

Pengobatan diabetes tipe 2 yang agresif. Lebih dini lebih baik

Augusta L.Arifin

Pendahuluan

Epidemi diabetes tipe 2 pada ahir abad ke 20 dan awal abad ke 21, dan pengetahuan tentang pentingnya pengendalian kadar glukosa darah untuk dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes, membuat pengobatan hiperglikemia yang efektif menjadi prioritas dalam pengelolaannya.

Diagnosis sedini mungkin dan pengobatan untuk mencapai kadar glukosa dan A1C yang menjadi target diharapkan dapat memperbaiki prognosis.

Pada makalah ini akan dibahas mengenai pengobatan diabetes tipe 2 yang dini dan agresif yang bertujuan untuk perbaikan prognosis.

Perjalanan penyakit Diabetes tipe 2 : Keadaan patologik yang mendasarinya

Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi akibat gangguan dalam sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya (1).

Resistensi insulin adalah keadaan menurunnya kemampuan insulin untuk melaksanakan efek biologiknya. Faktor lingkungan (obesitas, gaya hidup kurang olah raga, bertambahnya usia) dan faktor genetik berperan dalam terjadinya resistensi insulin. Untuk mempertahankan toleransi glukosa yang normal, pancreas akan meningkatkan sekresi insulin.

Suatu model yang sering dipakai untuk menggambarkan perkembangan menjadi diabetes tipe 2, terdiri dari 2 langkah. Langkah pertama : keadaan normoglikemia yang berkembang menjadi Toleransi Glukosa Terganggu, yang terjadi karena resistensi insulin. Toleransi glukosa terganggu, menyebabkan sel Beta berespons dengan

meningkatkan sekresi insulin untuk mencegah hiperglikemia .
Perkembangan menuju ketinggian berikutnya terjadi bila sel Beta menjadi “lelah” dan tidak dapat lagi memenuhi tingginya kebutuhan insulin akibat resistensi insulin sehingga terjadi diabetes tipe 2 (Edelman)

Mayoritas kasus ,diabetes tipe 2 terjadi karena kombinasi resistensi insulin dan kegagalan sel Beta pankreas Tetapi seberapa jauh kontribusi dari masing-masing faktor tersebut terhadap perkembangan penyakit ini belum jelas. (Edelman)

Kira-kira 80-90% subyek diabetes tipe 2 menunjukkan resistensi insulin bersama dengan gambaran sindroma metabolik.

Walaupun prevalensi resistensi insulin tinggi, namun “hallmark” dari diabetes tipe 2 adalah disfungsi sel Beta yang progresif. Gangguan kemampuan sekresi insulin oleh sel Beta pankreas yang mengakibatkan perburukan kadar glukosa puasa dan postprandial yang progresif. Berkurang sampai hilangnya kapasitas sekresi sel Beta pankreas dengan berjalannya waktu merupakan determinan yang penting untuk kegagalan primer dan sekunder terapi antidiabetik oral dan kebutuhan akan suplementasi insulin yang permanen nantinya.

Secara umum dapat dikatakan bahwa kecepatan menurunnya fungsi sel Beta pancreas tampaknya berjalan stabil selama perjalanan penyakit. (hermans)

Intervensi dini pada diabetes tipe 2

Pentingnya diagnosis dini diabetes tipe 2 terutama karena kejadian komplikasi kronik yang bisa sangat menurunkan kualitas hidup penderitanya atau bahkan menyebabkan kematian. Bukti-bukti menunjukkan bahwa komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler diabetes sudah terjadi sebelum diagnosis penyakit ini ditegakkan. Pada saat diagnosis diabetes tipe 2 ditegakkan, 15-20% pasien sudah mengalami retinopati, 5-10% menunjukkan proteinuria. Adakalanya

komplikasi ini diketahui pada masa transisi antara masa toleransi glukosa yang masih normal menjadi diabetes tipe 2 yang manifes. Berbagai penelitian membuktikan bahwa penyebab kematian yang paling banyak pada pasien diabetes adalah penyakit kardiovaskuler; sehingga deteksi dini mereka dengan gangguan toleransi glukosa adalah sangat penting (Edelman). Dan bila diabetes tipe 2 sudah manifes, kontrol glukosa yang baik diharapkan dapat memperbaiki prognosis dan kualitas hidup terutama berkaitan dengan komplikasi makro dan mikrovaskuler.

