

## KOMBINASI INSULIN BASAL DENGAN GLP-1 RA DALAM FRC (IGLARLIXI) TERHADAP PENCAPAIAN TARGET DM TIPE 2

**Maria Cecilia Gritce Widjaja**

RSUD Teluk Wondama, Wasior, Papua Barat, Indonesia

Email: mcgrit1911@gmail.com

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
Diterima 5 Maret 2022 Direvisi 15 Maret 2022 Disetujui 25 Maret 22	Pengelolaan diabetes melitus di Indonesia masih perlu ditingkatkan, adanya inersia pada saat inisiasi dan intensifikasi insulin membuat tidak tercapainya target HbA1c (<7%). Adapun penggunaan insulin basal seringkali tidak memberikan hasil yang memuaskan, dilihat dari pencapaian HbA1c, resiko hipoglikemia, dan peningkatan berat badan. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah untuk membahas mengenai kombinasi insulin basal dengan GLP-1RA (iGlarLixi). Metode penulisan tinjauan pustaka ini menggunakan <i>narrative review</i> . Berdasarkan <i>review</i> yang telah ditelaah, penggunaan iGlarLixi lebih superior dibandingkan hanya insulin dalam terapi DM. iGlarLixi memberikan target HbA1c <7% lebih banyak dicapai, resiko hipoglikemia yang seringkali dikhawatirkan pada penggunaan insulin basal, juga lebih jarang terjadi dan peningkatan berat badan juga tidak terjadi, dan sebaliknya iGlarLixi dapat memberikan efek penurunan berat badan. iGlarLixi dapat menjadi pilihan utama pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol dengan insulin.
<b>Kata Kunci:</b> iGlarLixi; terapi diabetes melitus tipe 2; inisiasi dan intensifikasi insulin	<b>ABSTRACT</b> <i>Management of diabetes melitus in Indonesia still needs to be improved, the presence of inertia at the time of initiation and intensification of insulin makes the HbA1c target not achieved (&lt;7%). The use of basal insulin often does'nt give satisfactory results, seen from providing HbA1c, the risk of hypoglycemia, and weight gain. The purpose of this literature is to discuss the combination of basal insulin with GLP-1RA (iGlarLixi). Methods The writing of this literature uses a narrative review. Based on a review that has been reviewed, the use of iGlarLixi is superior to insulin alone in the treatment of DM. iGlarLixi provides HbA1c targets &lt;7% more achieved, the risk of hypoglycemia that often occurs with basal insulin use, weight gain also didn't occur and conversely iGlarLixi can provide a weight loss effect. iGlarLixi can be the first choice in patients with type 2 diabetes who are not controlled with insulin.</i>
<b>Keywords:</b> iGlarLix; treatment of Type 2 diabetes melitus; insulin initiation and intensification	

### Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) masih menjadi masalah utama kesehatan di Indonesia sejak tahun 1980 (Ligita, Wicking, Francis, Harvey, & Nurjannah, 2019). Menurut International

Diabetes Federation, Indonesia menduduki peringkat ke lima dunia dengan jumlah penderita DM mencapai 19.5 juta orang.

<b>How to cite:</b>	Maria Cecilia Gritce Widjaja (2022) Kombinasi Insulin Basal dengan GLP-1 RA dalam FRC (IGLARLIXI) Terhadap Pencapaian Target DM Tipe 2. <i>Jurnal Health Sains</i> 3(3). <a href="https://doi.org/10.46799/jhs.v3i3.430">https://doi.org/10.46799/jhs.v3i3.430</a>
<b>E-ISSN:</b>	2723-6927
<b>Published by:</b>	Ridwan Institute

Nilai tersebut diprediksi akan terus meningkat menjadi 28.6 juta orang pada tahun 2040 (Federation, 2021). Prevalensi Diabetes tipe 2 (DMT2) meningkat secara signifikan setiap tahun.

