patients (82%) in the ethanol group were cured, while the cure rate was only 48% (16 of 33 patients) for the saline group. Furthermore, PEI could cure 64% of patients after one injection, whereas only 18% of patients in the saline group were cured ($p=0.0006$). Guglielmi et al. analyzed 58 cystic nodules for 5 years, showing that the reduction rate was as much as 86.6%.³² In 2005, Lee and Ahn reported the results for 432 patients, the largest number of patients of all reports,

that PEI was effective for 79.6% of complex cysts, including patients with partial cure (volume reduction >50%).³³

Table 2. Treatment results of PEIT for cystic thyroid nodules (from reference 29 partially revised)

Investigator	Year	Number of patient	Follow-up period (months)	Design Study	Time of therapy	Success rate ^s
Rosman	1989	13	8	Open	1	77
Yasuda	1992	61	6	Open	1-4	72
Monzani	1994	20	12	Open	1-2	95
Verde	1994	10	1	Randomized	1	80
		10 ^b	1		1	30
		32	12		1	80
Antonelli	1994	26	12	Open	1-5	77
		44 ^c	12		1	36
Zingrillo	1996	20	6	Open	1-4	95
Zingrillo	1999	43	24	Open	1-4	93
Cho	2000	22	1-10	Open	1-6	64
Delprette	2002	98	115	Open	1-4	94

^aAlmost disappeared or ? ^bTreated only by aspiration and drainage ^cControl group treated by saline more than 50% reduction in volume .

Predictive factors for the treatment effect of PEI were tumor size measuring 5 ml or less (OR: 6.1), a 30% or more cystic component (OR: 3.3)³². The another study from Kim JY, et.al show that predictive factors for predominant cystic nodule were an initial volume >10 ml and vascularity grades 1–3, and they failed to identify any factors related to the efficacy of PEI in cystic nodules, suggesting that PEI is almost always effective in the treatment of cystic nodules, regardless of treatment or pre-treatment factors.¹⁷

Percutaneous Ethanol Injection (PEI) therapy of thyroid cystic lesion is usually devoid of relevant side effects. As a matter of fact, the fibrous capsule surrounding the cyst acts as a physical barrier to ethanol spreading into the perinodular tissue. Furthermore, the drainage of the

fluid content before ethanol injection prevents possible damages to the capsule integrity due to an increased pressure inside the lesion. No substantial differences in safety have been observed in case of complete aspiration of the ethanol-mixed fluid as compared to keeping the ethanol inside the lesion.¹⁸ The limited number (1–2) of sessions usually required by PEI sclerotherapy of thyroid cysts is an additional factor accounting for the low risk of side effects. Nevertheless, reports of recurrent laryngeal nerve (RLN) injury, although extremely rare, still require a high level of alert-ness throughout the procedure.

Radiofrequency Ablation

A. Basic Principles of Radiofrequency Ablation

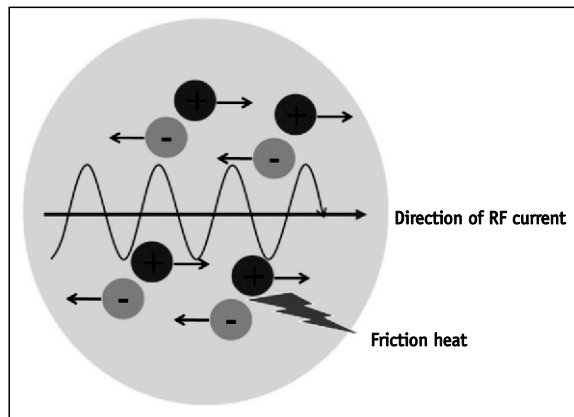


Figure 1. Ionic agitation and formation of frictional heat. Tissue ions are agitated by application of alternating electric current. Ionic agitation results in ion friction, which in turn causes heat production. RF = radiofrequency.²³

Basically, the term RF refers to an alternating electric current oscillating between 200 and 1200 kHz.²⁰ Application of RF power to tissue agitates tissue ions as they attempt to follow the changes in direction of the alternating current. Such agitation creates frictional heat

around the electrode (Fig. 1). Although this heat creates immediate damage to tumor tissue, the damage is significant only in regions very close to (thus, within a few mm of) the electrode. Simultaneously, tumor tissue more remote from the electrode is heated slowly, via thermal conduction from the hot region adjacent to the electrode (Fig. 2).²¹

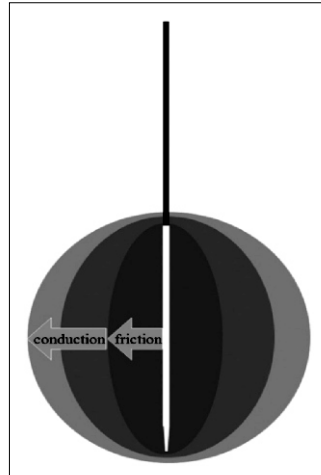


Figure 2. Heat propagation through target tumor. Immediate tissue coagulation necrosis is achieved by frictional heat generated in vicinity of electrode, but electrode-remote tumor tissue is ablated more slowly, via conductive heat.²³

The nature of thermal damage caused by RFA is dependent on both the tissue temperature achieved and the duration of heating. Elevation of tissue temperature to 40°C, does not induce tissue damage. Tissue temperatures between 42- 45°C, formally termed hyperthermia, cause tissue cells to become more susceptible to damage when exposed to chemotherapeutic agents and/or irradiation. Irreversible cellular damage occurs when temperatures are increased to 46°C for 60 minutes, or to 50-52°C for 4-6 minutes. Near-immediate tissue coagulation is induced at temperatures between 60-100°C, but temperatures greater than 100-110°C result in tissue vaporization and

carbonization.²²

In one experimental study with pig animal model, temperature measurements around the RFA electrode in the porcine thyroid gland were taken. The maximum temperature at a distance of 5 mm from the RFA electrode was between 44°C to 61°C while at a distance of 10 mm, a maximum temperature of 53°C was achieved. Even at this temperature, there were signs of irreversible cell death damage in the region of the thermal lesions.²⁴

B. Patient selection

In 2012, the Korean Society of Thyroid Radiology made a consensus statement regarding the treatment of thyroid nodules with RFA.²⁵ Essentially, RFA is indicated either for patients with nodule-related symptoms or with hyper-functioning nodule(s) which is causing thyrotoxicosis. It is important that before the ablation, the nodule should be confirmed to be benign in nature with at least two separate US-guided fine needle aspiration cytology and/or core biopsy.^{26,27}

Report of RFA incompletely treated primary thyroid carcinoma was present and histological report reviewed inadequacy of RFA in treating primary thyroid carcinoma,²⁸ and there was no evidence in supporting treatment benefit of RFA in primary thyroid carcinoma. On the other hand, a cytological diagnosis of follicular or indeterminate lesion requires histology to exclude malignancy. Therefore the consensus statement did not recommend RFA for follicular lesion or a nodule suspicious of malignancy.²⁵ In general, RFA is a safe procedure. However, it should be cautious in application of RFA in patients who are either pregnant or have history of serious heart problems.²⁵ Since there had been reports of cardiac complication during RFA for liver tumors,^{29,30} patients with serious heart disease should have continuous cardiac monitoring during and after RFA of thyroid nodules.

C. The Procedure Steps

During the procedure, the patient should be positioned in supine with

neck slightly extended. Local anesthetic with lidocaine or xilocaine is then injected underneath the skin near to the cervical surrounding soft tissue and thyroid capsule.^{17,31} Some would also administer premedication of fentanyl and medazolam to minimize discomfort.³² Ground adhesive pads are adhered to both thighs and are connected to RF generator, and the generator was connected to RF electrode.

There are two types of RF device and technique for thyroid nodules. The first technique is called the “fixed ablation” technique. This technique was popularized by an Italian group. It involves the use of a multi-tined expandable electrode.³³⁻³⁵ The electrode is a 14-gauge, 10 cm long, four hooks expandable needle. Under US-guidance, the electrode is inserted along the greatest dimension of the nodule. The hook is then opened to a maximum of 3.5 cm and placed with caution so as to avoid injury to vital structures. Each hook is recommended to be 10 mm away from thyroid capsule, 5 ~ 6 mm from pseudocapsule of outer edge of nodule and 15 mm from heat-sensitive cervical structures. Lidocaine is injected into superficial cervical tissue and on the thyroid gland capsule under US guidance. Correct position of electrode tips and hook is assessed by US. With this technique, a spherical ablative zone is usually achieved. After the ablation, the hooks is retracted and the electrode is slowly withdrawn after RF energy has been switched off.³³

The second technique is called the “moving shot” technique. This technique was first described by Baek et al. in Seoul, Korea. In contrast to the fixed ablation technique, a straight internally-cooled electrode is used.¹⁹ The electrode is usually 15 cm in length and 17-gauge in size with 1 cm active tip. Recent modifications have allowed even shorter (7 cm shaft length) and smaller (18-19 gauge) electrode with active tips around 0.5, 0.7, 1, 1.5 and 2 cm.¹⁹ With these shorter and smaller electrode, it allows better control and variation of ablation option in treating small or vital structure closed thyroid nodule. In the “moving shot technique”, the target thyroid nodule is divided into multiple small conceptual ablation units and during the procedure, each conceptual unit is being ablated by the moving ablation electrode tip. The electrode is inserted through the isthmus under US guidance. As a result, the whole course of electrode

could be seen and that greatly reduces the risk of injury of the nearby structures. The ablation first starts with from the deepest layer up and so the electrode is slowly withdrew to the surface. It is important that the region close to the trachea-esophageal groove is under-ablated in order to avoid injury to the recurrent laryngeal nerve, trachea and esophageal as this

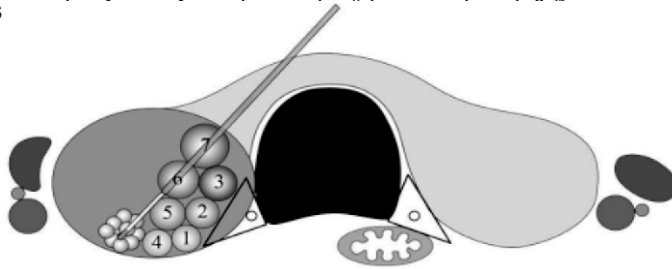


Figure 3. Schema of the transisthmic approach and the moving shot technique. The needle is inserted through the isthmus in order to visualize the entire length of the electrode and the target nodule. Ablation starts from the deepest portion of the nodule to the superficial area according to the order of the numbering of each small conceptual ablation unit, by moving the electrode tip. The ablation area is small near the peripheral danger triangle (black triangle), while it is large in the central, safe area. Recurrent laryngeal nerve (black circle) is within the danger triangle. The carotid artery (red color), internal jugular vein (blue color), and vagus nerve (gray color) are lateral to each thyroid lobe.³⁶

The endpoint of the procedure is when all conceptual ablating units of the targeted nodule, whether benign or malignant, have changed to transient hyper-echoic zones. A small portion of a nodule may remain undertreated in some patients for the following reasons: 1). an area of a thyroid nodule may lie very close to critical structures such as the recurrent laryngeal nerve, trachea, or esophagus, 2). nodule may be too large for complete ablation in one session, 3). intrathoracic extension of a thyroid nodule: the far-inferior portion of the nodule may not be visible

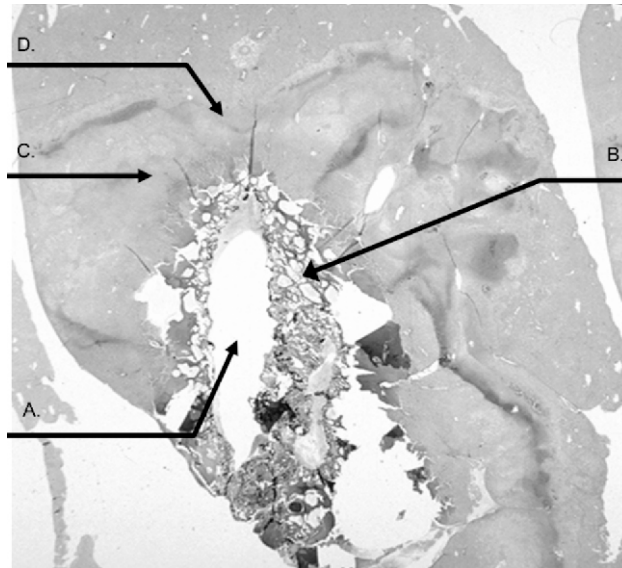
by US.³⁶

Percutaneous laser ablation in thyroid nodule.

A. Basic Principles of Percutaneous laser ablation.

LASER is an acronym of Light Amplified Stimulated Emission of Radiation. Optical fibers deliver high energy laser radiation to the target lesion. Neodymium:yttrium aluminum garnet lasers (Nd:YAG), with a wavelength of 1064 nm, are used for PLA because penetration of light is optimal in the near- infrared spectrum. In recent years, diode lasers with suitable wavelength have also been used. The penetration of laser light is only a few millimeters as a result of scattering and absorption. Scattering results in a relatively uniform distribution of absorbed energy, and heat is produced by conversion of absorbed light. Temperatures greater than 60° C result in rapid coagulation necrosis. Irreversible cell death, without preceding coagulation, also occurs at lower temperatures (40–45°C), but requires duration of treatment that inversely correlates with temperature.^{44,45}

The first report of percutaneous laser ablation (PLA) on human thyroid tissue is by Pacella, et al. In Reggio Emilia, we started to use PLA in patients with benign thyroid cold nodules in 2002. Since then, several studies have been published confirming effectiveness and safety of this new technique. Vaporization and charring are consequences of tissue overheating. Plane-cut tip fibers achieve temperatures up to 180–200° C where fibers are in direct contact with tissue. Microscopically (Fig. 4), laser ablated areas are characterized by a central cavity due to tissue vaporization (A) surrounded by a thin layer of carbonized tissue (B). Coagulative necrosis develops in the outer stratum of tissue (C) surrounded by a rim of metabolic damage (transition zone, D) that



separates necrotic from viable tissue.⁴⁴⁻⁴⁷

Figure 4. Microscopic section of laser ablated tissue. Typical changes include: central cavity due to tissue vaporization (A) surrounded by a thin layer of carbonized tissue (B), coagulative necrotic area (C), and transition zone (D) that separates necrotic from viable tissue.⁴⁴

Flat tip technique, proposed and developed by Pacella, et al.⁴⁶ is based on the insertion of a 300 μm plane-cut optic fiber through the sheath of a 21 G Chiba needle, exposing the nude fiber in direct contact with thyroid tissue for a length of 7–10 mm, according to the size of the lesion. Fiber lockers allow us to expose the tip of the fiber within the lesion for the appropriate length. A single optic fiber, maintained in a still position, destroys only a small amount of tissue (16–18 mm in length, 8–10 mm in width, 8–10 mm in thickness, i.e., about 1 ml volume) when an energy of 1,600–1,800 Joules with an output power of 2–4 Watts is delivered. Therefore, simultaneous insertion of multiple fibers is generally needed. Parallel insertion of two to four fibers allows an ellipsoid ablation, suitable for ellipsoid shape of most benign thyroid

nodules (Fig. 5). Using this latter technique, we obtained up to 40–45 mm wide, 18–22 mm thick ablation diameters. Combining multiple fiber placement, fiber pull-back, and energies up to 6,000 Joules per fiber, nodules up to 50–70 mm in length may be treated with PLA.⁴⁶ Number of fibers, number of pull-backs and total energy delivered are tailored to nodule volume. A maximum amount of about 30ml nodular tissue may be destroyed in a single session.⁴⁸

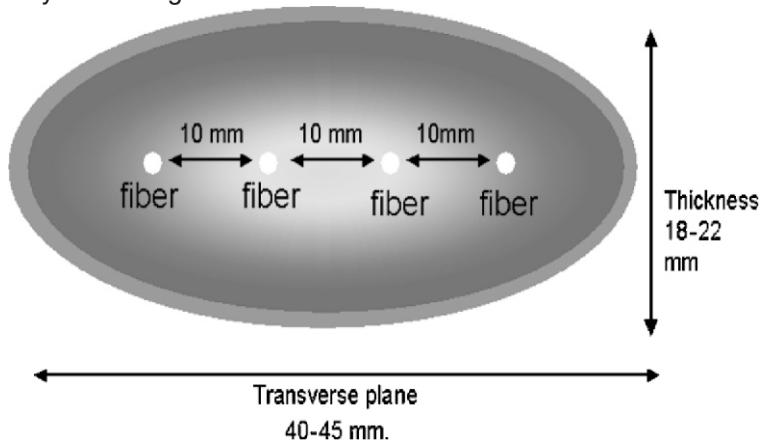


Figure 5. Multiple fiber ellipsoid configuration, suitable for ellipsoid shape of benign thyroid nodules. Needles are inserted along the cranio-caudal nodule axis, at a distance of about 10mm. Two to four fibers may be simultaneously inserted, achieving up to 40–45 mm wide, and 18–22 mm thick ablation diameters.⁴⁶

B. Procedures Steps.

Percutaneous laser ablation (PLA) is an office-based intervention. We established careful precautions for patient safety. A sterile operative setting is arranged. The operator stands on the left side of the patient, while US equipment is used by the US-assistant who sits on the right side. A sensitive color-Doppler/ power color US system is required.

