

## Efikasi dan Keamanan Obat Anti Diabetik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Penyakit Ginjal Kronik

### *Efficacy and Safety of Oral Antidiabetic Drugs in Type 2 Diabetes Mellitus with Chronic Kidney Disease*

Retta C. Sihotang<sup>1</sup>, Rizka Ramadhani<sup>2</sup>, Dicky L. Tahapary<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>3</sup>Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>4</sup>Metabolic, Cardiovascular, and Aging Cluster, The Indonesian Medical Education and Research Institute (IMERI), Universitas Indonesia

#### Korespondensi:

Dicky L. Tahapary. Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RUMASAKIT Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: dicky.tahapary@ui.ac.id

#### ABSTRAK

Pemilihan obat antidiabetik oral (OAD) pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dengan penyakit ginjal kronik (PGK) sangatlah penting karena sebagian besar OAD diekskresikan melalui ginjal sehingga diperlukan penyesuaian dosis. Di Indonesia, sulfonilurea (SU) kerja pendek umum dipakai untuk pengelolaan DMT2 dengan PGK. Tinjauan pustaka ini membahas perbandingan efektivitas dan keamanan beberapa jenis SU dengan OAD lainnya pada pasien DMT2 dengan PGK. Golongan obat yang dievaluasi adalah SU, tiazolidindion (TZD), penghambat DPP-IV, dan penghambat SGLT-2. Sulfonilurea kerja pendek (gliklazid dan glipizid) dan penghambat SGLT-2 (empaglifozin dan canaglifozin) dapat menghambat progresi PGK pada DMT2. Pioglitazon dan sitagliptin dikaitkan dengan progresi PGK yang lebih tinggi, sementara linagliptin berefek netral terhadap perburukan PGK. Namun, sitagliptin dan linagliptin memiliki risiko lebih rendah dalam menyebabkan hipoglikemia dibandingkan SU kerja pendek. Dengan demikian, dapat disimpulkan OAD golongan SU kerja pendek, seperti gliklazid dan glipizid masih dapat menjadi pilihan utama untuk pengelolaan glukosa darah pada pasien DMT2 dengan PGK di Indonesia.

**Kata Kunci:** Antidiabetik oral, Efektivitas, Keamanan, Penyakit ginjal kronik, Sulfonilurea

#### ABSTRACT

Selection of oral antidiabetic drugs (OAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with chronic kidney disease (CKD) is very important because most OAD is secreted through the kidneys so dose adjustment is required. In Indonesia, short acting sulfonylureas (SU) are commonly used for the management of T2DM with CKD. This review article aimed to compare the effectiveness and safety of certain SU types with other OAD in T2DM with CKD. Sulfonylureas, tiazolidindion (TZD), DPP-IV-inhibitor, and SGLT-2-inhibitor were evaluated. Short acting sulfonylureas (glycazides and glipizids) and SGLT-2-inhibitor (empaglifozin and canaglifozin) may inhibit the progression of CKD in T2DM. On the contrary, pioglitazone and sitagliptin are associated with higher progression of CKD, while linagliptin has a neutral effect on deterioration of CKD. However, sitagliptin and linagliptin have lower risk of causing hypoglycemia than short acting SU. In conclusion, short acting SU can still be the primary choice for the blood glucose management in T2DM with CKD in Indonesia.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Efficacy, Oral antidiabetic, Safety, Sulfonylurea

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik yang menduduki posisi teratas di Indonesia. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menyumbang lebih dari 95% kasus.<sup>1,2</sup> Pengelolaan yang tidak optimal pada penyandang DMT2 dapat menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi baik makro maupun mikrovaskular, seperti stroke, penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, retinopati, neuropati, dan nefropati. Komplikasi DM tidak hanya menyebabkan berkurangnya kualitas hidup penderita, tetapi juga menyebabkan bertambahnya pengeluaran negara untuk penanggulangan DM dan berbagai komplikasinya, salah satunya adalah nefropati diabetik.<sup>3,4,5</sup> Nefropati diabetik dapat berujung pada penyakit ginjal kronik (PGK) tahap terminal yang memerlukan hemodialisis (HD), dan merupakan salah satu penyumbang biaya kesehatan yang tinggi pada pasien DMT2 di Indonesia.<sup>3</sup>