Pencapaian kadar HbA1c di Indonesia juga masih sangat rendah meskipun sudah menggunakan dual terapi yaitu 9.2% dan masih 70% penderita DM dengan HbA1c >8% (Al, 2017). Ketidakmampuan pencapaian target tersebut disebabkan salah satunya disebabkan oleh keterlambatan atau inersia terapi diabetes. Pada prakteknya, seringkali ditemukan adanya inisiasi dan intensifikasi insulin yang ditunda selama beberapa tahun. Padahal menurut rekomendasi, intensifikasi insulin dilakukan 3-6 bulan setelah inisiasi tidak berhasil mencapai target HbA1c (Russell-Jones, Pouwer, & Khunti, 2018). Adanya inersia di tahap intensifikasi tersebut, dapat disebabkan oleh beban injeksi insulin multipel, kekhawatiran untuk titrasi dosis insulin terkait resiko hipoglikemia, dan efek terhadap penambahan berat badan (Russell-Jones et al., 2018). Tujuan tinjauan pustaka ini, adalah mengetahui pilihan tatalaksana DM tipe II pada pasien yang gagal mencapai target glikemik setelah penggunaan insulin basal menggunakan kombinasi insulin basal dengan GLP-1RA. Manfaat dari tinjauan pustaka ini diharapkan dapat memberikan alternatif terapi DM dan efek luaran yang baik terhadap pencapaian HbA1C yang lebih baik, resiko hipoglikemia yang rendah, dan penurunan berat badan.

### Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode studi kepustakaan atau *literature review*. Pencarian artikel dilakukan melalui Pubmed dan Nejm dengan artikel berbahasa Inggris. Penggunaan kata kunci seperti: *iGlarLixi, treatment of Type 2 diabetes melitus, insulin initiation and intensification*. Semua artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi kemudian

dianalisis. Berdasarkan kriteria inklusi, artikel yang digunakan pada tinjauan pustaka ini berjumlah 16 yang berkaitan dengan terapi DM menggunakan insulin meliputi insulin basal, insulin basal bolus, premix insulin dan kombinasi insulin basal dengan GLP-1RA. Artikel-artikel yang diperoleh merupakan penelitian *real world study*, meta-analysis dari *randomized controlled trial* dan juga *systematic review*.

### Hasil dan Pembahasan

#### 1. Gangguan Inkretin pada DM tipe 2

Gangguan pada inkretin merupakan salah satu penyebab patogenesis DM tipe 2, dengan kontribusi sebanyak 11%. Inkretin adalah hormon peptida yang disekresi gastrointestinal setelah makanan dicerna, yang mempunyai potensi untuk meningkatkan sekresi insulin melalui stimulasi glukosa. Dua macam inkretin yang dominan adalah *Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) dan GLP-1 RA yang mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, menghambat nafsu makan, dan memperlambat pengosongan lambung sehingga menurunkan kadar glukosa darah postprandial. (Perkeni, 2021).

#### 2. Prinsip Tatalaksana DM

Tatalaksana DM pada dasarnya meliputi pemberian edukasi, nutrisi, latihan fisik, farmakologi dan monitoring dengan tujuan akhirnya untuk meningkatkan kualitas hidup, menurunkan morbiditas dan mortalitas. Pencapaian itu tentunya didapat dari pengobatan yang adekuat, tidak hanya menurunkan kadar HbA1c, tetapi juga memperhatikan resiko hipoglikemi, dan kenaikan berat badan. Oleh karena itu, monitoring glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid perlu untuk dilakukan, mengingat terapi DM merupakan terapi komprehensif dari segi klinis maupun dari profil pasien (Perkeni, 2021). Penting untuk melihat

bagaimana profil pasien dalam memberikan terapi guna meningkatkan kepatuhan berobat dari pasien. Dari sisi pasien, akan lebih menguntungkan apabila rejimen yang diberikan lebih sederhana dan fleksibel tetapi juga memberikan efek yang baik

### 3. Insulin Basal

Pada penderita DM yang kadar HbA1c tidak mencapai target setelah pemberian metformin atau dengan dua atau tiga terapi, akan diberikan basal insulin dengan atau tanpa oral antihyperglukemik. Seringkali pemberian basal insulin ini terlambat diberikan. Penelitian yang dilakukan oleh Tarigan di RSCM, RSPAD, dan di RS Peln menunjukkan bahwa inisiasi insulin baru diberikan rata-rata pada pasien dengan HbA1c sekitar 9,8% (Tarigan, Dwijayanti, Setyowati, & Louisa, 2021). Padahal menurut real world study pemberian basal insulin dini pada HbA1c 7-8% lebih banyak tercapai target HbA1c dibandingkan bila memulai inisiasi diatas 9%. (Tabák et al., 2020). Menurut randomized controlled trial data yang dilakukan oleh Esposito K, sebanyak 40-70% pasien tidak mencapai target HbA1c <7% (<53mmol/mol) dengan insulin basal (Esposito, Chiodini, Bellastella, Maiorino, & Giugliano, 2012).

