

## Diabetes Mellitus Tipe 2: Prevalensi, Etiologi, dan Pelaksanaannya

Maulana Isman Naki<sup>1</sup>, Usmar<sup>2</sup>, Rizkhy Agung Tambengi<sup>3</sup>, Ayu Brenda Sumariangen<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup>Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin

<sup>3</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Manado

<sup>4</sup>Program Studi Magister Farmasi, Universitas Megarezky

e-mail: ismannaki@gmail.com

---

### Abstrak

Penyakit Tidak Menular (PTM), seperti Diabetes Mellitus (DM), adalah kondisi kronis yang tidak menular antar individu, sering kali disebabkan oleh gaya hidup tidak sehat, faktor lingkungan yang buruk, atau faktor genetik. Dengan 536,6 juta kasus secara global, DM menjadi masalah kesehatan yang signifikan, khususnya di Indonesia, karena komplikasinya yang serius jika tidak dikelola dengan baik. Tinjauan literatur ini menelaah artikel ilmiah, buku teks, dan publikasi resmi untuk mengeksplorasi pencegahan dan pengobatan DM, khususnya Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM). T2DM yang juga dikenal sebagai Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), disebabkan oleh gangguan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas dan penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Kondisi ini memiliki risiko komplikasi yang signifikan, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, dan retinopati. Meskipun prevalensinya tinggi, diagnosis sering terlewatkan karena gejala yang ringan atau tidak ada. Diagnosis bergantung pada kadar glukosa darah dan HbA1c. Pengelolaan yang efektif meliputi modifikasi gaya hidup, seperti peningkatan aktivitas fisik dan pola makan sehat, serta pengobatan farmakologis yang disesuaikan dengan kadar glikemik dan kondisi komorbid. Golongan obat baru, termasuk inhibitor SGLT2 dan agonis reseptor GLP-1, menawarkan manfaat tambahan, seperti penurunan berat badan dan perlindungan kardiovaskular, yang membuktikan kemajuan dalam opsi pengobatan.

Kata kunci: diabetes mellitus tipe 2, glukosa darah, obat

### Abstract

Non-Communicable Diseases (NCDs), such as Diabetes Mellitus (DM), are chronic conditions not transmitted between individuals, often caused by unhealthy lifestyles, poor environmental factors, or genetics. With 536.6 million cases globally, DM is a significant health concern, particularly in Indonesia, due to its serious complications if left unmanaged. This literature review examines scientific articles, textbooks, and official publications to explore the prevention and treatment of DM, particularly Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). T2DM, also known as Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), results from impaired insulin secretion by pancreatic  $\beta$ -cells and reduced tissue sensitivity to insulin. The condition poses a significant risk for complications such as cardiovascular disease, nephropathy, and retinopathy. Despite its prevalence, diagnosis often goes unnoticed due to mild or absent symptoms and relies on blood glucose and HbA1c levels. Effective management includes lifestyle modifications like increased physical activity and healthy dietary patterns, along with tailored pharmacological treatments. New drug classes, including SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, offer additional benefits, such as weight loss and cardiovascular protection, highlighting advancements in treatment options.

Keywords—type 2 diabetes mellitus, blood glucose, medicine

---

## Introduction

Penyakit Tidak Menular yang selanjutnya disingkat PTM adalah penyakit yang tidak bisa ditularkan dari orang ke orang, yang perkembangan penyakitnya berjalan perlahan dan cenderung dengan durasi yang lama (kronis), yang biasanya disebabkan karena gaya hidup dan lingkungan yang kurang baik, atau bahkan karena pengaruh genetik [1], [2]. World Health Organization (WHO) memprioritaskan empat penyakit tidak menular yang merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Diperkirakan sebanyak 41 juta nyawa setiap tahunnya direnggut akibat PTM, yang merupakan 71% dari seluruh kematian global. Adapun penyakit-penyakit tersebut adalah: penyakit kardiovaskular yang menyebabkan 17,9 juta kematian/tahun, kanker 9,0 juta kematian/tahun, penyakit pernapasan kronis sebanyak 3,9 juta kematian/tahun, dan diabetes dengan 1,6 juta kematian/tahun [3], [4].

International Diabetes Federation (IDF) menyatakan bahwa pada tahun 2021 sebanyak 536,6 juta orang (usia 20-79 tahun) menderita diabetes, dan diperkirakan akan meningkat hingga 783,2 juta pada tahun 2045. Diabetes Mellitus merupakan suatu kondisi kronis yang disebabkan oleh kekurangan insulin secara absolut atau kekurangan insulin secara relatif sebagai akibat dari gangguan sekresi dan kerja insulin. Karakteristik klinisnya yang khas adalah intoleransi glukosa yang bergejala, yang mengakibatkan hiperglikemia dan perubahan metabolisme lipid dan protein. Dalam jangka panjang, kelainan metabolik ini berkontribusi pada perkembangan komplikasi seperti penyakit kardiovaskular (CVD), retinopati, nefropati, dan neuropati, serta risiko kanker yang lebih tinggi [5], [6]. Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia Tahun 2023, penderita diabetes di Indonesia adalah sebanyak 877.531 orang, dan sekitar 50,2% dari seluruh kasus diabetes tersebut, merupakan diabetes mellitus tipe 2 [7].

Diabetes mellitus, diklasifikasikan menjadi dua jenis berdasarkan kebutuhan pasien terhadap insulin yaitu diabetes mellitus tipe 1 (insulin dependent diabetes mellitus/IDDM) dan tipe 2 (non-insulin dependent diabetes mellitus/NIDDM). Selanjutnya, kriteria untuk diagnosis biokimia yang dipakai yaitu pengukuran glukosa darah selama puasa dan tes toleransi glukosa oral serta penggunaan hemoglobin A1c (HbA1c) [8]. Diabetes diperkirakan terjadi karena beberapa faktor risiko seperti hiperurisemia, kualitas/kuantitas tidur yang buruk, merokok, depresi, penyakit kardiovaskular termasuk dislipidemia dan hipertensi, penuaan, etnis, riwayat keluarga yang menderita diabetes, ketidakaktifan fisik, dan obesitas [9].

