

Abstrak

Diabetes Melitus tipe 2 adalah penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa plasma yang dapat melibatkan banyak organ penting apabila tidak dikontrol dengan baik. Pendekatan dalam pengobatannya adalah melalui pengaturan diet dan olahraga. Apabila langkah tersebut gagal maka dimulai penambahan obat antidiabetes oral. Pendekatan pemberian obat ini tergantung status glikemik pasien. Ada beberapa kelas antidiabetes oral, yang masing-masing kelompoknya memiliki efikasi dan efek samping yang berbeda-beda. Saat ini diperkenalkan antidiabetes oral yang baru dengan meningkatkan kadar hormon inkretin yang salah satunya melalui penghambatan enzim Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV)

Hormon inkretin terdiri dari *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) memiliki efek yang dapat digunakan untuk terapi diabetes, efeknya meliputi efek pada sel β pankreas, inhibisi sekresi glukagon dan menekan nafsu makan. Inkretin endogen tidak bisa dengan mudah digunakan untuk terapi karena hormon inkretin akan cepat didegradasi oleh enzim dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) sehingga aktivitas insulinotropiknya berkurang.

Hipotesis yang berkaitan peran DPP IV pada diabetes didasarkan pada pengamatan bahwa DPP IV menginaktivasi sejumlah peptida yang terlibat pada keseimbangan glukosa. Peptida tsb adalah glukagon, GLP-1 dan GIP. Ekspresi DPP IV di berbagai organ berbeda-beda. Pada organ-organ tsb ekspresinya tergantung tipe sel, status diferensiasi dan status aktivasi. Karena perbedaan distribusi dan kadar enzim ini maka ekspresinya dapat ditemukan pada kanker, keganasan hematologi, penyakit autoimun, inflamasi dan gangguan psikoneuroendokrin.

Penelitian menunjukkan bahwa DPP IV inhibitor efektif dalam pengendalian kadar Glukosa darah (KGD) dan memiliki efek samping yang relatif aman. Namun DPP IV dapat memetabolisme banyak peptida, masih dipikirkan mengenai keamanan pada penggunaan jangka panjang.

Kata Kunci : DPP IV, inkretin, kadar glukosa darah, DM tipe 2

1. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) sampai saat ini merupakan penyakit yang belum dapat didefinisikan secara tepat, DM lebih merupakan kumpulan gejala yang timbul pada diri seseorang yang disebabkan oleh adanya peningkatan glukosa darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relative.¹ Diabetes melitus saat ini merupakan penyakit yang banyak dijumpai dengan prevalensi diseluruh dunia 4%. Prevalensinya akan terus meningkat dan diperkirakan pada tahun 2030 jumlah penduduk dunia yang menderita DM akan mencapai lebih 230 juta. WHO memperkirakan di Cina dan India pada tahun jumlahnya akan mencapai 50 juta.²

Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu jenis penyakit diabetes yang paling banyak ditemukan. Laporan penelitian berbagai negara di seluruh dunia, prevalensi penyakit ini semakin tinggi. WHO memprediksikan kenaikan jumlah pada tahun-tahun mendatang. Peningkatannya di Indonesia, menurut prediksi WHO, dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Senada dengan WHO, *International Diabetes Federation (IDF)*, memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM dari 7,0 juta pada tahun 2009 menjadi 12,0 juta pada tahun 2030. Laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030.³

Diabetes termasuk penyakit kronis yang akan diderita seumur hidup. Pengelolaan penyakit ini perlu dilibatkan peran berbagai pihak mulai dari dokter/tenaga kesehatan sampai pasien dan keluarganya. Kemajuan ilmu kedokteran telah menemukan berbagai macam obat yang dapat digunakan untuk mengendalikan diabetes, sehingga dampak penyakit ini yang pada awalnya sering menyebabkan kematian akibat komplikasi akut, kini bergeser ke arah komplikasi kronis yang menyerang berbagai organ vital. Komplikasi kronik sangat ditentukan oleh baik tidaknya pengontrolan kadar glukosa darah dan beberapa parameter lain seperti tekanan darah, berat badan dan kadar kolesterol. Sehingga dalam hal ini, obat sangat memegang peranan penting dalam pengendalian diabetes. Pengendalian kadar glukosa darah pada diabetes pada mulanya menggunakan cara yang konservatif. Pengobatan lini pertama untuk penderita diabetes yang baru terdiagnosa adalah terapi non farmakologi, yaitu mengatur pola makan dan melakukan aktivitas fisik. Penggunaan antidiabetik baru diperkenalkan setelah terapi nonfarmakologi selama 2-4 minggu ini dianggap gagal mengendalikan kadar glukosa darah.³

Berbagai regimen obat telah banyak diterapkan guna mengendalikan kadar glukosa darah pada DM, baik dengan penggunaan insulin maupun obat hipoglikemik oral (OHO).