Penyakit ginjal kronik merupakan suatu kerusakan progresif struktur atau penurunan fungsi ginjal yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satu penyebab yang cukup sering adalah DMT2.<sup>6</sup> Pada penyandang DMT2, kendali gula darah yang baik serta pengelolaan faktor metabolik lainnya seperti hipertensi dan dislipidemia sangat penting untuk memperlambat laju perburukan fungsi ginjal.<sup>7,8</sup> Dalam pengendalian glukosa pada penyandang DMT2 dengan PGK terdapat hal penting yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan obat antidiabetik oral (*oral antidiabetic drugs/OAD*), yaitu terkait risiko hipoglikemia karena peningkatan kejadian hipoglikemia juga akan meningkatkan kejadian komplikasi kardiovaskular. Selain itu, peran OAD dalam menghambat progresi PGK, yang dinilai dengan perburukan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan/atau albuminuria, juga menjadi salah satu aspek penting yang perlu dipertimbangkan dalam memilih OAD pada pasien DMT2 dengan PGK.<sup>7,8</sup>

Saat ini belum ada pedoman khusus untuk menentukan terapi lini pertama DMT2 yang disertai dengan PGK. Secara umum, pada pasien DMT2 dengan PGK, obat golongan sulfonilurea (SU) kerja singkat yang tidak diekskresikan di ginjal, seperti gliklizon merupakan salah satu pilihan utama pada kelompok ini. Namun demikian, studi mengenai efektivitas gliklizon dalam menurunkan glukosa darah dan menghambat progresi PGK, serta keamanannya terkait risiko hipoglikemia, bila dibandingkan dengan obat golongan SU lainnya, seperti gliklazid dan glipizid masih terbatas. Selain itu, studi yang membandingkan SU dengan OAD golongan baru seperti tiazolidindion (TZD), penghambat DPP-IV, dan penghambat SGLT-2 juga masih sangat terbatas. Oleh karena itu,

tinjauan pustaka ini hendak memaparkan efektivitas dan keamanan beberapa jenis SU dan juga golongan OAD lainnya pada pasien DMT2 dengan PGK.

## EPIDEMIOLOGI

Prevalensi penyakit DMT2 terus meningkat, hal ini terkait peningkatan urbanisasi dan perubahan pola hidup dari pola tradisional yang kaya akan aktivitas fisik ke pola hidup yang *sedentary*. Perubahan aktivitas fisik ini disertai perubahan pola diet menjadi lebih banyak konsumsi makanan tinggi kalori sehingga menyebabkan keseimbangan energi yang positif yang berujung pada obesitas dan DMT2. Risdas tahun 2013 melaporkan bahwa prevalensi DM di Indonesia mencapai 6,9% penduduk dewasa, meningkat lebih dari 20% dari 6 tahun sebelumnya.<sup>2</sup> Selain peningkatan yang cukup tinggi, sebagian besar kasus DMT2 di Indonesia tidak terdiagnosis. Yang sudah terdiagnosis sekalipun seringkali tidak mendapatkan akses pengobatan yang baik dan optimal. Hal-hal tersebut tentunya memiliki konsekuensi dalam hal peningkatan risiko untuk kejadian komplikasi kronik di kemudian hari, baik itu mikroangiopati maupun makroangiopati. Terjadinya komplikasi kronik seperti penyakit jantung koroner dan PGK stadium lanjut merupakan dua penyakit yang dikaitkan dengan biaya kesehatan yang tinggi.

Studi oleh Soewondo, dkk.<sup>4</sup> di Indonesia dan oleh Tarigan, dkk.<sup>5</sup> di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, yang merupakan rumah sakit pusat rujukan nasional, menunjukkan bahwa komplikasi kronik DMT2 yang umum dijumpai adalah komplikasi mikrovaskular, yang secara berurutan berupa neuropati, retinopati, dan nefropati diabetik. Komplikasi nefropati diabetik bila tidak dikelola dengan optimal dapat berujung pada PGK stadium terminal yang memiliki dampak besar ke kehidupan pasien dan juga memerlukan biaya kesehatan yang besar. Di lain sisi, penurunan fungsi ginjal karena PGK akibat nefropati diabetik menyebabkan perlunya penyesuaian dosis berbagai obat-obatan yang diekskresikan melalui ginjal, termasuk OAD.<sup>8</sup> Selain penyesuaian dosis, pada beberapa kondisi perlu juga dilakukan penggantian OAD untuk menghindari risiko hipoglikemia dan efek samping lainnya.

