

Agonis Reseptor GLP 1 untuk Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2

Aulia Agristika¹, Novita Carolia²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin atau kedua-duanya. Pengobatan Diabetes Mellitus tipe 2 terdiri atas empat pilar pengobatan yakni edukasi, gizi medis, latihan jasmani dan farmakologi. Terapi farmakologi Diabetes Mellitus tipe 2 terbagi menjadi dua yakni oral dan suntikan seperti *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) *agonist*. Glucagon Like Peptide-1 adalah jenis hormon inkretin yang normalnya diproduksi oleh usus halus untuk mengatur kadar gula dengan menekan sekresi glukagon untuk merangsang sekresi insulin terhadap makanan yang berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi kerja pendek (<24 jam) dan kerja panjang (≥24 jam).

Kata Kunci: diabetes Mellitus tipe 2, *glp-1 agonist*, obat antidiabetes.

GLP 1 Receptor Agonist Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion and insulin resistance or both. Treatment of Type 2 diabetes mellitus consists of four pillars of treatment namely education, medical nutrition, physical exercise and pharmacology. Pharmacological therapy of type 2 Diabetes Mellitus is divided into two, oral and injections such as Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) agonist. Glucagon Like Peptide-1 is a type of incretin hormone normally produced by the small intestine to regulate sugar levels by suppressing glucagon secretion to stimulate insulin secretion to foods which based on how it's work divided into short work (<24 hours) and long work (≥24 hours).

Keywords: antidiabetic drugs, diabetes Mellitus type 2, *glp-1 agonist*

Korespondensi: Aulia Agristika, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, email: auliaagrastika@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang mengalami peningkatan terus menerus dari tahun ke tahun. Diabetes adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin atau keduanya. Gejala klinis penderita Diabetes Mellitus antara lain seperti polidipsi (banyak minum), poliuria (banyak berkemih), polifagi (banyak makan) dengan penurunan berat badan. Diabetes Mellitus disebut juga sebagai "*The Silent Killer*" karena kebanyakan penderita Diabetes Mellitus saat terdeteksi sudah disertai dengan kerusakan organ.¹

Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi Diabetes Mellitus tipe 2 di berbagai penjuru dunia. *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang Diabetes Mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3

juta pada tahun 2030. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang Diabetes Mellitus di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.¹

Saat ini diperkirakan jumlah penduduk Indonesia mencapai 240 juta jiwa dan menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007, prevalensi nasional Diabetes Mellitus untuk usia diatas 15 tahun sebesar 5,7%. Dengan angka yang demikian maka Indonesia menempati peringkat ke-5 dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan data *International Diabetes Federation* tahun 2013 yang menempati peringkat ke-7 di dunia dengan 7,6 juta jiwa penyandang Diabetes Mellitus.¹

Tingginya angka insidensi dan prevalensi pada penderita DM tipe 2 membuat para ilmuwan dunia melakukan riset atau penelitian-penelitian tentang perkembangan terapi Diabetes Mellitus dengan tujuan untuk menurunkan angka insidensinya. Saat ini yang sedang berkembang adalah terapi berbasis inkretin yakni *Glucagon Like Peptide-1*(GLP-1) *Receptor agonist*.¹

Isi

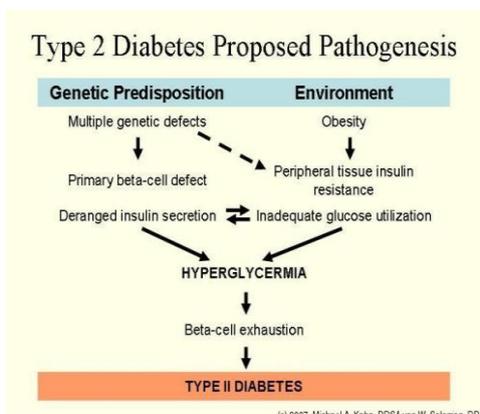
Definisi

Diabetes Mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.¹

Patogenesis DM Tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan penyakit yang heterogen, di mana terdapat banyak faktor yang berpengaruh. Kerentanan genetik dan obesitas menyebabkan penurunan kemampuan insulin untuk beraksi pada jaringan target perifer (terutama otot dan hati). Akibatnya dapat mengganggu penggunaan glukosa oleh jaringan yang sensitif insulin dan meningkatkan keluaran glukosa hepatic, yang keduanya menyebabkan keadaan hiperglikemia.²

