

**Aktivitas Obat Golongan SGLT-2i dan GLP-1RA serta SGLT-2i dan DPP-4i dengan atau tanpa Metfomin pada Tikus Diabetes tipe 2 dengan Model Kerusakan Sel Beta Pankreas dan Resistensi Insulin**

**Comparing Drug Classes SGLT-2i and GLP-1 as well as SGLT-2i and DPP-4i with or without Metfomin in Type 2 Diabetic Rats with Pancreatic Beta Cell Damage and Insulin Resistance**

**Neng Fisheri Kurniati\*, Desi Sukaeningsih, Zahra Hasna Fadhillah**

Departemen Farmakologi-Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jawa Barat, Indonesia

\*Email Korespondensi: [nfkurniati@itb.ac.id](mailto:nfkurniati@itb.ac.id)

**Abstrak**

DM tipe 2 terjadi pada sekitar 90-95% dari total kasus DM, agen antihiperqlikemik seperti GLP-1RA, SGLT2i, DPP-4i dan metformin terbukti memiliki manfaat kontrol glikemik dari keempat golongan tersebut telah terkonfirmasi pemberian tunggalnya pada pasien DM tipe 2, namun belum ada yang menjelaskan kombinasi obat mana yang memiliki efek paling kuat dalam menurunkan kadar glukosa darah. Pada penelitian ini diteliti efek kombinasi keduanya dengan atau tanpa metformin terhadap profil glukosa darah. Hewan diinduksi dengan lipomed 20% MCT/LCT 20 ml/kgBB selama 14 hari kemudian dilanjutkan streptozotocin dosis ganda 35 mg/kg BB. Hewan diberikan perlakuan sesuai kelompok, kontrol negatif dan kontrol positif diberi Na-CMC 0,5%, empagliflozin (1 mg/kgBB), liraglutide (0,062 mg/kg BB); linagliptin (0,5 mg/kgBB); metformin (87,8 mg/kgBB); kombinasi 1 (liraglutide 0,062 mg/kgBB dan empagliflozin 1 mg/kgBB); kombinasi 2 (linagliptin 0,5 mg/kgBB dan empagliflozin 1 mg/kgBB); kombinasi 3 (liraglutide 0,062 mg/kgBB, empagliflozin 1 mg/kgBB dan metformin 87,8 mg/kgBB); kombinasi 4 (linagliptin 0,5 mg/kgBB, empagliflozin 1 mg/kgBB dan metformin 87,8 mg/kgBB selama 30 hari. Profil kendali glukosa darah ditentukan melalui pengukuran GDP, pemberian obat golongan SGLT-2i, GLP-1RA, DPP-4i, dan metformin baik tunggal ataupun kombinasinya dapat menurunkan nilai GDP di setiap minggunya. Nilai GDP pada kelompok SGLT-2i (Empagliflozin) dan kombinasi 1 (Empagliflozin+Liraglutide) dapat menurunkan GDP secara signifikan. Pada perbaikan sensitivitas insulin semua kelompok kecuali metformin dapat meningkatkan nilai  $K_{ITT}$  secara signifikan.

**Kata Kunci:** Diabetes, empagliflozin, liraglutide, linagliptin, metformin

## Abstract

Type 2 DM occurs in approximately 90-95% of total DM cases, antihyperglycemic agents such as GLP-1RA, SGLT2i, DPP-4i, and metformin have been shown to have glycemic control benefits of the four groups which have been confirmed as single administration. in type 2 DM patients, but not yet. neither explains which drug combination has the strongest effect on lowering blood glucose levels. In this study, the effect of both with and without metformin on the blood glucose profile was examined. Animals were induced with lipomed 20% MCT/LCT 20 ml/kg BW for 14 days then continued with a double dose of 35 mg/kg BW streptozotocin. Animals were treated according to the group, negative control and positive control were given 0.5% Na-CMC, empagliflozin (1 mg/kg BW), liraglutide (0.062 mg/kg BW); linagliptin (0.5 mg/kgBW); metformin (87.8 mg/kgBW); combination 1 (0.062 mg/kgBW liraglutide and 1 mg/kgBW empagliflozin); combination 2 (0.5 mg/kgBW linagliptin and 1 mg/kgBW empagliflozin); combination 3 (liraglutide 0.062 mg/kg, empagliflozin 1 mg/kg and metformin 87.8 mg/kg); combination 4 (linagliptin 0.5 mg/kg, empagliflozin 1 mg/kg and metformin 87.8 mg/kg for 30 days. The blood glucose control profile was determined by measuring GDP, administering SGLT-2i, GLP-1RA, DPP-4i, and metformin either alone or in combination can reduce the value of GDP every week. The value of GDP in the SGLT-2i (Empagliflozin) and combination group 1 (Empagliflozin + Liraglutide) can reduce GDP significantly. In improving insulin sensitivity all groups except metformin can significantly increase  $K_{ITT}$  values.