Berdasarkan cara kerjanya OHO dibedakan menjadi empat golongan yaitu pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) terdiri dari kelompok sulfonilurea dan glinid, penghambat glukoneogenesis (metformin), penghambat absorpsi glukosa di usus halus (penghambat glukosidase alfa; akarbose) serta golongan penambah sensitivitas insulin (*insulin sensitizer*) yang terdiri dari kelompok metformin dan thiazolidinediones.^{2,3}

Pasien DM tipe 2 diobati dengan kombinasi antara diet, *exercise*, dan obat-obatan. Obat memiliki beberapa target untuk memperbaiki penyakit ini. Insulin eksogen untuk mensuplai insulin endogen diberikan hanya bila pilihan terapi lain gagal. Sulfonilurea dan glinid menstimulasi sekresi insulin residu. Biguanid seperti metformin dan thiazolidinedion melawan resistensi insulin dengan menurunkan pengeluaran glukosa hepatis dan meningkatkan sensitivitas otot terhadap insulin. Akarbose yang merupakan inhibitor α glukosidase menurunkan digesti karbohidrat intestinal. Pada pasien yang perjalanan penyakitnya lebih berat maka obat-obatan tersebut akan diberikan secara kombinasi untuk mencapai kontrol glikemik yang lebih baik. Setiap obat-obatan tsb memiliki efikasi yang inadekuat dan efek samping yang serius. Insulin dan sulfonilurea menyebabkan hipoglikemia, metformin kadang-kadang menyebabkan *lactic acidosis* dan akarbose sering menyebabkan gangguan gastrointestinal. Thiazolidinedion lebih jarang menyebabkan hipoglikemia tapi efek samping seperti edema, sakit kepala, penambahan berat badan telah dilaporkan. Sehingga dikembangkanlah obat antidiabetes yang baru.⁴

Baru-baru ini, pemahaman yang lebih baik mengenai peran hormon inkretin pada patofisiologi DM tipe 2 menawarkan pendekatan terapi terbaru untuk penyakit ini. Pengobatan dikembangkan dengan meningkatkan efek dari hormon inkretin yaitu GIP dan GLP-1. GIP dan GLP-1 adalah peptida gastrointestinal yang dilepaskan dari sel mukosa endokrin ke pembuluh darah ketika makan. Kedua hormon ini meningkatkan sekresi insulin yang diinduksi oleh makan.

Saat ini penggolongan OHO menjadi lima golongan, golongan tambahan adalah inhibitor enzim dipeptidil peptidase (DPP IV). Enzim dipeptidil peptidase berperan dalam konversi *glukagon-like-peptide-1* (GLP-1) menjadi metabolitnya. GLP-1 merupakan suatu hormon peptida yang berperan dalam stimulasi pelepasan insulin, sehingga penghambatan terhadap enzim ini dapat mengatur kadar gula darah penyandang diabetes. Melalui penghambatan terhadap degradasi GLP-1 oleh DPP IV inhibitor, maka GLP-1 endogen akan tetap pada kadar normal sehingga berpotensi sebagai antidiabetik. Selain itu berbagai keunggulannya dalam memperbaiki sistem organ yang memburuk pada keadaan diabetes tipe 2, menjadikan obat golongan ini target dalam pengobatan diabetes.

2. Pengontrolan Kadar Gula Darah

2.1 Insulin dan DM

Pada kondisi metabolisme glukosa yang normal, glukosa darah diperoleh dari tiga sumber yaitu penyerapan dari intestinal, glikogenolisis (pemecahan glikogen, bentuk penyimpanan glukosa) dan glukoneogenesis (sintesis glukosa dari prekursor yang berasal dari karbohidrat, protein dan lemak). Setelah diangkut ke dalam sel, glukosa dapat disimpan sebagai glikogen atau mengalami glikosilasi menjadi piruvat. Piruvat dapat mengalami reduksi menjadi laktat, transaminasi menjadi alanin atau konversi menjadi asetil KoA. Asetil KoA dapat dioksidasi dalam siklus trikarboksilat menjadi karbon dioksida dan air, diubah menjadi asam lemak untuk disimpan sebagai trigliserida atau digunakan untuk badan keton atau sintesis kolesterol.^{5,6}

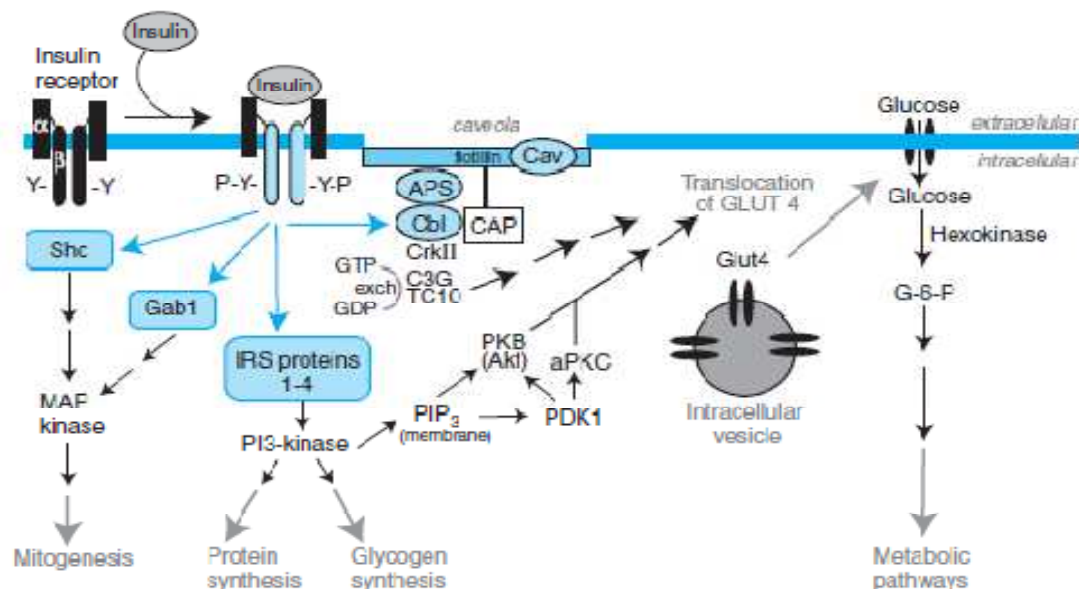
Insulin mempunyai sejumlah efek pada metabolisme glukosa, termasuk penghambatan glikogenolisis dan glukoneogenesis, peningkatan transpor glukosa ke dalam lemak dan otot, meningkatkan glikolisis lemak dan otot dan stimulasi sintesis glikogen. Insulin menstimulasi pengambilan glukosa oleh otot dan lemak, pada jaringan tersebut transpor glukosa melewati membran sel dimediasi oleh *glucose transporter-4* (GLUT-4). Transporter ini berada di dalam sitoplasma sel, dan dengan sinyal dari insulin akan translokasi ke membran sel. GLUT-4 akan memfasilitasi masuknya glukosa pada membran sel ke dalam jaringan misalnya setelah makan.⁹