Power color images are important during PLA procedure and follow-up. An auxiliary monitor permits direct US vision by the operator while the assistant looks in the US machine monitor. Usually we do imaging by multifrequency linear probes (7.5–13MHz) with a footprint of 3.5 or 4.5 cm. Convex probes with 6–7.5 MHz frequency are used only for large nodules. A cardiac monitor with defibrillator is connected to the patient showing continuous ECG. A venous catheter is inserted in a peripheral forearm vein before starting the procedure to ensure continuous venous access. Emergency care facilities and materials are on hand in the operating room. An anesthesiologist is not present during PLA. However, should an emergency occur, an anesthesiologist is immediately available in our hospital.⁴⁹

The patient is placed in the supine position with hyperextended neck with a pillow under her/his shoulders. Eyes are protected by special glasses. The laser machine is placed behind the patient's head. Delimitation of the nodule by palpation with a marker pen helps to find the point of needle insertion and plan optimal needle trajectory. Light conscious sedation is obtained by IV diazepam (2–3 mg, repeatable during procedure if necessary). Local anesthesia with lidocaine subcapsular and subcutaneous infiltration is performed under US assistance. US visualization of needle used for local anesthesia allows correct tissue lidocaine infiltration. In addition, multiplanar scans of this non-traumatic, thin needle (G 29–30) help in planning subsequent 21G Chiba PLA needle point of insertion and trajectory. Guidance attachment may be used for 21G Chiba needles insertion. We prefer manual needle placement as it permits to fit needles according to variable anatomy of the nodule. US images show 21G Chiba needle introduced into the nodule. Longitudinal scans allow clear vision of the tip of the needle. The inserted optic fiber is then thoroughly seen. The distance between needles is checked by US images and external measurements. Accurate needle placement is critical for procedure success. Sedation and local analgesia reduce patient anxiety, swallowing, cough or other untoward movements that could impede precise needle insertion.⁴⁹

After needle placement, fibers are inserted through the needle sheath

into the nodule and laser firing is started. US images through continuous axial, longitudinal and multiplanar scans are performed by the assistant through- out laser illumination duration (10–30 minutes), allowing real time visual control of each fiber. A highly echogenic area due to tissue heating and vaporization slowly enlarges over time. The hyperechoic image gradually increases until coalescence between fibers is observed. Peripheral capsular vascularization is preserved, while no blood flow is observed inside the nodule. The nonvascular, hypoechoic necrotic tissue will be reabsorbed over several months following PLA with consequent nodule shrinkage.⁴⁹

Clinical Efficacy of Radiofrequency Ablation Versus Laser Ablation in Thyroid Nodules

Table 3. Comparison Radiofrequency Ablation and Percutaneous Laser Ablation on Thyroid Nodules A

Clinical Variable	Radiofrequency Ablation (RFA)	Percutaneous Laser Ablation (PLA)
Prolonged Experience Efficacy	Yes, since 2002	Yes, since 2002
A. Solid Cold Thyroid Nodules		
▪ Volume reduction at 1 month (%)	40 - 49.1	35
▪ Volume reduction at 6 month (%)	70 – 79.7	44 - 45
▪ Volume reduction at 12 month (%)	78	49 - 66
▪ Therapeutic success rate with long term follow-up (%) ^B	93.5	47.8
		Small > Large nodules
B .AFTNs ^C		
▪ Decrease of nodule size (%)	88	40
▪ Hyperthyroidism resolved (%)	100	50
C. Predominant Cystic Thyroid Nodules		
▪ Decrease volume Vs. PEI ^D	Similar result	Similar result
Complication (% incidence)		
▪ Voice change	1.03	NA
▪ Hematoma	1.03	0.8
▪ Vomiting	0.62	NA

▪ Skin burn	0.28	0.8
▪ Tumor rupture	0.14	NA
▪ Abscess formation	0.07	NA
▪ Hypothyroidism	0.07	NA
▪ Brachial plexus injury	0.07	NA
		Cervical Pain : 30.3
		Fever : 3.3
Easy to use	For experience person	For experience person
Patients Tolerability	Yes, with local anastesia	Yes, with sedation
		Post Procedure :
		IV 20 mg Methylprednisolone and 100 mg ketoprofen.
Cost (in US Dollar)	Generator : 25,000	Laser Source : 20,000
	Electrode : 750 /session	Disposables : 400 / session

A Summarized from several recently study, B Long-term Follow- Up : 3-4 years, CAFTNs : Autonomously Functioning Thyroid Nodules, D PEI : Percutaneous Ethanol Injection, NA : Not Available Data or Not finding complication.

Conclusion

Nodular thyroid disease is very common. Most nodules are asymptomatic, are benign by fine-needle aspiration, remain stable, and can be followed by observation alone in the majority of the patients. Occasionally, nodules grow or cause symptoms requiring treatment. So far, surgery has been our main option for treatment. In large centers with experienced hands, minimally invasive approaches appear effective and safe. At present, percutaneous ethanol injection therapy is recommended for recurrent benign thyroid cysts. Either ultrasound-

guided laser or radiofrequency ablation can be effective and appear safe for symptomatic solid nodules with normal or abnormal thyroid function.

References

1. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and the treatment. *Ecdocrinol Metab Clin North Am* 2001; 36:707-35.
2. Galofre JC, Lomvardias S, Davies TS. Evaluation and Treatment of Thyroid Nodule : A Clinical Guide. *Mount Sin Jour Of Med* 2008; 75:299–311.
3. Papini E, Guglielmi R, Bizarri G, Pacell CM. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign nodules. *Endocr Pract* 2004; 10:276-83.
4. Gharib. H. Changing trends in thyroid practice : understanding nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004; 10;1: 31-9.
5. Mazzaferri .EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328; 8 : 553-9.
6. Linos.D, et.al. Scar perception after thyroid and parathyroid surgery : comparison of minimal and conventional approaches. *Surgery* 2013; 153; 3: 400-7.
7. Lang.BH, Lo CY. Total thyroidectomy for multinodular goiter in the elderly. *Am J Surg* 2005; 190; 3:418-23.
8. Dossing H, Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation-initial experience. *Radiology* 2002;225:53-57.
9. Pacella CM, Bizzari G, Spiezia S, et.al. Thyroid tissue : US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004; 232:272-80.
10. Papini E, Pacella CM, Verde G. Percutaneous ethanol injection (PEI) : what is its role in the treatment of benign thyroid nodules? *Thyroid* 1995;5:147-50.
11. Spiezia S, Vitale G, Somma DC, et.al. Ultrasound-guide thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003;13:941-7.
12. Valvacì R, Frasoldati A. Ultrasound percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004;10:269-75.
13. Cibas.ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*; 2009;19:1159.
14. American Thyroid Association (ATA). Guideline task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, Cooper DS, Doherty GM, et.al. Revised American Thyroid Association Management Guideline for Patients with

- Thyroid Nodule and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*; 2009;19 :1167.
15. Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core- needle biopsy of thyroid gland. *Radiology*; 2003; 226:827-32.
 16. Baloch ZW, Livolsi VA, Asa SL, ,et.al. Diagnostic terminology and morfologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid Lesion : a Synopsis of National Cancer Institute Thyroid Fine- Needle Aspiration State of Science Conference. *Diagn Cytopathol*; 2008; 36:425.
 17. Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz S. Implication of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of “ follicular lesion of undeterminate significance: A.five- years multi- institusional analysis. *Diagn Cytopathol*; 2009;37:710.
 18. Bongiovani M, Crippa S, Baloch Z, et.al. Comparison of 5-tiered and 6- tiered diagnostic system for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer Cytopathol*; 2012;120:117.
 19. Olson MT, Clark DP, Erosan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of “atypia of undeterminate Significance”. *Acta Cytol*; 2011;55: 518.
 20. Widder S, Guggisberg K, Kalil M, Pasioka JL. A Pathologic review of follicular thyroid neoplasma: The Impact of changing the threshold for the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carsinoma, *Surgery*; 2008; 144:80.
 21. Sangali G, Serio G, Zampati C,et.al. Fine needle aspiration cytology of thyroid: a Comparison of 5469 cytological and final histological diagnose. *Cytopathology*; 2006; 17 : 245.
 22. Jain M, Khan A, Pathwardan W,et. al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a. Comparative study of histopathologic Features and cytology result in 141 patients. *Endocr Pract*; 2001; 7:79.
 23. Jayaram G. Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule. Profile of 308 cases with histologic correlation. *Acta Cytol* 1985; 29:967.
 24. Cichon S, Anielski R, Ronturek A, et.al. Metastases to the thyroid gland: Seventeen cases operated on in a single clinical center. *Langenbeck Arch Surg*; 2006;391:581.
 25. Chung AY, Tran TB, Brumund KT,et.al. Metastases to the thyroid : a review of the literature from the last decade. *Thyroid*; 2012; 22:258.
 26. Jang SW, Baek JH, Kim JK et al. How to manage the patients with

- unsatisfactory results after ethanol ablation for thyroid nodules: role of radiofrequency ablation. *Eur J Radiol*; 2011.
27. Lee JH, Kim YS, Lee D, Choi H, Yoo H, Baek JH. Radio- frequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA). *World J Surg* ; 2010; 34:1488–93.
 28. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18:310–14.
 29. Jeong WK, Baek JH, Rhim H et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol* 2008; 18:1244–50.
 30. Kim SM, Baek JH, Kim YS, et.al. Efficacy and safety of ethanol ablation for thyroglossal duct cyst. *AJNR* 2010; 32:306-9.
 31. Kim JY, Baek JH, Ha EJ. Cystic versus predominant cystic thyroid nodule : efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. *Eur Radiol* 2012
 32. Kim DW, Rho MH, Kim HJ, et.al. Percutaneous ethanol injection for benign cystic thyroid nodules: is aspiration of ethanol-mixed fluid advantage? *AJNR* 2005; 26:2122-7.
 33. Sung Jy, Baek JH, Kim YS, et.al. One-step ethanol ablation of viscous cystic thyroid nodules. *AJR Roentgenol* 2008; 191:1730-33.
 34. Zieleznik W, Krupka AK, Barlik PM, et.al. Modified percutaneous ethanol injection in the treatment of viscous cystic thyroid nodule. *Thyroid* 2005; 15; 7 : 683-7.
 35. Lippi F, Ferrari C, Manetti L, et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study—the Multicenter Study Group. *J. Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3261- 4.
 36. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, et.al. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodule : long-term follow-up in 125 patients. *AJR* 2008;198:800-8.
 37. Kim DW, Rho. MH, Park HJ, et.al. Ultrasonography-guided ethanol ablation of predominantly solid thyroid nodules: a preliminary study for factors that predict the outcome. *The Brit J Radiol* 2012; 85: 930-6.
 38. Fukunari N. PEI for thyroid lesions. *Biomed Pharmacother* 56 2002: 79s–82s.

39. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:240–50.
40. De Los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, et.al. Cystic thyroid nodules the dilemma of malignant lessions. *Arc.Intern Med* 1990; 150:422-7.
41. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol* 41:719-24.
42. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:830–35.
43. Bennedbaek FN, Hegedius L. Treatment of recurrent cyst with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol* 2003;88 :5773-7.
44. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R et.al. Percutaneous ethanol injection maybe definitive for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery; five-years follow-up study. *Thyroid* 1999;9 :763-7.
45. Del Prete S, Carglia M, Russo D, et.al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules:ten-year follow-up of a large series. *Thyroid* 2002; 12:815-21.
46. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, et.al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions : role and efficacy. *Thyroid* 2004; 14:125-31.
47. Lee SJ, ahn IM. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid disease: long-term follow-up experience. *Endocr J* 2005; 52:455-62.
48. Valcavi R, Pesenti M, Bertani A, Frasoldati A, Formisano. Percutaneous laser ablation (PLA) in 119 benign thyroid nodules. *RSNA Annual Meeting* 2006.
49. Valcavi R, Bertani A, Pesenti M, et.al. Laser and Radiofrequency Ablation Procedures. In: *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Baskin HJ, et.al (Eds); 2008: 191-218.

18

Subclinical Hypothyroidism

Asman Manaf

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

Pendahuluan / Definisi

Secara harfiah, subklinis berarti belum atau tanpa adanya gejala klinis dalam pengertian symptoms dan signs. Tapi sebenarnya ini tidak begitu tepat, karena ada atau tidak adanya symptom (keluhan) tergantung pada seberapa sensitif seorang (penderita) mengeluhkan perubahan yang terjadi pada dirinya, sedangkan keberadaan sign (gejala atau tanda), ditentukan oleh kejelian seorang dokter menemukannya (Koutras, 1999) . Dengan demikian, hipotiroidi subklinis merupakan suatu terminologi yang secara klinis gejalanya samar-samar, disebabkan oleh karena kegagalan fungsi tiroid yang minimal. Untuk konfirmasi diagnosis, umumnya diperlukan pemeriksaan laboratorium yang berkaitan dengan fungsi kelenjar tiroid.

Berdasarkan itu, definisi hipotiroidi subklinis adalah suatu keadaan dimana ditemukan kadar tiroksin bebas (fT4) dan triiodotironine bebas (fT3) serum dalam batas batas low normal, disertai kadar TSH serum agak meningkat (Larsen, 1998). Dalam hal ini, peningkatan kadar TSH serum biasanya tidak begitu tinggi (moderately high), karena bila telah terlalu tinggi (> 10 mU/l), justru menunjukkan overt hypothyroidism, dengan gejala klinis yang jelas, dinamakan hipotiroidi subklinis (Huber, 2002; Koutras, 1999; Larsen, 1998).

Prevalensi

Uniknya, kemunduran fungsi tiroid yang samar samar sesungguhnya cukup sering ditemukan ditengah masyarakat, namun

luput dari pengamatan. Semakin tua usia, semakin tinggi angka kekerapannya, sering ditemukan pada perempuan daripada laki-laki. Pada suatu studi kepustakaan oleh Wang dan Crapo tahun 1997, ditemukan prevalensi hipotiroidi subklinis pada masyarakat umum dari berbagai belahan dunia berkisar antara 1.3 – 10.3%, distribusinya pada perempuan lebih tinggi (3 – 10.3%) dibanding laki-laki (0.7 – 5.%).

Patut dicatat, hipotiroidi subklinis lebih sering ditemukan pada kelompok masyarakat yang memiliki kelainan autoimun seperti diabetes tipe 1, hepatitis kronis aktif, atau pada mereka dengan antithyroid autoantibodies (AAB) positif (Hennemann, 2001).

Etiologi

Penyebab hipotiroidi subklinis, seperti diutarakan diatas, pada umumnya sama dengan penyebab timbulnya hipotiroidi klinis (overt), yang tersering penyakit autoimun. Meskipun tidak selalu, petanda imunologis (antithyroid autoantibodies = AAB) biasanya ditemukan pada penderitanya. Kenyataannya, TPOAb yang positif jauh lebih sering ditemukan daripada TgAB (Koutras, 1999).

Penyebab lainnya adalah keadaan hipertiroidi yang telah mendapatkan pengobatan sebelumnya, baik secara medikamentosa, pembedahan ataupun radiasi internal. Pasca pengobatan, baik secara bedah ataupun radiasi tidaklah secara langsung memperlihatkan hipotiroidi, tapi akan muncul secara pelan dan bertahap seiring perjalanan waktu. Namun diperoleh bukti, proses kemunduran fungsi tiroid dipercepat oleh adanya reaksi autoimun yang ditemukan secara koinsiden pada penderita bersangkutan.

Dikenal pula penyebab lain yang pada awalnya memberikan dampak ringan misalnya defisiensi iodium, kelainan sintesis hormon yang bersifat bawaan, zat goitrogenik, penyinaran (radiasi), dan lain-lain. Masih ada yang belum dapat diketahui penyebabnya.

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan apabila ditemukan kriteria sebagai berikut: : kadar T4 bebas (atau: fT4) serum normal, disertai peningkatan TSH serum (Koutras, 1999). Biasanya secara bersamaan kadar T3 bebas serum juga normal, sering tidak perlu diperiksa. Harus diingat, obat-obatan yang dapat mempengaruhi abnormalitas TSH, dapat mempengaruhi diagnostic. Bila diperoleh peningkatan TSH serum yang sangat kecil, mungkin diperlukan pemeriksaan ulang.

Mengenai siapa saja yang harus diperiksa secara hormonal, diperlukan acuan tertentu. Usia pertengahan dan tua direkomendasikan bagi penelusuran kearah hipotiroidi subklinis, Jenis kelamin perempuan, dan positifnya AAB serum merupakan faktor yang memperkuat alasan pemeriksaan. Apalagi bila ditemukan indikasi klinis kearah itu seperti sering merasa lelah, hiperkholesterolemia, dan lain-lain.

Istilah subklinis memang mengundang pertanyaan: perlukah dilakukan skrining dan selanjutnya pengobatan terhadap mereka yang tidak memberikan gejala apapun ? (Ross, 2000). Ada pendapat yang menganggap tidak perlu, ada yang menganggap penting, dengan pembatasan pada usia tertentu, jenis kelamin tertentu. Masalah “cost, risk, and benefit” tampaknya menjadi pertimbangan penting dalam hal ini..

Implikasi klinis dan laboratoris

Meski disebut subklinis, dengan menerapkan tingkat ketelitian yang lebih, diagnosis fisik dan laboratorium klinik sederhana, tidak jarang awal hipotiroidi ini dapat dideteksi. Kulit penderita yang kering (hipohidrosis) dengan gangguan trofi kadang-kadang dapat terdeteksi (Niepomnyszcz, 1998). Pola metabolisme iodium pada hipotiroidi subklinis mirip dengan tiroiditis Hashimoto dalam tahap ringan (Koutras, 1999). Peningkatan kadar kolesterol (terutama LDL kolesterol) serum dan kecenderungan terjadinya coronary artery disease (CAD) sering terjadi (Hak., 2000; Mya, 2002). Sideropenia (29.8%), sideropenik anemia 15.7% (Koutras, 1999), serta gejala-gejala kejiwaan, merupakan kelainan yang dapat terlihat pada hipotiroidi

subklinis. Bila terjadi pada ibu hamil, risiko gangguan plasenta dan melahirkan dini (sebelum 34 minggu) menjadi tinggi (Casey, 2005).

Hipotiroidi subklinis: diobati atau tidak ?

Masih terdapat kontroversi mengenai bagaimana sikap terbaik bila menemukan hipertiroidi subklinis. Meskipun ada yang berpendapat agar diobservasi saja, kebanyakan ahli justru menganjurkan untuk sebaiknya dilakukan pengobatan. Pendapat tersebut didasarkan atas evidence based mengenai (telah) munculnya kelainan jaringan seperti diuraikan diatas pada hipotiroidi subklinis. Tambahan lagi, berdasarkan follow up terhadap kasus subklinis yang tidak mendapat pengobatan, kebanyakan berkembang menjadi overt hypothyroidism (Ross, 2000). Terdapat bukti bahwa bila dilakukan pengobatan, terjadi perbaikan klinis dan penurunan kolesterol LDL (Meier, 2001).

Sebelum melakukan tindakan pengobatan, diperlukan tahap-tahap awal diagnostik. Termasuk ini, penelusuran secara klinis, pemeriksaan serum untuk skrining, dan pengelompokan berdasarkan pemeriksaan level TSH, AAB, dan fT4 serum. Skrining dianjurkan terhadap kelompok usia > 35 tahun untuk perempuan, dan > 50 tahun untuk laki-laki, kecuali untuk mereka yang secara klinis dan laboratoris dicurigai kearah hipotiroidi, tidak diperlukan kriteria usia. Semakin tinggi kadar TSH dan titer antibodi serum, semakin besar kemungkinan terjadinya hipotiroidi spontan (Diez, 2004; Huber, 2002).

