

## Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

M. Panji Bintang Gumantara<sup>1</sup>, Rasmi Zakiah Oktarlina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kelainan metabolik yang mengalami peningkatan insidensi di seluruh dunia. Diabetes melitus tipe 2 ialah penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh resistensi hormon insulin dalam tubuh. Pengendalian kadar glukosa darah pasien, kini sudah banyak direkomendasikan terapi farmakologi yang berguna mengontrol gula darah pasien diabetes melitus tipe 2, baik dalam pengobatan monoterapi maupun dalam kombinasi terapi. Obat hipoglikemia oral (OHO) seperti sulfonilurea dan metformin tercatat memiliki efikasi baik dalam mengontrol glukosa darah pasien diabetes melitus. Monoterapi sulfonilurea banyak tercatat menyebabkan hipoglikemia bagi pasien diabetes melitus tipe 2 sedangkan pemberian metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 jarang dilaporkan menyebabkan hipoglikemia. Pada beberapa penelitian metaanalisis didapatkan efikasi yang lebih baik dalam pengontrolan glukosa darah pasien dengan kombinasi sulfonilurea-metformin dan tercatat hipoglikemia yang minimal. Pemberian terapi kombinasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 terbukti bermanfaat daripada monoterapi meskipun tetap menimbulkan efek samping berupa keluhan saluran pencernaan pada pasien.

**Kata kunci:** hipoglikemia, monoterapi, obat hipoglikemia oral

## Comparison of Monotherapy and Sulfonilurea-Metformin Combination Therapy to Patient with Type 2 Diabetes Mellitus

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disease that is increasing incidence in worldwide. Type 2 diabetes is metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels caused by insulin resistance in the body. Controlling blood glucose level of patients useful pharmacological therapy for control blood glucose patient with type 2 diabetes are now widely recommended, both in monotherapy and in combination therapy. Oral Hypoglycaemia drugs such as sulfonilurea and metformin was noted to have good efficacy in patient with type 2 diabetes control blood glucose. Sulfonilurea monotherapy notably cause hypoglycaemia in patient with diabetes while metformin are rare reported cause hypoglycaemia in patient with type 2 diabetes. In several studies meta-analysis were found a better efficacy in controll patient's blood glucose levels in combination therapy with metformin and sulfonilurea and it was recorded a minimal hypoglycemia incidence. Combination therapy in patients with type 2 diabetes proved beneficial than monotherapy, and although still cause side effects such as gastrointestinal complaints sufferers.

**Keyword:** hypoglycemia, monotherapy, oral hypoglycemia drugs

Korespondensi : Muhammad Panji Bintang Gumantara, Alamat Jl. Nunyai Blok C No.30 B, HP 085768656681, e-mail gumantarapanji8@gmail.com

### Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Beberapa tipe DM disebabkan karena interaksi kompleks genetik dan faktor-faktor lingkungan. Berdasarkan etiologi dari diabetes melitus, faktor yang berperan menimbulkan hiperglikemia mencakup penurunan sekresi hormon insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Kelainan metabolik juga berhubungan dengan penyakit DM yang merupakan penyebab perubahan patofisiologi sekunder pada berbagai sistem organ yang dapat menyebabkan kelainan yang

memberatkan individu yang menderita DM dan instalasi kesehatan. Di Amerika Serikat, DM merupakan penyakit yang menyebabkan komplikasi seperti Penyakit Ginjal stadium akhir, amputasi ekstremitas bawah nontraumatik, dan kebutaan. DM pun menjadi faktor predisposisi penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup>

Diabetes melitus diklasifikasikan berdasarkan proses patogenik timbulnya hiperglikemia. Dua kategori klasifikasi DM berdasarkan tipe 1 dan tipe 2.<sup>2</sup> Kedua tipe diabetes sama-sama mengalami fase abnormalitas metabolik glukosa. DM tipe 1 merupakan hasil dari penurunan kadar insulin pankreas, baik dalam kadar hampir tidak

diproduksi sama sekali sampai tidak diproduksinya hormon insulin sejak lahir.<sup>1,3</sup> Diabetes melitus tipe 2 merupakan sekumpulan kelainan heterogen yang dikenali dengan adanya variasi derajat resistensi hormon insulin, kerusakan sekresi insulin, dan peningkatan kadar glukosa darah.<sup>4</sup>