Di Indonesia, berdasarkan studi yang dilakukan oleh Soewondo, dkk.<sup>4</sup>, pada pasien DMT2, OAD yang paling umum digunakan adalah OAD golongan biguanid dan SU, hal ini kemungkinan karena ketersediaannya yang luas, harganya yang murah, dan ditanggung oleh jaminan kesehatan nasional (BPJS).<sup>1,4</sup> Pola yang sama didapatkan di RSCM pada tahun 2010. Metformin dan SU merupakan dua golongan OAD yang paling sering digunakan pada

pasien DMT2 dengan masing-masing penggunaannya sebesar 28% dan 27% dari keseluruhan pasien DMT2 yang berkunjung ke poliklinik endokrin di RSCM.<sup>5</sup> Dari golongan SU, yang sering digunakan adalah glibenklamid, glikuidon, gliklazid, dan glimepirid, masing-masing berturut-turut sebesar 50%, 38%, 6%, dan 2%.<sup>5</sup> Walaupun demikian, pola penggunaan OAD ini tidak dibatasi pada pasien DMT2 dengan PGK, melainkan melibatkan keseluruhan pasien dengan DMT2. Saat ini belum terdapat data mengenai pola penggunaan OAD pada pasien DMT2 dengan PGK di Indonesia.

## EFEK KENDALI GLIKEMIK PADA PROGRESI PENYAKIT GINJAL KRONIK

Pada PGK stadium lanjut (stadium 4 dan 5), hanya ada beberapa golongan OAD yang secara farmakokinetik aman digunakan, seperti SU kerja pendek, TZD, dan sebagian penghambat DPP-IV.<sup>7,8</sup> Pada PGK dengan stadium yang lebih awal, pilihannya lebih banyak. Walaupun demikian, pada sebagian besar kasus DMT2 dengan PGK akan diperlukan penyesuaian dosis OAD.

Pada penyandang DMT2 dengan PGK, kendali gula darah yang baik serta pengelolaan faktor metabolik lainnya seperti obesitas, hipertensi, dan dislipidemia sangat penting untuk memperlambat perburukan fungsi ginjal.<sup>7,8</sup> Hal utama yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan OAD pada kasus PGK adalah risiko hipoglikemia, karena sebagian besar obat diekskresikan di ginjal sehingga adanya PGK dapat memperpanjang kerja OAD. Namun demikian, hal yang tidak kalah penting adalah aspek penghambatan progresi PGK. Penghambatan progresi PGK ini dapat dinilai dari kemampuan OAD dalam menekan perburukan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan atau albuminuria.<sup>7,8</sup> Aspek penting lainnya adalah perlu dievaluasi apakah efek penghambatan progresi PGK ini hanya terkait dengan perbaikan kendali glukosa darah dan parameter metabolik lainnya, atau ada efek khusus dari masing-masing golongan OAD.

Coca, dkk.<sup>9</sup> telah melakukan *systematic review* dari tujuh penelitian *randomized controlled trial* dengan rentang durasi yang bervariasi antara 2 hingga 15 tahun, yang melibatkan total 28.065 subjek orang dewasa (partisipan penelitian bervariasi antara 110 hingga 11.140 orang) yang merupakan pasien DMT2 dengan disertai data progresi fungsi ginjal. Dari artikel tersebut, didapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kendali glukosa darah intensif dengan luaran berupa penilaian fungsi ginjal dibandingkan dengan kendali glukosa konvensional. *Systematic review* tersebut melibatkan beberapa agen antidiabetik mulai dari insulin,

SU, metformin, dan golongan TZD sebagai terapi intensif. Dua studi menggunakan insulin sebagai terapi intensif, 1 studi menggunakan SU atau insulin (UKPDS 33), 1 studi menggunakan metformin ditambah SU (UKPDS 34), 1 studi menggunakan obat multipel (ACCORD), 1 studi menggunakan gliklazid (ADVANCE), dan 1 studi menggunakan metformin/rosiglitazon atau glimepirid/rosiglitazon berdasarkan indeks massa tubuh pasien (VADT).