**Keywords:** Diabetic, empagliflozin, liraglutide, linagliptin, metformin

**Received:** 10 August 2023

**Accepted:** 15 September 2023

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1964>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

## How to Cite:

Kurniati, N. F., Sukaeningsih, D., Fadhilah, Z. H., 2023. Aktivitas Obat Golongan SGLT-2i dan GLP-1RA serta SGLT-2i dan DPP-4i dengan atau tanpa Metfomin pada Tikus Diabetes tipe 2 dengan Model Kerusakan Sel Beta Pankreas dan Resistensi Insulin. *J. Sains Kes.*, 5(5). 591-598. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1964>

## 1 Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) atau nilai *Hemoglobin A1c* (HbA1c)  $\geq 6,5$  % serta berhubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein [1]. *International Diabetes Federation* (IDF) mengungkapkan bahwa prevalensi DM secara global akan terus terjadi peningkatan

sampai tiga kali lipat pada tahun 2030 serta menempatkan Indonesia pada posisi ke-5 di dunia dengan kasus DM paling banyak sekitar 10,4 juta pada tahun 2019 dan akan meningkat menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 [2]. Selain itu, *World Health Organization* (WHO) memprediksi terjadinya peningkatan kasus DM tipe 2 di Indonesia yang cukup besar setiap tahunnya dengan kenaikan jumlah pasien DM

dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 [3].

DM tipe 2 atau disebut juga dengan *Non-Insulin-Dependent-Diabetes-Mellitus* (NIDDM) terjadi pada sekitar 90-95% dari total kasus DM. DM tipe ini terjadi pada individu yang mengalami resistensi jaringan terhadap insulin dan biasanya mengalami defisiensi insulin relatif (daripada absolut) akibat massa atau fungsi sel beta pankreas yang berkurang sehingga menyebabkan peningkatan glukosa darah. DM ini sering tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena hiperglikemia berkembang secara bertahap dan pada tahap awal sering tidak disadari adanya gejala pada pasien [1]. Kebanyakan pasien dengan diabetes jenis ini mengalami obesitas, dan obesitas tersebut yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin terutama apabila terjadi kegemukan di bagian perut, kurang bergerak, dan banyak mengonsumsi *junk food*. Ketoasidosis Diabetik (KAD) jarang terjadi secara spontan, tetapi apabila terjadi biasanya disebabkan oleh stress atau penyakit lain seperti infeksi [4].

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) atau *European Association for Study of Diabetes* (EASD) tujuan pengobatan untuk pasien diabetes tipe 2 yaitu mengontrol kadar glukosa darah mencegah atau menunda perkembangan komplikasi serta tetap mempertahankan kualitas hidup pasien dengan mempertimbangkan keamanan, efektivitas, penerimaan pasien, ketersediaan, serta keamanan yang meliputi hipoglikemia dan manajemen faktor resiko kardiovaskular [5]. Pengobatan DM tipe 2 biasanya dimulai dengan monoterapi metformin yang merupakan obat golongan biguanida dengan alasan efektifitasnya relatif baik, efek samping hipoglikemia rendah, netral terhadap peningkatan berat badan, harganya murah, serta dapat memperbaiki luaran kardiovaskular [3]. ADA merekomendasikan terapi kombinasi awal untuk pasien yang baru didiagnosis dengan  $HbA1c \geq 7,5\%$  serta mempertimbangkan komorbiditas khususnya penyakit kardiovaskular yang merupakan penyebab paling umum kematian pada pasien DM tipe 2. Beberapa tahun terakhir telah banyak publikasi yang menyatakan bahwa obat golongan *Sodium Glucose Co-transporter-2*

*Inhibitor* (SGLT-2i) dan *Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist* (GLP-1RA) terlepas dari kemampuannya dalam menurunkan sasaran glikemik terbukti juga dapat menurunkan resiko kardiovaskular pada pasien yang memiliki penyakit kardiovaskular atau indikator tinggi resiko kardiovaskular. Selain itu, terdapat juga agen lain yang memiliki efek serupa yaitu obat golongan *Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor* (DPP-4i) yang dapat ditambahkan sendiri atau dalam kombinasi pada pasien DM tipe 2 dan telah terbukti juga dalam penurunan kadar glukosa serta tidak menunjukkan peningkatan resiko kardiovaskular pada pasien. Secara khusus, ketiga golongan obat ini memiliki profil keamanan yang sangat baik dengan resiko hipoglikemik yang rendah [4], [5].