Pola hidup yang tidak sehat yang menyebabkan keseimbangan kalori yang tidak baik, kurangnya aktivitas fisik, dan peningkatan aktivitas yang membutuhkan banyak energi menyebabkan peningkatan remodelling jaringan adiposa dan obesitas. Adipositas yang berlebihan secara signifikan meningkatkan risiko penyakit kardiometabolik, terutama diabetes tipe 2. Ada juga kaitan dengan merokok, baik perokok aktif maupun pasif sangat mungkin untuk menderita diabetes tipe 2. Untuk menyeimbangkan kalori maka sangat penting untuk menerapkan gaya hidup yang baik dan sehat. Pola hidup yang tidak sehat juga akan berdampak pada obesitas yang biasanya lebih sering terjadi pada perempuan [9], [10].

Artikel ini ditulis untuk membahas mengenai etiologi, gejala dan manifestasi klinis, diagnosis, dan pilihan pengobatan pada penyakit diabetes mellitus khususnya pada DM tipe 2. Sebagai salah satu PTM yang prevalensinya cukup tinggi di dunia, khususnya di Indonesia dan dengan dampaknya yang cukup serius apabila tidak ditangani dengan tepat, diharapkan artikel ini mampu memberikan gambaran dan dapat dijadikan sebagai acuan untuk pencegahan dan pengobatan DM dimasa yang akan datang, tentunya dengan memperhatikan kompendial dan clinical pathway penyakit DM tipe 2 sehingga angka kasusnya dapat berkurang dan komplikasi dapat dihindari

## Method

Penelitian ini dilakukan dengan melakukan tinjauan literatur berupa artikel ilmiah dan publikasi resmi dari WHO dan Kementerian Kesehatan RI, serta textbook terkait. Artikel ilmiah yang dimaksud merupakan hasil penelitian yang direview dan dipublikasikan dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Artikel yang digunakan dalam tinjauan artikel ini diperoleh dengan melakukan penelusuran melalui internet dari media pencarian data online/mesin pencari seperti Google/Google Scholar dan situs penyedia jurnal seperti PubMed, NCBI, dan SINTA serta web resmi dari WHO dan Kementerian Kesehatan, dengan kata kunci “Diabetes”, “Diabetes mellitus”, “non-insulin dependent diabetes mellitus”, “diabetes mellitus tipe 2”, “T2DM”, “pharmacotherapy of diabetes”, dan “farmakoterapi diabetes”. Sumber yang berupa artikel dipilih dari artikel-artikel yang dipublikasikan minimal 10 tahun terakhir.

## Findings and Discussion

Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) atau Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) adalah salah satu gangguan metabolisme yang paling umum di seluruh dunia dan perkembangannya terutama disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama: sekresi insulin yang rusak oleh  $\beta$  pankreas dan ketidakmampuan jaringan yang peka terhadap insulin untuk merespons insulin. Pelepasan dan kerja insulin harus mampu memenuhi kebutuhan metabolik tubuh manusia, oleh karena itu mekanisme molekuler yang terlibat dalam sintesis dan pelepasan insulin, serta respons insulin dalam jaringan harus diatur secara ketat. Jika terjadi kerusakan pada salah satu mekanisme yang terlibat dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolik yang mengarah pada patogenesis T2DM/NIDDM [11].

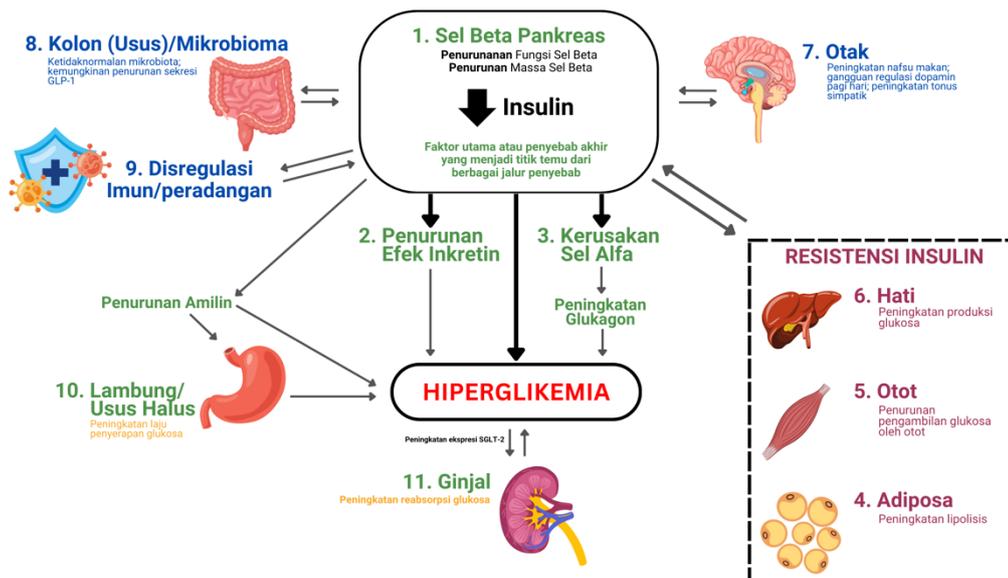
### Etiologi dan Patogenesis

Sembilan puluh persen kasus diabetes disebabkan oleh T2DM, penyakit yang mengakibatkan resistensi insulin. Biasanya, penyakit ini terjadi pada mereka yang berusia di atas 45 tahun. Obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan tinggi kalori membuat penyakit ini lebih sering terjadi pada anak-anak, remaja, dan dewasa muda. Resistensi insulin pada sel-sel hati, otot, dan lemak serta sintesis insulin pankreas yang tidak mencukupi adalah penyebab utama T2DM. Karena kombinasi dari respon sekresi insulin yang tidak mencukupi dan resistensi terhadap kerja insulin, T2DM dapat mengakibatkan hiperglikemia yang tidak menunjukkan gejala dan tidak menimbulkan tanda klinis. Terdapat dua bentuk diabetes tipe 2 [12]:

1. Resistensi insulin yang didominasi oleh defisiensi insulin relatif, dan defisiensi sekresi insulin yang didominasi oleh resistensi insulin.
2. Diabetes yang tidak bergantung pada insulin: 90-95% penderita diabetes memiliki diabetes jenis ini. Umumnya disebut sebagai diabetes tipe 2 atau diabetes yang timbul pada orang dewasa. Diabetes ini biasanya melibatkan resistensi insulin dan defisiensi relatif, tanpa pengobatan insulin. Tanpa terapi insulin, biasanya terjadi defisit relatif dan resistensi insulin.

