

SARIPATI

TATALAKSANA MEDIS HIPERGLIKEMIA PADA DIABETES MELITUS TIPE 2: SEBUAH KONSENSUS UNTUK MEMULAI DAN MENYESUAIKAN PENGOBATAN

Konsensus tentang algoritme tatalaksana medis diabetes mellitus tipe 2 dipublikasikan pada bulan Agustus 2006 dengan perkiraan akan diperbaiki, berdasarkan adanya jenis pengobatan yang baru dan bukti baru yang mendasari manfaat klinisnya. Perbaikan terhadap algoritme ini di publikasikan pada Januari 2008, secara spesifik didasarkan atas isu keamanan thiazolidinedione. Pada revisi ini difokuskan pada obat-obat kelas baru yang pada saat ini sudah banyak data klinik dan pengalaman penggunaannya. Perbedaan utama algoritme 2008 dengan 2006 adalah pengelompokan obat pada langkah kedua setelah modifikasi gaya hidup dan metformin belum mencapai target yang diinginkan. Pada algoritme 2008 ini pemilihan obat setelah langkah pertama tidak berhasil dibagi menjadi 2 yaitu: terapi inti dengan obat yang sudah tervalidasi dengan baik (insulin basal atau sulfonilurea) dan terapi dengan obat yang masih belum kurang tervalidasi dengan baik (pioglitazone atau GLP-1 agonist). Petunjuk dan algoritme pengobatan ini dibuat menekankan pada: 1) Mencapai dan mempertahankan keadaan yang dekat dengan normoglikemia ($HbA1c < 7\%$), 2) Terapi awal dengan modifikasi gaya hidup dan metformin, 3) Penambahan obat-obat lain secara cepat dan penggantian dengan regimen baru apabila target yang diinginkan tidak tercapai atau tidak bisa dipertahankan, 4) Penambahan insulin lebih awal pada pasien yang tidak mencapai target.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Sinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a

consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2009;52:17-30.

INVESTIGASI VASKULER DAN EFEK PLEITROPIK DARI ATORVASTATIN DAN PIOGLITAZONE PADA POPULASI RISIKO TINGGI KARDIOVASKULER

Investigasi efek monoterapi atorvastatin dan kombinasi antara atorvastatin dan pioglitazone pada penebalan intima media, fungsi vaskuler dan profile risiko kardiovaskuler dilakukan secara random pada 148 pasien (76 laki-laki, 72 wanita, umur $61,4 \pm 6,5$ tahun, BMI $29,2 \pm 4,1$ kg/m²) dengan peningkatan resiko kardiovaskuler. Penebalan intima media (IMT), penambahan index ($Aix@75$), respon mikrovaskuler terhadap acetylcholine (LDF), status lipid dan level plasma dari proinsulin intact, adiponektin, interleukin-6 (IL-6), monocyte chemotatic protein-1 (MCP-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), sCD40L, P-selectin, tissue plasminogen activator (t-PA) dan lipid darah dimonitor selama 6 bulan lebih. Monoterapi atorvastatin dan kombinasi dengan pioglitazone menunjukkan regresi yang signifikan pada IMT ($0,923 \pm 0,013$ sampai $0,874 \pm 0,012$ mm dan $0,921 \pm 0,015$ sampai $0,882 \pm 0,015$ mm, $p < 0,05$) dan $Aix@75$ ($27,3 \pm 1,2$ sampai $25,9 \pm 1,4$ dan $25,6 \pm 1,4$ sampai $24,8 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$). Respon endotelial terhadap acetylcholine yang diukur dengan laser Doppler fluximetry (LDF) membaik selama terapi kombinasi ($3,73 \pm 57$ sampai 576 ± 153 AU, $p < 0,05$). Penambahan pioglitazone pada atorvastatin menghasilkan efek lebih jauh yang signifikan pada hs-CRP, t-PA, P-selectin, adiponektin, trigliserida, HDL ($p < 0,05$). Atorvastatin secara signifikan memperbaiki IMT dan elastisitas vaskuler. Kombinasi dengan pioglitazone terbukti memiliki efek tambahan pada fungsi endotel, lipid profil dan marker laboratorium dari inflamasi.

Forst T, Wilhelm B, Pflutzner A, Fuchs W, Lehmann U, Schaper F, et al. Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5:298-303.