Manfaat kontrol glikemik dari keempat golongan tersebut telah terkonfirmasi dan terpublikasi secara tunggalnya pada pasien DM tipe 2, namun belum ada yang spesifik menjelaskan kombinasi obat mana yang memiliki efek paling kuat dalam menurunkan kadar glukosa darah antara obat golongan SGLT-2i dan GLP-1RA serta SGLT-2i dan DPP-4i dengan atau tanpa metformin, terutama pada model hewan diabetes tipe 2 yang tidak hanya mengalami kerusakan sel beta pankreas melainkan terjadi resistensi insulin. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk membandingkan obat golongan SGLT-2i dan GLP-1RA serta SGLT-2i dan DPP-4i dengan atau tanpa metformin menggunakan model hewan diabetes tipe 2 dengan kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Alat

Timbangan analitik, gelas kimia, pipet tetes, gelas ukur, spatula logam, batang pengaduk, mortar dan alu, sonde oral 18G, jarum 26G dan 23G, spidol permanen, label, *syringe*, *alcohol swab*, lap, glukometer *Easy Touch*®, kompor listrik.

### 2.2 Bahan

Metformin, empagliflozin (Jardiance®), liraglutide (victoza®), Linagliptin (Trajenta®) Na CMC 0,5%, dekstrosa 10%, insulin pen

(Novorapid®), streptozotocin, *water for injection*, dapar sitrat 0,1 M, lipomed 20% MCT/LCT.

### 2.3 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian farmakologi eksperimental yang dilakukan di Laboratorium Farmakologi Institut Teknologi Bandung. Sebelum penelitian dimulai, rancangan penelitian telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penggunaan Hewan Percobaan Institut Teknologi Bandung (KEPHP-ITB). Hewan uji yang digunakan pada penelitian berupa tikus putih jantan Galur Wistar.

### 2.4 Hewan Uji

Hewan uji untuk penelitian yaitu tikus putih jantan (*Rattus Norvergicus*) galur Wistar, usia 10-12 minggu dengan bobot 200-250 gram, diperoleh dari Laboratorium Perkembangan Hewan Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati (SITH) ITB. Tahap awal hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari. Setiap kandang diberi makan dan minum ad libitum, tikus yang digunakan semuanya berjumlah 40 ekor. Hewan uji dibagi menjadi 10 kelompok dengan jumlah masing-masing setiap kelompok 4 ekor yang diberi perlakuan sesuai kelompoknya, sebagai berikut:

- Kelompok kontrol negatif: tikus hanya diberi Na CMC 0,5% (i.g) dengan pemberian 1 mL/KgBB.
- Kelompok kontrol positif (DM): tikus diberi Na CMC 0,5% (i.g), diinduksi DM dengan pemberian lipomed 0,42 mL/20g i.g dengan pemberian 1 mL/KgBB selama 2 minggu dan injeksi STZ (55 mg/kgBB) (i.p) dengan pemberian 0,5 mL/KgBB.
- Kelompok SGLT-2i (Empagliflozin): tikus diinduksi DM dan diberi empagliflozin 1 mg/kgBB (i.g) dengan pemberian 1 mL/KgBB selama 30 hari.
- Kelompok GLP-1RA (Liraglutide): tikus diinduksi DM dan diberi liraglutide 0,062 mg/kgBB (s.c) dengan pemberian 0,5 mL/KgBB selama 30 hari.
- Kelompok DPP-4i (Linagliptin): tikus diinduksi DM dan diberi linagliptin 0,5 mg/kgBB (i.g) dengan pemberian 1 mL/KgBB selama 30 hari.