Pada individu yang gagal mencapai kontrol glikemik tersebut, ada empat rekomendasi untuk mengintensifikasi insulin basal, yaitu dengan penambahan progresif insulin prandial, insulin premix, GLP-1RA atau beralih ke kombinasi rasio tetap sekali sehari basal insulin dengan GLP-1RA. (McCrimmon et al., 2021).

### 4. Insulin Basal Bolus

Regimen basal bolus umumnya digunakan untuk mengintensifikasikan terapi insulin basal yang belum mencapai target HbA1c. Insulin bolus atau prandial yang digunakan adalah insulin kerja cepat

ataupun kerja pendek. Akan tetapi, pemberian basal bolus ini seringkali tetap tidak dapat mencapai target glukosa yang diharapkan. Selain itu, beban injeksi multipel, resiko penambahan berat badan dan hipoglikemia sering ditemukan pada penggunaan basal bolus. (Tabák et al., 2020).

### 5. Insulin Premix

Insulin premix (biphasic insulin aspart 30 / BIAsp 30) biasanya digunakan di beberapa wilayah di dunia, meskipun resiko hipoglikemia dan penambahan berat badan yang lebih tinggi dibandingkan dengan insulin basal. Akan tetapi, BIAsp 30 menawarkan rejimen insulin yang lebih sederhana. Menurut *real world study* dari UK THIN database menunjukkan hampir 80% pasien yang diinisiasi dengan insulin premix tetap memiliki kontrol glikemik yang buruk setelah 6 bulan terapi. (McCrimmon et al., 2021).

### 6. Kombinasi insulin basal dengan GLP-1RA

Insulin basal memiliki manfaat untuk menurunkan glukosa darah puasa, sedangkan GLP-1RA akan menurunkan glukosa darah setelah makan melalui mekanisme penghambatan pengosongan lambung, stimulasi sekresi insulin yang bergantung pada glukosa, dan supresi hiperglukagonemia dengan target akhir adalah penurunan HbA1c (Eng, Kramer, Zinman, & Retnakaran, 2014),(Viltsbøll, Christensen, Junker, Knop, & Gluud, 2012). Selain itu, kombinasi insulin dengan GLP-1RA ini dapat menurunkan resiko hipoglikemia dan mengurangi kenaikan berat badan yang sering timbul pada penggunaan insulin (Balena, Hensley, Miller, & Barnett, 2013).

GLP-1RA adalah obat yang disuntikan secara subkutan untuk menurunkan kadar glukosa darah, dengan cara meningkatkan jumlah GLP-1 dalam darah. Golongan obat ini dibagi menjadi 2

yakni kerja pendek dan kerja Panjang. Lixisenatide merupakan GLP-1 RA kerja panjang yang diberikan 1 kali dalam sehari. Terapi GLP-1RA, ternyata efektif dalam menurunkan HbA1c dan berat badan pada pasien DM tipe 2. Selain itu, pengurangan HbA1c juga lebih besar pada pasien yang diresepkan GLP-1RA dibandingkan pada pasien yang menggunakan insulin di periode awal. Hal ini nampak pula pada pasien dengan HbA1c awal  $\geq 9\%$  memiliki respon baik bila diterapi menggunakan GLP-1RA. Dari sisi pembiayaan juga GLP-1RA lebih efisien dibandingkan insulin (Singhal et al., 2017). GLP-1RA juga berdampak baik dibandingkan placebo terhadap tekanan darah sistolik dan diastolik serta konsentrasi kolesterol plasma ( $P=0.500$ ,  $P=0.107$ ,  $P=0.081$ ) (Vilsbøll et al., 2012).

Golongan obat ini dapat dikombinasi dengan semua jenis oral antihyperglykemik kecuali penghambat DPP-4, dan dapat dikombinasi dengan insulin.

Saat ini terdapat sehari sekali injeksi kombinasi insulin glargine 100u/ml dan lixisenatide 33-50 mcg/ml (iGlarLixi) yang dapat memberikan alternatif yang sederhana, dapat ditoleransi dengan baik (Tabák et al., 2020).

iGlarLixi ini juga dapat diprioritaskan pada kelompok tertentu misalnya pada pasien usia tua, terutama yang lemah dan atau mereka yang tinggal sendirian, pasien dengan manajemen diri yang buruk atau dengan kepatuhan yang kurang apabila menggunakan multiinjeksi setiap harinya dan juga cocok untuk pasien yang tidak mampu atau tidak bersedia untuk melakukan beberapa pemantauan

glukosa darah mandiri (SMBG) setiap harinya (Haluzík et al., 2020).