Kontrol glikemik untuk menurunkan insidensi komplikasi diabetes

Bukti-bukti menunjukkan bahwa pengobatan yang agresif yang bertujuan menurunkan kadar glukosa darah akan menurunkan insidensi komplikasi diabetes. *Selanjutnya tampaknya tidak ada ambang glikemik untuk perkembangan/timbulnya komplikasi, sehingga setiap perbaikan dalam kontrol glikemik akan menguntungkan.*

Data yang baru ini dilaporkan oleh Third National Health and Nutrition Examination Survey menunjukkan bahwa 55% pasien diabetes tipe 2 di Amerika Serikat memiliki A1C > 7%. Kadar A1C lebih dari 7% secara signifikan meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskuler. Tigapuluhtujuh% pasien diabetes tipe 2 menunjukkan A1C >8%, angka dimana American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan intensifikasi terapi untuk memperbaiki kendali glikemik.

Baik glukosa darah puasa maupun postprandial memiliki kontribusi terhadap nilai A1C. Karena determinan fisiologik kadar glukosa puasa dan preprandial berbeda dari glukosa postprandial, maka diperlukan terapi spesifik dengan target kadar glukosa puasa, preprandial dan postprandial.

Kadar glukosa puasa menggambarkan produksi glukosa dihepar dan sensitivitas terhadap insulin. Glukosa postprandial dipengaruhi oleh kadar glukosa preprandial, kapasitas sekresi insulin dari pankreas dalam

merespons makanan yang masuk dan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin. (Edelman)

Mekanisme multiple yang mendasari diabetes tipe 2 sebagai target kendali glukosa darah

Berbagai kelas obat hipoglikemik oral tersedia untuk pengobatan diabetes tipe 2. Setiap kelas memiliki mekanisme kerja yang berbeda dan memiliki target pada sifat multifaset penyakit tersebut: misalnya sulfonylurea merangsang sekresi insulin dari sel Beta pankreas. Biguanide menurunkan produksi glukosa dihepar. Thiazolidindione memperbaiki aksi insulin di jaringan otot dan lemak. Penghambat Alpha glukosidase menghambat absorpsi karbohidrat sesudah makan sehingga mengurangi peningkatan kadar glukosa postprandial tinggi.

Strategi pengobatan optimal untuk mencapai kontrol glikemik jangka panjang

Diagnosis dini dan intervensi terapeutik yang agresif adalah sangat penting karena hampir 50% pasien yang baru terdiagnosis sudah menunjukkan bukti-bukti kerusakan jaringan akibat diabetes. Selanjutnya pada saat hiperglikemia sudah terjadi, fungsi sekresi sel Beta sudah sangat menurun. Walaupun masih mungkin terjadi perbaikan sedikit pada tahap ini dengan kontrol glukosa yang membaik, namun tampaknya kerusakan tersebut bersifat irreversible.

Mengingat etiologi dan patogenesis diabetes dan sifat progresif penyakit ini, penelitian klinik banyak dilakukan untuk memastikan apakah intervensi yang lebih dini akan mencegah penurunan fungsi sel Beta yang progresif yang berakibat pada respons terapeutik yang lebih bertahan lama.

ADA merekomendasikan target kendali glukosa darah sebagai berikut :
A1C kurang dari 7%, glukosa darah puasa/preprandial 80-120 mg/dl dan glukosa saat mau tidur (bed time glucose) 100-140 mg/dl.

International Diabetes Federation menganjurkan A1C 6,5% sebagai target pengobatan.

