

GLP-1 RA : Efektivitas Terapi Dalam Mengurangi Komplikasi Mikrovaskular Organ Ginjal Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Mohd. Ilham Fat-Thur Rahman (1), Abdul Karim (2)

*Medical Doctor Rumah Sakit Tengku Rafi'an Siak **Dokter Penyakit Dalam Rumah Sakit Tengku Rafi'an Siak Universitas Baiturrahman

ilhamfatthur@gmail.com (1) 4bdulk4r1m1@gmail.com(2)

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten. Data *International Diabetes Federation* (IDF), sekitar 415 juta orang dewasa berusia antara 20 hingga 79 tahun menderita diabetes mellitus. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan hasil penelitian dari kegiatan terapi dalam mengurangi komplikasi mikrovaskular Organ Ginjal pada penderita DM tipe 2. Analisis post-hoc menunjukkan pengurangan albuminuria sebesar 30% dan regresi menjadi mikro- atau normoalbuminuria terjadi pada semua derajat albuminuria pada pasien yang diobati dengan semaglutide. Kesimpulan dari penelitian ini adalah Obat penurun glukosa tertentu telah menunjukkan manfaat. GLP-1RA dikaitkan dengan hasil fungsi ginjal yang lebih baik. Beberapa GLP-1RA mengurangi perkembangan albuminuria nyata, menurunkan albuminuria selama masa tindak lanjut, dan dapat menunda perkembangan disfungsi ginjal pada DKD, terutama pada subkelompok dengan CKD yang sudah terjadi.

Kata Kunci : Efektivitas, Terapi, Ginjal, Diabetes Melitus Tipe 2

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia. Data from the *International Diabetes Federation* (IDF), approximately 415 million adults aged 20 to 79 years suffer from diabetes mellitus. The purpose of this study was to obtain research results from therapeutic activities in reducing microvascular complications of the Kidney Organ in patients with type 2 DM. Post-hoc analysis showed a 30% reduction in albuminuria and regression to micro- or normoalbuminuria occurred in all degrees of albuminuria in patients treated with semaglutide. The conclusion of this study is Certain glucose-lowering drugs have shown benefits. GLP-1RA is associated with better kidney function outcomes. Some GLP-1RAs reduce the development of overt albuminuria, reduce albuminuria during follow-up, and can delay the development of kidney dysfunction in DKD, especially in subgroups with existing CKD.

Keywords: Effectiveness, Therapy, Kidney, Type 2 Diabetes Mellitus

I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten. Data *International Diabetes Federation* (IDF), sekitar 415 juta orang dewasa berusia antara 20 hingga 79 tahun menderita diabetes melitus. DM terbukti menjadi beban kesehatan masyarakat global karena jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 200 juta pada tahun 2040. Hiperglikemia yang kronis dapat menyebabkan kelainan metabolik lainnya dimana dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem organ, yang mengarah pada perkembangan komplikasi kesehatan yang melumpuhkan dan mengancam jiwa, yang paling menonjol di antaranya adalah komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan makrovaskular (pada pembuluh darah ginjal dan jantung). Komplikasi makrovaskular akibat diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit ginjal kronis (CKD), dan *end stage renal disease* (ESRD). Hampir setengah dari pasien dengan DM tipe dua akan mengalami penyakit ginjal diabetik (DKD), yang secara klinis ditandai dengan penurunan terus-menerus dalam laju filtrasi glomerulus (eGFR) dan/atau peningkatan ekskresi albumin urin (albuminuria mikro atau makro). Kejadian DKD pada pasien DM tipe 2 menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang nyata, terutama yang berasal dari kardiovaskular dan perkembangan yang lebih cepat ke penyakit ginjal stadium akhir. Penyakit ginjal diabetik adalah komplikasi serius yang terjadi pada 20-40% dari semua penderita. Penelitian cross-sectional dari program manajemen penilaian risiko di Tiongkok prevalensi CKD sebesar 38,8% pada 15.856 pasien dengan diabetes. Sebuah studi berbasis populasi melaporkan prevalensi DKD sebesar 2,9% di antara penduduk pedesaan Tiongkok.