Seluruh studi yang dilaporkan dalam artikel tersebut menyatakan bahwa kendali glukosa darah yang intensif mampu menunda atau memperlambat progresi penurunan fungsi ginjal yang dinilai dengan parameter berkurangnya albuminuria. Akan tetapi, bukti secara klinis terkait angka kejadian PGK, penyakit ginjal terminal, dan kematian akibat penyakit ginjal masih kurang bermakna. Pada penelitian tersebut didapatkan kejadian mikroalbuminuria (21,3% vs. 24,5%;  $p = 0,009$ ) dan makroalbuminuria (4% vs. 5,5%;  $p = 0,01$ ) yang lebih rendah pada kelompok intensif dibandingkan kelompok dengan terapi konvensional. Terkait kejadian PGK stadium terminal juga didapatkan tren yang sama (1,2% vs. 1,5%,  $p = 0,09$ ). Namun demikian, tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal kejadian peningkatan kreatinin serum (4% vs. 4,1%;  $p = 0,44$ ) dan kematian (0,3% vs. 0,31%;  $p = 0,98$ ).

## EFIKASI DAN KEAMANAN OBAT ORAL ANTI DIABETES PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

Dari penelusuran artikel yang dilakukan, terdapat lima laporan uji klinis yang membandingkan efikasi (dalam hal kendali glikemik dan penghambatan progresi PGK) dan keamanan berbagai golongan OAD pada kelompok pasien DMT2 dengan PGK (Tabel 1). Dua studi yang membandingkan antara golongan penghambat DPP-IV dengan SU pada pasien PGK menunjukkan bahwa kejadian hipoglikemia lebih tinggi pada golongan SU. Akan tetapi, dari segi progresi perburukan laju fungsi ginjal, penelitian oleh Ferreira, dkk.<sup>11</sup> menunjukkan lebih banyak perburukan fungsi ginjal yang terjadi pada kelompok yang diberikan penghambat DPP-IV dibandingkan SU (perubahan menjadi PGK terminal 18,8% vs. 11%). Pada penelitian oleh Laakso, dkk.<sup>12</sup> tidak dijumpai progresi perburukan fungsi ginjal pada kedua kelompok. Perbedaan temuan ini kemungkinan dapat disebabkan karena perbedaan jenis agen yang digunakan, Ferreira, dkk.<sup>11</sup> membandingkan sitagliptin dengan glipizid, sementara Laakso, dkk.<sup>12</sup> membandingkan linagliptin dengan glimepirid.

Pada penelitian Schneider, dkk.<sup>10</sup> yang mengevaluasi OAD golongan TZD, penggunaan pioglitazon dapat

memperburuk fungsi ginjal dibandingkan dengan plasebo, sedangkan untuk risiko hipoglikemia tidak diketahui karena tidak dianalisis.<sup>10</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Zinman, dkk.<sup>13</sup>, Verma, dkk.<sup>14</sup>, dan Neal, dkk.<sup>15</sup> dengan golongan penghambat SGLT-2, didapatkan adanya penurunan progresi PGK dengan parameter albuminuria dan angka perburukan nefropati.<sup>13-15</sup> Namun terdapat perbedaan mengenai risiko hipoglikemia. Pada empagliflozin risikonya lebih rendah dibanding plasebo namun pada canagliflozin lebih tinggi dibanding plasebo. Dengan demikian, setiap agen antidiabetik memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing dalam penggunaannya pada pasien PGK. Akan tetapi berdasarkan efek pada ginjal dan risiko hipoglikemia, empagliflozin menunjukkan potensi paling besar untuk digunakan pada pasien DMT2 dengan PGK.<sup>13,14</sup>

## APLIKASI KLINIS DI INDONESIA

Sesuai dengan konsensus pengelolaan dan pencegahan DMT2 di Indonesia yang dikeluarkan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni), pengelolaan DMT2 meliputi 4 pilar, yaitu edukasi, pengaturan diet, pengaturan aktivitas fisik, dan terapi medikamentosa.<sup>1</sup> Terapi medikamentosa dibagi lagi menjadi terapi OAD oral dan suntik. Pilihan OAD yang tersedia di Indonesia meliputi metformin, SU, glinid, TZD, penghambat glikosidase alfa, penghambat DPP-IV, dan penghambat SGLT-2.<sup>1</sup> Pada pasien DMT2 dengan PGK tentunya pilihannya akan menjadi lebih terbatas karena secara umum hampir semua aspek farmakokinetik OAD (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) dapat dipengaruhi oleh PGK dan juga proses HD.<sup>16</sup>