Pada keadaan tertentu, peradangan kronis dapat menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi sel beta, yang tentunya berkaitan dengan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan interleukin yang dapat mengganggu sinyal insulin dan meningkatkan kerusakan jaringan. Disfungsi mitokondria terutama pada sel otot dan hati juga dapat berdampak pada ketidak-optimalan metabolisme glukosa dan berkontribusi terhadap resistensi insulin [13]. Diabetes mellitus tipe dua lebih sering diderita oleh ras atau etnis tertentu seperti penduduk asli Amerika, Asia-Amerika, Afrika-Amerika, Hispanik, dan Latin. Seringnya T2DM pada kelompok ras atau etnis tersebut, dan adanya hubungan yang kuat antara penderita dan keluarga, menunjukkan dengan jelas peran faktor genetik dalam etiologi penyakit ini. Namun, tidak seperti T1DM, tidak ada hubungan antara T2DM dengan respon imun termasuk autoimun, sehingga kerusakan sel  $\beta$ -pankreas yang diperantarai oleh aktivitas imun dapat dihindari. Adapun faktor-faktor risiko selain yang disebutkan di atas yaitu usia, obesitas, gangguan toleransi glukosa, resistensi insulin, kurangnya aktivitas fisik, sindrom ovarium polistik [14].

Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan bahwa penderita T2DM sedikit lebih banyak pria dibandingkan wanita, dan diperkirakan sebanyak 17,7 juta pria di dunia menderita T2DM, namun demikian wanita dengan T2DM memiliki risiko relatif yang lebih tinggi terhadap komplikasi kardiovaskular dan mortalitas. Selain itu, stres psikososial mungkin memainkan peran yang lebih menonjol dalam risiko diabetes pada wanita [15]. Walaupun peningkatan umur merupakan salah satu faktor risiko T2DM namun saat ini penyakit diabetes mellitus telah mewabah bahkan sampai ke anak-anak dan remaja yang merupakan permasalahan baru bagi masyarakat dengan proporsi yang signifikan [16]. Tidak hanya otot, hati, dan sel  $\beta$  pankreas yang dapat berperan sentral dalam patogenesis diabetes mellitus tipe 2, namun ada delapan organ lainnya yang berperan, sehingga kemudian disebut sebagai egregious eleven [17].



**Gambar 1 Organ-organ yang mungkin berperan dalam patogenesis DM Tipe 2 [17]**

**Gejala dan Manifestasi Klinis**

Diabetes dapat muncul dengan gejala seperti haus, frekuensi buang air kecil meningkat, gangguan penglihatan, dan kelelahan. Adapun tanda-tanda diabetes yaitu penurunan berat badan, adanya penurunan fungsi-fungsi metabolik seperti dehidrasi, respirasi Kussmaul, muntah, dan perubahan kesadaran. Serta tanda-tanda klinis komplikasi berupa penyakit koroner akut, stroke, penyakit ginjal, kehilangan penglihatan, dan diabetic food [18].

Manifestasi klinis yang paling parah dari gejala dan tanda diabetes adalah ketoasidosis atau keadaan hiperosmolar non-ketotik yang dapat menyebabkan dehidrasi, koma, dan jika tidak ada pengobatan yang efektif, dapat berujung kematian. Namun demikian, gejala pada T2DM seringkali tidak parah, atau mungkin tidak ada, hal inilah yang dapat menyebabkan hiperglikemia semakin memburuk karena tidak dilakukan pemeriksaan lebih awal. Ketika kadar glukosa dalam darah dibiarkan tidak terkontrol dalam waktu yang lama, akhirnya keadaan fisiologis tubuh pun terganggu dan berujung pada komplikasi [18].

**Kriteria Diagnosis**

Empat tes diagnostik untuk penetapan diabetes yang direkomendasikan untuk saat ini yaitu: (1) pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL. Puasa merupakan kondisi tidak ada

asupan kalori minimal 8 jam atau disebut dengan GDP; (2) pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram atau disebut dengan GD2PP; (3) pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan keluhan klasik atau disebut dengan GDS; (4) pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019). Pada seseorang yang tidak memiliki gejala tetapi nilai tesnya meningkat, maka disarankan untuk melakukan pengujian ulang dengan tes yang sama sesegera mungkin agar diagnosis dapat dipastikan [19].

### **Komorbidity**

Komorbidity T2DM yang umum terjadi adalah hipertensi, penyakit kardiovaskular, kondisi mikrovaskular, depresi, dan kelainan lipid. Secara umum, penderita T2DM yang berusia tua, perempuan, dan dengan keadaan ekonomi yang kurang merupakan kelompok dengan risiko tinggi mengidap T2DM-related multimorbidity. Hipertensi merupakan kondisi yang paling utama yang mengindikasikan bahwa hipertensi merupakan mediator penting dalam hubungan dengan kondisi komorbidity yang lain [20].

Hipertensi merupakan pendorong utama dalam perkembangan kondisi kardiovaskular maupun mikrovaskular. Karena prevalensi hipertensi dan kondisi prekursor lainnya seperti obesitas, dan gangguan lipid, serta peranannya sebagai pendorong angka morbiditas dan mortalitas vascular, maka penting untuk berfokus pada hal ini sebagai faktor risiko utama dalam pengendalian dan pengelolaan T2DM dan multimorbiditynya. Pada kasus PVD (peripheral vascular disease) yang dibarengi dengan hipertensi, akan memperburuk kondisi mikrovaskuler sehingga terjadi retinopati, foot ulcers, yang seringkali tidak dapat dipulihkan dan harus menjadi fokus program pencegahan sekunder.