Penggunaan iGlarLixi juga akan lebih bermanfaat dibandingkan penggunaan single GLP-1RA atau single insulin saja pada beberapa keadaan di bawah ini: (Davies et al., 2018)

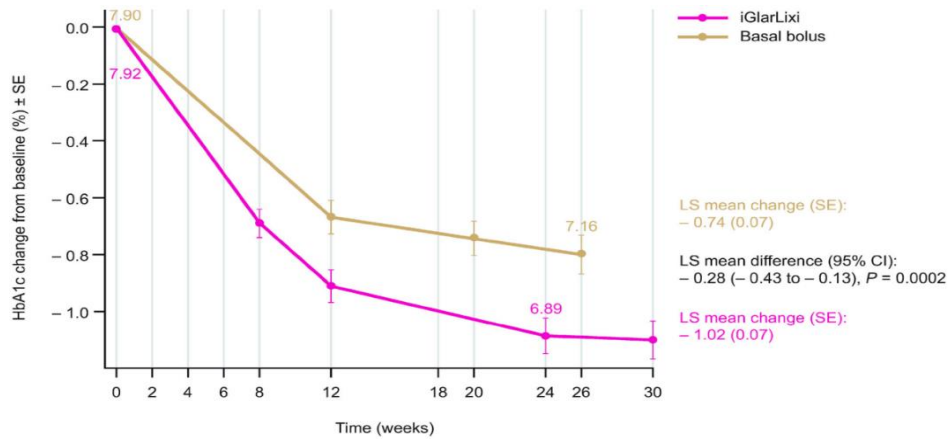
- a. HbA1c  $>9\%$  (dibandingkan single injeksi saja)
- b. Obesitas (dibandingkan insulin basal saja)
- c. Resiko tinggi hipoglikemia (dibandingkan insulin basal saja)
- d. Kadar glukosa post prandial yang tinggi (dibandingkan dengan GLP-1RA kerja panjang atau insulin basal)
- e. Efek samping gastrointestinal (dibandingkan dengan penggunaan GLP1-RA saja)

#### 7. iGlarLixi dibandingkan Insulin Basal Bolus

Pada penelitian Adam Tabák, diteliti efikasi dan keamanan dari iGlarLixi dibandingkan dengan insulin basal bolus pada pasien DM tipe II yang belum terkontrol dengan insulin basal.

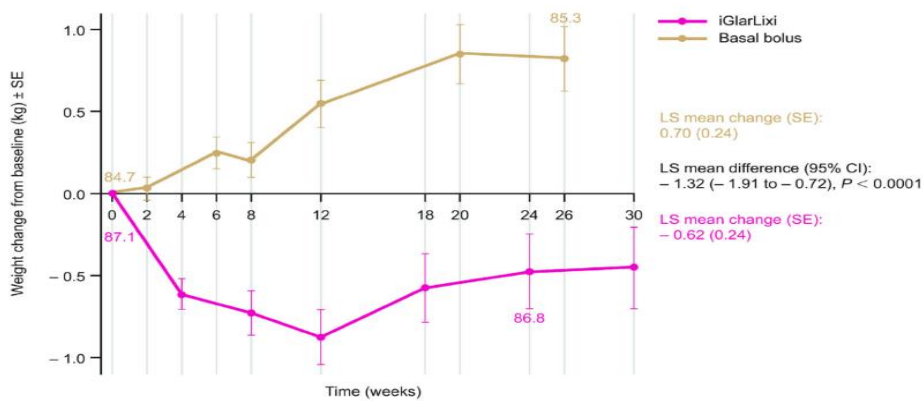
Berdasarkan penelitian tersebut, iGlarLixi signifikan mengurangi HbA1c dengan pencapaian target HbA1c ( $7\% / 53\text{mmol/mol}$ ) ( $-0.28\%$  standard error 0.08,  $P=0.0002$ ) dan lebih sedikit kejadian hipoglikemia per tahun. (standar error 2.85,  $P<0.0001$ ), dibandingkan dengan terapi basal bolus. (Tabák et al., 2020). Selain itu, pasien yang menggunakan iGlarLixi juga mengalami penurunan berat badan, sementara kelompok basal bolus mengalami peningkatan berat badan ( $-1.32\text{kg}$  standard error 0.30,  $P<0.0001$ ) (Tabák et al., 2020).