- Kelompok metformin: tikus diinduksi DM dan diberi metformin 87,8 mg/kgBB dengan pemberian 1 mL/KgBB (i.g) selama 30 hari.
- Kelompok kombinasi 1: tikus diinduksi DM dan diberi liraglutide 0,062 mg/kgBB (s.c.) dengan pemberian 0,5 mL/KgBB dan empagliflozin 1 mg/kgBB (i.g.) dengan pemberian 1 mL/KgBB selama 30 hari.
- Kelompok kombinasi 2: tikus diinduksi DM dan diberi linagliptin 0,5 mg/kgBB (i.g) dan empagliflozin 1 mg/kgBB (i.g) dengan pemberian 1 mL/KgBB selama 30 hari.
- Kelompok kombinasi 3: tikus diinduksi DM dan diberi liraglutide 0,062 mg/kgBB (s.c.) dengan pemberian 0,5 mL/KgBB, empagliflozin 1 mg/kgBB (i.g.) dan metformin 87,8 mg/kgBB (i.g) dengan pemberian 1 mL/KgBB selama 30 hari.
- Kelompok kombinasi 4: tikus diinduksi DM dan diberi linagliptin 0,5 mg/kgBB (i.g), empagliflozin 1 mg/kgBB (i.g.) dan metformin 87,8 mg/kgBB (i.g) dengan pemberian 1 mL/KgBB selama 30 hari.

### 2.5 Induksi Diabetes Tipe 2

Kondisi patologis DM tipe 2 ditandai dengan terjadinya defisiensi insulin relatif disertai dengan resistensi insulin [3]. Sehingga untuk meniru kondisi tersebut digunakan kombinasi model hewan dengan induksi kerusakan sel beta pankreas ringan hingga sedang dan resistensi insulin [6].

Model hewan dengan kerusakan sel beta pankreas yaitu dengan pemberian STZ dosis ganda 35 mg/kgBB (i.p) dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel beta pankreas. STZ yang telah ditimbang kemudian disimpan dalam *microtube* dan ditutup dengan *aluminium foil* agar terlindung dari cahaya. Setelah itu, STZ dilarutkan ke dalam dapar sitrat 0,1 M dengan pH 4,5 dan langsung diinjeksikan pada hari ke-15 setelah induksi Lipomed®. Keberhasilan induksi dapat dilihat dari kadar GDP >150 mg/dL serta berbeda signifikan ( $p < 0,0$ ) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan *baseline* [6].

Model hewan resistensi insulin dikembangkan dengan pemberian emulsi lemak (Lipomed®) dosis 20 mL/kgBB/hari (i.g) selama 2 minggu yang dapat menyebabkan penurunan sensitivitas insulin pada hewan uji

secara signifikan. Komposisi Lipomed setiap 1000 ml terdiri dari soya oil 100 gram, medium chain triglycerides 100 gram, egg lecithin, glycerol, alfa tocopherol, sodium oleat, sodium hydroxide, water for injection. Parameter yang diukur adalah nilai  $K_{ITT}$  yang ditentukan melalui uji toleransi insulin pada waktu sebelum induksi (*baseline*), setelah induksi, dan setelah pemberian obat. Nilai  $K_{ITT}$  berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kelompok kontrol negatif dan *baseline*. Nilai  $K_{ITT}$  yang rendah menunjukkan terjadinya penurunan sensitivitas insulin [7], [8].

## 2.6 Pengolahan Data

Nilai  $K_{ITT}$  dan GDP dihitung secara statistik dengan perangkat lunak Minitab

dengan metode one-way ANOVA (taraf kepercayaan 95%) kemudian dilanjutkan analisis Tukey untuk mengetahui kelompok yang berbeda bermakna secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Metode paired-t test digunakan untuk analisis kebermaknaan nilai awal sebelum dilakukan induksi (dengan taraf kepercayaan 95%).

## 3 Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Profil Glukosa Darah

Profil kendali glukosa darah ditentukan melalui pengukuran GDP pada beberapa titik waktu (*baseline*, pasca-induksi DM, dan setiap minggu selama pemberian obat. Tingkat GDP pada titik waktu ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Profil GDP pada *baseline*, pasca-induksi DM, dan setiap minggu selama pemberian obat