2. Perumusan Masalah

Dari latar belakang tersebut dapat dirumuskan permasalahan yaitu bagaimana penelitian mengenai Efektivitas Terapi Dalam Mengurangi Komplikasi Mikrovaskular Organ Ginjal Pada Penderita Diabeter Melitus Tipe 2

3. Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai yaitu mendapatkan hasil penelitian dari judul Efektivitas Terapi Dalam Mengurangi Komplikasi Mikrovaskular Organ Ginjal Pada Penderita Diabeter Melitus Tipe 2.

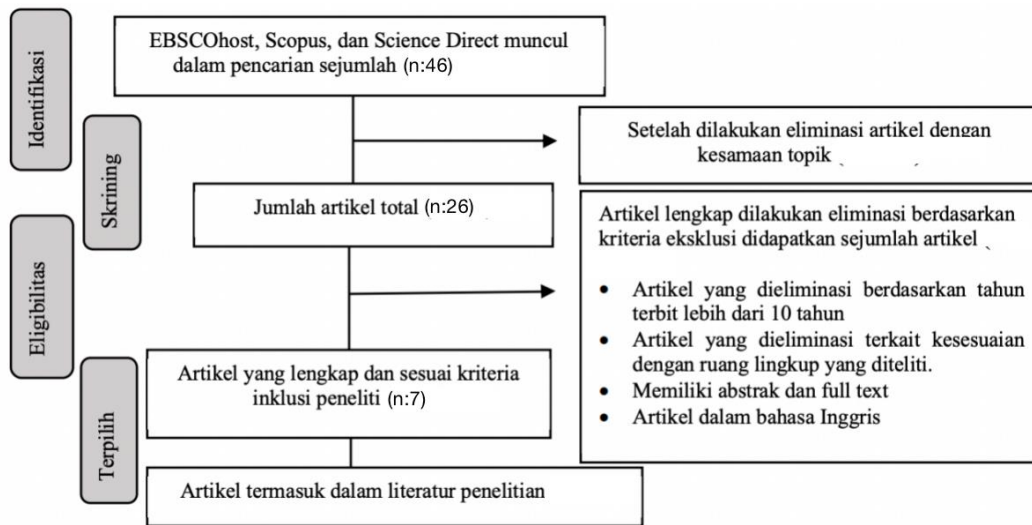
4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapat dari penelitian ini adalah diperolehnya pengetahuan mengenai Efektivitas Terapi Dalam Mengurangi Komplikasi Mikrovaskular Organ Ginjal Pada Penderita Diabeter Melitus Tipe 2.

II. METODE PENELITIAN

Literatur review ini dilakukan sesuai dengan standar PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic-Reviews and Meta-Analyses). Database yang digunakan pada pencarian literatur ini adalah EBSCOhost, Science Direct, dan Scopus. Kata kunci dalam pencarian literatur adalah “macrovascular complications OR kidney organs OR type dua diabetes mellitus OR *Glucagon-like peptide-1*” AND “macrovascular complications OR estimated glomerular filtration rate OR albuminuria OR chronic kidney disease OR diabetic kidney disease”. Kriteria inklusi literatur adalah artikel penelitian yang dipublikasikan 10 tahun terakhir, menggunakan bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, menggunakan artikel full text, dan melibatkan pasien diabetes melitus tipe dua; sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel ensiklopedia, book chapter, conference, correspondence, editorial, news, practice. Setelah disaring dari database yang berdasarkan judul, abstrak, dan mendapatkan teks lengkap kemudian dilakukan penilaian artikel melalui critical review menggunakan alat bantu checklist dari Joanna Briggs Institute (JBI) dan Critical Appraisal Skills Programme

(CASP). Pada tahapan penilaian kritis, dilakukan kesepakatan terkait artikel yang dibahas dengan dua orang peninjau, bila terdapat perbedaan pendapat maka diperlukan peninjau ketiga untuk menguatkan analisis dan memberikan saran terkait artikel yang sudah disaring