Prevalensi DM di dunia meningkat dengan sangat signifikan dalam dua dekade terakhir, dari sekitar 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 285 juta di tahun 2010. Berdasarkan kecendrungan tren, badan federasi diabetes internasional proyek menyatakan, sekitar 438 juta individu akan mengidap diabetes pada tahun 2030. Walaupun prevalensi dari kedua tipe DM tersebut kian meningkat, tetapi prevalensi DM tipe 2 meningkat lebih cepat, hal ini dikarenakan terjadinya peningkatan angka obesitas, penurunan tingkat aktivitas harian, dan populasi lansia.<sup>1</sup>

Menyikapi insidensi DM tipe 2, kebanyakan pasien diterapi dengan obat hipoglikemia oral (OHO) yang dapat menimbulkan efek samping hipoglikemia bagi pasiennya. Hipoglikemia kebanyakan disebabkan karena penggunaan obat diabetes melitus seperti glibenklamid yang banyak tersedia di puskesmas. Sedangkan metformin cenderung memiliki efek hipoglikemia yang kecil.<sup>1</sup>

## Isi

Diabetes melitus adalah kelainan metabolik tersering akibat perubahan gaya hidup yang tidak sehat yang mengakibatkan berbagai komplikasi kesehatan seperti, ketoasidosis diabetikum, koma hiperosmolar, masalah kardiovaskular, gagal ginjal, kebutaan, nonketotik koma hiperosmolar, dan ulkus pada kaki. Badan kesehatan dunia (WHO) memperkirakan pasien dengan DM di dunia akan mengalami peningkatan dua kali lipat pada tahun 2025 dari sekitar 150 juta orang menjadi 300 juta orang.<sup>5</sup>

Banyak pencapaian terapeutik yang dicanangkan guna penanganan Diabetes Melitus, khususnya DM tipe 2, kini tersedia dimasyarakat seperti penggunaan obat hipoglikemia oral. Obat hipoglikemia oral yang tersedia seperti golongan sulfonilurea (glibenklamid), biguanid (metformin) dan meglinitid, thiazolidinedion, dan  $\alpha$ -glucosidase inhibitor yang dapat digunakan baik sebagai

monoterapi maupun terapi kombinasi yang lebih efektif dalam mengontrol kadar glukosa darah.<sup>5,6,7</sup>

Badan asosiasi diabetes Amerika dan Eropa memiliki algoritma dalam penatalaksanaan pasien dengan DM tipe 2, Obat lini pertama yang diberikan sebagai monoterapi adalah metformin apabila pasien tidak memiliki kontraindikasi dengan metformin. Apabila tujuan terapi metformin yakni penurunan HbA1c pasien kurang dari 7.5% maka diberikan terapi lini kedua dengan kombinasi terapi dengan golongan sulfonilurea.<sup>8</sup>

Metformin, merupakan obat antihiperglikemik golongan biguanid, yang banyak digunakan untuk terapi kontrol Diabetes Melitus tipe 2. Metformin bekerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia. Glibenklamid merupakan obat antihiperglikemia oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang mana bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan menstimulasi sekresi insulin.<sup>9,10,11</sup>

Sulfonilurea dalam hal ini glibenklamid beraksi pada reseptor sulfonilurea, berupa ATP-dependent potassium channel, yang menstimulasi depolarisasi dari sel B pankreas dan merangsang sekresi insulin via eksositosis. Dilaporkan juga glibenklamid mengaktivasi glikogen fosforilase alfa dan meningkatkan fruktosa selular 2.6-bifosfat liver, yang menghasilkan penurunan glukoneogenesis dan meningkatkan glikolisis di hati. Hal inilah yang mengakibatkan efek hipoglikemia setelah mengonsumsi glibenklamid.<sup>9,11,12</sup>

Sulfonilurea diabsorpsi pada saluran cerna dengan cepat dan mencapai kadar dalam darah dalam waktu 15 menit setelah konsumsi peroral. Sulfonilurea dimetabolisme di hati dan diekskresikan oleh ginjal melalui urin. Sekitar 44% pasien yang diterapi dengan monoterapi sulfonilurea (glibenklamid) mengalami penurunan kadar glukosa darah puasa < 270 mg/dL dalam dosis pemeliharaan.<sup>8</sup>