INHIBISI DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 DENGAN VILDAGLIPTIN DAN EFEK SEKRESI SERTA KERJA INSULIN SEBAGAI RESPON TERHADAP MAKANAN PADA DIABETES TIPE 2

Tujuan studi ini untuk menentukan mekanisme inhibitor dipeptidyl peptidase menurunkan konsentrasi glukosa postprandial. Dilakukan pengukuran sekresi dan kerja insulin seperti efektifitas glukosa pada 14 subyek DM tipe 2 yang mendapatkan vildagliptin (50 mg 2 kali sehari) atau plasebo selama 10 hari yang dibagi secara random dengan 3 minggu washout. Pada hari ke-9 setiap periode, subyek makan makanan campur. Sensitivitas insulin (SI), efektifitas glukosa, index responsivitas sel beta diestimasi menggunakan glukosa oral dan C-peptide minimal model. Selama 300 menit, 0,02 unit/kg insulin diberikan secara intravena. Vildagliptin menurunkan konsentrasi glukosa postprandial ($9,05 \pm 94$ vs $1,008 \pm 104$ mmol/6 jam, $p=0,02$) Vildagliptin tidak merubah SI net ($7,71 \pm 1,28$ vs $6,41 \pm 0,84$ 10^{-4} dL·kg⁻¹·min⁻¹·U⁻¹·mL⁻¹, $P=0,13$) atau efektifitas glukosa ($0,019 \pm 0,002$ vs $0,018 \pm 0,002$ dL·kg⁻¹·min⁻¹, $P=0,65$). Tetapi index responsivitas sel beta meningkat ($35,7 \pm 5,2$ vs $28,9 \pm 5,2$ 10^{-9} min⁻¹·P= 0,03) dengan total index disposition (381 ± 48 vs 261 ± 35 10^{-14} dL·kg⁻¹·min⁻¹·pmol⁻¹·l⁻¹ $P=0,006$). Vildagliptin menurunkan konsentrasi glukagon postprandial ($27,0 \pm 1,1$ vs $29,7 \pm 1,5$ μ g·l⁻¹·6 h⁻¹, $P=0,03$) khususnya setelah pemberian insulin eksogen ($81,5 \pm 6,4$ vs $99,3 \pm 5,6$ ng/L, $P=0,02$). Kesimpulan: Vildagliptin menurunkan konsentrasi glukosa postprandial dengan menstimulasi sekresi insulin dan mensupresi sekresi glukagon tetapi tidak

mengubah kerja insulin atau efektifitas glukosa. Pada observasi novel, vildagliptin merubah responsivitas sel alpha terhadap pemberian insulin tetapi mekanisme ini secara signifikan belum jelas.

Dalla Man C, Bock G, Paula D, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by vildagliptin and the effect on insulin secretion and action in response to meal ingestion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:14-8.

FOLLOW UP 10 TAHUN DIABETES TIPE 2 DENGAN KONTROL GLUKOSA INTENSIF

Selama studi UKPDS, pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi glukosa secara intensif memiliki resiko komplikasi mikrovaskuler yang lebih rendah dibandingkan dengan terapi diet konvensional. Dilakukan monitoring post trial untuk menentukan apakah perbaikan kontrol glukosa tetap dan apakah terapi tersebut memiliki efek jangka panjang pada outcome makrovaskuler. Sebanyak 5102 pasien dengan diagnosa baru DM tipe 2, 4209 secara random mendapatkan terapi konvensional (restriksi diet) atau terapi intensif (sulfonylurea atau insulin atau metformin pada pasien over weight) untuk kontrol glukosa. Selama monitoring post trial, 3277 pasien setiap tahun mengunjungi klinik UKPDS selama 5 tahun tetapi tidak ada usaha untuk menjaga terapi mereka sebelumnya. Kuesioner setiap tahun digunakan untuk mengikuti pasien yang tidak dapat datang ke klinik dan semua pasien pada tahun ke 6 sampai ke 10 dinilai dengan kuesioner. Dilakukan evaluasi 7 luaran klinik dari UKPDS berdasarkan *intention to treat*, menurut kategori randomisasi sebelumnya. Setelah tahun pertama, perbedaan HbA1C diantara grup menghilang. Pada grup sulfonylurea-insulin, *relative reduction risk* tetap berlangsung selama 10 tahun terhadap berbagai *end point* yang berhubungan dengan diabetes (9%, $p=0,04$)

dan penyakit mikrovaskuler (24%, $p=0,1001$) dan risk reduction terhadap infark miokard (15% $p=0,01$) dan kematian karena berbagai sebab (13% $p=0,007$) yang muncul pada waktu tersebut. Pada grup metformin, *reduction risk* menetap secara signifikan pada berbagai *end point* yang berhubungan dengan diabetes (21% $p=0,01$), infark miokard (33% $p=0,005$) dan kematian karena berbagai sebab (27% $p=0,002$). Meskipun pada awalnya terdapat perbedaan glisemia, penurunan risiko mikrovaskuler dan risiko munculnya infark miokard

dan kematian karena berbagai sebab telah diobservasi selama follow up 10 tahun post trial. Manfaat terapi metformin terbukti berlanjut pada pasien dengan berat badan lebih.

Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359.