Gambar 1. Proses Penelusuran Literatur

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Drug	Trial dan Jenis Studi	Agent, Follow Up Duration	Subjects	Renal Outcomes	kesimpulan Hazard Ratio
Lixisenatide ^{10,11}	Double-blind, event-driven RCT	25 bulan	DM tipe 2 dengan sindrom coroner akut dengan penurunan fungsi ginjal, sebanyak 6068 sampel	Usia rata-rata 60 tahun, rata-rata GFR 67, Laju GFR <60 22,5%, ACR rata-rata 10,4 mg/g, eGFR <30 mL/menit/1,73 m ² tidak dijumpai	Hasil persentase nilai eGFR sebelum dan sesudah dengan P=0,004
Exenatide ¹²	Double-blind event-driven RCT	3,2 Tahun	DM tipe 2 dengan riwayat penyakit kardiovaskular, sebanyak 14752 sampel	Hasil fungsi ginjal sekunder yang ditentukan sebelumnya: Makroalbuminuria baru: 2,2% vs. 2,5% pada masing-masing kelompok exenatide dan plasebo. Perubahan albumin kreatinin vs. plasebo -25%	HR 0,85, 95% CI 0,73–0,98
Liraglutide ¹³	Double-blind RCT	26 minggu	DM tipe 2 dengan riwayat penyakit kardiovaskular, sampel 9380	Estimasi perubahan proporsional untuk eGFR pada minggu ke-26 rasio awal adalah 0,99 (-1%) untuk liraglutide dan 1,01 (+1%) pada	Komposit ginjal: HR 0,78, 95% CI 0,67–0,92 Makroalbuminuria baru: HR 0,74, 95% CI 0,60 – 0,91 Penggandaan SCr: HR 0,89,

Fat-thur Rahman Mohd I. Karim A : GLP-1 RA : Efektivitas Terapi Dalam Mengurangi Komplikasi Mikrovaskular Organ Ginjal Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

				kelompok plasebo (NS). Estimasi rasio dari minggu ke-26 hingga awal untuk Alb/Cr adalah 0,87 dengan liraglutide dan 1,05 dengan plasebo (NS)	95% CI 0,67 – 1,19
Albiglutida ¹⁴	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial	1,6 tahun	DM tipe 2 dengan penyakit kardiovaskular, sampel 9463	eGFR pada bulan ke 8 hanya menurun -1,11 bulan ke-8 eGFR pada bulan ke-16 menurun hanya -0,43 dibandingkan dengan plasebo. Keterlibatan ginjal: HR 0,87 (95% CI: 0,75–1,02)	eGFR bulan ke-8 (95% CI: -1,84 hingga -0,39) eGFR bulan ke-16 (95% CI: -1,26 hingga 0,41)
Dulaglutide	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial	5,4 tahun	DM tipe 2, banyak sampel 9.901	Hasil ginjal sekunder: eGFR lebih tinggi pada 52 minggu dengan dulaglutide 1,5 mg (MMC 34,0 ml/menit/1,73 m ²) (p = 0,005), serta dengan dulaglutide 0,75 mg (MMC 33,8 ml/menit/1,73 m ²) (p = 0,009) vs. insulin glargine (LSM 31,3 ml/menit/1,73 m ²). Pengurangan eGFR pada pasien dengan makroalbuminuria : -5,5 ml/menit/1,73 m ² pada kelompok insulin glargine vs. -0,7 ml/menit/1,73 m ² dan -0,5 ml/menit/1,73 m ² pada kelompok dulaglutide 0,75 mg dan 1,5 mg, masing-masing Pengurangan Alb/Cr urin dengan dulaglutide tidak berbeda secara	Analisis sensitivitas: penurunan berkelanjutan pada FGe _≥ 40% (HR 0,70, 95% CI: 0,57–0,85) dan _≥ 50% (HR 0,56, 95% CI: 0,57–0,85) dan _≥ 50% (HR 0,56, 95% CI: 0,77–0,85) dan _≥ 50% (HR 0,56, 95% CI: 0,77–0,85). CI: 0,41–0,76). Perubahan Alb/Cr (MMC 0,82, 95% CI 0,78–0,86; p <0,0001).