Insulin diproduksi oleh Islet Langerhans pankreas. Pankreas memiliki empat jenis sel utama yang mensekresi hormon polipeptida yang berbeda. Insulin disekresi oleh sel β (B), glukagon oleh sel α (A), somatostatin oleh sel δ (D) dan sel F mengeluarkan polipeptida pankreas. Sel β merupakan bagian terbesar pada islet langerhans. Sel β akan mengelilingi sel α , δ dan F. susunan ini memfasilitasi pengontrolan yang terkoordinasi di sel islet. Darah mengalir dari sel β ke sel α dan δ . Sel β adalah sensor glukosa primer bagi sel islet.^{5,6}

Sekresi insulin diregulasi untuk menjaga homeostasis glukosa di darah selama makan atau puasa. Regulasinya melalui koordinasi dari makanan, hormon saluran cerna, hormon pankreas dan neurotransmitter otonom yang saling mempengaruhi. Glukosa, asam amino, asam lemak dan badan keton dapat menstimulasi pelepasan insulin. Secara umum, semua kondisi yang mengaktifasi saraf simpatis, seperti hipoksia, hipoglikemia, olahraga, hipotermia, operasi dan luka bakar berat, akan menekan sekresi insulin oleh karena stimulasi dari reseptor α_2 adrenergik. Glukosa merupakan stimulus yang utama bagi sekresi insulin. Stimulasinya lebih efektif apabila glukosa diperoleh secara oral. Hal ini disebabkan karena pemberian

secara oral menginduksi pelepasan hormon di saluran cerna dan menstimulasi aktivitas vagal. Sebagian besar hormon saluran cerna meningkatkan sekresi insulin dan hormon yang paling poten untuk ini adalah peptida insulinotropik yang terkait glukosa (*glucose-dependent insulinotropic peptida*) yang juga dikenal sebagai peptida inhibisi gastrointestinal (GIP) dan *glukagon-like peptide-1* (GLP-1).^{5,6,7}

Jaringan target yang diregulasi oleh insulin adalah hati, otot dan lemak. Selain itu insulin juga meregulasi efek beberapa sel lain. Insulin menstimulasi penggunaan glukosa intraseluler dan penyimpanan glukosa, asam amino, dan asam lemak serta menghambat proses katabolisme glikogen, lemak dan protein. Aksi ini dilakukan dengan cara menstimulasi transport substrat dan ion ke dalam sel, meningkatkan translokasi protein antara kompartemen sel, mengaktifasi atau mendeaktivasi enzim-enzim spesifik dan mengubah jumlah protein melalui perubahan dari laju transkripsi dan translasi mRNA. Beberapa efek insulin terjadi dalam beberapa detik atau menit, termasuk aktivasi dari sistem transport glukosa dan ion, modifikasi ikatan kovalen enzim (misalnya fosforilasi dan defosforilasi) dan efek pada transkripsi gen. Efek pada sintesis protein dan transkripsi gen memerlukan waktu beberapa jam, sedangkan efek pada proliferasi dan diferensiasi sel memerlukan waktu beberapa hari.⁵⁻⁷



Gambar 1. Jalur Sinyal Insulin.⁵

Stimulasi transport glukosa ke otot dan jaringan lemak adalah efek utama insulin. Glukosa masuk ke dalam sel dengan cara difusi terfasilitasi dengan menggunakan transporter glukosa yaitu GLUT 1-5. Difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel melalui fosforilasi glukosa

akan menurunkan gradien konsentrasi glukosa. Konversi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat (G-6-P) dilakukan oleh heksokinase. G-6-P adalah substrat antara yang dapat terlibat dalam sebagian besar jalur. Isomerisasinya menjadi G-1-P dapat disimpan sebagai glikogen (sebagai glikogenesis), G-6-P dapat terlibat pada jalur glikolitik (untuk produksi ATP) dan jalur pentosa fosfat (untuk menyediakan NADPH). Efek insulin terhadap enzim-enzim metabolik selular banyak sekali dan sebagian besar dimediasi oleh aktivitas protein kinase dan fosfoproteinfosfatase.^{5,6,8}

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Penyakit DM diklasifikasikan menjadi DM tipe 1 yang disebabkan destruksi sel beta pankreas, yang secara umum menjurus ke defisiensi insulin absolute, yang kedua adalah DM tipe 2 yang etiologisnya bervariasi, mulai dari resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai dominan dan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. Selain itu juga terdapat DM tipe lain. Resistensi insulin merupakan keadaan konsentrasi insulin yang ada berhubungan dengan respon glukosa yang subnormal. Salah satu akibat resistensi insulin adalah menurunnya sintesis glikogen oleh sel otot, peningkatan lemak intrasel otot, yang menandakan terjadinya disregulasi metabolisme akibat defek pada fungsi mitokondria.⁹