Walaupun terlihat perbaikan yang signifikan pada “outcome” kesehatan berkaitan dengan management yang agresif diabetes tipe 2, pengobatan sekarang ini masih sering gagal mencapai target terapeutik kadar glukosa darah dan angka A1C.

Pentingnya pengobatan dini dalam bentuk kombinasi pada diabetes tipe 2

Perbaikan pola hidup (pengaturan diet dan latihan fisik bila tidak ada kontra indikasi) selalu harus menjadi bagian utama dari program pengobatan diabetes tipe 2.

Keputusan untuk memberi monoterapi atau terapi kombinasi bergantung pada derajat hiperglikemia dan nilai A1C pada kunjungan follow-up pertama.

Monoterapi dengan obat hipoglikemik oral dimulai bila kadar glukosa darah puasa berkisar antara 100 – 160 mg/dl atau A1C antara 6,5 – 8,5%.

Terapi kombinasi bisa dipertimbangkan pada pasien dengan kadar glukosa puasa > 160 mg/dl atau kadar A1C > 8,5% . Seorang pasien yang mulai mendapat terapi farmakologik harus meneruskan program diet dan latihan fisiknya.

Paradigma pengobatan diabetes tipe 2 yang dahulu bertujuan mencapai kendali glikemik yang dimulai selalu dengan monoterapi walaupun sudah terjadi komplikasi diabetes pada 20-50% subjek pada saat diagnosis.

Pemakaian “ step wise approach” seperti pada penelitian UKPDS ternyata menghasilkan peningkatan A1C yang progresif sebesar 0,3% per tahun Hanya sebagian kecil pasien dapat mencapai A1C< 7% (50% pada 3 tahun dan 25% pada 9 tahun).

Paradigma yang baru adalah bahwa pemberian terapi kombinasi secara dini sebaiknya dipertimbangkan bila kita berhadapan dengan kadar glukosa darah tinggi (glukosa puasa > 180 mg/dl, glukosa postprandial > 250 mg/dl

dan A1C > 8,5%) Hal ini ditujukan untuk mencapai target glukosa darah sedini mungkin.

Walaupun rekomendasi A1C antara 4 – 6% adalah indikatif untuk kontrol glikemik yang baik dan berkaitan dengan kadar glukosa puasa, namun perhatian lebih besar diberikan untuk kontribusi kadar glukosa darah postprandial terhadap A1C. Penekanan terhadap kontrol glukosa darah postprandial adalah berdasarkan bukti-bukti bahwa puncak kadar glukosa postprandial mungkin merupakan prediktor yang lebih baik untuk kontrol glikemik secara keseluruhan dan risiko untuk komplikasi diabetes dibandingkan dengan glukosa puasa.

Suatu konsekuensi dari kontrol glikemik yang intensif adalah meningkatnya risiko hipoglikemia. UKPDS menemukan insidensi hipoglikemia pada 2,3% pasien per tahun, terutama mereka yang menerima insulin, tidak tergantung pada intensitas kontrol glukosa. (UKPDS)

Oleh sebab itu gol untuk pengobatan tidak bisa disamaratakan untuk semua pasien. Bagi mereka yang sering mengalami hipoglikemia apalagi hipoglikemia yang berat, kontrol glukosa sebaiknya jangan terlalu agresif. (UKPDS) .

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemakaian obat oral kombinasi secara dini menghasilkan parameter glikemik yang lebih baik dibandingkan dengan monoterapi.