Fat-thur Rahman Mohd I. Karim A : GLP-1 RA : Efektivitas Terapi Dalam Mengurangi Komplikasi Mikrovaskular Organ Ginjal Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

				statistik dengan insulin glargine pada minggu ke-52, namun terdapat penurunan yang bergantung pada dosis pada pasien dengan makroalbuminuria (14% insulin glargine, 23% dulaglutide 0,75 mg dan 43% dulaglutide 1,5 mg)	
Semaglutida Subkutan ¹⁵	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial	104 minggu	Pasien Dm tipe dua yang rutin menjalani rejimen perawatan standar yang menerima semaglutide seminggu sekali	Post-hoc menunjukkan pengurangan albuminuria sebesar 30% dan regresi menjadi mikro- atau normoalbuminuria terjadi pada semua derajat albuminuria pada pasien yang diobati dengan semaglutide.	HR 0,74 (0,37–0,77; P= 0,001)
Lixisenatida ¹⁷	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial	Tidak diketahui	Pasien DM tipe dua dengan DKD	Perubahan Alb/Cr dari garis dasar: 24% vs. 34%, p = 0,004 (lixisenatide vs. plasebo). Analisis eksplorasi: persentase perubahan Alb/Cr urin vs. plasebo: -1,69% pada normoalbuminuria -21,10% pada mikroalbuminuria dan -39,18%.	Risiko makroalbuminuria onset baru yang berkurang vs. plasebo yang disesuaikan dengan HbA1c dasar (HR 0,808, IK 95%: 0,660–0,991; p = 0,0404) atau disesuaikan dengan nilai dasar dan dalam uji HbA1c (HR 0,815, 95% CI: 0,665–0,999; p = 0,0491). Tidak ada perbedaan dalam penurunan eGFR, maupun dalam persentase pasien yang kreatininnya meningkat dua kali lipat selama masa tindak lanjut (1% di setiap kelompok).

Penelitian *Davies dan Pfeffer et al., 2015* dengan menggunakan uji Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome dengan nilai eGFR <60 mL/menit/1,73 m² dimana hasil penelitian tersebut 25% pasien yang menggunakan lixisenatide dan 22% pasien yang menggunakan plasebo. Penelitian tersebut didapatkan lixisenatide menurunkan persentase perubahan albuminuria dibandingkan dengan nilai awal ketika diuji terhadap plasebo. Namun, tidak ada perbedaan yang diamati terkait dengan hilangnya eGFR. Penelitian *Holman et al., 2017* dengan menggunakan uji Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering, eGFR <60 mL/menit/1,73 m² pada 17% pasien yang menggunakan exenatide dan plasebo. Titik akhir ginjal sekunder tidak ditentukan sebelumnya. Namun, analisis post-hoc menunjukkan pengurangan yang signifikan dalam risiko titik akhir fungsi ginjal gabungan yang terdiri dari pengurangan 40% dalam tingkat penurunan eGFR, permulaan dialisis atau transplantasi, kematian ginjal dan permulaan makroalbuminuria (HR 0,85 (95% CI 0,73–0,98, p = 0,027)). Penelitian *Steven et al., 2016* dimana menggunakan uji Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, dengan 9380 sampel DM tipe 2 dengan resiko penyakit kardiovaskular. Hasil komposit dari kejadian mikrovaskular ginjal atau retina lebih rendah pada kelompok liraglutide dibandingkan pada kelompok plasebo (rasio bahaya, 0,84; 95% CI, 0,73 hingga 0,97; P=0,02), perbedaan yang didorong oleh tingkat kejadian nefropati yang lebih rendah pada kelompok liraglutide (1,5 vs. 1,9 kejadian per 100 pasien). Hasil penelitian tersebut juga dimana 23% pasien memiliki eGFR <60 mL/menit/1,73 m², 36% albuminuria >30 mg/g dan 10% albuminuria >300 mg/g. Liraglutide menurunkan risiko titik akhir fungsi ginjal komposit sekunder (New onset macroalbuminuria, sustained serum creatinine duplication, initiation of renal replacement therapy or renal death) sebesar 22% (HR 0,78 (95% CI 0,67–0,92, p = 0,003)). Dimana terdapat penurunan makroalbuminuria. Penelitian *Hernandez AF., et al 2018* dengan pemberian Albiglutida melihat eGFR <60 mL/menit/1,73 m² pada 11% pasien. Follow up pada 1 tahun 6 bulan dijumpai, tidak ada manfaat signifikan albiglutide terhadap keamanan laju penurunan eGFR. Penelitian *Tuttle et al., 2018* pemberian dulaglutide, dimana hasil ginjal sekunder: eGFR lebih tinggi pada 52 minggu dengan dulaglutide 1,5 mg (MMC 34,0 mL/menit/1,73 m²) (p = 0,005), serta dengan dulaglutide 0,75 mg (MMC 33,8 mL/menit/1,73 m²) (p = 0,009) vs. insulin glargine (LSM 31,3 mL/menit/1,73 m²).