Metformin adalah antihiperglikemia oral golongan biguanid. Mekanisme aksi utamanya adalah menurunkan kadar glukosa guna menimbulkan penurunan glukoneogenesis hati. Fosforilasi protein CREB menghasilkan penurunan ekspresi gen untuk glukoneogenesis dan menurunkan asam lemak bebas hasil glukoneogenesis substrat. Dilain hal,

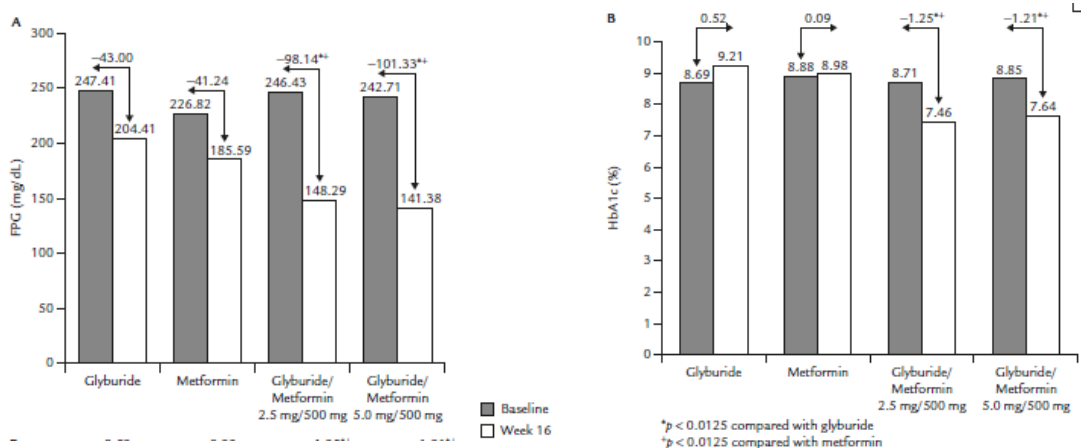
metformin meningkatkan insulin-mediated glukose uptake di jaringan perifer. Metformin diabsorpsi di saluran cerna. Absorpsi metformin tidak optimal bila dikonsumsi saat makan. Metformin diekskresikan dalam urin dan ASI tanpa diubah dan tanpa adanya produk metabolit.<sup>13</sup>

Efek samping tersering dalam penggunaan metformin sebagai monoterapi adalah gangguan saluran cerna seperti, diare, mual, muntah, dan nyeri abdomen.<sup>4</sup> Sedangkan terapi dengan menggunakan glibenklamid menimbulkan efek samping berupa penurunan berat badan dan hipoglikemia.<sup>8</sup> Glibenklamid dilaporkan menimbulkan efek hipoglikemia lebih banyak dibandingkan obat golongan sulfonilurea lainnya.<sup>12</sup> Pada suatu studi dinyatakan sekitar 33.243 pengguna sulfonilurea, sekitar 40% mengalami hipoglikemia.

Kombinasi terapi pada pasien DM tipe 2 yang paling sering adalah penggunaan terapi glibenklamid (sulfonilurea) dengan metformin

(biguanid), yang mana dinyatakan efektif dalam mengontrol gula darah. Dalam studi yang dilakukan di China, dipaparkan efikasi terapi kombinasi antara glibenklamid-metformin terhadap pasien DM tipe 2 dengan mengukur kadar gula darah puasa (GDP) dan HbA1c dan dibandingkan dengan monoterapi glibenklamid dan metformin sendiri.<sup>5,8,14</sup>

Dalam pengontrolan kadar glukosa darah puasa pasien DM tipe 2, sulfonilurea adalah obat yang tepat untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan sangat cepat, namun terjadi peningkatan HbA1c pada pemberian sulfonilurea tersebut. Penurunan glukosa darah yang cepat ini mengakibatkan banyak laporan efek samping yang ditimbulkan obat golongan sulfonilurea ini yakni berupa efek hipoglikemia yang dalam keadaan fatal dapat menurunkan kesadaran pasien. Sedangkan Pemberian metformin sebagai monoterapi juga menurunkan kadar glukosa darah puasa dengan cepat dan hanya sedikit peningkatan dari kadar HbA1c pasien.<sup>6,8,14</sup>