### **Tatalaksana Non-Farmakologi**

Tatalaksana non farmakologis DM terutama difokuskan pada perubahan gaya hidup dalam hal aktivitas fisik, pola makan, dan kebiasaan merokok. Perubahan gaya hidup yang memadai memiliki efek menguntungkan pada penurunan parameter antropometri seperti berat badan, indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang, dan juga parameter darah yang berkaitan dengan profil lemak dan glukosa. Selain itu pada penderita DM, aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur berpotensi mengurangi jumlah dosis terapi antidiabetes dan dosis insulin. Aktivitas fisik didefinisikan sebagai subkelompok kegiatan yang mengacu pada semua gerakan berulang (repetitif), terencana, dan terstruktur yang dirancang untuk meningkatkan kesehatan dan kebugaran fisik [21]. Beberapa aktivitas fisik yang mungkin dapat dilakukan untuk penanganan diabetes mellitus seperti senam kaki atau senam tungkai, relaksasi otot progresif, senam diabetes.

Latihan relaksasi otot progresif dapat menjadikan tubuh lebih rileks dan mampu memicu perubahan impuls saraf pada jalur aferen menuju otak dimana terjadi proses aktivasi menjadi inhibisi yang mampu menyebabkan terjadinya penurunan sekresi kortisol, proses glukoneogenesis dan katabolisme lemak yang diketahui dapat meningkatkan kadar gula [22].

Selain aktivitas fisik, pola makan penderita diabetes juga harus diatur dan dijaga agar tidak mengandung banyak karbohidrat yang dikonsumsi, agar supaya kadar gula dalam darah dapat terkontrol. Makanan dengan kadar karbohidrat yang tinggi seperti nasi, harus dikonsumsi sesuai takaran atau dapat diganti dengan makanan dengan bentuk fisik yang masih cenderung utuh seperti nasi merah, sereal, dan nasi jagung yang mengandung serat. Kebiasaan meminum minuman beralkohol juga perlu dikurangi atau bahkan dihentikan karena alkohol membuat kinerja hati dan pankreas menjadi lebih berat. Namun walaupun demikian penderita diabetes bukan berarti tidak bisa mengonsumsi vitamin, mineral, serta protein, tetapi justru akan lebih baik jika tetap mengonsumsi sayuran serta buah segar, daging, dan ikan sebagai sumber protein dengan tetap memperhatikan anjuran dokter [23].

## Tatalaksana Farmakologi (Farmakoterapi)

Farmakoterapi harus disesuaikan dengan tingkat glikemik awal (hemoglobin terglikasi, HbA1c) dan adanya gejala hiperglikemik. Monoterapi direkomendasikan jika HbA1c awal <7,5%, namun jika HbA1c awal >7,5% maka dapat diberikan terapi ganda/kombinasi. Jika HbA1c >9,0% dengan adanya gejala hiperglikemik maka terapi insulin harus diberikan. Pasien harus ditinjau setidaknya sekali dalam 3 bulan untuk menilai respon glikemik dan efek samping serta untuk menyesuaikan pengobatan [24].

Pemilihan obat untuk pasien T2DM memerlukan pertimbangan yang banyak agar sesuai dengan kebutuhan pasien. Pertimbangan yang dimaksud adalah durasi penyakit, komorbid dan jenisnya, riwayat pengobatan sebelumnya, dan kadar HbA1c. Dengan pertimbangan tertentu obat antihiperglikemia dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi, sesuai indikasi klinis [25].

### 1. Agen Antihiperglikemia dengan Efek Cardiorenal-Protective

#### a) SGLT2-I

Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor atau penghambat natrium-glukosa ko-transporter-2 merupakan salah satu golongan obat yang digunakan untuk menangani T2DM. SGLT2-I adalah obat oral yang mengurangi glukosa plasma dengan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat-obat ini memiliki khasiat glikemik menengah hingga tinggi, dengan khasiat glikemik yang lebih rendah pada estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) yang lebih rendah. Namun, cakupan penggunaannya telah diperluas secara signifikan berdasarkan studi hasil kardiovaskular dan ginjal. Uji coba hasil cardiorenal telah menunjukkan kemanjurannya dalam mengurangi risiko kejadian kardiovaskular mayor yang merugikan (MACE), kematian kardiovaskular, infark miokard, rawat inap untuk gagal jantung (HHF), dan semua penyebab kematian serta meningkatkan hasil ginjal pada individu dengan diabetes tipe 2 yang memiliki risiko penyakit kardiovaskular [26].

DiPiro et al [27] menyebutkan bahwa SGLT2-I mengurangi glukosa plasma dengan mencegah ginjal menyerap kembali glukosa kembali ke dalam aliran darah, yang menyebabkan peningkatan ekskresi glukosa dalam urin. Dengan menghambat SGLT-2, ambang tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa diturunkan dan glukosuria terjadi pada tingkat konsentrasi glukosa plasma yang lebih rendah. Obat-obat penghambat SGLT2 merupakan sebuah golongan obat yang sangat berguna untuk dokter yang mengobati pasien T2DM, terutama pada pasien dengan riwayat kardiovaskular atau penyakit perlemakan hati non-alkoholik. Mekanisme aksi tidak tergantung insulin dari obat ini membuat golongan obat ini menjadi terapi tambahan yang kuat ketika penggunaan metformin tunggal tidak memadai [28]. Beberapa contoh SGLT2-I yang tersedia yaitu canaglifozin (Invokana®), dapaglifozin (Forxiga®), empaglifozin (Jardiance®), dan ertuglifozin (Steglatro®).

SGLT2-I dianggap memiliki kemampuan untuk menurunkan A1c tingkat menengah dan menurunkan A1c sebesar 0,5% hingga 1% (0,005 hingga 0,01; 6 hingga 11 mmol/mol). Obat-obat ini tampaknya lebih manjur pada pasien dengan kadar A1c awal yang lebih tinggi. Ketika eGFR menurun, jumlah glukosa yang mencapai tubulus proksimal menurun; dengan demikian, gangguan ginjal menurunkan kemanjuran penurun glukosa dari penghambat SGLT-2. Peningkatan UGE (urinary glucose excretion) menyebabkan hilangnya 200 hingga 300 kkal/hari (840 hingga 1.300 kJ/hari), yang dapat menyebabkan penurunan berat badan sebanyak 1 hingga 5 kg. Penyaringan lebih banyak glukosa dalam urin juga menyebabkan efek diuresis osmotik yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 3 sampai 4 mmHg dan tekanan darah.