Beberapa regimen dapat ditemukan dalam pengelolaan hipotiroidi subklinis. Berikut ini diajukan salah satu regimen dimana dibuat pengelompokan berdasarkan hasil skrining pemeriksaan TSH serum (normal: 0.40 – 4.00 mU/l) (Koutras, 1999).

- A. Bila kadar TSH serum < 0.40 mU / l : diagnosis kearah hipertiroidi, diperlukan pemeriksaan fT3 dan fT4 atau T3 dan T4 serum untuk konfirmasi.
- B. Bila kadar TSH serum 0.40 – 2.00 mU / l : diagnosis kearah hipertiroidi subklinis, ulang skrining setiap 5 tahun.

- C. Bila kadar TSH serum 2.01 - 5.00 mU / l : diagnosis kearah hipotiroidi subklinis, dilakukan pemeriksaan fT4 atau T4 serum dan AAB.
- bila AAB (-), fT4 normal, lakukan ulangan skrining setelah 1 tahun kemudian. Pengobatan dengan hormon tiroksin baru diberikan jika hasil pemeriksaan TSH > 4.00 2x berturutan.
 - bila AAB (+), fT4 rendah atau normal rendah, dan TSH > 3 mU / l, obati dengan hormon tiroksin. Yang lainnya diulangi skrining setiap 1-2 tahun untuk observasi.
- D. Bila kadar TSH serum > 5.00 mU / l : diagnosis kearah hipotiroidi. Konfirmasi dengan fT4 serum.

Masalah yang biasanya menjadi pertimbangan dalam pengobatan adalah adverse effect dari tiroksin. Keluhan angina dan aritmia merupakan hal yang dapat terjadi, terutama pada penderita yang lanjut usia. Biasanya dosis awal tiroksin dimulai dengan 12.5 g / hari.

Penutup

Hipotiroidi subklinis diperkirakan cukup banyak yang luput dari pengamatan, sementara prevalensinya relatif cukup tinggi terutama pada usia lanjut, khususnya perempuan. Meningkatkan awareness terhadap kelainan ini bermanfaat sebagai langkah menuju diagnostik yang didasarkan pada pemeriksaan laboratorium.

Hipotiroidi subklinis sebaiknya mendapat pengobatan. Adalah penting sekali suatu pertimbangan terpadu (holistic) dalam menilai dan memutuskan yang terbaik bagi penderita dalam pengobatan hipotiroidi subklinis.

Daftar kepustakaan

- Casey, BM, et al, 2005. Subclinical hypotiroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 105: 239–245.
- Diez JJ, Iglesias, P, 2004. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4890-4897.
- Hak, AE, et al, 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study.
- Hennemann G, 2001. Report of the 12th. International Thyroid Congress. *Thyroid International* 1&2: 3-16.
- Huber G, 2002. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: Prognostic value of thyrotrophin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3221-3226.
- Koutras DA, 1999. Subclinical hypothyroidism. *Thyroid International* 3: 3-8.
- Larsen PR, 1998. Special aspect of hypothyroidism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds *William Textbook of Endocrinology* 9th. Ed. WB Saunders Company: 474-475.
- Meier C, 2001. TSH controlled L- Thyroxine therapy reduce cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4860-4866.
- Mya MM, Aronow WS, 2002. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *The Journal of Gerontology Series A: biological Sciences and Medical Sciences* 57: M658-M659.
- Niepomniszcze H, Amad RH, 1998. Skin disorder associated with and dependent on thyroid abnormalities. *Thyroid International Supplement* 1: 3-11.
- Ross DS, 2000. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU, eds *Werner & Ingbar's The Thyroid* 8th. Ed. New York: Lippincot-William & Wilkins: 1001-1006.

19

Terapi Insulin Basal: Pilihan Optimal Untuk Diabetes Mellitus Tipe 2?

Yulianto Kusnadi

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang

Jumlah populasi diabetes terus meningkat di dunia termasuk di Indonesia. Menurut IDF, Indonesia menduduki peringkat ke tujuh dengan jumlah populasi diabetes terbesar di dunia. Itulah sebabnya terapi diabetes terus dikembangkan. Pilihan pertama dalam penanganan diabetes melitus adalah dengan perubahan gaya hidup dan olah raga. Kemudian di lanjutkan dengan obat diabetik oral (OAD). Namun dikarenakan sifat progresif dari diabetes sendiri pada akhirnya pasien akan memerlukan terapi insulin untuk mengontrol gula darah secara efektif dan meminimalisasi terjadinya komplikasi jangka panjang.

Banyak penderita DM tipe 2 pada akhirnya membutuhkan terapi insulin untuk mencapai target glikemik yang diharapkan. Kontrol glikemik yang ketat merupakan target utama dalam upaya menurunkan morbiditas komplikasi makro dan mikrovaskuler.

Strategi pengobatan diabetes mellitus tipe 2, meliputi pemilihan obat dan pemantauannya, telah banyak dipublikasikan baik oleh ADA-EASD (2012), AACE (2013), Perkeni (2012), maupun organisasi profesi lainnya. Secara umum disepakati bahwa untuk terapi penderita diabetes melitus tipe 2 dimulai dengan intervensi pola hidup (terapi nutrisi dan latihan fisik) merupakan dasar terapi yang wajib diberikan kepada semua penderita. Pada umumnya penderita baru ini langsung juga diberikan obat oral tunggal dengan asumsi bahwa mereka telah lama dalam kondisi hiperglikemia, dan pada umumnya obat pilihan pertama adalah metformin. Obat oral lainnya dapat juga digunakan sebagai

pilihan pertama, tergantung dari pertimbangan pasien yang dihadapi. Jika dalam 2-3 bulan pengobatan dengan obat oral tunggal dengan dosis optimum gagal mencapai sasaran, maka dapat dikombinasikan dengan obat oral yang kedua atau dengan terapi insulin (jika sasaran glikemik, A1C, masih tinggi). Sebagian besar penderita diabetes melitus tipe 2 dapat dikendalikan glukosa darahnya dengan kombinasi obat oral dan insulin basal.

Menurut beberapa pedoman, inisiasi terapi insulin dapat diberikan dengan pemerian insulin basal. Basal insulin ditujukan untuk mengontrol kadar gula darah puasa. Inisiasi terapi insulin perlu dilakukan untuk mencapai target gula darah yang optimal. Jenis insulin basal yang tersedia di pasaran sekarang ini diantaranya insulin kerja menengah (NPH) atau insulin kerja panjang (insulin basal analog) seperti Levemir® (insulin Detemir) dan Lantus® (Insulin Glargine).

Pemberian insulin basal pada pasien DM tipe 2 akan mampu mempertahankan kadar glukosa sepanjang hari dengan menekan produksi glukosa di hati diantara makan dan selama tidur.

Terapi insulin basal biasanya dimulai dengan dosis 10 unit atau 0.1-0.2 unit/kg berat badan yang diberikan satu kali sehari, pada malam hari atau sebelum tidur. Penyesuaian dosis dilakukan setiap 3 hari berdasarkan kadar glukosa darah puasa. Menurut Perkeni 2011, Sasaran kadar glukosa darah puasa adalah antara 70-130 mg/dl. Jika sasaran glukosa darah puasa belum tercapai, dosis awal dapat ditingkatkan sebesar 2 unit setiap 3 hari. Bahkan jika kadar glukosa puasa relatif tinggi (diatas 180 mg/dl), dosis dapat ditingkatkan sebesar 4 unit setiap 3 hari. Dosis dapat terus dititrasi sampai sasaran kadar glukosa darah puasa tercapai. Jika terjadi hipoglikemia, kadar glukosa darah puasa dibawah 70mg/dl, dosis diturunkan sebesar 2-4 unit

Adapun strategi lainnya dalam titrasi dosis insulin basal bisa menggunakan metode 3-0-3. Cara ini cukup mudah dan memungkinkan pasien bisa mentitrasi dosis insulinnya sendiri. Menurut penelitian Blonde, insulin basal (Insulin Detemir) bisa dimulai dengan dosis 10 unit per hari kemudian di titrasi setiap 3 hari, jika gula darah puasa masih

diatas target maka ditambahkan 3 unit dan sebaliknya jika gula darah puasa di bawah target (terjadi hipo) maka dosis dikurangi 3 unit.

Strategi dan dosis titrasi insulin basal sangat bervariasi dari satu pedoman ke pedoman lainnya, tergantung dari dasar penelitian yang digunakan. Satu hal yang perlu di pahami bahwa terapi insulin basal membutuhkan titrasi dosis untuk mencapai target gula darah yang optimal. Prinsip dasarnya, titrasi dilakukan dengan dosis kecil untuk menghindari kejadian hipoglikemia. Besar dosis titrasi disesuaikan dengan tingginya kadar glukosa darah dan respon pengobatan penderita.

Yang perlu diperhatikan adalah bahwa terapi insulin sering dikaitkan dengan efek samping peningkatan berat badan dan hipoglikemia. Dua keadaan diatas sering dihubungkan dengan faktor risiko kejadian kardiovaskuler pada diabetes. Dengan adanya insulin basal analog (baik Levemir® maupun Glargine), frekuensi hipoglikemia dan peningkatan berat badan menjadi lebih kecil dibandingkan dengan insulin NPH.

How to titrate basal insulin

**Levemir® Dose Titration Guidelines:
3-0-3 Algorithm**

Simple Dose titration with Levemir
Mean 3-day FPG (mg/dL)

Start with Levemir 10 U or 0,1-0,2 U per Kg BB	
FPG > 110 mg/dL	+ 3 U
80-110 mg/dL	0
FPG < 80 mg/dL	- 3 U

Patients who experienced hypoglycemia reduced their daily dose by 3 units

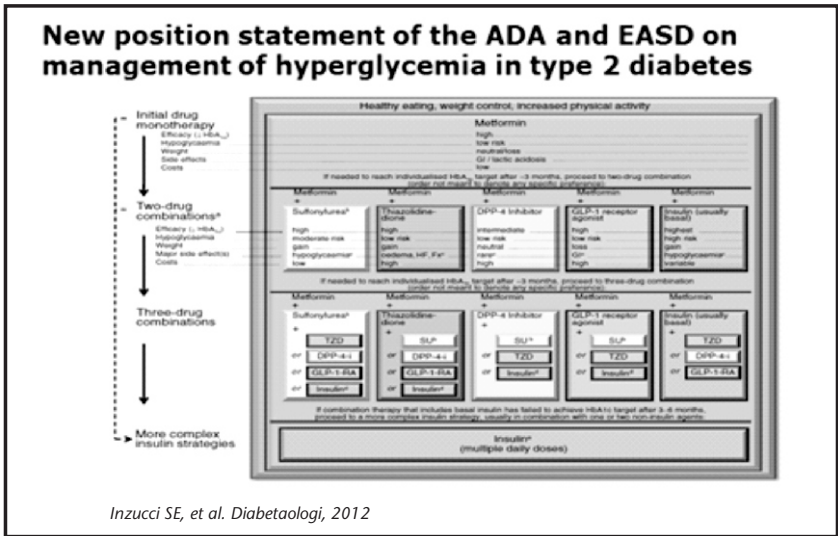
Blonde L et al. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(6):623-631.

PEDOMAN TERAPI ADA/EASD 2012

Pada pedoman ADA/EASD 2012, terapi diabetes mellitus tipe 2 dimulai dengan perubahan gaya hidup, diet, olah raga kemudian di lanjutkan dengan monoterapi dengan Metformin.

Setelah evaluasi 3 bulan jika HbA1c tidak tercapai, maka terapi ditambahkan dengan dua kombinasi obat salah satunya dengan metformin plus insulin basal.

Terapi insulin basal memberikan efikasi(penurunan HbA1c) paling baik dibandingkan pilihan terapi lainnya, namun demikian insulin memiliki resiko hipoglikemia yang lebih tinggi. Insulin basal analog (Levemir® dan Glargine) terbukti memiliki profile kemanan yang lebih baik dibandingkan human insulin sehingga risiko hipoglikemia dapat diminimalisir dengan pemberian insulin basal analog.



20

New Clinical Trial Evidence With Premixed Insulin

Mardianto

Divisi Endokrinologi Metabolik Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK-USU / RSUP H Adam Malik Medan

(Makalah Tidak Masuk)

21

Atherogenic Dyslipidemia and Vascular Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus

Asman Manaf

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

Abstract

Type 2 diabetes mellitus represents one of the major health problems in the modern world. Much of that health burden relates to the vascular or angiopathic complications of the condition. The increased mortality associated with macroangiopathy relates to the increased prevalence of large vessels disease associated with type 2 diabetes mellitus.

Type 2 diabetes mellitus is associated with accelerated ageing of the macrovascular as well as premature atherosclerosis. This all important increased expression of atherosclerosis is conventionally attributed to a constellation of cardiovascular risk factors. Such risk factors include hypertension, obesity, as well as an adverse lipid profile.

Diabetic dyslipidemia is an important component of the development of coronary heart disease (CHD). Its characteristic features include increased atherogenic LDL cholesterol concentrations, low HDL cholesterol, and hypertriglyceridemia.

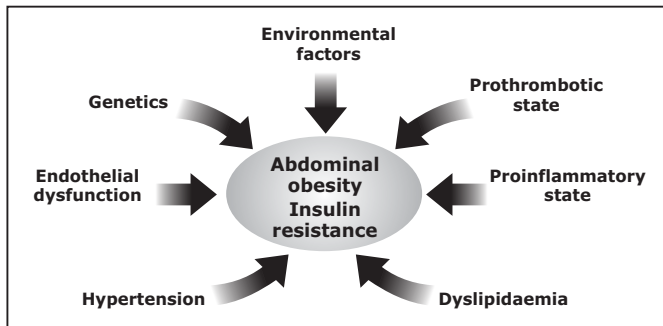
Increased LDL cholesterol is not usually found in T2DM but the atherogenic small-dense LDL will be more prominent. The main role of hypertriglyceridemia is associated with CHD risk through the accumulation of cholesterol rich remnant particles, a major stimulus for the shift in LDL subfraction towards small and dense particles, and a major determinant of the low HDL cholesterol levels. High triglycerides are also associated with abnormality of important thrombotic and coagulation factors.

Although the importance of lipids in the pathogenesis of atherosclerosis has long been emphasized, the concept of immunogenic involvement in atherogenesis has been considered during recent years. So, atherosclerosis is accepted as an immune mediated inflammatory disease.

Keywords. *Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, vascular inflammation, atherogenesis.*

Pendahuluan

Diabetes Melitus Tipe 2 (DM2) merupakan penyakit degeneratif yang sering dikaitkan dengan berbagai penyakit degeneratif lainnya seperti obesitas, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler. Kuatnya hubungan satu sama lainnya yang dilandasi oleh latar belakang yang sama yakni resistensi insulin, menjadikan kumpulan gejala tersebut dinamai sindroma resistensi insulin yang belakangan lebih dikenal sebagai sindroma metabolik. Banyak hal yang masih belum sepenuhnya dipahami mengenai DM2 maupun sindroma metabolik sendiri, yang kalau ditelusuri kenapa demikian, ternyata jawabannya banyak tersimpan pada sifat genetik dari penyakit ini yang mempengaruhi perjalanan penyakit tersebut. Penelitian secara biomolekuler dan reaksi imunologi kedepan diharapkan akan banyak mengungkap berbagai masalah tersebut.



Gb.1. Faktor risiko penyakit kardiovaskuler pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Proses aterogenesis merupakan peristiwa inflamasi yang menampilkan berbagai kelainan patobiologi yang kompleks secara perlahan serta melibatkan banyak faktor. Namun disepakati bahwa faktor dislipidemia, khususnya peningkatan kadar kolesterol, terutama LDL kolesterol plasma, memegang peran penting pada kejadian aterogenesis. Dikemukakan bahwa peningkatan 10% kadar LDL kolesterol plasma akan menyebabkan peningkatan 20% risiko penyakit kardiovaskuler (1). Diungkapkan pula bahwa subfraksi tertentu dari LDL kolesterol yakni partikel yang lebih kecil (small) dan padat (dense) lebih bersifat aterogenik .

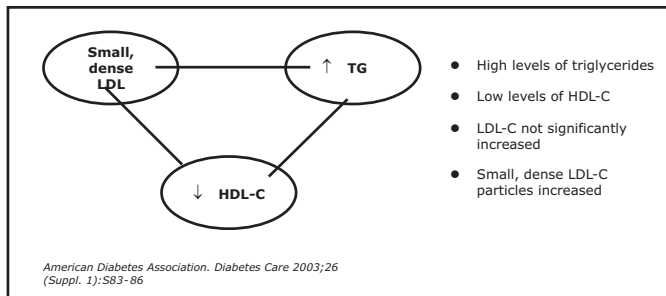
HDL kolesterol merupakan fraksi lipid yang sering disebut sebagai “kolesterol baik” oleh karena peningkatan kadarnya dalam plasma justru bersifat “non atherogenic”. Hal ini terkait dengan fungsinya yakni transportasi kolesterol dari perifer ke jaringan hepar untuk selanjutnya mengalami metabolisme disana. Risiko terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) meningkat sejalan dengan penurunan kadar HDL kolesterol plasma.

Terdapat kontroversi mengenai apakah peningkatan kadar trigliserida dalam plasma berhubungan langsung dengan penyakit kardiovaskuler. Meskipun demikian, berdasarkan suatu studi metaanalisis disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang cukup kuat antara konsentrasi trigliserida plasma dengan risiko penyakit jantung koroner (2).

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dikenal merupakan faktor predisposisi dari proses aterogenesis yang memunculkan komplikasi vaskular khususnya makrovaskular. Kenyataan ini erat hubungannya dengan resistensi insulin yang merupakan karakteristik yang menandai DMT2. Komponen lain yang terkait dengan resistensi insulin adalah hipertensi, obesitas, dan dislipidemia. Pada DMT2, dislipidemia ditandai oleh adanya peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar HDL kolesterol, serta peningkatan subfraksi LDL kolesterol yang bersifat lebih kecil dan padat dalam plasma (3).

Disamping itu, pada kenyataannya pada DMT2 proses aterogenesis seperti yang diungkapkan di atas, datangnya lebih dini serta berlangsung lebih progresif dibanding non DM. Fenomena ini dikaitkan dengan kecenderungan meningkatnya proses inflamasi pada DMT2 yang merupakan bagian pula dari sindroma metabolik. Bahkan proses aterogenesis akhir akhir ini ditenggarai merupakan bagian dari proses inflamasi. Dibawah ini akan dibicarakan masalah aterogenesis pada diabetes melitus dalam kaitannya dengan keadaan dislipidemia dan juga proses inflamasi.