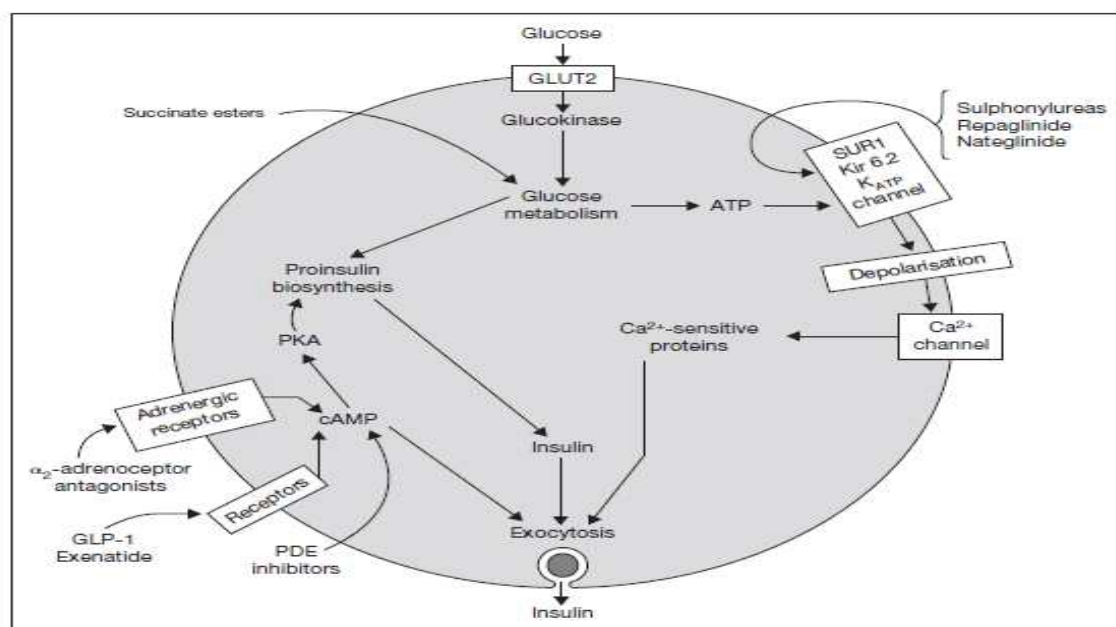


Figure 1.2 The insulin releasing effects of sulphonylureas and other agents acting on the pancreatic islet cell.
ATP = adenosine triphosphate; cAMP = cyclic AMP; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; GLUT2 = glucose transporter 2; PDE = phosphodiesterase; PKA = protein kinase A; SUR1 = sulphonylurea receptor 1.

Gambar 2. Efek obat terhadap pelepasan insulin

DM terdiri dari sekelompok gangguan yang ditandai dengan hiperglikemia, perubahan metabolisme lipid, karbohidrat dan protein dan peningkatan resiko komplikasi penyakit vascular. Klasifikasi DM adalah DM tipe 1, 2 dan tipe lain. Menurut *The American Diabetes Association* (ADA) kriteria untuk diagnosis DM adalah gejala polyuria, polydipsia, dan kehilangan berat badan yang tidak dapat dijelaskan serta peningkatan kadar gula darah (KGD) sewaktu lebih besar dari 200 mg/dL (11.1 mM), KGD puasa lebih besar dari 126 mg/dL (7 mM), atau KGD dua jam setelah makan lebih besar dari 200 mg/dL (11.1 mM).^{6,8}

Hampir semua tipe DM disebabkan karena menurunkan konsentrasi insulin (insulin defisiensi) dan penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin (insulin resisten). Gangguan ini menyebabkan perubahan metabolisme karbohidrat, lemak keton dan asam amino sehingga menyebabkan gejala utama yaitu hiperglikemia. Insulin menurunkan KGD melalui inhibisi terhadap produksi glukosa hepatic dan stimulasi pengambilan atau metabolisme glukosa oleh otot dan jaringan lemak. Kedua efek penting ini terjadi pada konsentrasi insulin yang berbeda. Produksi glukosa hati dihambat ketika konsentrasi insulin kurang lebih 20 μ units/mL, sedangkan metabolisme glukosa ketika konsentrasi insulin sekitar 50 μ units/mL.⁶

Pada kedua tipe DM, terjadi peningkatan glukagon. Glukagon memiliki efek hepatic yang bertentangan dengan insulin yaitu menstimulasi glikogenolisis and glukoneogenesis tapi efek nya terhadap penggunaan glukosa perifer relatif kurang sehingga pada penderita diabetes dapat terjadi peningkatan produksi glukosa hepatic, penurunan ambilan glukosa perifer dan penurunan konversi glukosa menjadi glikogen di hati. Perubahan sekresi insulin dan glukagon juga mempengaruhi metabolisme lemak, keton, dan protein. Pada keadaan normal, insulin akan menghambat lipase di sel adiposit dan menghambat hidrolisis depot trigliserida stores. Ini akan menetralkan aksi lipolitik yang disebabkan katekolamin, kortisol dan hormon pertumbuhan dan mengurangi konsentrasi gliserol (substrat untuk glukoneogenesis) dan asam lemak bebas (substrat untuk produksi badan keton dan bahan baku glukoneogenesis). Efek ini berkurang pada pasien DM, sehingga meningkatkan glukoneogenesis dan ketogenesis.⁵⁻⁸