Keuntungan lain dari terapi kombinasi adalah :

- Target faktor patogenik yang berperan dalam hiperglikemia pada diabetes tipe 2 yaitu : resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta.
- Disamping itu perlu juga diperhatikan peningkatan produksi glukosa di hepar.
- Pemakaian dosis submaksimal beberapa obat oral menurunkan kemungkinan efek samping obat tersebut.
- Menghindari efek toksitas glukosa yang dapat berperan dalam menurunnya sensitivitas terhadap insulin dan selanjutnya respons sel Beta terhadap hiperglikemia. (Amir Hanna)

Diduga perburukan kontrol glikemik di sebabkan menurunnya sekresi insulin oleh sel Beta. Faktor seperti terlambatnya mencapai kontrol glukosa pada pemakaian obat-obat yang memiliki derajat kegagalan sekunder sebesar 5% per tahun dan kurangnya pengobatan intensif dengan insulin juga harus diperhitungkan sebagai kontribusi terjadinya kegagalan tersebut.

Terapi kombinasi dengan Metformin dan Thiazolidindione ternyata memperbaiki kendali glukosa darah dengan efek yang kurang besar terhadap peningkatan berat badan dan hipoglikemia.

Terapi kombinasi lain yang dipakai secara dini pada perjalanan pengobatan diabetes juga memberi hasil kendali glikemi yang lebih baik. .(Amir Hanna)

Suatu alternatif obat fix combination yang ada adalah kombinasi glibenklamid dengan metformin .

Garber dkk (2003) melakukan penelitian multisenter, “double-blind” pada pasien diabetes tipe 2 yang tidak dapat mencapai kontrol glikemik (A1C >7% dan <12%) dengan diet dan latihan fisik saja. Mereka membandingkan kelebihan dari pengobatan awal menggunakan tablet glyburide/metformin versus monoterapi dengan glyburide atau metformin. Penelitian ini menunjukkan bahwa pengobatan awal memakai tablet glyburide/metformin memberikan kontrol glikemik yang lebih baik dari pada komponen monoterapi. Lebih banyak pasien yang dapat mencapai goal pengobatan menurut American Diabetes Association dengan komponen dosis yang lebih rendah pada pasien diabetes tipe 2 yang belum pernah mendapat terapi farmakologik.

Blonde dkk (2003) membandingkan perubahan A1C pada pasien diabetes tipe 2 yang yang baru mendapat terapi kombinasi , yaitu tablet glyburide/metformin dibandingkan dengan glyburide dikombinasi dengan metformin.

Ternyata tablet glyburide/metformin dengan dosis yang lebih rendah menghasilkan penurunan A1C yang lebih besar dibandingkan dengan

tablet glyburide yang dikombinasi dengan metformin secara masing-masing.

Selain dari pengendalian glukosa darah perlu juga diperhatikan koreksi dari komponen lain dari sindroma metabolik seperti hipertensi, dislipidemia dan keadaan prokoagulasi karena perannya sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler.

Perkeni menganjurkan faktor-faktor yang perlu mendapat perhatian dan nilai-nilai yang dapat dipakai sebagai pegangan dalam memberikan pengobatan dan menilai keberhasilan pengobatan pada pasien diabetes seperti berat badan, tekanan darah dan profil lipid.

Ringkasan:

Menurunkan kadar glukosa darah dan mempertahankannya dalam batas yang mendekati normal merupakan gol yang utama dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Terapi diabetes tipe 2 memerlukan program yang terdiri dari diet, latihan fisik, obat-obatan dan pemantauan gula darah mandiri beberapa kali per hari, dengan gol untuk mencapai kadar glukosa darah mendekati normal dan A1C 7%.

Paradigma pengobatan diabetes tipe 2 yang sekarang adalah pengobatan yang lebih agresif untuk mencapai tujuan yang diinginkan dengan cara lebih cepat memulai terapi kombinasi.

Tersedianya obat-obat oral dalam bentuk "fix-combination", dan/ atau insulin akan membantu kita mencapai gol tersebut secara lebih cepat.

Ada hal-hal lain yang perlu juga mendapat perhatian dalam pengobatan pasien diabetes tipe 2 yaitu memperbaiki semua faktor risiko kardiovaskuler; termasuk disini adalah anjuran untuk berhenti merokok, pengelolaan berat badan, kontrol tekanan darah yang baik dan kontrol agresif dari profil lipid.