Kelompok Uji	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)					
	<i>Baseline</i>	Pasca Induksi	Pemberian Obat (Minggu ke-)			
			1	2	3	4
Kontrol Negatif	77,75±9,39	85±11,11	90,5±8,58	85,25±8,02	82±10,68	90,75±12,89
Kontrol Positif	73,25 ±7,41	356,5±44,43 <sup>a,c</sup>	379,25±40,55 <sup>a,c</sup>	388,5±43,38 <sup>a,c</sup>	439,75±7,50 <sup>a,c</sup>	473±30,30 <sup>a,c</sup>
SGLT-2i (Empagliflozin)	74±9,42	310,5±60,03 <sup>a,c</sup>	216±46,93 <sup>c,d</sup>	174,5±52,17 <sup>c,d</sup>	111,75±33,42 <sup>b,d</sup>	81,5±20,95 <sup>b,d</sup>
GLP-1RA (Liraglutide)	76±6,98	395±35,52 <sup>a,c</sup>	285,25±113,64	265,75±105,95	208±128,91 <sup>b</sup>	176,75±108,38 <sup>b,d</sup>
DPP-4i (Linagliptin)	78,5±7,85	396,75±73,60 <sup>a,c</sup>	291,5±137,03	255,5±142,14	212±112,01 <sup>b</sup>	138±66,14 <sup>b,d</sup>
Metformin	62±5,10	292,5±95,07 <sup>a,c</sup>	261±131,89	186,25±112,29	157,5±97,21 <sup>b</sup>	190,75±98,69 <sup>b</sup>
Kombinasi 1 (Empa+Lira)	70,25±8,02	281,5±123,55 <sup>a,c</sup>	211,5±91,63	146,75±75,52	113,25±28,21 <sup>b,d</sup>	96,75±18,66 <sup>b,d</sup>
Kombinasi 2 (Empa+Lina)	70±7,35	251,25±109,81 <sup>a,c</sup>	173,5±63,67	160,75±137,82	114±15,17 <sup>b</sup>	101,75±13,15 <sup>b</sup>
Kombinasi 3 (Met+Empa+Lira)	77,25±7,04	272±105,49 <sup>a,c</sup>	170±134,23	192,75±81,15	184±79,75 <sup>b</sup>	118±22,02 <sup>b</sup>
Kombinasi 4 (Met+Empa+Lina)	71,75±15,02	325,75±119,58 <sup>a,c</sup>	285,75±120,16	232,25±129,89	175±72,42 <sup>b</sup>	148,5±74,09 <sup>b</sup>

Keterangan: berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap kelompok, a= kontrol negatif; b= kontrol positif; c=*baseline*; d= pasca-induksi DM

Berdasarkan data Tabel 1, profil glukosa pada awal perlakuan (*baseline*) serupa yang ditandai dengan nilai GDP antarkelompok tidak berbeda signifikan. Semua kelompok yang diinduksi diberi STZ dosis ganda 35 mg/kgBB (i.p) pada hari ke-15 dan 16 (setelah 14 hari induksi Lipomed®), dimana pemberian tersebut menyebabkan kondisi hiperglikemia yang ditandai dengan nilai GDP >150 mg/dL dan berbeda signifikan terhadap kontrol negatif [6]. Selain itu, kelompok kontrol positif (DM) menunjukkan nilai GDP yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif dan *baseline* pada seluruh *time point* penelitian. Hal tersebut menunjukkan bahwa hingga akhir penelitian model induksi DM yang digunakan mampu mempertahankan kondisi hiperglikemianya dan dapat memvalidasi

penurunan GDP pada semua kelompok uji benar-benar merupakan efek dari pemberian obat.

STZ atau 2-deoksi-2-(2-metil-nitrosourea)-1-D-glukopiranosida merupakan antibiotik yang diisolasi dari jamur *Streptomyces achromogenes*. STZ bekerja melalui *Glucose-Transporter-2* (GLUT-2) yang terdapat pada sel beta pankreas kemudian terakumulasi secara intraseluler membentuk diazometana yang akan mengakibatkan kematian sel beta pankreas melalui alkilasi DNA. Penghancuran sel beta pankreas oleh STZ bersifat multifaktorial. Selain itu, STZ dapat menyebabkan produksi radikal bebas seperti superoksida yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan DNA akibat peroksidase hidrogen dan hidroksil melalui gangguan produksi ATP di

mitokondria. Kerusakan DNA ini menyebabkan aktivasi poli ADP-ribosilasi yang akan mengurangi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NAD<sup>+</sup>) intraseluler dan selanjutnya dapat menurunkan ATP yang tersedia di mitokondria. Pengurangan ATP secara keseluruhan menyebabkan lebih sedikit sintesis dan sekresi insulin dari sel beta pankreas [9]. Induksi STZ dapat diberikan melalui rute intraperitoneal (i.p) dengan tingkat dosis yang beragam. Injeksi tunggal STZ dosis tinggi (>65mg/kgBB) dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas parah yang lebih mempresentasikan model DM tipe 1, sedangkan dosis (35-55 mg/kgBB) dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin parsial yang menyerupai DM tipe 2 [9], [10].