Penurunan kemampuan insulin (resistensi insulin) menyebabkan peningkatan kompensatorik massa sel beta dan produksi insulinnya. Pada orang-orang yang memiliki kerentanan genetik terhadap Diabetes Mellitus Tipe 2, kompensasi ini gagal dan terjadi kehilangan 20-50% sel beta yang belum cukup dapat menyebabkan kegagalan sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa namun sudah terjadi gangguan pengenalan glukosa oleh sel beta. Sel Beta juga dapat dipengaruhi oleh asam lemak bebas yang menginduksi sekresi insulin setelah makan, namun jika asam lemak bebas ini semakin banyak dan menumpuk di dalam tubuh dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin yang melibatkan lipotoksitas yang menginduksi apoptosis sel islet dan/atau menginduksi uncoupling protein-2 yang menurunkan membran potensial, sintesa ATP, dan sekresi insulin.²



Gambar 1. Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2 ²

Faktor Resiko

Faktor resiko Diabetes Mellitus tipe 2 diantaranya terdiri dari faktor resiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Adapun faktor resiko yang dapat diubah antara lain berat badan berlebih, aktivitas fisik yang kurang, hipertensi, dislipidemia, diet yang tidak sehat, konsumsi alkohol dan kafein, stress, serta merokok. Sedangkan faktor resiko yang tidak dapat diubah antara lain riwayat keluarga dengan Diabetes Mellitus (*first degree relative*), umur >45 tahun, menderita Diabetes Mellitus Gestasional sebelumnya.²

Terapi DM Tipe 2

Tujuan dari terapi diabetes adalah untuk menurunkan gula darah 24 jam mendekati normal.² Karena banyaknya komplikasi kronik yang dapat terjadi pada penderita Diabetes Mellitus tipe-2, dan sebagian besar mengenai organ vital yang dapat fatal, maka tatalaksana Diabetes Mellitus tipe-2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali faktor risiko kardiovaskular. Dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia pada tahun 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan Diabetes Mellitus dititikberatkan pada 4 pilar penatalaksanaan Diabetes Mellitus, yang terdiri dari edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis.² Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk injeksi. Obat yang saat ini ada antara lain golongan sulfonilurea (seperti glibenklamid dan glibepirid) dan glinid yang bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin, golongan biguanid (seperti metformin) dan tiazolidinedion yang bekerja dengan meningkatkan sensitifitas insulin, golongan *acarbose* yang bekerja dengan menghambat glukosidase alfa (mengurangi absorpsi glukosa di usus halus).³

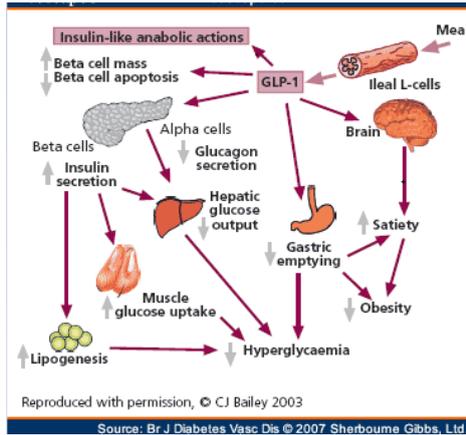
Terapi Diabetes Mellitus yang disuntikkan yakni hormon insulin yang disediakan dalam bentuk injeksi dan bekerja langsung pada hati untuk menekan sekresi glukosa. Insulin dapat dibagi menjadi beberapa golongan berdasarkan lama kerjanya yakni: kerja cepat, kerja pendek, kerja menengah, dan kerja panjang yang dapat diberikan tunggal maupun kombinasi.⁴ Selain insulin, terdapat juga hormon berbasis inkretin yang dikenal dengan *Glucagon Like Peptide-1 Agonist*.