Insulin juga meningkatkan transkripsi lipoprotein lipase pada endotel kapiler sehingga hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia sering terjadi pada pasien DM yang tidak diobati. Selain itu defisiensi insulin dapat dihubungkan dengan peningkatan produksi VLDL. Peran utama insulin dalam metabolisme protein juga terjadi pada DM, terutama pada pasien dengan kontrol glikemia yang buruk. Insulin akan menstimulasi ambilan asam amino dan sintesis protein serta menghambat degradasi protein di otot dan jaringan lain. Peningkatan

konversi asam amino menjadi glukosa juga meningkatkan produksi dan ekskresi urea dan ammonia. Pada DM juga terjadi penebalan membran dasar kapiler sehingga menyebabkan penyempitan lumina pembuluh darah yang menyebabkan perfusi yang tidak adekuat ke organ. Hal ini berkontribusi dalam peningkatan komplikasi mayor pada diabetes, atherosclerosis prematur, glomerulosklerosis interkapilar, retinopati, neuropati serta ulserasi dan gangren pada ekstremitas.^{6,8}

Perkembangan komplikasi DM disebabkan oleh karena jaringan terpapar lama dengan konsentrasi glukosa yang tinggi. Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh the Diabetes Control dan Complications Trial (DCCT) menyebutkan bahwa komplikasi DM meningkat sebanding dengan peningkatan durasi paparan jaringan terhadap KGD yang tinggi. Ketika KGD dikontrol maka komplikasi diabetes menurun secara dramatis. Dengan terapi yang intensif, kejadian penyakit kardiovaskular, resiko retinopati berkurang.

Efek toksis hiperglikemia juga berhubungan dengan pembentukan dan akumulasi protein terglisosilasi dan lemak. Sinyal *advanced glycosylation end-products* (AGEs) melalui reseptornya RAGEs menyebabkan stress oksidatif dan inflamasi. Karena terpapar dengan KGD yang tinggi, hemoglobin (Hb) menjadi terglisosilasi pada asam amino valin sehingga membentuk HbA1c. Konsentrasi HbA1c dapat menunjukkan keparahan dan durasi hiperglikemia.

Kontrol glikemia adalah bagian fundamental dalam terapi DM tipe 2. Kontrol yang adekuat untuk mengatasi gejala akut dan melindungi atau mengurangi keparahan komplikasi kronis mikrovaskular dan makrovaskular. Pengobatan DM tipe 2 dipersulit oleh penyakit-penyakit penyerta. Resistensi insulin, yang disebabkan penurunan fungsi sel β , mempengaruhi hormon glukoregulator lainnya dan metabolisme nutrisi meningkatkan kesulitan dalam terapinya.

DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin, gangguan sekresi insulin yang diinduksi glukosa dan peningkatan sekresi glukagon yg tidak tepat sehingga mencetuskan hiperglikemia. Oleh karena itu, DM tipe 2 menjadi suatu penyakit yang kompleks dan pengobatan saat ini sering kurang memuaskan dalam mengontrol glikemia. Terapi medikamentosa dikembangkan untuk memperbaiki efikasi dan durasi kerja, keamanan, tolerabilitas dan lebih nyaman, sehingga target terapi bukan hanya pada kontrol glikemia tapi juga mencegah progresivitas penyakit ini, sehingga komplikasinya dapat dicegah.

2.2 Hormon Inkretin

Hormon inkretin adalah hormon *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) dan *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) dikeluarkan oleh saluran cerna bagian atas dan bawah dan menstimulasi sekresi insulin. Banyak hormon yang diduga berkontribusi pada efek inkretin tapi saat ini efek inkretin terutama disebabkan oleh GIP dan GLP-1. Pada keadaan puasa, konsentrasi inkretin dalam plasma sangat rendah. Hal ini menandakan bahwa inkretin mempunyai laju sekresi basal. Dengan adanya makanan, inkretin akan disekresi dengan cepat (dalam 10-20 menit) dan simpel karbohidrat dan lemak merupakan stimulan yang sangat kuat untuk sekresinya. Konsentrasi puncak GIP dan GLP-1 dicapai dalam 15-30 menit dan 30-45 menit setelah zat makanan masuk. GLP-1 disekresi dari sel L yang jumlahnya banyak di bagian distal usus halus, sedangkan GIP disekresikan oleh sel K yang terdapat di duodenum dan jejunum proksimal. Observasi terbaru mengindikasikan bahwa GIP dan GLP terlokalisasi dalam sekelompok sel endokrin di sepanjang traktus gastrointestinal. Penemuan ini menunjukkan bahwa responnya yang cepat terhadap adanya makanan disebabkan interaksi antara substrat luminal (makanan) dengan sel-sel endokrin “open-Type di mukosa intestinum.”^{4,6,10}

Efek inkretin terhadap peningkatan konsentrasi glukosa lebih meningkat bila glukosa diberikan secara oral daripada glukosa diberikan secara intra vena. Pengetahuan mengenai efek inkretin sudah sejak lama diketahui oleh ilmuwan, tetapi ketertarikan untuk memahami efek ini menjadi sangat berkembang akhir-akhir ini. Pada tahun 1906, ekstrak mukosa yang berasal dari usus halus digunakan untuk terapi DM, dengan harapan sekresi pankreas akan distimulasi oleh hormon alami yang berasal dari membran mukosa duodenum. Pada tahun 1964 diketahui bahwa pemberian glukosa secara oral lebih meningkatkan sekresi insulin dibanding pemberian glukosa secara intravena, sehingga diduga ada faktor yang berasal dari saluran cerna yang memberikan efek peningkatan sekresi insulin setelah pemberian oral. Selanjutnya para ilmuwan mendapatkan bahwa efek tsb disebabkan oleh adanya hormon inkretin. Pada grafik ini ditunjukkan bahwa terjadi penekanan glukosa darah yang bersirkulasi oleh inkretin.¹¹