Pemberian obat golongan SGLT-2i, GLP-1RA, DPP-4i, dan metformin baik tunggal ataupun kombinasinya dapat menurunkan nilai GDP di setiap minggunya, tetapi penurunan GDP

yang berbeda signifikan dibanding kelompok DM dan pasca-induksi terjadi pada minggu ke-3 dan 4. Di sisi lain, setelah 27 hari pemberian obat semua kelompok uji yang diberikan obat menunjukkan nilai GDP yang tidak signifikan dari kontrol negatif dan *baseline*-nya, yang artinya mampu memberikan kendali glukosa yang baik. Akan tetapi, nilai GDP pada kelompok SGLT-2i (Empagliflozin), GLP-1RA (Liraglutide), DPP-4i (Linagliptin), dan kombinasi 1 (Empagliflozin+Liraglutide) dapat menurunkan GDP secara signifikan dibanding kelompok DM pada minggu ke-4.

### 3.2 Profil Sensitivitas insulin

Profil sensitivitas insulin ditentukan melalui uji toleransi insulin, dimana nilai K<sub>ITT</sub> ditentukan pada 3 *time point* yang berbeda yaitu *baseline*, pasca induksi, dan pasca obat seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Profil nilai K<sub>ITT</sub> pada *baseline*, pasca induksi, dan pasca obat

Kelompok Uji	Nilai K <sub>ITT</sub> (%Menit)		
	Baseline	Pasca Induksi	Pasca Obat
Kontrol Negatif	1,01±0,06	1,12±0,08	1,03±0,06
Kontrol Positif	0,83±0,12	0,63±0,02 <sup>a,c</sup>	0,52±0,08 <sup>a,c</sup>
SGLT-2i (Empagliflozin)	1,25±0,36	0,57±0,06 <sup>a,c</sup>	1,23±0,07 <sup>b,d</sup>
GLP-1RA (Liraglutide)	1,01±0,15	0,79±0,05 <sup>a,c</sup>	0,97±0,06 <sup>b</sup>
DPP-4i (Linagliptin)	1,63±0,62	0,59±0,07 <sup>a,c</sup>	1,28±0,03 <sup>b</sup>
Metformin	1,64±0,41	0,73±0,05 <sup>a,c</sup>	1,12±0,07 <sup>b,c</sup>
Kombinasi 1 (Empa+Lira)	1,03±0,17	0,64±0,07 <sup>a,c</sup>	0,89±0,06 <sup>b,d</sup>
Kombinasi 2 (Empa+Lina)	1,34±0,48	0,62±0,13 <sup>a,c</sup>	0,91±0,10 <sup>b</sup>
Kombinasi 3 (Met+Empa+Lira)	1,26±0,46	0,64±0,06 <sup>a,c</sup>	1,15±0,14 <sup>b</sup>
Kombinasi 4 (Met+Empa+Lina)	1,29±0,55	0,57±0,04 <sup>a,c</sup>	1,10±0,08 <sup>b</sup>

Keterangan: berbeda signifikan (p<0,05) terhadap kelompok, a= kontrol negatif; b= kontrol positif; c=*baseline*; d= pasca-induksi DM

Berdasarkan data Tabel 2, profil sensitivitas insulin pada awal perlakuan (*baseline*) serupa yang ditandai dengan tidak ada perbedaan yang signifikan nilai K<sub>ITT</sub> antarkelompok. Hal tersebut menandakan bahwa sensitivitas insulin antarkelompok sebelum dilakukan induksi menggunakan Lipomed® menunjukkan hasil yang serupa sehingga dapat meminimalisasi pengaruh *baseline* terhadap hasil penelitian. Setelah dilakukan induksi selama 14 hari dengan pemberian sediaan Lipomed® 20% MCT/LCT dosis 20 mL/kg BB (i.g), seluruh kelompok yang diinduksi mengalami penurunan nilai K<sub>ITT</sub> yang berbeda signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif dan *baseline* (p<0,05).