### Metformin

Metformin dan SU merupakan dua golongan OAD yang paling sering digunakan di Indonesia.<sup>4,5</sup> Pada PGK terdapat penurunan bersihan metformin yang berjalan paralel dengan penurunan LFG. Pada PGK stadium 3 (LFG 45-60 mL/menit) dosis metformin sebaiknya tidak melebihi 1.500 mg/hari, sedangkan apabila LFG 30-45 mL/menit dosisnya sebaiknya tidak melebihi 1.000 mg/hari dan tidak memulai pemberian metformin baru. Pada PGK stadium 4 dan 5 (LFG <30 mL/menit) metformin sebaiknya dihentikan.<sup>17</sup>

### Sulfonilurea (SU)

Secara umum penggunaan SU pada pasien DMT2 dengan PGK dikaitkan dengan peningkatan risiko hipoglikemia.<sup>17</sup> Secara umum, SU yang sering digunakan pada pasien DMT2 adalah glibenklamid, glikuidon,

gliklazid, dan glimepirid.<sup>5</sup> Pada praktik sehari-hari, pasien DMT2 dengan PGK sering diberikan glikuidon. Glikuidon merupakan golongan SU yang dikatakan penggunaannya aman pada PGK karena ekskresinya melalui sistem bilier sehingga tidak memerlukan penyesuaian dosis pada PGK.<sup>16</sup> Namun, saat ini belum ada publikasi penelitian tentang efikasi glikuidon pada pasien DMT2 dengan PGK dalam hal penghambatan progresi PGK.

Golongan SU lainnya, seperti gliklazid dan glipizid, ternyata memiliki bukti ilmiah yang lebih banyak dibandingkan glikuidon. Gliklazid dan glipizid terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah dan juga menghambat progresi PGK. Namun demikian, tetap perlu berhati-hati terkait dengan risiko hipoglikemia. Gliklazid dimetabolisme oleh hati menjadi metabolit yang tidak aktif untuk kemudian dieliminasi melalui ginjal sehingga risiko hipoglikemianya pada penggunaan di kasus dengan PGK lebih rendah.<sup>17</sup> Gliklazid dapat digunakan pada PGK dengan LFG >30 mL/menit, pada LFG yang lebih rendah datanya lebih terbatas, tetapi melihat proses metabolismenya sepertinya relatif aman.<sup>17</sup> Sementara itu glipizide tidak memerlukan penyesuaian dosis bahkan pada PGK stadium lanjut, tetapi tetap dikaitkan dengan risiko hipoglikemia.<sup>17</sup>

Penggunaan glibenklamid pada PGK awal (LFG 60-90 mL/menit) tetap harus hati-hati karena dengan penurunan dosis sekalipun masih meningkatkan risiko hipoglikemia.<sup>17</sup> Glibenklamid dikontraindikasikan pada PGK dengan LFG <60 mL/menit.<sup>17</sup> Sementara itu, glimepirid relatif aman digunakan pada PGK dengan LFG >60 mL/menit, dan dengan penurunan dosis boleh digunakan pada PGK dengan LFG >30 mL/menit.<sup>17</sup>

### Glinid

OAD golongan glinid jarang digunakan di Indonesia. Repaglinid dan nateglinid cara kerjanya mirip dengan SU tapi kerjanya lebih pendek sehingga risiko hipoglikemianya lebih rendah. Repaglinid dapat digunakan di PGK stadium 4 dan 5 bahkan tanpa penuruna dosis, sedangkan nateglinid perlu penyesuaian dosis pada PGK stadium 4 dan dikontraindikasikan pada PGK stadium 5.<sup>17</sup>