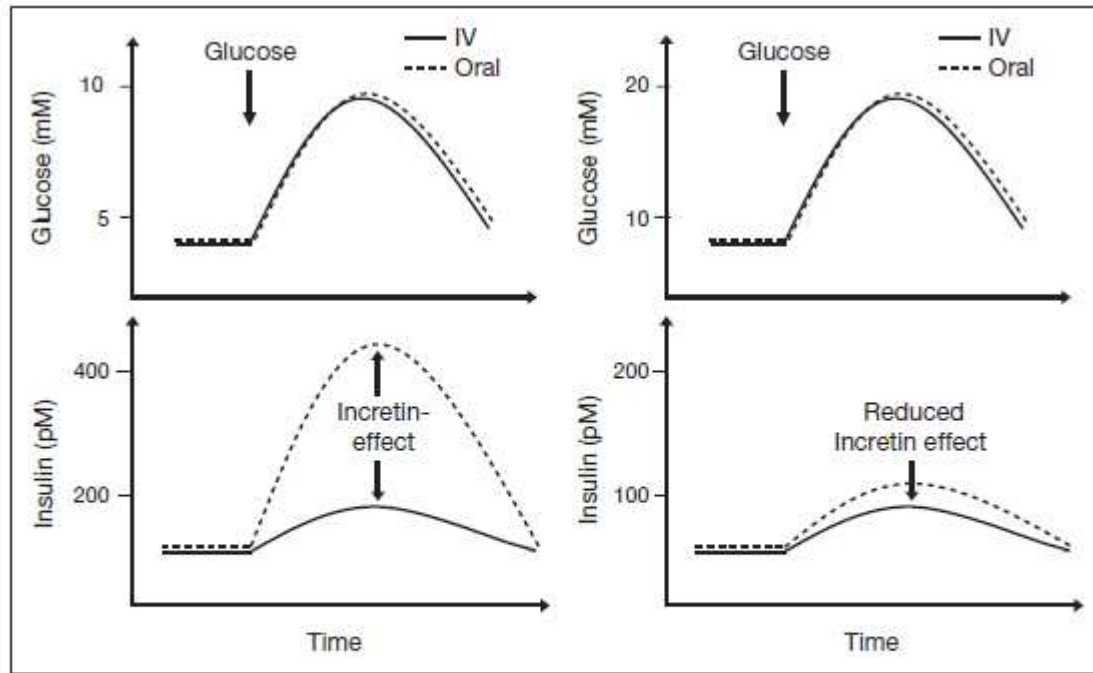


Figure 6.1 Upper panel: Glucose concentrations following administration of oral glucose and intravenous (IV) isoglycaemic glucose infusion, respectively, in healthy subjects (left) and patients with type 2 diabetes (right). Lower panel: The corresponding insulin responses in a healthy subject and patients with type 2 diabetes, respectively, showing the reduced incretin effect in patients with type 2 diabetes.

Gambar 3. Sekresi Insulin terhadap masuknya glukosa.⁶

GLP-1 adalah produk gen glukagon, yang diproduksi dari proglukagon di sel L enteroendokrin pada ileum distal dan kolon. Di sini proglukagon dipecah tidak membentuk glukagon seperti di sel islet tapi menjadi *glucagon-like peptide-1* GLP-1 dan GLP-2. GLP-1 memiliki 30 asam amino dan disekresikan dari saluran cerna bagian distal beberapa menit setelah makanan melalui stimulasi endokrin dan neural. Saat ini telah diketahui bahwa sel β pankreas mengekspresikan reseptor GLP-1 dan GIP. Receptor ini adalah anggota famili glukagon/sekretin *G-protein coupled receptors*. Terikatnya ligan akan mengaktifasi reseptor sehingga membangkitkan cAMP dan the of cAMP dan melalui jalur pertukaran nukleotida guanin faktor II, eksositosis insulin dari sel β terjadi.^{6,7,10}