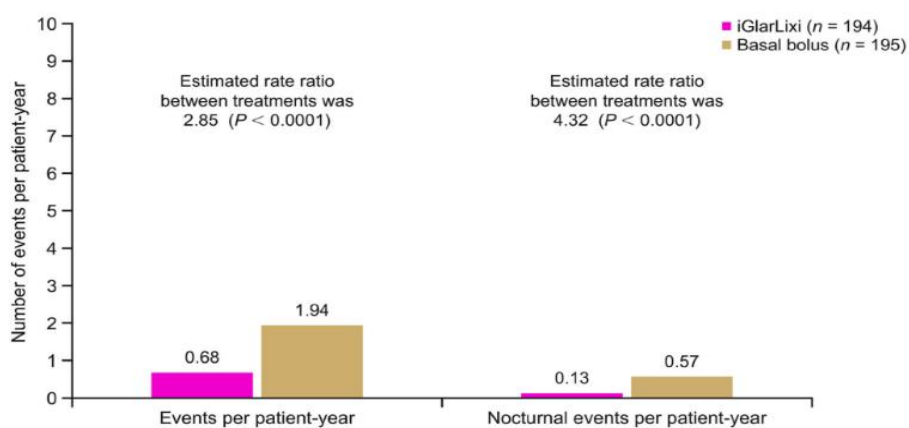
**Gambar 1**

Penurunan HbA1c dari *baseline* [HbA1c <8.0%, >8.0% (64, >64mmol/mol)] pada saat skrining, kunjungan di minggu ke-12 dan minggu 24/26 (Tabák et al., 2020).



**Gambar 2**

Perubahan berat badan dari *baseline* pada saat skrining, kunjungan di minggu ke-12 dan minggu ke-24/26 (Tabák et al., 2020).



**Gambar 3**

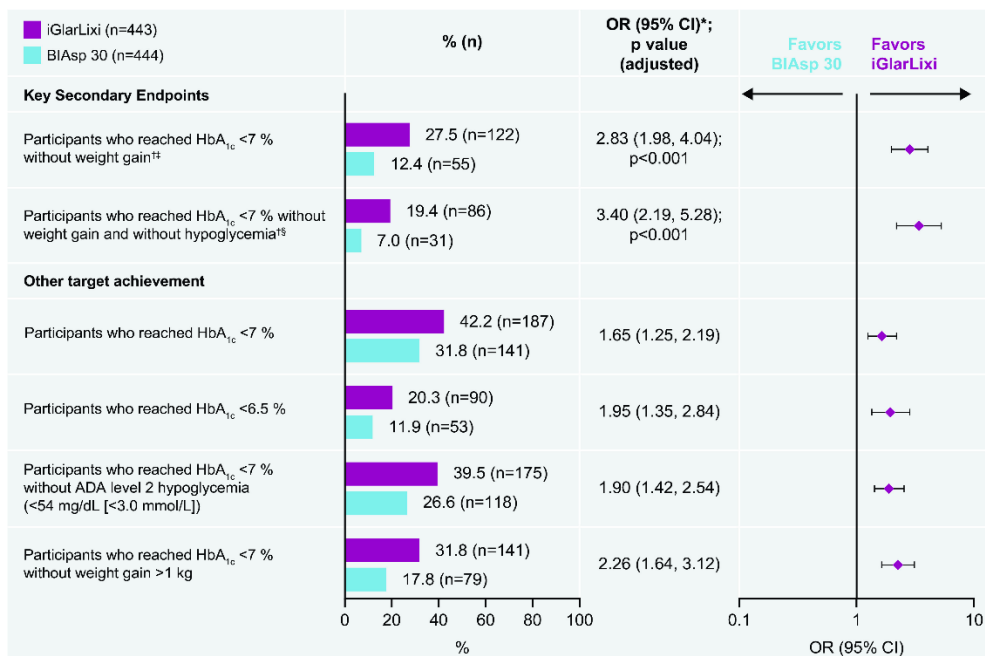
Kejadian hipoglikemia simptomatik (konsentrasi glukosa plasma <54mg/dL / <3mmol/L) per pasien per tahun (Tabák et al., 2020).