LDL kholesterol



Gb.2. Profil lipid pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Kelainan kardiovaskuler merupakan suatu penyakit yang ditandai oleh proses aterogenesis, dimana secara klasik dikaitkan dengan peningkatan kadar LDL kholesterol plasma. Secara biokimiawi, fungsi LDL kholesterol memang sebagai wahana pengangkut kholesterol dari jaringan hepar keperifer. Aterogenesis merupakan suatu rangkaian atau tahapan proses yang panjang dan berlangsung secara berkelanjutan serta melibatkan banyak hal yang dalam keadaantidak normal. Meski demikian, dari keseluruhan rangkaian proses dari awal sampai akhir, LDL kholesterol menempati peran sentral. Dengan perkataan lain, untuk terjadinya proses aterogenesis haruslah terdapat peningkatan LDL kholesterol. Studi yang melibatkan banyak subjek penelitian membuktikan keberhasilan menurunkan kejadian penyakit jantung

koroner dengan cara menurunkan kadar LDL kolesterol plasma (1). Penelitian ini membuktikan bahwa penurunan kadar LDL kolesterol sebanyak 40 mg/dL berhasil dapat menurunkan kejadian penyakit jantung koroner 23%.

Pada DMT2, LDL kolesterol yang terdapat dalam aliran darah lebih dominan bentuk yang partikelnya kecil dan padat.(4). Justru tampilan begini akan memudahkan partikel tersebut migrasi atau menyusup lewat diantara sel endotel pembuluh darah dan menempatkan dirinya di subintima. Disamping lebih mudahnya partikel tersebut sampai di subintima, satu sifat lagi yang memicu mudahnya terjadi aterogenesis pada DMT2 adalah bahwa "small-dense LDL" tersebut mempunyai sifat mudah teroksidasi. Seperti diketahui proses oksidasi ini merupakan tahapan penting dalam proses aterogenesis.

Dalam rangkaian proses aterogenesis dikenal pula peran sel makrofag. Pada DMT2 sel sel endotel pembuluh darah mengalami disfungsi. Sel leukosit dan partikel lipid menjadi lebih mudah pula melintas endotel (migrasi) menuju subintima disebabkan beberapa hal. Pertama, ada proses perlambatan aliran darah diikuti peningkatan daya lengket makrofag terhadap permukaan dalam pembuluh darah (endotel) sehubungan dengan meningkatnya ekspresi VCAM (vascular cells adhesive molecule). Seterusnya, proses migrasi dipermudah oleh meningkatnya permeabilitas endotel terhadap lalu lintas makrofag. Selanjutnya, setelah melewati intima, makrofag berperan dalam fagositosis LDL kolesterol terutama "small dense LDL" yang pada tahap selanjutnya akan mengalami oksidasi.

Disfungsi endotel (endothelial dysfunction) yang terjadi pada DMT2 tidak hanya terbatas pada permasalahan hyperadhesiveness dan hyperpermeability saja tapi juga memunculkan beberapa sitokin, meningkatnya procoagulant dan menurunnya fibrinolytic. Ini semua menjadi penyebab terpicunya tahapan tahapan proses aterogenesis serta menjelaskan pula eratnya hubungan antara proses aterogenesis dengan DMT2. Disfungsi endotel pada DMT2 sendiri berawal dari peningkatan stres oksidatif (ROS) serta beberapa sitokin yang dipicu oleh situasi hiperglikemia (glucotoxicity) dan glucolipototoxicity. Aterogenesis dianggap sebagai respons endotelium terhadap stres /

injury, dimana faktor penyebab timbulnya injury bisa berbagai keadaan diantaranya hiperglikemia, hiperlipidemia, rokok, trauma, dll.

HDL kholesterol

HDL kholesterol dikenal sebagai faktor protektif terhadap penyakit kardiovaskuler. Ini terkait dengan fungsinya, kholesterol yang dikenal sebagai "kholesterol baik" ini bertugas sebagai wahana pembawa kholesterol dari perifer menuju jaringan hepar untuk selanjutnya dimetabolisme. Rendahnya kadar HDL kholesterol dalam plasma merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Kadar HDL kholesterol yang rendah terbukti tetap merupakan faktor risiko yang independen pada berbagai tingkat kadar LDL kholesterol plasma, bahkan pada tingkat kadar LDL kholesterol yang rendah (5).

Efek proteksi HDL kholesterol secara langsung terhadap penyakit jantung koroner belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori mengungkapkan setidaknya ada 3 tahap proses aterogenesis menjadi terhambat yakni : 1. hambatan proses oksidasi dari LDL, 2. meningkatkan efflux dari LDL kholesterol dari sub endotel, dan 3. hambatan ekspresi molekul adesi. (6).

Beberapa keadaan atau penyakit dikenal sebagai penyebab rendahnya kadar HDL kholesterol plasma seperti DMT2, obesitas, perokok, dan inaktivitas. Kadar HDL kholesterol yang rendah seringkali berhubungan dengan hipertriglisieridemia. Pola rendahnya HDL kholesterol bersamaan dengan peningkatan triglisierid dapat terlihat misalnya pada DMT2 ataupun obese.

Triglisierida

Triglisierida merupakan timbunan lemak dalam tubuh yang berfungsi sebagai "thermal insulator" dan sebagai pelindung organ tubuh internal. Disamping itu, triglisierida juga berfungsi sebagai cadangan energi yang pada keadaan tertentu dipecah terlebih dahulu menjadi asam lemak bebas (free fatty acid = FFA) untuk kemudian digunakan.

Terdapat kontroversi mengenai apakah peningkatan kadar trigliserida dalam plasma berhubungan langsung dengan penyakit kardiovaskuler. Pendapat yang banyak dianut akhir akhir ini adalah bahwa kadar trigliserida plasma berhubungan dengan faktor risiko penyakit jantung koroner. Namun hubungan tersebut akan terlihat lebih nyata pada mereka dengan tingkat kadar HDL kolesterol plasma yang rendah (2). Pada penelitian lainnya disimpulkan pula bahwa risiko penyakit jantung koroner baru akan terlihat secara signifikan pada kadar trigliserida yang cukup tinggi (> 200 mg/dL). (7)

Secara tidak langsung, terdapat hubungan antara peningkatan kadar trigliserida plasma dengan penyakit kardiovaskuler. Terdapat korelasi yang negatif antara peningkatan kadar trigliserida dengan kadar HDL kolesterol plasma yang keduanya secara sinergis akan bersifat aterogenik. Juga didapatkan korelasi antara tingginya kadar trigliserida plasma dengan peningkatan fraksi small-dense LDL yang lebih aterogenik (4)

Reaksi inflamasi

Seperti diungkapkan diatas, proses aterogenesis merupakan proses inflamasi, dan dalam hal ini DM2 sendiri mempermudah terjadinya proses inflamasi tersebut. Proses inflamasi tersebut pada diabetes diawali oleh keadaan endotel yang mengalami gangguan pada fungsinya (endothelial dysfunction). Berbagai bentuk kelainan fungsi endotel tersebut antara lain : meningkatnya fungsi adesi (hyperadhesiveness), menurunnya permeabilitas endotel, meningkatnya "growth factor", ketidakseimbangan antara "procoagulant", dan "fibrinolytic", serta meningkatnya berbagai sitokin. Lebih luas lagi dampak dari disfungsi endotel dapat dalam bentuk penurunan permeabilitas vaskuler serta peningkatan tonus dari pembuluh darah tersebut. (8).

Belakangan diketahui bahwa terdapat peran dari PPAR α dalam proses inflamasi. Dengan bekerja atau teraktivasinya PPAR α maka dampak dari disfungsi endotel akan berkurang seperti proses migrasi leukosit melalui endotel, permeabilitas yang meningkat dan lain lain.

Disfungsi endotel dapat disebabkan berbagai stimuli, yang pada DMT2 diperkirakan berawal dari keadaan hiperglikemia yang diikuti keadaan stres oksidatif. Beberapa reaksi yang merusak pada DMT2 seperti polyol pathway, hexosamine pathway, pembentukan AGE's, dan meningkatnya ekspresi DAG / PKC, kesemuanya berawal dari peningkatan produksi superoxyde. Ini dipicu oleh keadaan hiperglikemia yang terjadi baik dalam bentuk kronis maupun lonjakan lonjakan postprandial (acute postprandial hyperglycemia). Rangkaian kejadian yang menimbulkan kerusakan jaringan dan terjadi secara simultan ini sering disebut single unifying mechanism (9). Begitu banyak faktor proinflamasi dan sitokin yang terbentuk pada reaksi reaksi tersebut yang kesemuanya dapat bermuara kearah proses aterogenesis.

Upaya penanggulangan

Pada diabetes, upaya menghentikan proses aterogenesis pada dasarnya merupakan usaha komprehensif mengatasi berbagai faktor yang berperan didalamnya. Berdasarkan keterkaitan yang kuat antara proses aterogenesis dengan diabetes, faktor keterkendalian atau regulasi glukosa darah memegang peran penting dan mendapat prioritas.

Mengacu pada proses aterogenesis yang berlangsung, faktor dislipidemia, khususnya peningkatan LDL kholesterol, merupakan sasaran penting untuk ditanggulangi. Untuk ini terdapat berbagai obat antilipidemia yang tersedia, dan statin merupakan obat pilihan karena efektivitasnya yang cukup tinggi. Obat ini bekerja sebagai penghambat enzim HMG CoA reductase dalam biosintesis kholesterol di hepar.

Rendahnya kadar HDL kholesterol disertai oleh meningkatnya kadar trigliserida plasma merupakan profil lipid yang paling umum didapatkan pada DMT2. Terjadinya peningkatan trigliserida, memberi pengaruh pada penurunan HDL kholesterol, meningkatnya secara proporsional partikel small dan dense LDL, serta peningkatan apolipoprotein B. Dengan demikian, secara tidak langsung kadar trigliserida yang tinggi tetap memberi dampak aterogenik. Berbagai pilihan obat antilipidemia

dapat digunakan untuk menurunkan kadar trigliserida plasma yang meningkat. Golongan fibrat sampai sekarang masih merupakan anti trigliseridemia yang paling efektif dan bermanfaat pada DMT2, bahkan pada prediabetes (10). Melalui berbagai mekanisme yang berlangsung di hepar, fibrat dapat memberikan manfaat yang terlihat pada darah perifer dalam beberapa hal yakni (11).

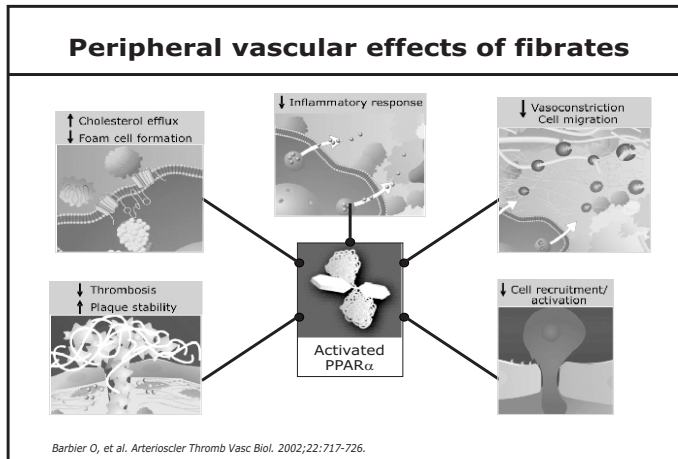
1. Menurunkan sintesis serta juga meningkatkan "clearance" VLDL
2. Meningkatkan produksi HDL
3. Menurunkan LDL serta meningkatkan ukuran partikel LDL

Tabel 1. Perbandingan khasiat terapi obat antilipidemia

Khasiat	Statin	Fibrat
LDL decrease	+++	+
TG-rich lipoprotein decrease	+	+++
HDL increase	+	++
Post-prandial lipaemia decrease	+	++
Improvement in LDL size profile	±	++
Prevention of lipoprotein oxidation	++	±

Efek pleiotropic dari fibrat

Fibrat masih memiliki manfaat lainnya dalam konteks pencegahan aterosklerosis disamping manfaatnya menurunkan kadar trigliserida, yakni efek pleiotropic dalam mengaktivasi PPAR α . Seperti dikemukakan, PPAR α mempunyai kemampuan dalam menekan disfungsi endotel. Dengan aktivasi PPAR α , perbaikan fungsi endotel bermanfaat menghambat beberapa tahapan proses aterosklerosis diperifer seperti terlihat pada Gb.3 (12, 13).



Gb.3. Efek vaskuler dari dari fibrat di pembuluh darah perifer

1. meningkatnya "efflux" partikel kolesterol dari subendotel ke aliran darah
2. menekan ekspresi molekul adesi (VCAM) dan sitokin inflamasi
3. menghalangi vasokonstriksi vaskuler dengan menurunkan endotelin-1 (ET-1)
4. menghalangi migrasi monosit dari aliran darah melewati endotel
5. menekan proses thrombogenicity / menstabilkan plaque.

Daftar Pustaka

1. Wood D et al. Eur Heart J 1998;19:1434–503
2. Sarwar N et al. Circulation 2007;115:450-458
3. American Diabetes Association. Diabetes Care 2003;26 (Suppl. 1):S83-86
4. Otvos JD et al. Am J Cardiol. 2002;90:22i-29i
5. Castelli WP. Can J Cardiol 1988;4 (Suppl. A):5A-10A).
6. Cockerill GW et al. Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol. 1995;15:1987-94).

7. Adapted from Assman G et al Eur Heart J, Vol. 19,suppl A 1998)
8. Constantinides P. General Pathobiology. Appleton & Lange 1994
9. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Nature 404 (6779) : 787-790
10. Okopie B. JCEM vol 91 no 5: 1770-1778,2005)
11. Duval C, et al. Trends Mol Med. 2002;8:422-430.
12. Lee CH, et al. Endocrinology. 2003;144:2201-2207.
13. Barbier O. Pleiotropic actions of PPAR in lipid metabolism and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:717-726.).

22

Management of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus

Alwi Shahab

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine Faculty of Medicine University of Sriwijaya Palembang

Abstract

A number of cardiometabolic risk factors have been clearly shown to be closely related to DM and CVD: fasting/postprandial hyperglycemia, overweight/obesity, elevated systolic and diastolic blood pressure and dyslipidemia. The characteristic features of diabetic dyslipidemia are a high plasma triglyceride concentration, low HDL cholesterol concentration and increased concentration of small dense LDL-cholesterol particles. The lipid changes associated with type 2 DM are attributed to increased free fatty acid flux secondary to insulin resistance.

Treatment goals and strategies for diabetic dyslipidemia must be given equal importance and must be as aggressive as those developed for hyperglycemia. The goal of initiating drug therapy is to achieve optimal levels of these lipoprotein. Statins are traditionally the first medication of choice in diabetic dyslipidemia. However, the combination with cholesterol absorption inhibitor (eg. ezetimibe) can enhance lowering of LDL-C, and fibrate can reduce triglyceride levels and raise HDL-C levels. Two or more lipid lowering medications may be necessary for some patients.

Abstrak

Sejumlah faktor risiko kardiometabolik telah terbukti erat hubungannya dengan DM dan penyakit kardiovaskular, antara lain hiperglikemi puasa/ post prandial, obesitas, hipertensi dan dislipidemi.

Gambaran khas dari dislipidemi diabetik dapat berupa peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar HDL kolesterol dan peningkatan kadar partikel2 *small dense* LDL kolesterol. Perubahan2 profil lipid pada pasien DM tipe 2 ini terjadi akibat meningkatnya kadar asam lemak bebas sebagai dampak dari resistensi insulin. Sasaran dan strategi pengobatan terhadap dislipidemi diabetik hendaklah sama agresifnya dengan penatalaksanaan terhadap hiperglikemi, yaitu untuk mencapai kadar optimal dari profil lipid diatas. Statin merupakan obat pilihan pertama dalam penatalaksanaan dislipidemi diabetik. Kombinasi terapi dengan kolesterol absorption inhibitor (ezetimibe) dapat memperkuat efek penurunan terhadap LDL-C dan kombinasi dengan fibrat dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL-kolesterol. Pada kebanyakan pasien diperlukan pemberian terapi lebih dari satu jenis obat-obat dislipidemi.

Pendahuluan

Komplikasi makrovaskular antara lain Penyakit Arteri Koroner, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer, merupakan penyebab kematian utama pada pasien DM. Angka kejadian Penyakit Kardiovaskular pada pasien DM 4 kali lebih sering dibandingkan individu non DM. Dalam kenyataannya, pasien DM yang tidak mempunyai riwayat gangguan pembuluh darah mempunyai risiko yang sama untuk mengalami serangan jantung atau risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular dengan individu non DM yang mempunyai riwayat gangguan pembuluh darah. ***The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)*** menyatakan bahwa DM merupakan risiko yang sama / ekuivalen dengan Penyakit Kardiovaskular yang memerlukan perawatan agresif untuk mencegah penyulit vaskular lebih lanjut. Walaupun dalam kenyataannya bahwa dislipidemi merupakan faktor risiko signifikan dalam terjadinya komplikasi makrovaskular, kewaspadaan dan penatalaksanaan terhadap dislipidemi sampai saat ini masih belum memadai.

Survei terbaru dari ***American Diabetes Association / American College of Cardiology*** terhadap pasien DM menunjukkan bahwa :

- 60% individu dengan DM tidak mempercayai bahwa mereka mempunyai risiko mengalami dislipidemi.
- Hanya 8% individu dengan DM memahami bahwa penurunan kadar kolesterol merupakan salah satu cara penting untuk menurunkan risiko Penyakit Kardiovaskular.
- 45% individu dengan DM melaporkan bahwa dokter keluarga /perawat kesehatan mereka tidak pernah mendiskusikan tentang manfaat penurunan kolesterol.

The Centers for Disease Control and Prevention baru2 ini melaporkan 70-97% individu dengan DM mengalami dislipidemi. Laporan dari dua pusat kesehatan di Amerika Serikat, menunjukkan bahwa hanya 35,5% dari pasien yang berkunjung ke klinik DM memiliki kadar LDL kolesterol dibawah 100 mg/dl. Huruf C dalam ABC penatalaksanaan DM mengingatkan pasien akan pentingnya evaluasi dan penatalaksanaan kolesterol, yang merupakan bagian integral dari penatalaksanaan DM. Untuk menurunkan komplikasi makrovaskular, pengendalian terhadap profil lipid dan tekanan darah harus sejalan dengan pengendalian terhadap kadar glukosa darahnya.