Penurunan nilai K<sub>ITT</sub> menunjukkan terjadinya penurunan laju penghilangan glukosa dari darah (%/menit) setelah pemberian insulin [7].

Lipomed® merupakan emulsi lemak yang mengandung soya oil 100 mg dan *medium-chain triglycerides* 100 gram. Sediaan ini umumnya digunakan untuk pasien yang membutuhkan nutrisi parenteral dalam memenuhi kebutuhan asam lemak esensial dan penambah kalori. Kandungan LCT dan MCT pada sediaan ini diperkirakan dapat meningkatkan profil trigliserida dalam darah yang dapat menyebabkan resistensi insulin dan penurunan fungsi sel beta pankreas melalui peningkatan asam lemak dan oksidasi yang pada akhirnya dapat meningkatkan glukoneogenesis dan

menurunkan ambilan glukosa pada otot rangka sehingga menimbulkan peningkatan respon pankreas dan hati terhadap resistensi insulin [11], [12].

Semua kelompok uji tetap diberikan Lipomed® sampai batas akhir pemberian obat selama 30 hari untuk memvalidasi bahwa perbaikan sensitivitas insulin benar-benar merupakan efek dari pemberian obat dan bukan akibat dari pemberhentian induktor. Kelompok kontrol positif DM mulai dari induksi hingga akhir penelitian dapat mempertahankan kondisi resistensi insulinnya yang ditandai dengan nilai  $K_{ITT}$  yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kontrol negatif. Hal ini dapat memvalidasi bahwa model hewan uji yang digunakan sudah sesuai dengan ciri umum DM tipe 2 yang mengalami salah satunya resistensi insulin [1].

Pada hari ke-27, semua kelompok uji ditentukan kembali nilai  $K_{ITT}$  untuk melihat apakah ada efek yang dihasilkan dari pemberian obat terhadap perbaikan sensitivitas terhadap insulin. Semua kelompok uji obat golongan SGLT-2i, GLP-1RA, DPP-4i, dan metformin baik tunggal ataupun kombinasinya menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif. Selain itu, semua kelompok juga terkecuali kelompok uji metformin mengalami peningkatan nilai  $K_{ITT}$  yang tidak berbeda signifikan dari *baseline*. Artinya pemberian sediaan obat tersebut mampu memperbaiki sensitivitas insulin bahkan hingga ke kondisi sebelum induksi [12].

Perbaikan sensitivitas insulin pada kelompok tunggal dan kombinasi didasarkan pada beberapa kemungkinan mekanisme. Obat golongan SGLT-2i memperbaiki sensitivitas insulin dengan cara menurunkan stres oksidatif, respon inflamasi, dan toksisitas glukosa, meningkatkan disposisi kalori yang pada akhirnya dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Obat golongan GLP-1RA memiliki mekanisme kerja dalam meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara meningkatkan sekresi insulin, menurunkan stres oksidatif, stres retikulum endoplasma, dan respon inflamasi, serta dapat meningkatkan ekspresi *Glucose-Transporter-4* (GLUT-4) dan lokalisasinya, memodulasi metabolisme lemak, memperbaiki fungsi sel beta pankreas, serta memperkuat transduksi persinyalan insulin

[12]. Selain itu, untuk obat golongan DPP-4i yang merupakan obat antidiabetik oral yang bekerja dengan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga mencegah inaktivasi dari *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1). Penghambatan ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktifnya di sirkulasi darah yang dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respon insulin, dan mengurangi sekresi glukagon [3]. Sementara, metformin yang merupakan agen sensitivasi insulin yang telah diresepkan secara luas dalam penggunaan klinis saat ini, memiliki mekanisme kerja dalam meningkatkan sensitivitas insulin melalui peningkatan tekanan produksi glukosa hati yang dimediasi insulin, meningkatkan pembuangan glukosa yang distimulasi insulin di jaringan perifer, peningkatan aktivitas GLUT-4, dan pengaktifan *adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) yang disebut sebagai sensor energi seluler, serta mampu merangsang pelepasan GLP-1 sehingga meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa plasma [13].