**Gambar 1. (A) Perubahan kadar glukosa darah puasa dari awal sampai akhir minggu 16. (B) Perubahan konsentrasi hemoglobin glikolasi (HbA1c) dari awal sampai akhir minggu 16.<sup>14</sup>**

Pada pemberian terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea didapatkan penurunan kadar glukosa darah yang jauh lebih banyak ketimbang dengan monoterapi, sedangkan terjadi penurunan nilai HbA1c yang cukup signifikan dengan pemberian terapi kombinasi ini. Pemberian terapi kombinasi lebih efektif dalam mengontrol hiperglikemia dibandingkan dengan monoterapi pada pasien dengan glukosa darah tidak terkontrol. Terapi kombinasi dengan dosis 2.5 mg/500 mg menghasilkan penurunan lebih besar HbA1c dibandingkan monoterapi (-1.77%,  $p < 0.001$  dan -1.34%,  $p = 0.002$ ) dan terapi kombinasi

dengan dosis 5 mg/500 mg menghasilkan penurunan HbA1C secara signifikan (-1.73%,  $p < 0.001$  dan -1.30%,  $p = 0.005$ ).<sup>6,8,14</sup>

Terapi kombinasi metformin-sulfonilurea memang memiliki efikasi baik dalam pengontrolan kadar glukosa darah puasa, namun dalam pemberian obat jangka panjang tanpa memerhatikan asupan makanan pasien, pemberian terapi kombinasi ini pun dapat menyebabkan keadaan hipoglikemia dan keluhan terkait saluran pencernaan.<sup>14</sup> Pemberian sulfonilurea saja dapat menyebabkan keadaan hipoglikemia pada pasien, hal ini disebabkan mekanisme kerja

obat yang meningkatkan sekresi insulin itu sendiri sehingga pasien dapat jatuh dalam keadaan hipoglikemia. Sedangkan pemberian metformin dalam dosis besar dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan gastrointestinal, namun tidak ada laporan kematian pasien akibat kombinasi terapi metformin-sulfonilurea ini.<sup>4,8,14,15</sup>

### Ringkasan

Diabetes melitus adalah kelainan metabolik tersering akibat perubahan gaya hidup yang tidak sehat yang mengakibatkan berbagai komplikasi kesehatan seperti, ketoasidosis diabetikum, koma hiperosmolar, masalah kardiovaskular, gagal ginjal, kebutaan, dan ulkus pada kaki.

Banyak pencapaian teraupetik yang dicanangkan guna penanganan Diabetes Melitus, khususnya DM Tipe 2, kini tersedia di Masyarakat seperti penggunaan obat hipoglikemia oral.

Sulfonilurea dalam hal ini glibenklamid beraksi pada reseptor sulfonilurea, berupa ATP-dependent potassium channel yang menstimulasi depolarisasi dari sel B pankreas dan merangsang sekresi insulin via eksositosis. Glibenklamid juga mengaktivasi glikogen fosforilase alfa dan meningkatkan fruktosa selular 2,6-bifosfat liver, yang menghasilkan penurunan glukoneogenesis dan meningkatkan glikolisis hati. Hal inilah yang mengakibatkan efek hipoglikemia setelah mengonsumsi glibenklamid.

Metformin adalah antihiperglikemia oral golongan biguanid. Mekanisme kerjanya adalah menurunkan kadar glukosa guna menimbulkan penurunan glukoneogenesis hati. Efek samping tersering dalam penggunaan metformin adalah gangguan saluran cerna.

Pada studi ini ditemukan bahwa, 1 tablet metformin-gliburid/glibenklamid kombinasi lebih efektif dalam mengontrol hiperglikemia dibandingkan dengan monoterapi pada pasien dengan glukosa darah tidak terkontrol. Terapi kombinasi dengan dosis 2.5 mg/500 mg menghasilkan penurunan lebih besar HbA1c dibandingkan monoterapi (-1.77%,  $p < 0.001$  dan -1.34%,  $p = 0.002$ ) dan terapi kombinasi dengan dosis 5 mg/500 mg menghasilkan penurunan HbA1C secara signifikan (-1.73%,  $p < 0.001$  dan -1.30%,  $p = 0.005$ ).