Dislipidemi pada DM tipe 2

Dislipidemi pada DM tipe 2 ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida dan menurunnya kadar HDL kolesterol. Kadar LDL kolesterol tidak banyak berbeda dengan yang ditemukan pada individu non DM, namun lebih didominasi oleh bentuk yang lebih kecil dan padat (**small dense LDL**). Partikel2 LDL kecil padat ini secara intrinsik lebih bersifat aterogenik daripada partikel2 LDL yang lebih besar (**buoyant LDL particles**). Selanjutnya, karena ukurannya yang lebih kecil, kandungan didalam plasma lebih besar jumlahnya, sehingga lebih meningkatkan risiko aterogenik. Trias dari abnormalitas profil lipid ini dikenal dengan istilah "**dislipidemi diabetik**".

Adanya dislipidemi diabetik, meningkatkan risiko Penyakit Kardiovaskular dan keadaan ini ekivalen dengan kadar LDL kolesterol

antara 150-220 mg/dl. Untuk memahami patofisiologi dislipidemi pada DM, perlu diketahui perubahan2 komposisi lipoprotein yang dapat meningkatkan sifat aterogenitasnya. Dalam pengamatannya, **the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)** mendapatkan bahwa mortalitas akibat Penyakit Kardiovaskular diantara pasien DM tipe 2 mencapai 4 kali lebih tinggi daripada individu non DM dengan kadar kolesterol serum yang sama. Selanjutnya, pasien2 DM dengan kadar kolesterol serum terendah, mempunyai angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan kelompok individu non DM yang mempunyai kadar kolesterol tertinggi. Meningkatnya sifat aterogenitas ini disebabkan karena adanya pengaruh proses glikosilasi, oksidasi dan tingginya kandungan trigliserida didalam lipoprotein. Glikosilasi LDL akan meningkatkan waktu paruhnya, sehingga bentuknya menjadi lebih kecil dan padat serta lebih bersifat aterogenik. Bentuk ini lebih mudah mengalami oksidasi serta lebih mudah diambil oleh makrofag untuk membentuk sel-sel busa (**foam cells**). Glikosilasi HDL akan memperpendek waktu paruhnya dan membentuk lebih banyak varian HDL3 yang kurang bersifat protektif dibandingkan varian HDL2. Kemampuan HDL untuk mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati mengalami penurunan bila HDL banyak mengandung trigliserida. Perbaikan kendali glukosa darah melalui perubahan gaya hidup atau dengan terapi insulin dan OHO dapat menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan kadar HDL, mengurangi glikosilasi lipoprotein dan menurunkan kandungan trigliserida didalam lipoprotein. Peningkatan partikel2 *small dense* LDL kolesterol pada pasien2 DM tipe 2 yang bersifat sangat aterogenik secara signifikan disertai dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner dan menurunnya angka harapan hidup akibat penyakit jantung iskemik. Penurunan kadar HDL kolesterol juga merupakan prediktor independen terhadap peningkatan risiko penyakit jantung koroner walaupun kadar LDL kolesterolnya rendah. Oleh karena itu dalam penatalaksanaan DM tipe 2 harus diberikan obat2 yang dapat meningkatkan HDL kolesterol pada kadar yang direkomendasikan (> 40 mg/dl pada laki-laki; > 50 mg/dl pada wanita).

Trigliserida untuk saat ini masih belum menjadi fokus utama dalam penatalaksanaan dislipidemi diabetik, walaupun telah lama diketahui bahwa kadar trigliserida yang tinggi juga merupakan faktor prediktif terhadap mortalitas pasien DM tipe 2. **The Paris Prospective Study (PPS)** menunjukkan bukti epidemiologik bahwa hipertrigliseridemi merupakan prediktor penting terhadap kejadian penyakit jantung koroner pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa atau DM tipe 2.

Penatalaksanaan

Langkah awal penatalaksanaan dislipidemi dimulai dengan penilaian jumlah faktor risiko koroner yang ditemukan pada pasien tersebut (**risk assessment**) untuk menentukan sasaran kolesterol yang harus dicapai.

Penatalaksanaan dislipidemi terdiri atas :

- I. Penatalaksanaan non-farmakologik
- II. Penatalaksanaan farmakologik menggunakan obat2 penurun lipid.

I. Penatalaksanaan non-farmakologik

Meliputi terapi nutrisi medis, aktivitas fisik serta beberapa upaya lain seperti berhenti merokok, menurunkan berat badan bagi yang gemuk dan mengurangi asupan alkohol. Penurunan berat badan dan peningkatan aktivitas fisik dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL kolesterol serta sedikit menurunkan kadar LDL kolesterol.

Terapi Nutrisi Medis

Selalu merupakan tahap awal penatalaksanaan dislipidemi, oleh karena itu disarankan untuk berkonsultasi dengan ahli gizi. Pada dasarnya adalah pembatasan jumlah kalori dan jumlah lemak. Pasien dengan kadar kolesterol LDL atau kolesterol total yang tinggi dianjurkan untuk mengurangi asupan lemak jenuh dan meningkatkan asupan lemak tidak jenuh rantai tunggal dan ganda (*mono unsaturated fatty acid* = MUFA dan *poly unsaturated fatty acid* = PUFA). Pada pasien dengan

kadar trigliserida yang tinggi perlu dikurangi asupan karbohidrat, alkohol dan lemak.

Aktivitas fisik

Pada prinsipnya pasien dianjurkan untuk meningkatkan aktivitas fisik sesuai dengan kondisi dan kemampuannya. Semua jenis aktivitas fisik bermanfaat, seperti jalan kaki, naik sepeda, berenang dll. Penting sekali diperhatikan agar jenis olahraga disesuaikan dengan kemampuan dan kesenangan pasien, selain itu agar dilakukan secara terus menerus. Pasien DM yang mempunyai BB berlebih sebaiknya mendapat Terapi Nutrisi Medik dan meningkatkan aktivitas fisik.

The American Heart Association merekomendasikan untuk pasien DM dengan Penyakit Kardiovaskular bahwa Terapi Nutrisi Medik maksimal dapat menurunkan kadar LDL kolesterol sebesar 15 sampai 25 mg/dl. Jadi, bila kadar LDL kolesterol mengalami peningkatan lebih dari 25 mg/dl diatas kadar sasaran terapi, hendaklah diputuskan untuk menambahkan terapi farmakologik terutama terhadap pasien2 dengan risiko tinggi (pasien DM dgn riwayat infark miokard sebelumnya atau dengan kadar LDL kolesterol tinggi (diatas 130 mg/dl).

II. Penatalaksanaan farmakologik

Berbagai studi klinis menunjukkan bahwa terapi farmakologik dengan obat2 penurun lipid memberi manfaat perbaikan profil lipid dan menurunkan komplikasi Kardiovaskular pada pasien2 DM tipe 2.

Hasil dari beberapa studi klinis mendukung rekomendasi **ADA (American Diabetes Association)**, bahwa kadar LDL kolesterol dibawah 100 mg/dl merupakan sasaran utama penatalaksanaan dislipidemi diabetik. Obat yang paling kuat menurunkan kadar LDL kolesterol adalah golongan **HMG CoA reductase inhibitor** yaitu **statin**. Golongan ini telah disepakati sebagai lini pertama pengobatan pasien2 dengan dislipidemi diabetik. Statin dapat menurunkan kadar LDL kolesterol sebesar 50% dan juga memberikan manfaat tambahan

terhadap peningkatan kadar HDL kolesterol dan penurunan kadar trigliserida. Statin dapat diberikan sebagai monoterapi atau dapat pula diberikan kombinasi pada pasien2 yang mengalami kelainan metabolisme lipid yang ganda.

Selain itu statin juga mempunyai **efek pleiotropik** antara lain sebagai anti inflamasi, meningkatkan kadar nitrat oksida dan vasodilatasi. Obat-obat golongan statin telah terbukti dapat menurunkan angka kematian kardiovaskular maupun angka kematian secara keseluruhan. Data-data klinis baik dari berbagai studi pencegahan primer maupun sekunder pada pasien2 DM menunjukkan bahwa manfaat statin semakin nyata pada pasien2 dengan kadar HDL kolesterol yang rendah. Costa dan kawan-kawan melakukan meta-analisis terhadap 12 studi untuk mengevaluasi manfaat klinis dari pengobatan dislipidemi sebagai pencegahan primer maupun sekunder pada pasien-pasien DM dan non DM. Mereka mendapatkan bahwa terapi dengan statin sama efektifnya baik pada pasien DM maupun non DM dalam penurunan risiko kejadian penyakit jantung koroner.

Studi-studi klinis seperti **PROVE-IT (the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)**, **TNT (Treating to New Targets)** dan **IDEAL (Incremental Decrease in Clinical Endpoint Through Aggressive Lipid Lowering) trials** telah melakukan pengujian hipotesis “**the lower, the better**” dan membuktikan bahwa pemberian terapi statin yang lebih agresif dengan pencapaian target kadar LDL-C yang lebih rendah, disertai dengan perbaikan luaran klinis. Studi **ESTABLISH** juga menunjukkan manfaat lebih dari pemberian statin dini terhadap stabilisasi lesi aterosklerotik pada pasien-pasien dengan Sindrom Koroner Akut di Jepang.

Dalam studi **ESTABLISH**, peneliti mendapatkan bahwa dengan pemberian atorvastatin selama 6 bulan pada pasien-pasien dengan Sindrom Koroner Akut, menurunkan volume plak secara bermakna. Studi **CARDS (the Collaborative Atorvastatin DM Study)**, suatu studi acak buta ganda, multicenter dan multi nasional melibatkan 2838 pasien DM tipe 2 yang disertai dengan salah satu dari beberapa komorbid/faktor risiko seperti hipertensi, retinopati, albuminuri dan merokok,

diberikan atorvastatin 10 mg perhari atau plasebo. Pasien-pasien tersebut dievaluasi selama hampir 4 tahun untuk melihat kejadian Sindrom Koroner Akut, Revaskularisasi Koroner atau Stroke. Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian atorvastatin 10 mg perhari dapat menurunkan angka kejadian kardiovaskular sebesar 37% dibandingkan plasebo. Selain menurunkan kadar LDL-C (**lipid lowering effect**), statin juga memiliki **pleiotropic effect**, yaitu efek lain yang menguntungkan seperti anti inflamasi, efek imunomodulasi dan perbaikan disfungsi endotel. Penurunan kadar trigliserida dengan menggunakan gemfibrozil (salah satu golongan fibrat), seperti yang ditunjukkan dalam **VA-HIT secondary prevention study**, dapat pula menurunkan angka kejadian komplikasi kardiovaskular berulang sebesar 24%.

Asam fibrat mempunyai manfaat bagi pasien dengan dislipidemi diabetik untuk menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL kolesterol, walaupun tidak banyak pengaruhnya terhadap kadar LDL kolesterol. Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa asam fibrat merupakan obat yang efektif dalam menurunkan angka kejadian komplikasi kardiovaskular pada pasien² DM yang disertai dengan hipertrigliseridemia dan penurunan kadar HDL kolesterol. Pada **Helsinki Heart Study**, suatu **primary prevention, double-blind, placebo-controlled study**, sebanyak 4081 laki-laki dengan dislipidemi diikutsertakan dalam penelitian untuk mengetahui efektivitas gemfibrozil pada pencegahan penyakit jantung koroner. Setelah pemantauan selama 18 tahun, para peneliti membandingkan angka kejadian penyakit jantung koroner, keganasan dan semua penyebab kematian pada kelompok yang diberi gemfibrozil dan plasebo.

Terapi gemfibrozil dengan dosis 1200 mg perhari pada 2046 laki-laki dalam penelitian ini menunjukkan penurunan kadar trigliserida sebesar 35%, total kolesterol sebesar 11% dan peningkatan HDL kolesterol sebesar 11%. Terapi dengan gemfibrozil juga menunjukkan penurunan kejadian penyakit jantung koroner sebesar 34%.

Terapi Kombinasi

Banyak studi yang membuktikan bahwa terapi kombinasi antara statin dan berbagai obat lain seperti bile acid resin, fibrat dan niacin memberikan manfaat yang lebih baik dalam hal penurunan kadar LDL kolesterol, namun pemakaiannya terkendala oleh meningkatnya kejadian efek samping dan interaksi obat. Kombinasi **ezetimibe** dengan statin merupakan strategi baru dalam memperbaiki profil lipid pada pasien DM tipe 2.

Studi terbaru menunjukkan bahwa kombinasi **ezetimibe** dengan **simvastatin** pada dosis 10/10,10/20, 10/40 dan 10/80 mg menghasilkan penurunan kadar LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserida, non HDL kolesterol dan apolipoprotein (Apo) B yang lebih besar dibandingkan simvastatin monoterapi serta ditoleransi dengan baik.

Simpulan

Pasien-pasien DM tipe 2 berisiko tinggi untuk mengalami penyakit jantung koroner. Tingginya angka kejadian komplikasi penyakit kardiovaskular pada populasi ini terutama disebabkan karena gangguan metabolisme lipid, yang ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida, menurunnya kadar HDL kolesterol dan meningkatnya jumlah partikel2 **small dense** LDL. Modifikasi gaya hidup dan kendali glukosa darah dapat memperbaiki profil lipid secara umum, namun intervensi farmakologik, lebih dianjurkan terutama ditujukan terhadap LDL kolesterol. Peranan statin dalam menurunkan kadar LDL kolesterol terbukti dapat mengurangi angka kejadian komplikasi Penyakit Kardiovaskular, baik pada kelompok pasien dengan PJK maupun yang mempunyai risiko ekivalen dgn PJK seperti pada pasien-pasien DM tipe 2.

Pada kebanyakan pasien dengan dislipidemi diabetik, diperlukan pemberian terapi lebih dari satu jenis obat-obat dislipidemi, antara lain kombinasi antara statin dengan gemfibrozil dan ezetimibe.

DaftarPustaka

1. Canadian DM Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Dyslipidemia in Adults with DM. Canadian Journal of DM 2006;30(3):230-240.
2. Ginsberg HN. Review:Efficacy and Mechanisms of action of Statins in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:383-392.
3. Tomkin GH. Targets for Intervention in Dyslipidemia in DM. Diab Care 2008;31(Suppl 2):241-248.
4. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 DM mellitus. Nature Clin Pract Endocrinol & Metab 2009;5(3):150-159.
5. Spratt KA. Managing Diabetic Dyslipidemia:Aggressive Approach. J Am Osteopath Assoc. 2009;109 (Supl 1):2-7.
6. Stone NJ, et.al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013. Download from <http://circ.ahajournals.org/> on March 4, 2014.

23

Diabetes, Dislipidemia dan Penyakit Kardiovaskuler

Akmal Mufriadi Hanif

Subbagian Kardiologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia yang disebabkan karena defek sekresi insulin, gangguan kerja insulin atau keduanya. DM merupakan gangguan yang kronis dan berhubungan dengan kerusakan berbagai organ tertentu seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Sekitar 92% pasien dengan DM tipe 2 mengalami resistensi insulin, yang berarti gangguan respon terhadap efek fisiologis insulin (termasuk metabolisme glukosa, lipid, dan protein) dan efek terhadap fungsi endotelial vaskuler.

Komplikasi vaskular karena diabetes dibagi menjadi komplikasi makrovaskular seperti penyakit kardiovaskuler (PKV), penyakit pembuluh darah perifer dan stroke, serta komplikasi mikrovaskular seperti retinopati, nefropati dan neuropati. PKV sering ditemukan sebagai komplikasi makrovaskular dari penderita diabetes mellitus (DM) dengan kontrol yang jelek dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi, serta sebagai penyebab 70% kematian pada individu dengan DM. Insiden PKV 4 kali lebih banyak pada individu dengan DM (terjadi pada usia lebih muda), dan angka kematian yang lebih tinggi. Saat ini DM dianggap sebagai risiko yang ekuivalen dengan PJK dimana suatu penelitian memperlihatkan pasien dengan diabetes dan tidak memiliki riwayat infark miokard akut memiliki tingkat risiko mendapatkan serangan jantung atau kematian yang sama dengan pasien non diabetes yang memiliki riwayat infark miokard sebelumnya. Risiko PKV karena diabetes sangatlah tinggi sehingga NCEP *Adult Treatment Panel III* mengidentifikasi diabetes sebagai ekivalen risiko

PKV – sebuah kondisi yang membutuhkan perawatan yang agresif untuk menghindari komplikasi kelainan vaskuler. Untuk menurunkan komplikasi makrovaskuler pada pasien dengan diabetes, usaha yang sama harus dijalankan untuk mengendalikan kadar lipid dan tekanan darah seperti pada gula darah.

Prevalensi dislipidemia diabetes dan penyakit kardiovaskuler

Pada tahun 1998, WHO melaporkan adanya peningkatan populasi DM pada negara berkembang sebesar 170% (dari 84 juta menjadi 228 juta penduduk). Dan pada tahun 2030, diperkirakan total pasien dengan DM sebanyak 366 juta orang.

Pada tahun 2011, pasien DM telah mencapai 25,8 juta orang (8,3%) pada populasi di Amerika Serikat (AS). Data di Amerika mendapatkan bahwa 100.870.000 penduduk dewasa mempunyai kadar kolesterol total diatas 200 mg/dl, dan 40% diantaranya mempunyai kadar lebih dari 240 mg/dl. Pada profil lipid, sebagian besar pasien pria dengan DM didapatkan trigliserida ≥ 235 mg/dl, VLDL-C ≥ 40 mg/dl, dan HDL-C ≤ 31 mg/dl yang lebih banyak dibandingkan non DM. Pada wanita dengan DM didapatkan sebagian besar dengan kadar total kolesterol ≥ 260 mg/dl, trigliserida ≥ 235 mg/dl, VLDL-C ≥ 40 mg/dl dan HDL-C ≤ 41 mg/dl. Sedangkan di India, didapatkan 9 dari 10 orang dengan DM mengalami dislipidemia, yaitu 85,5% pada pria dan 97.8% pada wanita.