#### 4 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa perbaikan profil glukosa darah yang lebih baik diantara keempat golongan obat yang diuji yaitu kelompok obat SGLT-2i (Empagliflozin) dan kombinasi 1 (Empagliflozin+Liraglutide) yang merupakan obat golongan SGLT-2i dan GLP-1RA tanpa tambahan metformin. Sedangkan pada profil sensitivitas insulin menunjukkan bahwa semua kelompok obat baik tunggal ataupun kombinasi kecuali kelompok obat metformin, dapat meningkatkan nilai  $K_{ITT}$  hingga tidak berbeda signifikan dari *baseline* yang artinya pemberian obat tersebut mampu meningkatkan sensitivitas insulin hingga ke kondisi sebelum induksi.

#### 5 Ucapan Terima Kasih

Kami menyampaikan terima kasih kepada Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung atas penyedia sarana dan prasarana laboratorium penelitian.

## 6 Pernyataan

### 6.1 Kontribusi Penulis

1. Penulis pertama sebagai ketua tim pelaksana penelitian
2. Penulis kedua sebagai pelaksana penelitian dan penyusun manuskrip
3. Penulis ketiga sebagai pelaksana penelitian dan penyusun manuskrip

### 6.2 Penyandang Dana

Penelitian ini didanai oleh dana pribadi

### 6.3 Konflik Kepentingan

Tidak ditemukan konflik kepentingan dalam penelitian ini.

### 6.4 Etik

Penelitian ini telah mendapatkan izin kelayakan etik melalui Komite Etik Penggunaan Hewan Percobaan Institut Teknologi Bandung (KEPHP-ITB) berdasarkan KEP/I/2023/II/H190123ZH/KEND.

## 7 Daftar Pustaka

- [1] C. V. Schwinghammer, T.L., Dipiro, J.T., Ellingrod, V.I., dan Dipiro, *Pharmacotherapy Handbook*, 11 ed., vol. 7. United States of America: McGraw Hill, 2021.
- [2] International Diabetes Federation (IDF), "IDF Diabetes Atlas 10th ed," *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2021.
- [3] Perkeni., *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*. 2021. [Daring]. Tersedia pada: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- [4] American Association Diabetes, *Pharmacologic Approaches to Glycemic Threatment: Standards of Medical Care in Diabetes*, vol. 45, no. Supplement\_1. 2022.
- [5] I. Lingvay *dkk.*, "Triple fixed-dose combination empagliflozin, linagliptin, and metformin for patients with type 2 diabetes," *Postgrad. Med.*, vol. 132, no. 4, hal. 337–345, 2020, doi: 10.1080/00325481.2020.1750228.
- [6] B. L. Furman, "Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats," *Curr. Protoc.*, vol. 1, no. 4, hal. 1–21, 2021, doi: 10.1002/cpz1.78.
- [7] W. Aligita, E. Susilawati, I. K. Sukmawati, L. Holidayanti, dan J. Riswanti, "Antidiabetic activities of Muntingia calabura L. leaves water extract in type 2 diabetes mellitus animal models," *Indones. Biomed. J.*, vol. 10, no. 2, hal. 165–170, 2018, doi: 10.18585/inabj.v10i2.405.
- [8] J. Ai, N. Wang, M. Yang, Z. M. Du, Y. C. Zhang, dan B. F. Yang, "Development of Wistar rat model of insulin resistance," *World J. Gastroenterol.*, vol. 11, no. 24, hal. 3675–3679, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i24.3675.
- [9] P. M. Conn, *Animal Models for the Study of Human Disease: Second edition*. London: Elsevier Inc., 2017.
- [10] M. Zhang, X. Y. Lv, J. Li, Z. G. Xu, dan L. Chen, "The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model," *Exp. Diabetes Res.*, vol. 2008, hal. 1–9, 2008, doi: 10.1155/2008/704045.
- [11] M. Ma *dkk.*, "Triglyceride is independently correlated with insulin resistance and islet beta cell function: A study in population with different glucose and lipid metabolism states," *Lipids Health Dis.*, vol. 19, no. 1, hal. 1–12, 2020, doi: 10.1186/s12944-020-01303-w.
- [12] N. F. Kurniati dan A. Fathadina, "Combination of Empagliflozin and Liraglutide protects heart against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats," *Pharmacica*, vol. 70, no. 1, hal. 171–180, 2023, doi: 10.3897/PHARMACIA.70.E96975.
- [13] R. Herman, N. A. Kravos, M. Jensterle, A. Janež, dan V. Dolžan, "Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 3, 2022, doi: 10.3390/ijms23031264.