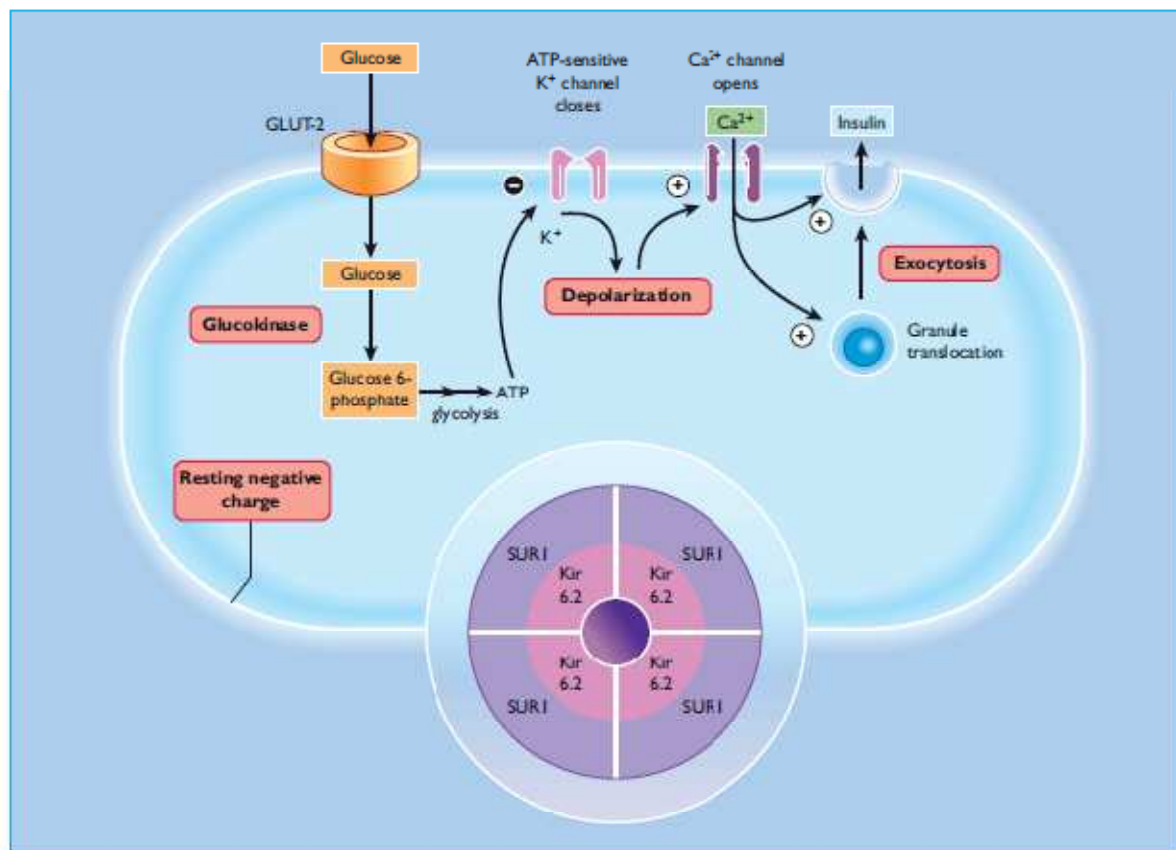


Figure 6.8 Intracellular mechanisms through which glucose stimulates insulin secretion. Glucose is metabolized within the β -cell to generate ATP, which closes ATP-sensitive potassium channels in the cell membrane. This prevents potassium ions from leaving the cell, causing membrane depolarization, which in turn opens voltage-gated calcium channels in the membrane and allows calcium ions to enter the cell. The increase in cytosolic calcium initiates granule exocytosis. Sulfonylureas act downstream of glucose metabolism, by binding to the SUR1 component of the K_{ATP} channel (inset). GLUT, glucose transporter.

Gambar 4. Mekanisme Intraselular sekresi Insulin.⁷

Efek insulinotropik inkretin tergantung pada peningkatan kadar glukosa. GLP-1 mengandung terminal NH₂, alanine pada posisi 2, sehingga GLP-1 dapat menjadikan substrat untuk dipecah oleh serine protease endovaskular, enzim *dipeptidyl peptidase* (DPP IV). Inaktivasi GLP-1 oleh DPP IV sehingga membentuk metabolit GLP-1(9-36) amide, tidak akan mengaktivasi Reseptor GLP-1.^{6,7}

Selain menstimulasi sekresi Insulin yang tergantung glukosa, GLP-1 juga memperbaiki sensitivitas insulin, menunda pengosongan lambung, menginduksi rasa kenyang yang menghasilkan pengurangan asupan makanan dan menekan sekresi glukagon. GLP-1 mengurangi kelebihan sekresi glukagon dari sel α tanpa mengganggu efek proteksi terhadap hipoglikemia. efek GLP-1 terhadap pengosongan lambung dan perasaan kenyang juga memberikan manfaat yaitu menurunkan berat badan. GLP-1 juga memiliki efek ekstrapetabolik pada kardiovaskular, pernafasan dan sistem hipotalamic-pituitary. Selain itu, GLP-1 memberikan efek proliferasi sel β dan supresi apoptosis pada percobaan dengan

hewan. GLP-1 meningkatkan massa sel β rodent yang diterapi selama dua hari sampai dua minggu dengan peningkatan massa sel β 1.4 - 6.2 kali. Bila ini dapat dicobakan ke manusia ini akan menjadi “pintu gerbang” untuk pengobatan yang bertujuan untuk mengembalikan sel β yang berkurang pada DM tipe 2.^{6,12}

Setelah disekresi, kedua hormon ini akan didegradasi oleh enzim dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV). Degradasi oleh DPP IV menyebabkan inkretin kehilangan aktifitas insulinotropiknya. Degradasi GLP-1 lebih cepat daripada degradasi GIP, sehingga waktu paruh GLP-1 lebih singkat (1-1,5 menit) dibanding GIP, sehingga waktu paruh hormon inkretin sekitar 7 menit. GLP-1 hanya bertahan aktif selama 1–2 menit, sehingga apabila digunakan sebagai antidiabetik maka pemberiannya harus dengan infuse kontinu. Saat ini telah tersedia analog GLP-1 analogues yang bekerja *long acting* yang resisten terhadap inaktivasi oleh enzyme DPP IV.