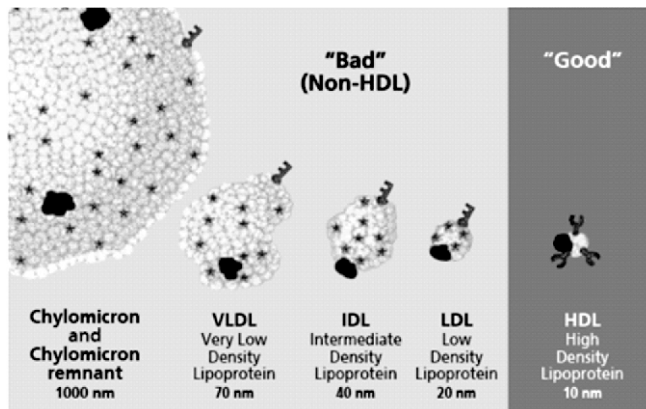
Di Indonesia, 4.5 juta pasien DM pada tahun 1995 (urutan ke 7 negara dengan penduduk DM terbanyak), diperkirakan mengalami peningkatan hingga 12.4 juta pada tahun 2025. Telah dipastikan bahwa pasien DM lebih banyak yang menderita penyakit jantung koroner dan mempunyai prognosis lebih buruk bila mendapat serangan infark miokard akut

Pemantauan pada *Framingham Heart Study* terhadap penderita DM yang berusia 30-64 tahun, menunjukkan kejadian kardiovaskular lebih banyak terjadi pada wanita. Bila dibandingkan dengan orang tanpa DM, angka kematian karena kejadian kardiovaskuler meningkat 3,2 kali pada pria dan 4,1 kali pada wanita.

Kejadian komplikasi karena DM lebih tinggi pada wanita, kemungkinan disebabkan karena adanya faktor risiko lain seperti obesitas, hipertensi, dan aterogenik dislipidemia. Walaupun ada kondisi protektif terhadap penyakit jantung, efek protektif tersebut berkurang atau tidak ada pada wanita dengan DM.

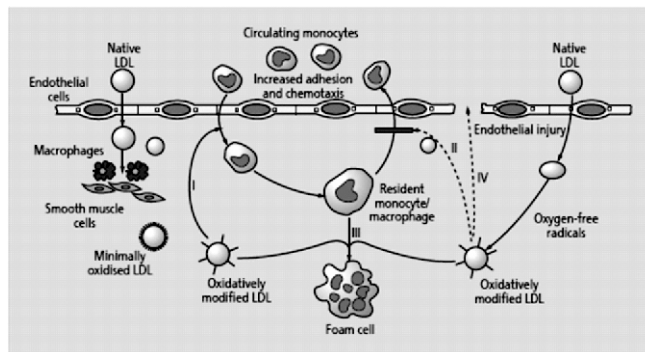
Dislipidemia Diabetes

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai oleh peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi utama dari lipid adalah kenaikan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida dan penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). *Adult Treatment Panel* (ATP) III memberi batasan dislipidemia aterogenik yang disebut dengan "*triad kelainan lipid*" adalah peningkatan trigliserida lebih dari 150 mg/dl, peningkatan kolesterol LDL > 100 mg/dl, dan penurunan HDL kolesterol < 40 pada laki laki, dan < 50 pada perempuan. Triad kelainan lipid ini sering didapatkan pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler dini. Penderita diabetes dengan dislipidemia aterogenik sering disebut dislipidemia diabetes. Adanya dislipidemia diabetes, terutama pada kolesterol LDL 150-220 mg/dl menyebabkan pasien tersebut memiliki risiko yang ekuivalen dengan PKV.



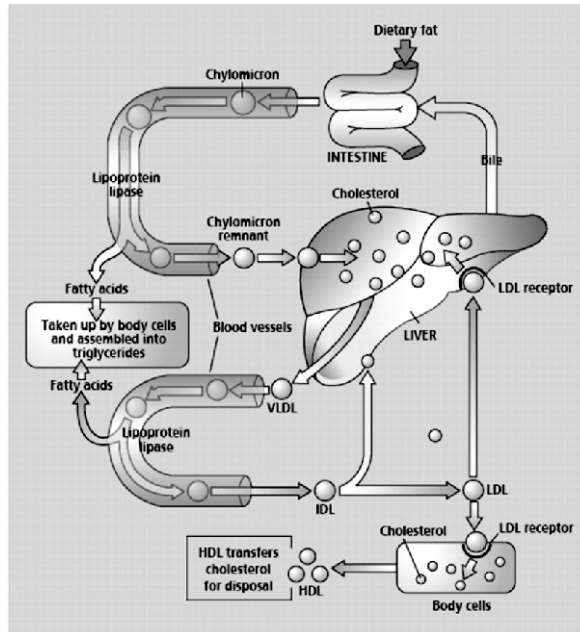
Gambar 1. Klasifikasi Lipoprotein

Pola karakteristik lipoprotein pada diabetes tipe 2 termasuk peningkatan trigliserida dan penurunan kolesterol HDL. Konsentrasi kolesterol LDL pada pasien DM tidak berbeda bila dibandingkan pada individu nondiabetik, tapi dengan predominasi oleh *small dense* kolesterol LDL (kolesterol LDL kecil padat). Partikel ini lebih aterogenik partikel kolesterol LDL yang lebih besar dan ringan, sehingga jumlah partikel kolesterol LDL kecil padat dalam jumlah yang banyak akan meningkatkan risiko aterogenik.



Gambar 2. Oksidasi kolesterol LDL

Glikosilasi LDL meningkatkan waktu paruhnya, menyebabkan ia menjadi *small dense* yang lebih aterogenik, lebih mudah mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag untuk membentuk *foam cell*. Glikosilasi kolesterol HDL memperpendek waktu paruhnya dan menyebabkan HDL3 yang lebih kurang protektif. Pada pasien DM, jumlah HDL3 lebih banyak dibandingkan HDL2 yang lebih protektif. Pengayaan trigliserida menyebabkan peningkatan produksi *small dense* kolesterol LDL dan menurunkan kolesterol HDL. Kemampuan HDL untuk memindahkan kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati akan menurun ketika HDL diperkaya oleh trigliserida. Sehingga pengontrolan gula darah sebagai konsekuensi perubahan gaya hidup, agen antidiabetik oral dan insulin dapat menyebabkan penurunan kadar trigliserida, meningkatkan kadar HDL, menurunkan glikosilasi lipoprotein, dan menurunkan pengayaan trigliserida terhadap lipoprotein.

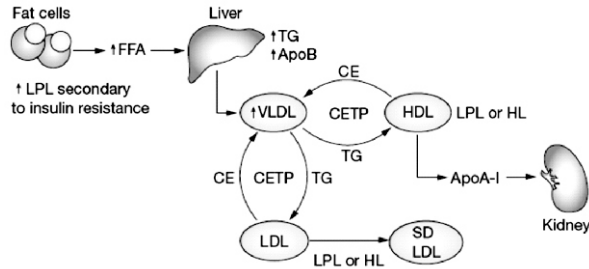


Gambar 3. Sintesis, Metabolisme, dan Transportasi Lipid

Patogenesis Dislipidemia Diabetes

Patogenesis dislipidemia diabetes belum diketahui secara jelas, meskipun banyak data menyatakan bahwa resistensi insulin berperan penting dalam timbulnya dislipidemia. Saat ini, diyakini bahwa penyebab utama dari gambaran klinis dislipidemia diabetes ialah peningkatan pelepasan asam lemak bebas dari sel-sel lemak yang resisten insulin.

Pada keadaan resistensi insulin, kemampuan insulin untuk menghambat pelepasan asam lemak bebas akan terganggu. Peningkatan aliran asam lemak bebas ke hati, dalam keadaan glikogen hati yang masih cukup, akan mendorong produksi trigliserida dan selanjutnya menstimulasi sekresi apolipoprotein B (Apo-B) dan kolesterol VLDL, sehingga mengakibatkan akumulasi lemak yang tinggi di hati.



Gambar 4. Peran Resistensi Insulin pada Dislipidemia Diabetes.

Trigliserida yang diangkut oleh VLDL, dapat mengalami perubahan menjadi HDL atau LDL (kaya trigliserida) melalui pertukaran trigliserida dan ester kolesterol dengan perantara *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). Selanjutnya HDL akan dihidrolisis oleh enzim lipase hati atau lipoprotein lipase menjadi ApoA-I. Di ginjal, ApoA-I dipisahkan dari HDL dan mengalami degradasi di sel-sel tubulus ginjal. LDL kemudian dihidrolisis oleh enzim lipase hati atau lipoprotein lipase (LPL) menjadi *small dense* LDL. Resistensi insulin menyebabkan kegagalan insulin untuk *upregulate* produksi ApoA-I yang berperan dalam mengurangi kadar kolesterol HDL akibat penurunan lipoprotein lipase atau lipase hati.

Target Terapi

Terapi dislipidemia diabetes diklasifikasikan berdasarkan tingkat risiko (kadar lipoprotein). Target kadar lipid untuk individu dewasa dengan diabetes yaitu untuk mencapai kategori risiko rendah. Direkomendasikan untuk semua pasien risiko tinggi agar mendapatkan terapi farmakologis terhadap dislipidemiannya sebagai tambahan tatalaksana gaya hidup.

Rekomendasi untuk Pasien Diabetes

- Penurunan kolesterol LDL hingga <100 mg/dl merupakan target utama terapi.
- Menurunkan trigliserida hingga <150 mg/dl
- Meningkatkan kolesterol HDL >45 mg/dl pada laki-laki dan >55 mg/dl pada wanita.

Skrining

Pada pasien DM, pemeriksaan profil lipid dilakukan pertama kali segera setelah didapatkan diagnosis DM. Pemeriksaan untuk pemantauan atau evaluasi terapi dilakukan secara berkala dan lebih sering untuk mencapai target. Pada pasien dewasa dengan nilai lipid yang risiko rendah, pengulangan penilaian lipid dilakukan tiap 2 tahun

Tabel 1. Manajemen Lipid pada pasien DM. NCEP ATP III.

Kadar kolesterol LDL	Pertimbangan Terapi
LDL = 130 mg/dl	Gaya hidup sehat
	Sebagian besar membutuhkan terapi statin sebagai lini pertama
	Target LDL < 100 mg/dl
	Bila trigliserida = 200 mg/dl, target kolesterol non HDL < 130 mg/dl
	DM tipe 1: perlu diperhatikan keadaan klinis pasien untuk terapi intensif
	DM tipe 2 : terapi jangka panjang hingga kadar LDL target tercapai
	Bila trigliserida = 200 mg/dl, pertimbangkan kombinasi dengan fibrat atau asam nikotinat
LDL awal 100 -129 mg/dl	Bila menggunakan asam nikotinat, gunakan dosis < 3 gram/hari
	Terapi faktor risiko PKV non lipid secara non intensif
	Gaya hidup sehat
	Terapi faktor risiko PKV non lipid secara intensif
	Pertimbangkan terapi penurun trigliserida atau meningkatkan HDL
	Bila trigliserida = 200 mg/dl, target kolesterol non HDL < 130 mg/dl
	Bila trigliserida = 200 mg/dl, pertimbangkan terapi fibrat atau asam nikotinat atau kombinasi dengan penurun LDL untuk mencapai target kolesterol non HDL
LDL dalam terapi 100-129 mg/dl	Bila menggunakan asam nikotinat, dosis < 3 gram/hari
	Gaya hidup sehat
	Terapi intensif faktor risiko PKV non lipid
	Bila trigliserida < 200 mg/dl, pertimbangkan terapi penurun LDL secara intensif
	Bila trigliserida = 200 mg/dl, pertimbangkan penambahan fibrat atau asam nikotinat dengan statin, untuk mencapai kolesterol non HDL < 130 mg/dl
LDL < 100 mg/dl	Bila menggunakan asam nikotinat, dosis < 3 gram/hari
	Gaya hidup sehat
	Terapi intensif faktor risiko non lipid
	Bila trigliserida = 200 mg/dl, pertimbangkan fibrat atau asam nikotinat untuk mencapai kolesterol non HDL < 130 mg/dl
	Bila menggunakan asam nikotinat, dosis < 3 gram/hari

Terapi Farmakologi pada Dislipidemia

Monoterapi pada dislipidemia sering tidak dapat mengembalikan profil lipid kembali normal. Namun, belum terdapat uji klinis acak terkontrol yang memperlihatkan bahwa penggunaan terapi kombinasi memberikan pengurangan yang signifikan dibandingkan monoterapi. Penggunaan terapi kombinasi perlu dipertimbangkan terutama pada kondisi-kondisi khusus.

Pertama, terapi kombinasi dapat diberikan pada pasien-pasien yang tidak dapat mencapai target dengan monoterapi. Penggunaan dosis statin hanya memberikan tambahan pengurangan LDL 5 - 10%. Penggunaan terapi kombinasi dengan obat yang memiliki cara kerjanya yang berbeda dapat memberikan tambahan penurunan LDL sebesar 20 - 25%.

Kedua, pasien DM sering memiliki kelainan lipid lebih dari satu jenis (LDL dan trigliserida yang tinggi, dan HDL yang rendah). Sebagian besar obat-obat penurun lipid tidak dapat mencapai nilai target. Sebagai contoh, pemberian statin yang efektif untuk menurunkan LDL, namun bila pasien juga mengalami hipertrigliseridemia berat perlu diberikan tambahan fibrat atau niasin.

Ketiga, peningkatan dosis dibatasi oleh efek samping yang ditimbulkan obat penurun lipid tersebut.

Tabel 2. Terapi farmakologi pada pasien DM dengan dislipidemia

Lipid	Pilihan pertama	Alternatif atau tambahan	Dapat dipertimbangkan
Kolesterol LDL \uparrow	Statin	Ezetimib	Niasin
Kolesterol HDL \uparrow	Fibrat	Niasin	Statin, tiazolidindion
Trigliserida \uparrow	Fibrat	Statin dosis tinggi	Niasin, pioglitazon dan atau insulin
Kombinasi hiperlipidemia	Statin dosis tinggi	Statin + fibrat	Statin + niasin

American Diabetes Association merekomendasikan dan mengutamakan terapi dislipidemia pada pasien DM, dengan prioritas pada penurunan LDL. Pada banyak uji klinis skala besar, penurunan kadar LDL akan menurunkan kejadian PKV. Resin, ezetimib, niasin, atau kombinasi merupakan terapi alternatif. Pasien dengan HDL rendah dan/atau trigliserida tinggi, fibrat merupakan pilihan utama. Setelah target LDL tercapai, kadar HDL yang rendah ataupun trigliserida yang tinggi perlu dipertimbangkan untuk menjadi target selanjutnya, kecuali pada pasien dengan kadar trigliserida yang sangat tinggi (>500 mg/dl), karena berisiko untuk terjadinya pankreatitis. Maka, penurunan kadar trigliserida menjadi prioritas. (Knopp, 1999). Sebagian besar pasien DM membutuhkan terapi kombinasi, yang aman dan efektif. Terapi kombinasi bermanfaat dalam mengurangi efek samping. Untuk meminimalisir efek samping, perlu memastikan bahwa tidak terdapat interaksi pada terapi kombinasi yang diberikan.

Tabel 3. Terapi inisial manajemen dislipidemia

Statin	Dosis	Non Statin	Dosis
Simvastatin	20 mg/hari	Gemfibrozil	600 mg/hari
Atorvastatin	10 mg/hari	Fenofibrat	200 mg/hari
Lovastatin	40 mg/hari	Klofibrat	200 mg/hari
Pravastatin	40 mg/hari	Kolestipol	15-20 g/hari
Fluvastatin	40 mg/hari	Kolestiramin	4-16 g/hari
Rosuvastatin	5 mg/hari	Niasin	1,5 - 3 g/hari
		Ezetimib	10 mg/hari

Ezetimib, merupakan inhibitor absorpsi kolesterol, yang selektif menghambat sintesis protein kunci pada vili-vili intestinal, sehingga menghambat absorpsi kolesterol diet dan bilier tanpa mengganggu absorpsi vitamin-vitamin yang larut lemak. Ezetimib dinilai aman dan dapat ditoleransi dengan baik tanpa adanya interaksi obat. Berdasarkan studi Kosoglou, et al, 2002, E Ezetimibe dilaporkan dapat menyebabkan penurunan kolesterol LDL dan trigliserida yang signifikan, khususnya bila dikombinasikan dengan terapi penurun lipid lainnya. Ia bekerja secara sinergis dengan statin.

Kombinasi ezetimib 10 mg dan simvastatin 10 mg ekuivalen dengan simvastatin 80 mg atau atorvastatin 40 mg, yaitu mengurangi kadar total kolesterol, kolesterol LDL, serta efek samping yang minimal pada hati dan otot (pada penggunaan tunggal ataupun kombinasi dengan statin). Penggunaan kombinasi statin dengan fibrat atau niasin dapat meningkatkan risiko miositis. Namun, kombinasi statin dengan *bile acid resins* atau ezetimib dapat memberikan penurunan LDL lebih dari 50% dengan tanpa atau efek samping minimal. (Tenenbaum et al., 2008)

Bozzeto et al (2011) melaporkan kombinasi ezetimib dengan simvastatin 10 atau 20 mg, pada pasien penyakit jantung koroner dengan dislipidemia, didapatkan kadar kolesterol sesuai target. Selain itu, profil lipoprotein puasa dan prandial pada pasien diabetes melitus, didapatkan penurunan produksi kilomikron (rendah kolesterol) dan VLDL pada minggu ke-enam. Selanjutnya, pada studi yang dilakukan oleh Sharifi, et al (2013), tidak didapatkan manfaat penambahan Ezetimib sebagai kombinasi dengan Gemfibrozil. Namun, didapatkan manfaat sinergis penurunan kolesterol LDL dan trigliserida pada kombinasi Ezetimib dan Atorastatin.

Simpulan

1. Diabetes Mellitus merupakan masalah kesehatan yang penting di seluruh dunia, karena prevalensinya yang semakin meningkat pada dekade-dekade terakhir.
2. Angka morbiditas dan mortalitas PKV pada pasien DM lebih tinggi dibandingkan populasi non diabetes.
3. Peningkatan LDL kolesterol, trigliserida, dan penurunan HDL sering ditemukan pada pasien DMT2 yang memiliki sifat aterogenik (*atherogenic diabetes dyslipidemia*) terhadap terjadinya PKV.
4. Selain modifikasi gaya hidup, statin merupakan lini pertama terapi farmakologi pada pasien DM dengan dislipidemia. Apabila diperlukan kombinasi terapi maka dianjurkan untuk menggunakan ezetimib.
5. Penggunaan statin yang dikombinasikan dengan ezetimib memiliki efek samping yang sama dengan penggunaan statin sebagai obat tunggal.