### Pioglitazon

Pioglitazon dimetabolisme secara eksklusif di hati sehingga tidak memerlukan penyesuaian dosis pada PGK.<sup>16,17</sup> Namun demikian, penggunaan pioglitazon dikaitkan dengan retensi cairan, anemia, dan osteoporosis sehingga pada PGK stadium akhir obat golongan ini penggunaannya terbatas dan dosisnya biasanya diturunkan menjadi 15 mg/hari.<sup>17</sup> Walaupun risiko hipoglikemianya

rendah,<sup>16,17</sup> penggunaan pioglitazon dapat memperburuk fungsi ginjal.<sup>10</sup>

### Penghambat Glikosidase Alfa

Obat penghambat glikosidase alfa, seperti acarbose, cukup sering digunakan di Indonesia karena risiko hipoglikemia yang rendah. Obat ini walaupun bekerja lokal di usus, namun ada sebagian yang diserap dan diekskresikan melalui ginjal. Pada PGK berat dengan LFG <25 mL/menit kadar obat ini meningkat dalam plasma sehingga sebaiknya dihindari. Pada LFG >25 mL/menit tidak diperlukan penyesuaian dosis.<sup>16</sup>

### Penghambat DPP-4

OAD golongan penghambat DPP-4 mulai banyak digunakan di Indonesia karena risiko hipoglikemianya yang rendah dan tidak memengaruhi berat badan.<sup>17</sup> Selain itu OAD golongan ini cukup efektif menurunkan HbA1c pada pasien PGK.<sup>18</sup> Namun demikian, OAD golongan ini sepertinya tidak memiliki efek menghambat progresi PGK pada DMT2.<sup>11,12</sup>

Dari semua OAD golongan penghambat DPP-4 di Indonesia, hanya linagliptin yang tidak memerlukan penyesuaian dosis pada PGK karena sebagian besar eliminasinya melalui system bilier.<sup>17</sup> Pada pasien DMT2 dengan LFG 30-45 mL/menit, dosis sitagliptin, vildagliptin, dan saxagliptin sebaiknya diturunkan sebanyak 50% (atau ½ dosis). Pada PGK dengan LFG <30 mL/menit dosis sitagliptin perlu diturunkan lagi menjadi ¼ dosis, sementara saxagliptin tidak perlu.<sup>17</sup>

### Penghambat SGLT-2

Selanjutnya, empagliflozin dan canagliflozin,

golongan penghambat SGLT-2, terbukti dapat menurunkan progresi PGK dibandingkan penggunaan plasebo, dengan risiko hipoglikemia yang sebanding dengan plasebo.<sup>13-15</sup> Efek penghambatan progresi nefropati diabetik pada OAD golongan ini mungkin tidak hanya terkait efeknya terhadap kendali glukosa, tetapi terkait penurunan proses hiperfiltrasi pada nefropati diabetik.<sup>19</sup> Penghambat SGLT-2 menurunkan reabsorpsi natrium di tubulus proksimal, menyebabkan umpan balik tubuloglomerular, vasokonstriksi arteriolar aferen, dan penurunan hiperfiltrasi.<sup>19</sup> Hal ini disertai penurunan respons inflamasi dan fibrosis di sel-sel tubulus proksimal ginjal.<sup>19</sup> Studi-studi baru secara konsisten menunjukkan bahwa OAD golongan ini dapat menurunkan albuminuria, namun demikian masih perlu menunggu hasil uji klinis dengan keluaran utama fungsi ginjal (*renal outcome trials*) untuk membuktikan apakah OAD penghambat SGLT-2 ini memiliki efek proteksi ginjal di luar efeknya terkait kendali glukosa darah.<sup>19</sup>

### SIMPULAN

Obat anti diabetik golongan SU, seperti gliklazid dan glipizid, cukup efektif dalam kendali glukosa darah dan menghambat progresi PGK pada pasien DMT2 dengan PGK, namun perlu kewaspadaan terkait risiko hipoglikemia. Walaupun secara farmokinetik glikuidon ideal untuk digunakan pada PGK, namun bukti efikasi dan keamanannya terbatas. Penghambat DPP-IV dan TZD dengan risiko hipoglikemia yang lebih rendah, tidak terbukti dapat menghambat progresi PGK. Sementara itu, penghambat SGLT-2 dapat menghambat progresi PGK dan memiliki risiko hipoglikemia sebanding dengan plasebo. Walaupun demikian, harga penghambat SGLT-2 relatif lebih mahal dibandingkan SU. Dengan mempertimbangkan