IV. KESIMPULAN

Obat penurun glukosa tertentu telah menunjukkan manfaat. GLP-1RA dikaitkan dengan hasil fungsi ginjal yang lebih baik. Beberapa GLP-1RA mengurangi perkembangan albuminuria nyata, menurunkan albuminuria selama masa tindak lanjut, dan dapat menunda perkembangan disfungsi ginjal pada DKD, terutama pada subkelompok dengan CKD yang sudah terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- DeFronzo RA. Pathogenesis Of Type 2 Diabetes: Metabolic And Molecular Implications For Identifying Diabetes Genes. *Diabetes Rev.* 2020;5:178-269
- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27:740-756
- Drummond K, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group: The early natural history of nephropathy in type 2 diabetes: II. Early renal structural changes in type 2 diabetes. 2022;51:1580–1587
- Farrington K, Covic A, Nistor I, Aucella F, Clyne N, de Vos L, et al. Clinical Practice Guideline On Management Of Older Patients With Chronic Kidney Disease Stage 3b

- Or Higher (eGFR $\geq$ 45 mL/min/1.73 m²): A summary Document From The European Renal Best Practice Group. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017;32:9–16.
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms Of Diabetic Complications. *Physiological Reviews.* 2019;93(1):137-188
- Gorriz JL, Soler MJ, Carro CG, D'Marco L, Ortiz A. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):947
- Górriz L, Soler MJ, Navarro-González, García-Carro, Puchades L. D'Marco, et al. GLP-1 Receptor Agonists And Diabetic Kidney Disease: a Call Of Attention To Nephrologists. *J Clin Med.* 9;2020:947
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, et al. Albiglutide And Cardiovascular Outcomes In Patients With Type 2 Diabetes And Cardiovascular Disease (Harmony Outcomes): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2018, 392, 1519–1529
- Husain AL, Birkenfeld M, Donsmark K, Dungan FG, Eliaschewitz DR, Franco et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019;381:841-851
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Ortiz A, Navarro-González JF. ERBP Guideline On Management Of Patients With Diabetes And Chronic Kidney Disease Stage 3B Or Higher. Metformin For All. *Nefrologia* 2017;37; 567–571
- Muskiet HA, Tonneijck L, Huang L, Liu A, Saremi HJL, Heerspink, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:859-869
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, et al. Canagliflozin And Renal Outcomes In Type 2 Diabetes And Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 2295–2306.
- Perley MJ, Kipsis DM. Plasma Insulin Responses To Oral And Intravenous Glucose: Studies In Normal And Diabetic Subjects. *J Clin Invest*, 2019;3(1): 1954-1962
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group: Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2023;55: 1832–1839
- Thomas CC, Philipson LH. Update On Diabetes Classification. *Med Clin N Am* 2019; 99:1-16.
- Zhang F, Chen Z, Wu D, Tian L, Chen Y, et al. Recombinant human GLP-1 beinaglutide regulates lipid metabolism of adipose tissues in diet-induced obese mice. *iScience.* 2021;24

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
11 November 2024	24 November 2024	28 November 2024	Ya