## b) GLP-1 RA

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist atau analog GLP-1 memiliki aktivitas menyerupai GLP-1 endogen yang beraksi dengan meningkatkan sekresi insulin atau efek inkretin pada pasien T2DM, memperlambat pengosongan lambung, mengekang kenaikan glikemik pasca makan, dan mengurangi nafsu makan, asupan energi, dan berat badan. Selain meningkatkan HbA1c pada orang dewasa dengan diabetes tipe 2, GLP-1 RA spesifik juga telah disetujui untuk mengurangi risiko MACE pada orang dewasa dengan diabetes tipe 2 dengan CVD (dulaglutide, liraglutide, dan semaglutide subkutan) atau faktor risiko kardiovaskular multipel (dulaglutide) [26]. Diketahui bahwa pelepasan insulin paling tinggi pada saat makanan/glukosa masuk per oral. Efek inkretin merupakan suatu respon yang berfungsi melepaskan lebih banyak insulin karena kadar glukosa darah yang tinggi setelah makan. Efek inkretin diperankan oleh dua hormon yaitu GLP-1 dan GIP (glucose-dependent insulinotrophic polypeptide), namun waktu paruh kedua hormon ini terpengaruh dengan adanya enzim DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) [29].

Berdasarkan cara kerjanya, GLP-1 RA dibagi menjadi 2 yakni kerja pendek dan kerja panjang. GLP-1 RA kerja pendek memiliki waktu paruh kurang dari 24 jam yang diberikan sebanyak 2 kali dalam sehari, contohnya adalah exenatide. Sedangkan GLP-1 RA kerja panjang memiliki waktu paruh yang lebih lama dari GLP-1 yakni  $\geq 24$  jam yang diberikan 1 kali dalam sehari, contohnya adalah liraglutide dan ada juga yang diberikan 1 kali dalam seminggu yang saat ini masih dalam tahap uji coba fase ke III yakni exenatide LAR, tasphoglutide, albiglutide, dan LY2189265 (dalam uji coba fase ke II) (Agristika dan Carolia, 2017). Di Indonesia saat ini yang tersedia hanyalah Liraglutide (Victoza®) dan Lixisenatide (Lyxumia®).

Efek samping yang paling umum dari GLP-1 RA adalah gangguan gastrointestinal (mual, muntah, dan diare) dan cenderung terjadi selama inisiasi dan eskalasi dosis dan berkurang seiring waktu. Titrasi bertahap dianjurkan untuk mengurangi efek samping. Edukasi harus diberikan saat memulai terapi GLP-1 RA. GLP-1 RA meningkatkan rasa kenyang, memfasilitasi pengurangan asupan makanan. Penting untuk membantu orang membedakan antara mual, sensasi negatif, dan rasa kenyang, sensasi positif yang mendukung penurunan berat badan. Makan dengan penuh kesadaran harus didorong: makan perlahan, berhenti makan ketika kenyang dan tidak makan ketika tidak lapar. Makan dengan porsi yang lebih kecil atau makanan ringan, mengurangi asupan makanan berlemak tinggi dan pedas, mengurangi asupan alkohol, dan meningkatkan asupan air juga dianjurkan. Peningkatan dosis yang lebih lambat atau fleksibel dapat dipertimbangkan dalam kondisi intoleransi saluran cerna. Obat golongan ini dikontraindikasikan bagi pasien dengan gangguan tiroid [26].

## 2. Agen Antihiperlikimia Lainnya

### a) Biguanid (Insulin Sensitizers)

Derivat-derivat biguanid termasuk metformin, phenformin, dan buformin. Metformin merupakan satu-satunya biguanid yang ada di Indonesia, dan karena kemanjurannya yang tinggi dalam menurunkan HbA1c, risiko hipoglikemia yang minimal ketika digunakan sebagai monoterapi, netralitas berat badan dengan potensi penurunan berat badan yang tidak terlalu besar, profil keamanan yang baik, dan biaya yang murah, metformin secara tradisional direkomendasikan sebagai terapi penurun glukosa lini pertama untuk pengelolaan diabetes tipe 2. Namun, ada penerimaan yang sedang berlangsung bahwa pendekatan lain mungkin sesuai. Khususnya, manfaat GLP-1 RA dan SGLT2-I untuk hasil kardiovaskular dan ginjal telah ditemukan tidak tergantung pada penggunaan metformin, dan dengan demikian agen-agen ini harus dipertimbangkan pada orang dengan risiko CVD, HF, atau CKD yang sudah berat atau berisiko tinggi, terlepas dari penggunaan metformin. Biguanida dalam dosis tinggi menghambat oksidasi substrat karbohidrat dengan mempengaruhi fungsi mitokondria. Metabolisme karbohidrat anoksidatif merangsang produksi laktat. Produksi laktat yang tinggi menyebabkan asidosis laktat (tipe B) dengan pH rendah ( $<6,95$ ). Hiperlaktatemia sering terjadi pada pasien yang menggunakan buformin, bahkan tanpa alkoholisme atau gangguan fungsi hati, ginjal, atau jantung [26], [30].

Terapi kombinasi awal berdasarkan kebutuhan yang dirasakan akan khasiat glikemik tambahan atau perlindungan kardiorrenal dapat dipertimbangkan pada saat inisiasi pengobatan untuk mempercepat waktu kegagalan pengobatan. Metformin tidak boleh digunakan pada orang dengan eGFR <30 mL/menit per 1,73 m<sup>2</sup>, dan pengurangan dosis harus dipertimbangkan bila eGFR <45 mL/menit per 1,73 m<sup>2</sup>. Penggunaan metformin dapat menyebabkan penurunan konsentrasi serum vitamin B12 dan memburuknya gejala neuropati; oleh karena itu, pemantauan berkala dan suplementasi secara umum direkomendasikan jika kadarnya kurang, terutama pada mereka yang mengalami anemia atau neuropati [26].