**Tabel 1. Perbandingan efikasi dan keamanan obat oral anti diabetes pada pasien DMT2 dengan PGK**

Obat	Pembandingan	Kelompok subjek	Durasi	Progresi PGK	Kejadian hipoglikemia	Kontrol glikemik
Pioglitazon (Schneider, dkk. <sup>10</sup> )	Plasebo	DMT2	3 tahun	Penurunan LFG : -5,4 vs. -2,7 Menjadi PGK : 20,4% vs. 16,3%	Tidak dianalisis	Tidak dianalisis
Sitagliptin (Ferreira, dkk. <sup>11</sup> )	Glipizid	PGK sedang hingga berat (LFG <50)	54 minggu	Penurunan LFG : -3,9 vs. -3,3 Perubahan menjadi stage severe : 18,8% vs. 11,0%	Keseluruhan : 6,2% vs. 17,0% Hipoglikemia berat : 1,4% vs. 2,8%	Penurunan Hba1c: -0,6 vs. -0,8 Pencapaian Hba1c <7%: 41,5% vs. 47,4%
Linagliptin (Laakso, dkk. <sup>12</sup> )	Glimepirid	PGK sedang hingga berat (LFG <60)	52 minggu	Stabil, tidak terjadi penurunan LFG	63,7% vs. 71,3%	Penurunan Hba1c : -0,53 vs. -0,64
Empagliflozin (Zinman, dkk. <sup>13</sup> )	Plasebo	DMT2, LFG ≥30	3,1 tahun	Perburukan nefropati : 12,7% vs. 18,8%	27,8% vs. 27,9%	Tidak dianalisis
Canagliflozin (Neal, dkk. <sup>15</sup> )	Plasebo	DMT2	78 minggu	Albuminuria : 89,4 vs. 128,7 Penurunan LFG, RRT, kematian : 5,5 vs. 9,0	50 vs. 46,4	Tidak dianalisis

Keterangan: PGK = penyakit ginjal kronik; DMT2 = diabetes melitus tipe 2; LFG = laju filtrasi glomerulus.



faktor biaya dan ketersediannya, maka OAD golongan SU kerja pendek nampaknya masih dapat menjadi pilihan utama untuk pengelolaan glukosa darah pada pasien DMT2 dengan PGK di Indonesia, khususnya menyongsong era *universal health coverage*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. PB Perkeni. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2015.
2. Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta : Departemen Kesehatan RI; 2013.
3. Soewondo P, Ferrario A, Tahapary DL. Challenges in diabetes management in Indonesia: a literature review. *Globalization and Health*. 2013;9(63):1-17.
4. Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Soeatmadji DW. The DiabCare Asia 2008 study- outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *MJI*. 2010;19(3):234-44
5. Tarigan TJE, Yunir E, Subekti I, Pramono LA, Martina D. Profile and analysis of diabetes chronic complications in outpatient diabetes clinic of Cipto Mangunkusumo hospital, Jakarta. *MJI*. 2015;24(1):156-62.
6. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
7. Riddle MC. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2018. *J Appl Res Clin Ed*. 2018;41(1):S1-108.
8. International Society of Nephrology. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):91-5
9. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. 2012;172(10):761-8.
10. Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R, Schernthauer, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):182-7.
11. Ferreira JCA, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Siks CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabet J*. 2013;36(1):1067-3.
12. Laakso M, Rosenstock J, Groop P, Barnett AH, Gallwitz B, Hehnke U, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin or placebo followed by glimepiride in patients with type 2 diabetes with moderate to severe renal impairment: a 52 week, randomized, double-blind clinical trial. *J Diabetes Care*. 2015;38:15-7.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2117-28.
14. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Fitchett D, Hehnke U, Gorge JT, et al. Cardiovascular outcomes and safety of Empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2017;136(1):1-3.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erond N. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;1(1):1-13.
16. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, Bilo H, Gnudi L, Heaf J, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1284–300.
17. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? *World J Diabetes*. 2014;5(5):651-8.
18. Walker S, Komenda P, Khojah S, Al-Tuwaijri W, MacDonald K, Hiebert B, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in chronic kidney disease: a systematic review of randomized clinical trials. *Nephron*. 2017;136(2):85-94.
19. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 2):S165-71.