GLP-1 agonist (Incretin Mimetics)

Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) adalah salah satu jenis hormon inkretin yang normalnya diproduksi oleh sel L pada saluran pencernaan

manusia (ileum). Hormon inkretin adalah suatu polipeptida yang merupakan superfamili glukagon yang disintesis di usus untuk merangsang sekresi insulin terhadap asupan makanan.⁵

Reseptor *Glucagon Like Peptide-1* predominan terdapat pada sel beta walaupun terdapat juga pada sel alfa pankreas dan sel jaringan lain. Hormon ini hanya bekerja pada keadaan konsentrasi glukosa yang berada diatas konsentrasi basal.⁵



Gambar 2. Mekanisme kerja *Glucagon Like Peptide-1*⁵

Setelah makan, hormon inkretin *Glucagon Like Peptide-1* akan disekresikan dan berikatan dengan reseptornya yang kemudian bekerja mengatur ekspresi gen sel beta dengan menghambat apoptosis sel beta, mencegah glukolipotoksisitas, dan memperbaiki fungsi sel beta. *Glucagon Like Peptide-1* juga bekerja dengan menekan pelepasan glukagon dan menurunkan produksi glukosa hepatic, memperlambat waktu pengosongan lambung dan sekresi asam, sehingga mengurangi nafsu makan dan berkontribusi terhadap penurunan berat badan.⁵

Glucagon Like Peptide-1 alami yang dihasilkan oleh tubuh terbatas karena waktu paruhnya yang sangat singkat yakni kurang dari 2 menit karena didegradasi dengan cepat oleh enzim *dipeptidil peptidase 4* (DPP-4).⁶ *Glucagon Like Peptide-1 receptor agonist* adalah kelas baru untuk klasifikasi obat yang disuntikkan bagi penderita Diabetes Mellitus Tipe 2.^{7,8} Berdasarkan cara kerjanya, *Glucagon Like Peptide-1 agonist* dibagi menjadi 2 yakni kerja pendek dan kerja panjang. *Glucagon Like Peptide-1* kerja pendek memiliki waktu paruh kurang dari 24 jam yang diberikan sebanyak 2 kali dalam sehari, contohnya adalah *exenatide (launched)*. Sedangkan *Glucagon Like Peptide-1* kerja panjang memiliki waktu paruh yang lebih

lama dari *Glucagon Like Peptide-1* yakni ≥ 24 jam yang diberikan 1 kali dalam sehari, contohnya adalah *liraglutide (launched)* dan ada juga yang diberikan 1 kali dalam seminggu yang saat ini masih dalam tahap uji coba fase ke III yakni *exenatide LAR, taspoglutide, albiglutide, LY2189265* (dalam uji coba fase ke II).⁸

Exenatide

Exenatide adalah *Glucagon Like Peptide-1* agonis pertama yang diberikan dengan dosis inisial yakni 5 mcg per dosis dan disuntikkan sebelum makan pagi dan makan malam. Exenatide telah disetujui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA) sebagai terapi tambahan yang dapat dikombinasikan dengan obat oral golongan biguanid, sulfonilurea, tiazolidinedion.⁹ Waktu paruh exenatide adalah 24 jam, dapat terdeteksi dalam plasma setelah 15 menit penyuntikan hingga 15 jam kemudian. Dieliminasi terutama di ginjal sehingga tidak direkomendasikan untuk penderita Diabetes Mellitus dengan gangguan ginjal. Efek samping utamanya adalah mual namun sifatnya hanya sementara.¹⁰