#### b) Sulfonilurea (Insulin Seceratagogue)

Efek utama sulfonilurea adalah peningkatan konsentrasi insulin plasma yang akibatnya, obat ini hanya efektif jika terdapat sel  $\beta$  pankreas penderita diabetes masih normal. Peningkatan kadar insulin plasma terjadi karena dua alasan. Pertama, ada stimulasi sekresi insulin oleh sel  $\beta$ -pankreas, dan kedua, ada penurunan klirens insulin di hati. Secara khusus, efek kedua ini muncul terutama setelah peningkatan sekresi insulin terjadi. Sulfonilurea bekerja dengan mengikat reseptor spesifik untuk sulfonilurea pada sel  $\beta$ -pankreas, menghalangi masuknya kalium (K<sup>+</sup>) melalui saluran yang bergantung pada ATP, aliran K<sup>+</sup> di dalam sel  $\beta$  menjadi nol, membran sel menjadi terdepolarisasi, sehingga menghilangkan layar elektrik yang mencegah difusi kalsium ke dalam sitosol. Peningkatan aliran kalsium ke dalam sel  $\beta$  menyebabkan kontraksi filamen aktomiosin yang bertanggung jawab atas eksositosis insulin, yang karenanya segera disekresikan dalam jumlah besar. Terdapat 2 generasi sulfonilurea yaitu tolbutamide, tolazamide, chlorpropamide, acetohexamide, carbutamide (generasi ke-1) serta glibenklamid, glimepiride, gliplizide, gliclazide, dan gliquidone (generasi ke-2) [31].

Terapi sulfonilurea oral aman dan efektif untuk jangka pendek pada sebagian besar pasien dan mungkin berhasil menggantikan pengobatan dengan injeksi insulin. Enzim polimorfik sitokrom P4502C9 (CYP2C9) dan 2C19 (CYP2C19) adalah enzim utama yang mengkatalisis biotransformasi sulfonilurea. Mutasi pada KCNJ11, KCNQ1, dan HNF1A juga memoengaruhi penggunaan klinis sulfonilurea [32].

#### c) DPP4-I (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor)

DPP-4 adalah enzim yang diekspresikan secara luas di seluruh tubuh dan diekspresikan secara melimpah dalam sel endotel. Enzim ini melekat pada bagian intravaskular sel endotel vaskular dan juga ada dalam bentuk sirkulasi yang dapat larut. Enzim ini merupakan protease serin yang membelah peptida antara asam amino 2 dan 3 dari ujung terminal N, terutama jika asam amino kedua adalah alanin atau prolin. GLP-1 memiliki alanin sebagai asam amino kedua dan oleh karena itu merupakan substrat untuk DPP-4, yang membelah GLP-17-36 yang utuh menjadi GLP-19-36, yang sebagian besar tidak aktif. Inaktivasi GLP-1 oleh DPP-4 berlangsung cepat dan ekstensif, dan diperkirakan bahwa peningkatan konsentrasi GLP-1 dalam plasma vena perifer berjumlah kurang dari 10% dari peningkatan konsentrasi portal, dengan konsekuensi bahwa setelah penghambatan DPP-4, kadar GLP-1 yang jauh lebih tinggi terlihat di vena portal daripada di plasma perifer [33].

Mekanisme kerja penghambat DPP-4 yaitu dengan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan inaktivasi GLP-1 dapat dicegah. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah sehingga terjadi perbaikan toleransi glukosa, peningkatan respon insulin, dan menurunnya sekresi glukagon. Selain itu, penghambat DPP4 juga memberikan dampak pleiotropik dalam menunda penuaan pembuluh darah di luar kendali glikemik. Mekanisme potensial dalam hal ini pada tingkat sel sangat rumit, termasuk meningkatkan disfungsi sel endotelial, mendorong proliferasi dan migrasi sel endotelial, mengurangi penuaan sel endotelial, menghalangi apoptosis sel endotelial, meningkatkan kadar EPC (endothelial progenitor cells) yang bersirkulasi, menekan proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah, dan mencegah infiltrasi makrofag mononuklear, yang kesemuanya menunjukkan bahwa penghambat DPP4 dapat

memberikan efek positif terhadap penuaan pembuluh darah, sehingga mencegah penyakit yang berkaitan dengan penuaan pembuluh darah. Kesimpulannya, inhibitor DPP4 merupakan target terapi yang menjanjikan dalam penanganan penuaan pembuluh darah dan penyakit yang berhubungan dengan penuaan pembuluh darah [34], [35]. Contoh DPP-4 yang tersedia yaitu vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin.

#### d) Tiazolidindion (Insulin Sensitizers)

TZD bersifat lipofilik, memasuki sel dan berikatan dengan PPAR- $\gamma$  dengan afinitas tinggi yang mengakibatkan pergeseran konformasi pada kompleks PPAR- $\gamma$ -RXR, yang memicu transkripsi gen yang peka terhadap insulin, termasuk lipoprotein lipase, yang terlibat dalam absorpsi glukosa dan lipogenesis. Contoh derivat tiazolidondion yaitu: rosiglitazone, pioglitazone, lobeglitazone, ciglitazone, troglitazone, darglitazone, englitazone, balaglitazone, netoglitazone, rivoglitazone [36].

Thiazolidindion (TZD) adalah obat oral yang meningkatkan sensitivitas insulin dan memiliki khasiat penurun glukosa yang tinggi. TZD memiliki daya tahan respons glikemik yang tinggi, kemungkinan besar melalui efek yang kuat dalam mempertahankan fungsi sel  $\beta$ . Dalam Uji Klinis Prospektif Pioglitazone pada Kejadian Makrovaskular pada orang dewasa dengan diabetes tipe 2 dan penyakit makrovaskular, penurunan titik akhir kardiovaskular sekunder terlihat, meskipun signifikansi tidak tercapai untuk hasil utama. Dalam studi Insulin Resistance Intervention After Stroke (IRIS) pada orang dewasa tanpa diabetes tetapi dengan resistensi insulin (HOMA resistensi insulin  $>3.0$ ) dan riwayat stroke atau serangan iskemik transien baru-baru ini, terdapat risiko stroke atau infark miokard yang lebih rendah dengan pioglitazone dibandingkan dengan plasebo. Efek menguntungkan pada penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) dan steatohepatitis non-alkohol (NASH) telah terlihat dengan pioglitazone. Namun, manfaat ini harus diseimbangkan dengan kemungkinan efek samping retensi cairan dan gagal hati kongestif, penambahan berat badan, dan patah tulang. Efek samping dapat dikurangi dengan menggunakan dosis yang lebih rendah dan menggabungkan terapi TZD dengan obat lain (SGLT2-I dan GLP-1 RA) yang meningkatkan penurunan berat badan dan ekskresi natrium [26].