8. iGlarLixi dibandingkan Premix Insulin

Pada studi SoliMix, dilakukan perbandingan antara iGlarLixi dengan insulin premix analog, *biphasic insulin aspart 30* / BIAsp 30 (30% insulin aspart dan 70% insulin aspart protamin) pada pasien DM yang gagal mencapai target glikemik dengan kombinasi insulin basal dengan satu atau dua obat antihiperqlikemik. Setelah 26 minggu pengamatan, didapatkan penurunan

HbA1c sebanyak 1.3% dengan iGlarLixi dan 1.1% dengan BIAsp 30 (least squares [LS] mean difference -0.2% [97.5% CI -0.4, -0.1];  $P < 0.001$ ). iGlarLixi juga superior dibandingkan BIAsp 30 dalam penurunan berat badan (LS mean difference -1.9 kg [95% CI -2.3, -1.4]) dan persentase yang mencapai target HbA1c  $< 7\%$  tanpa hipoglikemia (*all*  $P < 0.001$ ). (McCrimmon et al., 2021).



**Gambar 4**  
Pencapaian target glikemik tanpa penambahan berat badan dan tanpa kejadian hipoglikemia pada penggunaan iGlarLixi dan BIAsp 30 (McCrimmon et al., 2021).

Berdasarkan gambar 4, pasien yang mencapai target HbA1c  $< 7\%$  lebih tinggi pada kelompok iGlarLixi dibandingkan BIAsp 30. iGlarLixi juga lebih superior pada penurunan HbA1c  $< 7\%$  tanpa hipoglikemia level 2 ADA (54mg/dL [ $< 3.0$ mmol/L]), penurunan HbA1c  $< 7\%$  tanpa penambahan berat badan  $> 1$ kg dan HbA1c  $< 6.5\%$  dibandingkan BIAsp 30 (McCrimmon et al., 2021).

**Kesimpulan**

Kombinasi insulin basal dengan GLP1-RA (iGlarLixi) dapat memberikan terobosan baru untuk pengobatan diabetes saat ini, dengan berbagai efek yang menguntungkan dibandingkan pengobatan sebelumnya apabila hanya menggunakan insulin basal, insulin basal bolus ataupun insulin premix. Manfaat yang didapat dari iGlarLixi meliputi pencapaian target **HbA1c, penurunan berat**



badan dan resiko hipoglikemia yang lebih kecil.

## BIBLIOGRAFI

Al, Ji L. et. (2017). *53 rd EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*.

Balena, R., Hensley, I. E., Miller, S., & Barnett, A. H. (2013). Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(6), 485–502. [Google Scholar](#)

Eng, C., Kramer, C. K., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2014). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 384(9961), 2228–2234. [Google Scholar](#)

Esposito, K., Chiodini, P., Bellastella, G., Maiorino, M. I., & Giugliano, D. (2012). Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(3), 228–233. [Google Scholar](#)

Federation, International Diabetes. (2021). *IDF Diabetes Atlas (10th ed.) International Diabetes Federation*. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).

Holst, J. J., & Vilsbøll, T. (2013). Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: Therapeutic rationales and clinical findings. In *Diabetes, Obesity and Metabolism* (Vol. 15, Issue 1, pp. 3–14). [Google Scholar](#)

Ligita, Titan, Wicking, Kristin, Francis, Karen, Harvey, Nichole, & Nurjannah, Intansari. (2019). How people living with diabetes in Indonesia learn about

their disease: A grounded theory study. *PLoS One*, 14(2), [Google Scholar](#)

McCrimmon, Rory J., Al Sifri, Saud, Emral, Rifat, Mohan, Viswanathan, Sauque-Reyna, Leobardo, Trescolí, Carlos, Lalic, Nebojsa, Alvarez, Agustina, Demil, Nacima, & Coudert, Mathieu. (2021). Advancing therapy with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in basal insulin-treated type 2 diabetes: Design and baseline characteristics of the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(6), 1221–1231. [Google Scholar](#)

Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In *Diabetes Care* (Vol. 41, Issue 12, pp. 2669–2701). American Diabetes Association Inc. [Google Scholar](#)

Milan, M. H., Csaba, F., Zoltán, L., Cristian, T., Bogdan-Mircea, G., Anca, M., Emil, C., Gabor, M., Kempler, K. P., Haluzik, M., Flekač, M., Lengyel, C., Taybani, Z., & Mihai, B.-M. (2020). Expert Opinion on the Therapeutic Use of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide: a Central/Eastern European Perspective. *Clinical Center of Diabetes*, 11, 1029–1043.

Perkeni. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 Dewasa di Indonesia*. PB. PERKENI.

Russell-Jones, David, Pouwer, Frans, & Khunti, Kamlesh. (2018). Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(3), 488–496. [Google Scholar](#)