Liraglutide

Liraglutide adalah analog *Glucagon Like Peptide-1* dengan tingkat homologi sebesar 97% yang mengandung rantai samping asam lemak yang mengikat albumin secara reversibel sehingga terjadi 2 perubahan sekuens asam amino.¹¹ Liraglutide memiliki waktu paruh 13 jam, dengan stabilitas metabolik yang panjang dan diabsorpsi lebih lama. Konsentrasi maksimum dalam plasma tercapai setelah 10-14 jam.¹²

Exenatide LAR

Exenatide LAR (*Long Acting Release*) memiliki kemiripan dengan exenatide namun sedang menjalani uji klinis fase 3. Dan memiliki waktu paruh yang panjang sehingga pemberiannya hanya dianjurkan sebanyak satu kali seminggu.¹²

Albiglutide

Albiglutide adalah *Glucagon Like Peptide-1 dimer long acting* yang dalam kesehariannya digabungkan dengan albumin manusia untuk mendapatkan waktu paruh yang lebih panjang. Obat ini sedang menjalani uji klinis fase ketiga, dengan lama waktu paruhnya adalah 4-8 hari.¹²

Taspoglutide

Taspoglutide adalah *Glucagon Like Peptide-1* yang sedang menjalani uji klinis fase ketiga dan menghentikan pengembangannya oleh karena tingginya kejadian hipersensitivitas.¹² *Glucagon Like Peptide-1,*

seperti obat lainnya juga memiliki efek samping. Efek samping paling sering adalah pada sistem gastrointestinal. Cara mengatasi efek samping ini dapat dilakukan pada pengendalian dosis, yakni dengan *tapering off* pada kebanyakan kasus. Efek samping lebih sedikit ditemukan pada agonis *Glucagon Like Peptide-1* jangka panjang di banding jangka pendek.¹²

Kelebihan dan Kekurangan *Glucagon Like Peptide-1 agonist*

Kelebihan *Glucagon Like Peptide-1 agonist* adalah bekerja lebih spesifik dengan meniru *Glucagon Like Peptide-1* manusia secara alami, dan dapat menurunkan berat badan pada obesitas. Kekurangannya adalah obat-obat tersebut masih langka dan dijual dengan harga yang mahal.¹³

Simpulan

Diabetes Mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Organ yang berperan dalam patogenesis Diabetes Mellitus tipe 2 adalah sel *alpha* dan beta pankreas, liver, otot, sel lemak, usus (organ pencernaan), ginjal dan otak. Faktor resiko terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2 yakni yang dapat diubah seperti gaya hidup dan yang tidak dapat diubah seperti usia dan faktor genetik. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus tipe 2 menggunakan pendekatan 4 pilar kesehatan yakni edukasi, gizi medis, latihan jasmani yang ketiganya dapat dilakukan bersamaan dengan terapi farmakologi yang terdiri atas 2 yaitu dengan antidiabetik oral atau suntikan. Agonis *Glucagon Like Peptide-1* merupakan antidiabetik suntikan yang mekanisme kerjanya berbasis inkretin pada saluran pencernaan terutama usus.

Daftar Pustaka

1. PB PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta; 2015.
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta; 2011.

3. American Diabetes Association. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(6):2-9.
4. Suyono S. Diabetes Mellitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.
5. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;80:952–7.
6. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124(1 Suppl.):S3–S18.
7. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153–65.
8. Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin* 2011;27:547–58.
9. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:8641–5.
10. Baggio LL, Kim JG, Drucker DJ. Chronic exposure to GLP-1R agonists promotes homologous GLP-1 receptor desensitization in vitro but does not attenuate GLP-1R-dependent glucose homeostasis in vivo. *Diabetes*. 2004;53(Suppl. 3):205–14.
11. Flint A, Raben A, Ersboll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:781–92.
12. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287:199–206.
13. Reid T. Choosing GLP-1 receptor agonist or DPP-4 inhibitor: weighing the clinical trial evidence. *J Clinical Diabetes*. 2012;30(1):3-12