#### e) $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors

Penghambat  $\alpha$ -Glucosidase bekerja dengan meningkatkan kontrol glikemik melalui penurunan ekskresi glikemik post-prandial dan variabilitas glikemik serta dapat memberikan manfaat spesifik dalam kultur dan lingkungan dengan konsumsi karbohidrat yang tinggi [26]. Menurut Khoo [24], penghambat  $\alpha$ -Glucosidase sangat berguna pada orang yang makanannya mengandung karbohidrat tinggi. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glucosidase secara kompetitif pada brush-border usus halus, sehingga menunda pencernaan karbohidrat kompleks dan penyerapan glukosa oleh usus. Obat ini terutama menargetkan hiperglikemia postprandial, dan dalam studi klinis, obat ini menurunkan HbA1c sebesar 0,5-1,0%. Efek samping gastrointestinal sering terjadi dan kemungkinan disebabkan oleh fermentasi pati pada kolon. Acarbose adalah penghambat  $\alpha$ -glucosidase yang paling banyak diresepkan; dan contoh lainnya termasuk miglitol dan voglibose. Penghambat  $\alpha$ -glucosidase tidak dianjurkan pada pasien dengan kreatinin serum lebih besar dari 2 mg/dL-1. Golongan obat ini termasuk dalam obat dengan risiko rendah terhadap hipoglikemi.

Akarbose adalah satu-satunya yang melewati digesti pada kolon, sedangkan yang lainnya tidak memiliki metabolit. Penghambat  $\alpha$ -glucosidase tidak direkomendasikan pada pasien dengan penyakit radang usus seperti kolitis ulseratif, atau Crohn's disease, atau pasien yang memiliki obstruksi usus. Golongan obat ini juga dapat memperburuk kondisi ketoasidosis diabetik, dan tidak disarankan pada kondisi kehamilan [37].

#### f) Glinid (Insulin Secretagogue)

Glinid (juga dinamai megliptin) adalah jenis lain dari obat yang mengeluarkan insulin. Struktur kimianya ditandai dengan penambahan gugus karboksilat (COOH) pada ujung molekul

Glibenklamid yang bukan sulfonilurea. Obat ini merangsang sekresi insulin dengan menutup saluran kalium yang bergantung pada ATP dan mengurangi hemoglobin terglukosilasi. Megliptin tidak digunakan untuk pengobatan, tetapi beberapa senyawa yang dihasilkan darinya, seperti Nateglinide, Repaglinide dan Miglinide, telah diproduksi untuk pengobatan T2DM. Obat-obat ini dapat bekerja dengan cepat, tetapi waktu efisiensinya singkat. Oleh karena itu, obat-obat ini dirancang untuk diminum segera sebelum makan dan meniru efek normal insulin setelah makan. Glinid sangat cocok untuk pasien yang tidak menjaga pola makan teratur dan pasien T2DM dengan masalah ginjal [38].

### Conclusion

Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) adalah penyakit tidak menular yang disebabkan oleh kombinasi resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin, yang sering dipicu oleh gaya hidup yang tidak sehat, obesitas, dan faktor genetik. Penyakit ini dikaitkan dengan komplikasi yang signifikan, termasuk penyakit kardiovaskular, nefropati, dan retinopati, sehingga menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama di dunia dan di Indonesia. Diagnosis bergantung pada kadar glukosa darah dan HbA1c, tetapi penyakit ini sering kali tidak terdeteksi karena gejalanya yang ringan atau tidak ada. Penanganan yang efektif meliputi modifikasi gaya hidup seperti peningkatan aktivitas fisik, pola makan sehat, dan pengobatan farmakologis yang disesuaikan dengan kadar glikemik dan kondisi komorbiditas. Kelas obat yang lebih baru, seperti SGLT2-I dan agonis reseptor GLP-1, memberikan manfaat tambahan, termasuk penurunan berat badan dan perlindungan kardiovaskular. Tingginya prevalensi komorbiditas seperti hipertensi dan dislipidemia menekankan perlunya perawatan yang komprehensif. Strategi pencegahan dan intervensi dini sangat penting untuk mengurangi beban penyakit dan meningkatkan hasil pengobatan pasien.

### References

- [1] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 71 Tahun 2015 tentang Penanggulangan Penyakit Tidak Menular*. Indonesia: Kementerian Kesehatan RI, 2015.
- [2] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, *Buku Informasi Cegah dan Kendalikan Penyakit Tidak Menular (PTM)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2021.
- [3] World Health Organization, "The Global Diabetes Compact – Progress in Supporting its Workstreams, Technical Reports," Geneva, 2024.
- [4] A. Belayneh *et al.*, "Investigation of Non-communicable Diseases Prevalence, Patterns, and Patient Outcomes in Hospitalized Populations: A Prospective Observational Study in Three Tertiary Hospitals," *J Health Popul Nutr*, vol. 43, no. 1, p. 128, Aug. 2024, doi: 10.1186/s41043-024-00599-z.
- [5] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas 2021*, 10th ed. Geneva: WHO, 2021.
- [6] C. S. Zeind, M. G. Carvalho, J. W. M. Cheng, K. Zaiken, and T. LaPointe, *Applied Therapeutics the Clinical Use of Drugs*. Mexico City: Wolters Kluwer, 2024.
- [7] Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, "Survei Kesehatan Indonesia (SKI)," Jakarta, 2023.
- [8] J. Harreiter and M. Roden, "Diabetes Mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)," *Wien Klin Wochenschr*, vol. 135, no. S1, pp. 7–17, Jan. 2023, doi: 10.1007/s00508-022-02122-y.
- [9] S. Carbone, M. G. Del Buono, C. Ozemek, and C. J. Lavie, "Obesity, Risk of Diabetes and Role of Physical Activity, Exercise Training and Cardiorespiratory Fitness," *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 62, no. 4, pp. 327–333, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.pcad.2019.08.004.
- [10] A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, and G. Pacini, "Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus," *Endocr Rev*, vol. 37, no. 3, pp. 278–316, Jun. 2016, doi: 10.1210/er.2015-1137.
- [11] U. Galicia-Garcia *et al.*, "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 17, p. 6275, Aug. 2020, doi: 10.3390/ijms21176275.
- [12] U. K. Sharma, M. Pujani, and J. Anuradha, "Type-II-Diabetes Mellitus- Etiology, Epidemiology, Risk Factors and Diagnosis and Insight into Demography (Urban Versus Rural)," *Int J Health Sci Res*, vol. 14, no. 1, pp. 284–290, 2024.