Daftar Pustaka

- Basak RC, Chatterjee, and Sarma PSA. An overview on management of diabetic dyslipidemia. 2013 ; 4 (3) : 27-36
- Bozzetto L, Annuzzi G, DellaCorte G, Patti L, Cipriano P, Mangione A, Riccardi G, Rivellese A : Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011 ; 217:142–148
- Carmena R: Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: Rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J*. 2005 ; 150 : 859–870
- CDC. National Diabetes Fact Sheet. 2011.
- Cipla. Dislipidemia. Essence Series. 2005.
- Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides A, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998 ; 21: 641–648
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN. Implication of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 ; 110 : 227-239
- Habib SS. Cardiovascular disease in diabetes : An enigma of dyslipidemia, thrombosis and inflammation. *Basic Res J Med Clin Sci*. 2012 ; 1(3) : 33-42
- Hyson D, Rutledge JC, Berglund L: Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2003 ; 5:437–444
- Knopp RH. Drug therapy : Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999 ; 341 : 498-511.
- Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, Mellars L, Maxwell SE, Patrick JE, Cutler D, Batra VK, Melton B, Affrime MB: Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 ; 54:309–319
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008 ; 5 (3) : 150-159

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 ; 3143-3421
- Sharifi F, Hojegahani N, Mazloomzadeh S and Shajari Z. The efficacy of Ezetimibe added to ongoing Fibrate-Statin therapy on postprandial lipid profile in the patients with type 2 Diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013 ; 12 : 24
- Steiner G. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes, the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*. 2001 ; 10(357): 905
- Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, and Adler Y. Optimal management of combined dyslipidemia : what have we behind statins monotherapy? *Adv Cardiol*. 2008 ; 45 : 127-153.

Kumpulan Abstrak Poster

Hubungan antara HbA1c, Mean Platelet Volume (MPV) dengan Derajat Retinopati pada Pasien Diabetes Mellitus

Dharma Lindarto, Dairion Gatot, Mardiya Sari, **Ade Andriany**
Divisi Endokrinologi & Metabolik FK USU

Abstrak

Latar belakang : Mean Platelet Volume (MPV) merupakan gambaran ukuran rata-rata trombosit di sirkulasi dan dapat digunakan untuk menilai aktivitas trombosit. Peningkatan nilai MPV bisa menggambarkan aterotrombosis dan dapat digunakan untuk menilai risiko komplikasi vascular seperti retinopati pada pasien DM. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai hubungan antara HbA1c, MPV dan derajat retinopati pada pasien DM.

Metode : Penelitian potong lintang dilakukan terhadap 77 penderita DM yang dilakukan pada bulan Juni - Juli 2013. Anamnesis, pemeriksaan laboratorium dan funduskopi dilakukan pada semua subjek. Uji korelasi Pearson digunakan untuk menilai hubungan antara HbA1c dengan MPV. Oneway ANOVA digunakan untuk menilai hubungan antara MPV dan parameter lainnya dengan derajat retinopati.

Hasil : Dijumpai perbedaan signifikan nilai mean MPV pada grup funduskopi normal dibandingkan grup PDR (9.57 ± 0.63 vs 10.45 ± 0.51 , $p=0.044$). Grup PDR lebih tua ($p=0.001$), lebih lama menderita DM ($p=0.0001$) dan disertai dengan hipertensi ($p=0.011$). Di jumpai korelasi signifikan antara MPV dengan durasi DM ($r=0.71$, $p=0.01$), trombosit ($r=0.52$, $p=0.0001$), hipertensi ($r=0.284$, $p=0.012$) dan derajat retinopati ($r=0.331$, $p=0.003$). Tidak dijumpai korelasi signifikan antara MPV dengan KGD puasa ($p=0.208$), 2 jam post prandial ($p=0.121$) dan HbA1c ($p=0.538$).

Kesimpulan : Ada hubungan yang signifikan antara MPV dengan derajat retinopati. Trombosit berperan dalam pathogenesis terjadinya komplikasi vaskular sehingga MPV dapat digunakan sebagai parameter yang sederhana untuk menilai komplikasi vaskuler pada DM.

Kata kunci : Aterotrombosis, diabetik retinopati, MPV.

Diabetes Insipidus : A Serial Case

Maulina Debbyousha¹, *Hendra Zufry*², *Krishna W.Sucipto*²

1. Resident of Internal Medicine. 2. Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Thyroid Centre, Departement of Internal Medicine, School of Medicine, Syiah Kuala University / dr. Zainoel Abidin General Teaching Hospital, Banda Aceh, Indonesia

Abstract

Introduction

Diabetes insipidus is a rare case, with prevalence 1/25.000. It caused by decreased secretion or action of ADH, a syndrome characterized by the production of abnormally large volumes of dilute urine. The 24-h urine volume is >50 mL/kg body weight and the osmolality is <300 mOsmol/L. The Deficient secretion of AVP can be primary or secondary. It can be caused by a variety of congenital, acquired, or genetic disorders.

Case report

We reported four cases of diabetes Insipidus, the first one is nephrogenic type of diabetes insipidus, a male 22 years old, the clinical findings were polyuria (9 liters/days) and polydipsia (6 liters / day), urine hypoosmolality : 29 mOsm/kg ADH : 3,4 pg/ml (N : < 7,0 pg/ml). The second one is gestasional type of diabetes insipidus, a female 32 years old, the symptoms were polyuria (6 liters/day) and polydipsia (9 liters/day), urine hypoosmolality : 177, and ADH 2.4 pg/ml . The third one is nephrogenic type of diabetes insipidus , a female 18 years old, the clinical finding were polyuria (6 liters/day) the result of urine specific gravity 1,005. The fourth one is nephrogenic type of diabetes insipidus, a female 20 years old, the clinical finding were polyuria (6 liters/day) and polydipsia (5 liters/day), urine specific gravity : 1,005 and ADH : 6,4 pg/ml .

Conclusion

We have reported a serial case of diabetes insipidus, a rare case, all of them had clinical symptom as polyuria and polydipsia and were treated with Hydrochlorotiazide, the result was good, the patients improved clinically.

Keywords

Diabetes insipidus, nefrogenic type, gestasional type

Korelasi Antara Kadar Serum Amyloid A (SAA) dan Sensitivitas Insulin (homa_ir) Pada Late Adolescence Berat Badan Lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang

Herleni Kartika, Eki C, Alwi S, Yulianto K, Ratna MD
Divisi Endokrin dan Metabolik Dept. Penyakit Dalam
RSMH Palembang

Berbagai penyakit metabolik semakin meningkat dengan seiring dengan semakin meningkatnya insiden berat badan lebih (*overweight* dan obesitas). Pada remaja dengan berat badan lebih dilaporkan terjadi proses inflamasi kronis yang berisiko untuk terjadi resistensi insulin dan penyakit kardiovaskular. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar *Serum Amiloid A* (SAA), hsCRP TNF α , IL-6, MCP-1 dan hubungan yang bermakna antara obesitas dengan resistensi insulin (HOMA-IR). Namun belum ada penelitian mengenai korelasi antara kadar SAA dan sensitivitas insulin pada *late adolescence*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar SAA dan sensitivitas insulin pada *late adolescence* berat badan lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang. Desain penelitian adalah *cross sectional* dengan jenis penelitian adalah studi observasional analitik korelatif. Waktu penelitian mulai bulan Agustus 2013-Desember 2013. Sampel penelitian adalah semua *late adolescence* dan berat badan lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang.

Data dari 35 sampel penelitian, didapatkan rerata umur subyek penelitian 18,83 tahun, laki-laki 18 orang (51,4%) dan perempuan 17 orang (48,6%). 21 orang (60%) dengan *overweight* dan 14 orang (40%) obesitas. Nilai rerata kadar SAA 3.088 ng/mL, didapatkan juga nilai rerata kadar SAA serum pada obesitas 3686,6 ng/mL (SD 2,7289), lebih tinggi dibandingkan pada kelompok *overweight* yakni 2.787 ng/mL (SD 2,1995). Median indeks HOMA-IR pada penelitian 1,66 (0,60-5,48). Resistensi insulin didapatkan pada 9 orang subjek penelitian (25,7%) dan persentase ini lebih tinggi pada obesitas (34%). Uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi positif yang bermakna antara kadar SAA dengan indeks HOMA-IR ($r=0,394$; $p=0,019$; $n=35$). Korelasi positif yang bermakna juga didapatkan antara kadar SAA dengan IMT ($r=0,338$; $p=0,047$; $n=35$). Pada penelitian ini juga diperoleh nilai *cut off point* kadar SAA pada resistensi insulin yaitu 3686 ng/mL (sensitivitas 66,7%, spesifisitas 65,4%). Peneliti menyimpulkan bahwa terdapat korelasi yang positif dan bermakna antara kadar SAA dengan sensitivitas insulin (Indeks HOMA-IR) dan IMT dan pada peningkatan indeks HOMA-IR dan IMT ditemukan juga kadar SAA yang meningkat.

Kata kunci : SAA, IMT, obesitas, adolescence, resistensi insulin

Renal Emphysema In Diabetic Patient

Adwin Adnan¹, Hendra Zufry², Krishna Wardhana Sucipto², Abdullah³,
Maimun Syukri³

1. Resident of Internal Medicine, 2. Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, Thyroid Centre, 3. Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine School of Medicine Syiah Kuala University /dr Zainoel Abidin General Teaching Hospital, Banda Aceh Indonesia

Abstract

Introduction

Renal Emphysema or gas-formation within the kidney are rare case, it is only about 1 to 2 cases in a year in United States and 90% of the cases had history of diabetes mellitus and related to obstruction. Before renal emphysema treatment were performed, it is necessary to do an accurate diagnosis in order to select a proper management and get a good outcome. Renal emphysema is a suppurative infection that produces gas from pelvocalyceal system, renal parenchyma, perirenal tissue and retroperitoneum.

Case report

A 39-year-old diabetic woman with upper right abdominal pain, back pain, fever, pyuria (pus-contained urine) and history of unwell-controlled type 2 diabetes mellitus since 2 years ago. Laboratory data reveal anemia, leukocytosis, hyperglycemia, leukocytoria, pyuria, proteinuria and decreased-function of kidney. Result of cultured pus which taken from kidney when nephrectomy performed is sensitive Escherichia coli. Abdominal x-ray examination shows air-like appearance in bladder and right kidney. Abdominal USG indicates aerial formation in the right kidney and pneumocystitis. CT-Scan of abdomen shows air inside and around the right kidney and bladder. Patient has treated with antibiotic therapy, blood sugar control and nephrectomy.

Conclusion

A rare case reported, 39-years-old woman with renal emphysema and diabetes mellitus. The patient had antibiotic therapy, blood glucose control, and finally a nephrectomy. Patient is now in clinically good condition.

Keywords: Renal Emphysema, gas in kidney, nephrectomy

Keadaan Hemostasis Pada Penderita Diabetes Usia Lanjut

Mukhyarjon¹, *Eva Decroli*², *Irza Wahid*³, *Asman Manaf*²,
*Syafril Syahbuddin*²

1. PPDS IPD FK Unand, 2. Sub Bagian Endokrinologi Metabolik

3. Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik

Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP Dr. M. Djamil Padang

Abstrak

Prevalensi usia lanjut akhir-akhir ini meningkat dengan pesat. Hal ini menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit-penyakit kronis pada usia lanjut, seperti Diabetes mellitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler. Meningkatnya penyakit kardiovaskuler dapat disebabkan oleh berbagai hal diantaranya kerusakan endotel dan gangguan koagulasi yang keduanya dapat didasari oleh adanya resistensi insulin. Pada penelitian ini kami ingin menilai gangguan hemostasis pada usia lanjut dan kaitannya dengan berbagai parameter yang mencerminkan resistensi insulin.

Penelitian ini adalah penelitian cross sectional analytic pada 50 orang pasien diabetes yang berobat ke poliklinik endokrinologi metabolic RSUP dr. M. Djamil Padang sejak oktober 2013 sampai dengan february 2014. Sebagai variabel independen adalah usia lanjut, sedangkan variabel dependent adalah PT, APTT, kadar fibrinogen dan D-Dimer. Kovariat pada penelitian ini adalah komponen sindroma metabolic yaitu obesitas sentral, hipertensi, trigliserida yang meningkat, dan HDL yang menurun. Hubungan antar 2 variabel numeric yang berdistribusi normal diuji dengan uji t test tidak berpasangan, Bila tidak berdistribusi normal diuji dengan uji Mann-Witney. Hubungan data kategorik diuji dengan uji Chi Square. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

Telah dilakukan penelitian pada 50 orang pasien DM. Prevalensi usia lanjut kami dapatkan 20%. Nilai parameter koagulasi pada kelompok usila dan kelompok kontrol berturut-turut adalah: PT = $14,0 \pm 1,3$ detik Vs $12,9 \pm 0,86$ detik, $p > 0,05$; APTT = $31,57 \pm 5,04$ Vs $32 \pm 0,86$ detik, $p > 0,05$; Fibrinogen = $360,6 \pm 132,6$ Vs $372,35 \pm 97,6$ mg/L, $p > 0,05$; D-Dimer = $755,45 \pm 363,9$ Vs $446,31 \pm 386$ ng/mL, $p < 0,05$. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan nilai HbA1C, lama DM, prevalensi hipertensi, obesitas sentral, HDL yang rendah, dan Trigliserida yang tinggi antara pasien usila dengan yang bukan usila, $P > 0,05$.

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan D-dimer pada penderita DMT2 berusia lanjut,

Kata kunci : Usia lanjut, DMT2, gangguan hemostasis

Cerebral Salt Wasting Syndrome in Head Injury Patient

Alfi Syahrin¹, **Hendra Zufry**², **Krishna W. Sucipto**²

1. Resident of Internal Medicine, 2. Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, Thyroid Centre, Department of Internal Medicine, School of Medicine Syiah Kuala University/dr. Zainoel Abidin General Teaching Hospital, Banda Aceh Indonesia

Abstract

Introduction: Cerebral salt wasting syndrome (CSWS) is a disease characterized by polyuria, natriuresis, hypovolemia, hyponatremia, which is a secondary condition of pathological lesions in the brain in the form of trauma, malignancy, and infection. The purpose of writing this case report to report a case of a patient with polyuria was initially diagnosed with diabetes insipidus, then pasien was diagnosed with SIADH related infection and head trauma, finally patients diagnosed with CSWS. Sherlock in 2006 reported on 316 patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) 57% had hyponatremia associated CSWS. Syndrome inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) occurs in 0.6% of patients with mild head injury, 10.6% with moderate head injury, and 4.7% of patients with severe head injury

Case Presentation: A 18-year old man, consulted from high care unit to the internal medicine with symptoms of polyuria (urine volume 4000-5000 ml / day) in the last 5 days, patients treated with loss of consciousness after a head injury ten days ago. Result of urinalysis within normal limits, sodium urin 263, (normally: 40-220), chest x-ray showed pneumonia. while ct scan of the head showed within normal limits,. Patient management is done conservatively with fluid balance and polyuria symptoms improved after 1 week.

Discussion: CSWS frequent misdiagnosis by SIADH because both showed hyponatremia and natriuresis. The difference in the status of the volume, in which the hypovolemic CSWS as polyuria, whereas SIADH tend normovolaemic. Early diagnosis and appropriate treatment are necessary to reduce the morbidity and mortality of patients.

Keywords: *Cerebral salt wasting syndrome, SIADH, head injury*

Korelasi Antara Kadar Monocyte Chemotactic/ Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) dan Sensitivitas Insulin (HOMA_IR) Pada Late Adolescence Berat Badan Lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang

Almardiani, Andri R, Alwi S, Yulianto K, Ratna MD

Divisi Endokrin dan Metabolik Dept. Penyakit Dalam RSMH Palembang

Overweight dan obesitas pada anak dan remaja sangat berhubungan dengan faktor risiko untuk terjadinya sindrom metabolik, resistensi insulin, DM tipe 2 dan proses atherosclerosis yang berakhir pada penyakit kardiovaskular. Akumulasi jaringan lemak pada obesitas akan meningkatkan produksi berbagai macam sitokin salah satunya adalah MCP-1 yang bertanggungjawab pada kondisi inflamasi subakut pada obesitas. Sejauh ini belum ada penelitian korelasi antara kadar MCP-1 dengan sensitivitas insulin.

Tujuan penelitian untuk mengetahui korelasi antara kadar MCP-1 dan sensitivitas insulin pada *late adolescence* berat badan lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang. Desain penelitian adalah *cross sectional* dengan jenis penelitian adalah studi observasional analitik korelatif. Waktu penelitian mulai bulan Agustus-Desember 2013.

Didapatkan 35 sampel penelitian, terdiri dari laki-laki 18 orang (51,4%) dan perempuan 17 orang (48,6%) dan 21 orang (60%) dengan *overweight* dan 14 orang (40%) obesitas. Rerata kadar kolesterol total 185,86 mg/dL (SD 33,22), LDL 111,80 mg/dL (SD 29,72), HDL 46,03 mg/dL (SD 9,19) dan nilai median trigliserida 87 mg/dL. Hasil HOMA-IR didapatkan nilai minimum 0,60, maksimum 5,48 dengan median 1,66. Kadar MCP-1 serum didapatkan rerata 241,47 pg/mL (SD 65,29). Uji korelasi Pearson menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara kadar MCP-1 dengan indeks HOMA-IR ($r=0,421$; $p=0,012$; $n=35$). Korelasi positif yang bermakna juga didapatkan antara kadar MCP-1 dengan IMT ($r=0,534$; $p=0,001$; $n=35$). Nilai *cut off point* kadar MCP-1 pada resistensi insulin yaitu 253,6 pg/mL.

Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa terdapat korelasi yang positif dan bermakna antara kadar MCP-1 dengan sensitivitas insulin (Indeks HOMA-IR) dan IMT.

Kata kunci : *MCP-1, IMT, obesitas, adolescence, resistensi insulin*

Korelasi Antara Kadar Soluble P-selectin (sP-Selectin) Serum dan Sensitivitas Insulin (homa-ir) Pada Late Adolescence Berat Badan Lebih Di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang

Andri Rais, Almardiani Alwi S, Yulianto K, Ratna MD

Divisi Endokrin dan Metabolik Dept. Penyakit Dalam RSMH Palembang

Di Indonesia angka kejadian obesitas mengalami peningkatan yakni pada tahun 1999 terdapat sekitar 15 – 20 %, namun pada tahun 2002 kejadian obesitas menjadi 22 – 24%. Meningkatnya insidensi *overweight* dan obesitas ini maka akan meningkat juga kasus sindrom metabolik yang terdiri atas obesitas sentral, resistensi insulin, hipertensi, toleransi glukosa terganggu (TGT), dan dislipidemia. Penelitian yang dilakukan Maggio dkk menunjukkan adanya proses inflamasi dan peningkatan marker aktivasi endotel pada remaja yang *overweight* dan obesitas. Peningkatan kadar P-selectin dapat menggambarkan telah terjadinya proses disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini merupakan awal dari proses atherogenesis dan penyakit kardiovaskular.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi antara kadar sP-selectin serum dan sensitivitas insulin pada late adolescence berat badan lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang. Jenis penelitian adalah studi observasional analitik korelatif dengan rancangan *cross sectional study*. Penelitian dilakukan mulai bulan Agustus 2013 - Desember 2013. Sampel penelitian adalah semua late adolescence dan berat badan lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang.