Studi ini menyatakan kombinasi terapi metformin-sulfonilurea lebih efektif ketimbang monoterapi saja. Efek samping yang ditimbulkan yang paling sering adalah keluhan saluran pencernaan seperti mual, muntah, lalu keluhan neuralgia seperti sakit kepala serta yang terakhir.

### Simpulan

Disimpulkan bahwa kombinasi terapi pada pasien DM tipe 2 lebih bermanfaat dalam mengontrol gula darah pasien daripada monoterapi. Efek Penurunan kadar gula darah dicapai lebih maksimal dengan kombinasi terapi sulfonilurea-metformin, yang mana keduanya menurunkan kadar gula darah dan HbA1c pasien. Efek samping obat yang ditimbulkan pada monoterapi lebih nyata dan lebih berdampak pada pasien sehingga meningkatkan morbiditas pasien daripada terapi kombinasi, walaupun pada penelitian dilaporkan tetap terjadi efek samping dalam penggunaan terapi kombinasi dan tidak ada data yang menyatakan kematian pasien akibat terapi kombinasi dari metformin-sulfonilurea.

### Daftar Pustaka

1. Jameson JL. Principles of endocrinology. Dalam: Jameson JL, editor. Harrison's endocrinology. Edisi 2. USA: Mc Graw Hill; 2010. hlm.1-14
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Info data diabetes. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
3. Patricia EM, Richard APP. Endocrine physiology. Edisi 3. USA: Mc Grawhill Medical Publishing Division; 2010.
4. Zhai S, Georgy A, Liang Z, Zhi J. Pharmacokinetic and pharmacodynamics drug interaction study of piragliatin, a glucokinase activator, and glyburide, a sulfonilurea, in type 2 diabetic patients. Clin. Pharmacol. in Drug Development. 2016; 5(6):552-6.
5. Obi BC, Okoye TC, Okpashi VE, Igwe CN, Alumanah EO. Comparative study of the antioxidant effects of metformin, glibenclamide, and repaglinide in alloxan-induced diabetic rats. Hindawi Publishing Corporation. 2016; 2016:1-5.
6. Hemmingsen B, Mi M, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of

- type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus (review). The Cochrane Collaboration. 2016; 10:1-140.
7. Jia Y, Lao Y, Leung S. Glycaemic control efficacy of oral antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes : a protocol for network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5:1-4.
8. Lamos EM, Stein SA, Davis SN. Combination of glibenclamide-metformin hcl for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(17):2545-54.
9. Davis SN. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. Dalam: Goodman LS, Gilman A, editor. *The pharmacological basis of therapeutics*. Edisi 11. California: Mc Grawhill Medical Publishing Division; 2006. hlm.1613
10. Warrington S. Purpose and design of clinical trial. Dalam: Griffin JP, editor. *The textbook of pharmaceutical medicine*. Edisi 6. London: Blackwell Publishing Ltd; 2009. hlm.185
11. Kennedy MSN. Pancreatic drugs and antidiabetic drugs. Dalam: Katzung BG, editor. *Farmakologi dasar dan klinik* edisi 12. Jakarta: EGC; 2012.
12. Abdulkadir AAA. Comparative effects of glibenclamide and metformin on c-reactive protein and oxidant/antioxidant status in patients with type II diabetes mellitus. *SQU Medical Journal*. 2012; 12:55-61.
13. Marcelo M, Nada G, Facundo D. Mother risk update use of hypoglycemic drugs during lactation. *Canadian Family Physician*. 2009; 55:371-3.
14. Chien H, Chang C, Chu N, Hsieh S, Huang Y. Effect of glyburide-metformin combination tablet in patients with type 2 diabetes. *J Chin Med Assoc*. 2007; 70(11):473-80.
15. Tan MH, Alquraini H, Maceachern M. Metformin from research to clinical practice. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2016; 1-25.