- [13] H. Guo, H. Wu, and Z. Li, "Review, The Pathogenesis of Diabetes," *Int J Mol Sci*, vol. 24, pp. 1–23, 2023.
- [14] M. Z. Banday, A. S. Sameer, and S. Nissar, "Pathophysiology of Diabetes: An Overview," *Avicenna J Med*, vol. 10, no. 04, pp. 174–188, Oct. 2020, doi: 10.4103/ajm.ajm\_53\_20.
- [15] A. Kautzky-Willer, M. Leutner, and J. Harreiter, "Sex Differences in Type 2 Diabetes," *Diabetologia*, no. 66, pp. 986–1002, 2023.
- [16] Y. Wu, Y. Ding, Y. Tanaka, and W. Zhang, "Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention," *Int J Med Sci*, vol. 11, no. 11, pp. 1185–1200, 2014, doi: 10.7150/ijms.10001.
- [17] S. S. Schwartz, S. Epstein, B. E. Corkey, S. F. A. Grant, J. R. Gavin, and R. B. Aguilar, "The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell–Centric Classification Schema," *Diabetes Care*, vol. 39, no. 2, pp. 179–186, Feb. 2016, doi: 10.2337/dc15-1585.
- [18] International Diabetes Federation, "Hearts-D: Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes," 2020, WHO, Geneva.
- [19] World Health Organization, "Classification of Diabetes Mellitus," 2019, WHO, Geneva.
- [20] M. Cicek, J. Buckley, J. Pearson-Stuttard, and E. W. Gregg, "Characterizing Multimorbidity from Type 2 Diabetes," *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 50, no. 3, pp. 531–558, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.012.
- [21] F. Cannata, G. Vadalà, F. Russo, R. Papalia, N. Napoli, and P. Pozzilli, "Beneficial Effects of Physical Activity in Diabetic Patients," *J Funct Morphol Kinesiol*, vol. 5, no. 3, p. 70, Sep. 2020, doi: 10.3390/jfmk5030070.
- [22] A. D. Putri, Netti, Suhaimi, and N. Yanti, "Teknik Relaksasi Otot Progresif pada Pasien DM Tipe 2 dengan Ketidakstabilan Kadar Glukosa Darah: Case Report," *JHCN: Journal of Health and Cardiovascular Nursing*, vol. 3, no. 2, pp. 109–117, 2023.
- [23] R. Simatupang, *Pedoman Diet Penderita Diabetes Mellitus*. Banten: Yayasan Pendidikan dan Sosial Indonesia Maju (YPSIM) Indonesia, 2020.
- [24] C. M. Khoo, "Diabetes Mellitus Treatment," *International Encyclopedia of Public Health 2nd Edition*, pp. 228–293, 2017.
- [25] E. Decroli, *Diabetes Mellitus Tipe 2*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 2019.
- [26] M. J. Davies *et al.*, "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)," *Diabetes Care*, vol. 45, no. 11, pp. 2753–2786, Nov. 2022, doi: 10.2337/dci22-0034.
- [27] J. T. DiPiro, G. C. Yee, L. M. Posey, S. T. Haines, T. D. Nolin, and V. Ellingrod, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 12th ed. New York: McGraw Hill, 2023.
- [28] D. C. Yohanes, "Penghambat Sodium-Glucose Cotransporter-2," *Acta Pharmaciae Indonesia : Acta Pharm Indo*, vol. 8, no. 1, p. 26, Mar. 2020, doi: 10.20884/1.api.2020.8.1.2450.
- [29] P. M. S. D. Pathni, "Tren Terapi Diabetes dengan GLP-1 Receptor Agonist," *CDK-263*, vol. 45, no. 4, 2018.
- [30] J. K. Aronson, Ed., "Biguanides," in *Meyler's Side Effects of Drugs*, 16th ed., New York: Elsevier, 2016.
- [31] D. Sola *et al.*, "State of the Art Paper Sulfonylureas and Their Use in Clinical Practice," *Archives of Medical Science*, vol. 4, pp. 840–848, 2015, doi: 10.5114/aoms.2015.53304.
- [32] X. Li and Z. Q. Liu, *Pharmacogenetic Factors that Affect Drug Metabolism and Efficacy in Type 2 Diabetes Mellitus, dalam Drug Metabolism in Diseases*. New York: Elsevier, 2017.
- [33] B. Omar and B. Ahrén, "Pleiotropic Mechanisms for the Glucose-Lowering Action of DPP-4 Inhibitors," *Diabetes*, vol. 63, no. 7, pp. 2196–2202, Jul. 2014, doi: 10.2337/db14-0052.
- [34] Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI, 2019.
- [35] F. Cao, K. Wu, Y.-Z. Zhu, and Z.-W. Bao, "Roles and Mechanisms of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Vascular Aging," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, Aug. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.731273.
- [36] S. Basak, A. Murmu, B. W. Matore, P. P. Roy, and J. Singh, "Thiazolidinedione an Auspicious Scaffold as PPAR- $\gamma$  Agonist: Its Possible Mechanism to Manoeuvre Against Insulin Resistant Diabetes Mellitus," *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, vol. 11, p. 100160, Aug. 2024, doi: 10.1016/j.ejmcr.2024.100160.
- [37] V. L. Maheshwari and R. H. Patil, Eds., *Natural Products as Enzyme Inhibitors, An Industrial Perspective*. New York: Elsevier, 2022.
- [38] W. Lv, X. Wang, Q. Xu, and W. Lu, "Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides," *Curr Top Med Chem*, vol. 20, no. 1, pp. 37–56, Jan. 2020, doi: 10.2174/1568026620666191224141617.