Pada penelitian didapatkan laki-laki 18 orang (51,4%) dan perempuan 17 orang (48,6%). 21 orang (60%) dengan *overweight* dan 14 orang (40%) obesitas. Nilai rerata kadar sP-selectin serum 178,1ng/mL dan median indeks HOMA-IR 1,66 (0,60-5,48). Dari 35 subjek penelitian, 9 orang (25,7%) dengan resistensi insulin dan 26 orang (74,3%) tidak resistensi insulin. Persentase resistensi insulin lebih tinggi pada obesitas (34%) dibandingkan *overweight* (19%). Uji korelasi pearson menunjukkan adanya korelasi positif yang bermakna antara kadar sP-selectin serum dengan indeks HOMA-IR ($r=0,398$; $p = 0,018$; $n= 35$), tetapi tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar sP-selectin serum dengan IMT ($r=0,266$; $p=0,123$; $n=35$).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah didapatkan adanya korelasi yang positif yang bermakna antara kadar sP-selectin serum dengan sensitivitas insulin (Indeks HOMA-IR), tetapi tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara sP-selectin serum dengan IMT. Penelitian ini menunjukkan semakin meningkatnya kadar sP-selectin serum maka semakin meningkat nilai indeks HOMA-IR pada subjek penelitian. Hasil ini menunjukkan pada subjek dengan resistensi insulin terjadi aktivasi endotel akibat adanya proses inflamasi kronis yang terjadi pada obesitas. Aktivasi endotel ini akan berkembang menjadi disfungsi endotel dan meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular saat dewasa

Kata kunci : *obesitas, adolescence, sensitivitas insulin, sP-selectin serum, IMT*

Osteogenesis Imperfecta

Dwi Handayani Nasution, Dharma Lindarto, Santi Syafril

Divisi Endrokrin dan Metabolik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUP H.Adam Malik Medan

Osteogenesis imperfecta (OI) adalah gangguan pembentukan tulang akibat kerusakan sintesis kolagen, salah satu komponen normal tulang. Sehingga tulang menjadi mudah retak/patah. OI juga menyebabkan lemah otot, gigi rapuh, dan gangguan pendengaran.

Laki-laki, 18 tahun dengan keluhan tidak bisa berjalan, dialami sejak \pm 3 tahun SMRS. Nyeri di kedua kaki saat berdiri/berjalan. Pertumbuhan berhenti sejak usia 12 tahun. Atrofi dan Deformitas pada ke 4 extremitas sejak usia 14 tahun. TB 123 cm dan BB 30 kg. Keterlambatan pertumbuhan dijumpai dimana pasien baru bisa berjalan diusia 4 tahun. Riw. keluarga dengan gangguan pertumbuhan: ayah (TB \pm 115 cm), kakak (TB \pm 91 cm, usia 17 thn), adik (TB=80 cm usia 9 thn). vital sign, sensorium: CM, TD:120/60 mmHg, pulse : 88 x/i, RR 24x/i, T;36,7°C. Pemeriksaan fisik : sclera biru dijumpai, scoliosis dijumpai, Atrofi dan deformitas tulang extremitas superior dan inferior dijumpai. Pertumbuhan kelamin skunder tidak dijumpai. Pertumbuhan kelamin primer dijumpai. Foto Bone Survey Thoraco lumbal AP + I vertebra thoraco lateral, Pelvis, Femur kanan, Femur kiri, Cruris, Humerus dan antebrachii: Sesuai gambaran osteogenesis imperfecta + bekas fraktur multiple. Audimetri: Ambang pendengaran normal. Lab: growth hormon : 0,74 mIU/L (<9), fospor :5,2 .Pasien diterapi dengan Bisphosponates (Alendronate) 35 mg oral/minggu dan kalsitonin 50 UI (sc) 3x/minggu. Kesimpulan:dilaporkan satu kasus osteogenesis imperfecta dengan gangguan pertumbuhan setelah diterapi insiden fraktur minimal.

Keywords : Osteogenesis imperfecta, trauma, deformitas tulang, sklera biru, gangguan pendengaran

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)

Yostila Derosa¹, *Eva Decroli*², *Asman Manaf*², *Syafril Syahbuddin*²

1. Peserta PPDS I IPD FK Unand, 2. Sub Bagian Endokrinologi Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand-RSUP Dr. M. Djamil Padang

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) adalah diabetes tipe I yang ditemukan pada dewasa ditandai progresivitas kerusakan sel β pankreas yang berlangsung lambat. Insiden LADA 2-12% dari total populasi diabetes.

Diagnosis LADA ditegakkan berdasarkan atas keluhan klinis yaitu gejala diabetes disertai kadar glukosa darah puasa yang tinggi, kadar C Peptide yang rendah, dan HOMA-IR yang tidak meningkat serta ditemukan autoantibodi islet cell antibodies (ICAs) dan / atau glutamic acid decarboxylase antibodies (GADAs). Pasien LADA pada 6 bulan pertama setelah diagnosis masih respon dengan pengobatan obat anti diabetes karena pada tahap awal kerusakan sel β pankreas belumlah hebat.

Seorang laki-laki 44 tahun dirawat dengan keluhan utama penurunan kesadaran. Pasien telah dikenal menderita diabetes selama 2 tahun, kontrol tidak teratur. Penurunan berat badan 13 kg dalam 1 tahun terakhir. Belum ditemukan retinopati diabetes, orang tua perempuan pasien juga diabetes. Pemeriksaan fisik dalam batas normal kecuali antropometri didapatkan underweight. Pemeriksaan gula darah puasa : 485 mg/dl, HbA1C 15,5 % , HOMA-IR tidak dapat dihitung karena insulin basal yang rendah (< 2 uiU/mL), C peptide rendah (0,3ng/mL) dan GADAs yang meningkat diatas normal (17,2 U/mL). Untuk kemungkinan MRDM diperiksa foto polos abdomen sentrasi pankreas, didapatkan dalam batas normal. Terapi pada pasien ini diberikan insulin selama rawatan dilanjutkan pemberian insulin secara ambulatory. Ini sesuai dengan kepustakaan bahwa DM tipe 1 memang tergantung insulin.

Kata Kunci : DM Tipe 1, GADAs, ICAs, LADA

Pengaruh Modifikasi Pola Hidup Dengan Atau Tanpa Metformin Terhadap Kadar C-Reaktif Protein Pada Penderita Obesitas

Dharma Lindarto, Santi Syafril, M Budiman, *Fiblia*
Divisi Endokrinologi dan Metabolik
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

ABSTRAK

Latar belakang: Obesitas suatu penyakit multifaktorial akibat akumulasi jaringan adiposa yang berlebihan, sehingga dapat menyebabkan sindroma metabolik dan meningkatkan kejadian kardiovaskular. Jaringan adiposa mensekresi adipokin yang menginduksi pembentukan CRP mengakibatkan terjadinya resistensi insulin dan berperan aktif dalam perkembangan plak aterosklerosis. Metformin sebagai antidiabetes mempunyai efek anti inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah dengan pola hidup medik dan penambahan metformin pada penderita obesitas dapat lebih memperbaiki kadar CRP.

Metode: Penelitian dilakukan secara uji klinis pada 38 penderita obesitas yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan intervensi pola hidup medik tanpa metformin (n=19) dan kelompok pola hidup medik dengan metformin (n=19) selama 12 minggu.

Hasil : Setelah 12 minggu intervensi pada kelompok tanpa metformin terdapat perbaikan yang signifikan pada BB ($78,01 \pm 11,33$ vs $75,68 \pm 11,02$. $P=0,0001$), LP ($95,47 \pm 7,12$ vs $90,07 \pm 7,63$. $P=0,001$), IMT ($32,35 \pm 4,13$ vs $31,26 \pm 4,15$. $P=0,0001$) dan hs-CRP ($3,03 \pm 2,20$ vs $3,22 \pm 2,40$. $P=0,445$) sedangkan pada kelompok metformin didapatkan BB ($76,07 \pm 13,06$ vs $72,33 \pm 12,97$ $P=0,0001$), LP ($93,97 \pm 9,70$ vs $87,80 \pm 9,42$ $P=0,0001$), IMT ($32,49 \pm 4,88$ vs $30,70 \pm 4,72$ $P=0,0001$) dan hs-CRP ($3,02 \pm 2,25$ vs $2,63 \pm 1,93$ $P=0,292$). Perbandingan antara kelompok tanpa metformin dengan metformin terdapat perbedaan yang signifikan pada BB dan IMT

Kesimpulan : Pola hidup medik selama 12 minggu memperbaiki parameter antropometri tertentu dan penambahan metformin tidak memperbaiki secara bermakna kadar CRP pada penderita obesitas.

Kata kunci : Obesitas, modifikasi-pola-hidup, metformin, CRP.

Tiroiditis Hashimoto

Dharma Lindarto, Santi Syafril, **Jarmila Elmaco**

Divisi Endokrinologi dan Metabolik Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran USU/RSUP Haji Adam Malik Medan

Abstrak

Pendahuluan

Penyakit Hashimoto adalah inflamasi kelenjar tiroid yang tidak menimbulkan rasa sakit pada tiroid karena proses autoimun, ditandai infiltrasi tiroid oleh limfosit dan pembentukan sel Askanazy (Hürthle). Pasien dengan euthyroidism, hipertiroidisme, hipotiroidisme, atau berkembang dari satu kondisi ke yang lain dari waktu ke waktu. Tiroid autoantibodi penanda diagnosis tiroid autoimun dengan anti TPO terdeteksi >90% dan anti Tg terdeteksi 80% kasus. Diagnosis berdasarkan manifestasi klinis, tingginya konsentrasi anti TPO dan anti Tg serta gambaran USG hipoekogenik kelenjar tiroid.

Laporan Kasus

Seorang perempuan, 49 tahun dengan palpitasi. Dijumpai tangan berkeringat, malaise, suhu tubuh lebih panas, berat badan dan nafsu makan menurun.

Pada pemeriksaan dijumpai takikardi. Laboratorium: Hb 11.0 g/dl, leukosit 5.000/mm³, trombosit 263.000/mm³, CRP positif. Februari 2013 didapatkan T3 total 2.29 ng/ml, T4 total 16.97 µg/dL, TSH 0.012 µIU/mL dan Mei 2013 didapatkan T3 total 0.85 ng/ml, T4 total 03.91 µg/dL, TSH 40.010 µIU/mL, Anti-TPO 691.26 IU/mL (positif). USG Thyroid dijumpai Kedua thyroid ukuran normal, tampak lesi hipoechoic batas kurang tegas ukuran 1-2 cm, tidak tampak pembesaran KGB.

Pasien didiagnosa tiroiditis hashimoto. Terapi keadaan awal hipertiroid dengan propranolol 3x10 mg kemudian menjadi hipotiroid dengan euthyrax 1x100 mg. Dilakukan penyesuaian dosis obat hingga akhirnya mencapai euthyroid. Pasien menunjukkan perbaikan klinis.

Kesimpulan

Dilaporkan satu kasus tiroiditis hashimoto pada seorang perempuan. Setelah dilakukan terapi, pasien menunjukkan perbaikan secara klinis.

Kata Kunci : Tiroiditis hashimoto, Autoimun, Anti TPO.

Can Hashimoto's Thyroiditis Cause Myasthenia Gravis ? : Learning By A Case

Riyandy Pratama¹, *Hendra Zufry*², *Krishna W. Sucipto*²

1. Resident of Internal Medicine, 2. Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Thyroid Center, Department of Internal Medicine, School of Medicine Syiah Kuala University /dr.Zainoel Abidin General Teaching Hospital, Banda Aceh – Indonesia

Abstract

Introduction : Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease which cause primary hypothyroidism as result of thyrocyte cells destruction. Only about 10% of Hashimoto's thyroiditis patients came to physician and known as atrophic form, which is the end stage of Hashimoto's thyroiditis. Hashimoto's thyroiditis is a rare case which is often found in women, about 95% compared to men. Myasthenia gravis is autoimmune neuromuscular disease leading to fluctuating muscle weakness and fatigue.

Case Presentation : A man 40 years old, with complaints slow and slurred speech since 8 months ago, decreasing in activities frequency due to lack of passion, weakness and fatigue, slow movement and difficulty in walking, low concentration, sleepy and sometime felt anxiety and nervousity. The patient didn't like cold air and low sweat, fluffy face and swollen in all four extremities, lazy eyes. At the beginning patient was diagnosed by neurologist with myasthenia gravis and referred to division of endocrine. Billewick's Index 29. Laboratory result : the incrising TSHS level, incrising Anti TPO antibody level, low T3 and T4 level. ECG result was sinus bradycardia. Thyroid USG within normal limits. Pasien was diagnosed with Hashimoto's thyroiditis, and treated with Levotyroxin 100 mg once daily. After 2 weeks of treatment, patient was improved clinically.

Conclusion : We have reported a rare case , a man with non goiter Hashimoto's thyroiditis which had diagnosed as myasthenia gravis before. The patient had Levotyroxin and improved clinically 2 weeks later

Keyword: Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis, thyroid peroxidase antibodies.

The Clinical Manifestation Hyponatremia and Hypoglycemia in Empty Sella Syndrome

SitiAdewiah¹, *Hendra Zufry*², *Krishna W. Sucipto*², *Maimun Syukri*³

1. Resident of Internal Medicine, 2. Division of Endocrinology Metabolism and Diabetes, thyroid centre, 3. Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Syiahkuala University / dr. Zainoel Abidin General Hospital, Banda Aceh, Indonesia.

Abstract

Objective: The empty sella (ES) is an anatomical condition characterized by the presence of cerebrospinal fluid within the sella with a small pituitary gland compressed above the pituitary floor. The prevalence rate of empty sella syndrome in adults is estimated at approximately 6%. Hyponatremia can be a severe complication of hypopituitarism in empty sella syndrome. Recurrent hypoglycemia due to growth hormone, adrenal and other counter regulatory hormone deficiency is a less well-known complication.

Case Presentation : A 47-year-old woman, a housewife, was admitted because of disturbed consciousness. She had a history of postpartum hemorrhage which had occurred 15 years previous. Amenorrhea and failure to lactate developed thereafter. Physical examination revealed a chronically ill looking. She was drowsy, her fluid status was euvolemic, and her conjunctiva appeared anemic. Laboratory data were as follows: hemoglobin 7,8 gr/dl, the random blood glucose 40 gr/dl and the serum sodium 108 meq/L with low serum osmolality and elevated urine sodium. Moreover, the investigations also showed a low of FSH, LH and prolactin. Magnetic Resonance Imaging of the brain showed an "empty sella" appearance. Thus, a diagnosis of empty sella was made. Hyponatremia and hypoglycemia that was improved after replacement with glucocorticoids.

Discussion :

This case illustrates that the clinical manifestation of hyponatremia and hypoglycemia in empty sella syndrome is a less well-known in the literature. Early diagnosis and appropriate treatment are necessary to reduce the morbidity and mortality of patients.

Key Words : Hyponatremia and Hypoglycemia, MRI, Empty sella syndrome

Korelasi Antara Kadar Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) Serum dan Sensitivitas Insulin (HOMA-IR) Pada Late Adolescence Berat Badan Lebih di Fakultas Kedokteran Unsri Palembang

Eki Chandra I., Herleni K, Alwi S, Yulianto K, Ratna MD

Divisi Endokrin dan Metabolik Dept. Penyakit Dalam RSMH Palembang

Prevalensi obesitas pada anak dan remaja meningkat secara dramatis dalam beberapa dekade terakhir. Pada anak dan remaja yang menderita berat badan berlebih dan obesitas dilaporkan terjadi proses inflamasi kronis yang berkontribusi untuk terjadinya resistensi insulin dan peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Kondisi ini juga merupakan faktor prediktif terjadinya penyakit kardiovaskular pada dewasa. Obesitas berhubungan dengan peningkatan kadar sICAM-1 di sirkulasi dan terjadinya disfungsi endotel.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi antara kadar sICAM-1 dan sensitivitas insulin pada *late adolescence* berat badan lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang. Jenis penelitian adalah studi observasional analitik korelatif dengan rancangan *cross sectional study*. Penelitian dilakukan mulai bulan Agustus 2013 - Desember 2013. Sampel penelitian adalah semua *late adolescence* dan berat badan lebih di Fakultas Kedokteran UNSRI Palembang.

Subjek penelitian didapatkan laki-laki 18 orang (51,4%) dan perempuan 17 orang (48,6%). 21 orang (60%) dengan *overweight* dan 14 orang (40%) obesitas. Nilai rerata kadar sICAM-1 serum 218,17 ng/mL dan median indeks HOMA-IR 1,66 (0,60-5,48). Pada penelitian ini didapatkan 11 orang (31,4%) dengan kolesterol tinggi, 8 orang (22,9%) dengan LDL tinggi dan 9 orang (25,7%) dengan HDL rendah. Resistensi insulin didapatkan pada 9 orang subjek penelitian (25,7%). Uji korelasi Pearson menunjukkan adanya korelasi positif yang bermakna antara kadar sICAM-1 serum dengan indeks HOMA-IR ($r=0,446$; $p = 0,007$; $n = 35$). Korelasi positif yang bermakna juga didapatkan antara kadar sICAM-1 serum dengan IMT ($r=0,391$; $p=0,02$; $n=35$). Pada penelitian ini juga didapatkan nilai *cut off point* kadar sICAM-1 serum pada resistensi insulin yaitu 225 ng/mL (sensitivitas 66,7%, spesifisitas 65,4%).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah didapatkan adanya korelasi yang positif yang bermakna antara kadar sICAM-1 serum dengan sensitivitas insulin (Indeks HOMA-IR) dan IMT. Peningkatan kadar sICAM-1 serum yang sejalan dengan peningkatan indeks HOMA-IR dan IMT pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada remaja dengan obesitas dan resistensi insulin telah terjadi disfungsi endotel yang merupakan prediktor awal proses atherosclerosis di masa mendatang.

Kata kunci : *obesitas, adolescence, resistensi insulin, sICAM-1 serum, IMT*