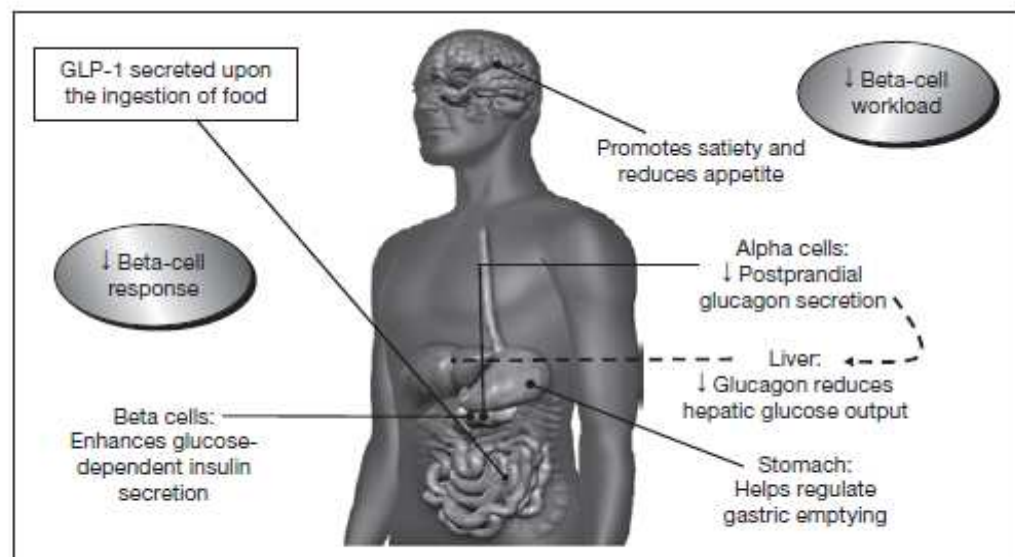


Figure 1.4 Summary of the glucoregulatory effects of the incretin system. GLP-1 = glucagon-like peptide-1.

Gambar 5. Efek glukoregulatori sistem inkretin

2.3 Efek GLP-1 dan GIP pada sekresi insulin dan glukagon

Sifat insulinotropik GLP-1 dan GIP sangat tergantung terhadap glukosa, sehingga efek insulinotropiknya akan meningkat sebanding dengan peningkatan glukosa darah dan menurun pada saat normoglikemia. Hanya GLP-1 yang dapat menginhibisi sekresi glukagon dari sel α . Kombinasi efek terhadap sekresi insulin dan glukagon menurunkan produksi glukosa hepatic. Mekanisme GLP-1 dapat menginhibisi glukagon belum diketahui secara jelas. Tapi, efek glukagonostatik dari GLP-1 juga tergantung glukosa, sehingga peningkatan

konstraksi GLP-1 tidak mengganggu *counter-regulatory* glukagon bila terjadi hipoglikemia. Ketergantungan GLP-1 terhadap glukosa dalam mempengaruhi efek insulin dan glukagon ini penting karena menyatakan secara tidak langsung bahwa pengobatan dengan GLP-1 tidak menyebabkan efek samping hipoglikemia.^{6,12,13,16}

Efek antihiperglukemia GLP-1 timbul melalui interaksinya dengan reseptor membrane spesifik yang merupakan superfamili GPCR yang terdapat di sel β pankreas dan di ekstrapankreas. Efek lain dari GLP-1 adalah menghambat sekresi dan motilitas saluran cerna. Penghambatannya terhadap sekresi asam yg diinduksi makanan, pengosongan lambung dan sekresi pankreas. Awalnya diduga penghambatan sekresi eksokrin pankreas merupakan efek sekunder karena penghambatan pengosongan lambung, tapi pada studi yang lebih baru menunjukkan bahwa GLP-1 juga menghambat sekresi pankreas karena stimulasi intraduodenal. Reseptor GLP-1 juga diekspresikan di beberapa bagian otak yang meregulasi intake makanan dan pada studi awal GLP-1 mengindikasikan suatu efek pada nafsu makan dan asupan makanan. Penelitian selanjutnya dengan menggunakan rodent mengkonfirmasi efek ini melalui pemberian GLP-1 dosis rendah intraserebrovetikuler. Efeknya yaitu membatasi glukosa setelah makan dan menimbulkan efek kenyang sehingga mengurangi nafsu makan dan dalam jangka panjang dapat mengurangi berat badan.^{6,12,14}

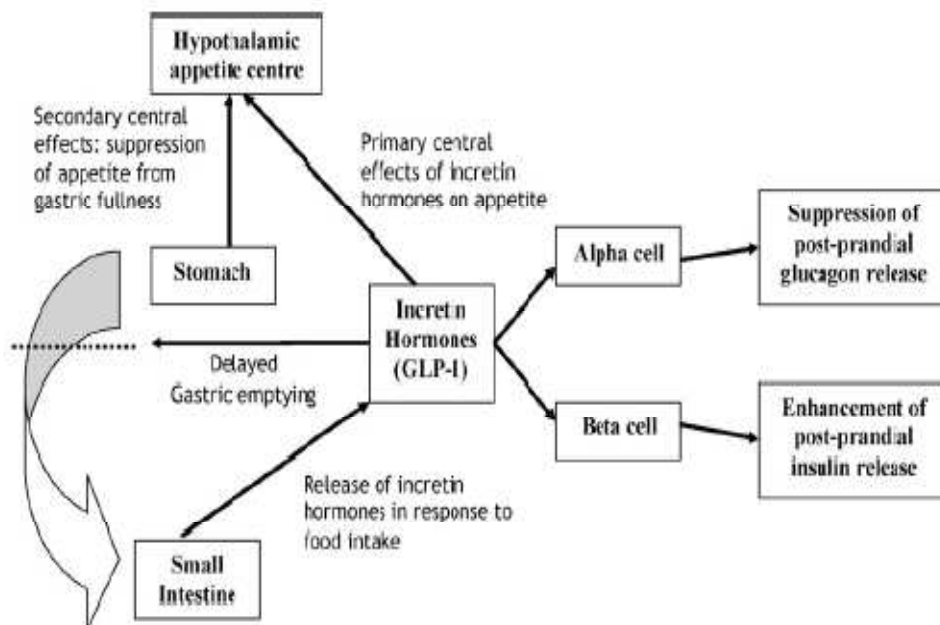


Fig. 1. Schematic representation of the main pleiotropic effects of incretin hormones and the central suppressive effects on appetite control.

Gambar 6. Efek pleiotropik hormon inkretin.¹¹

Reseptor GLP-1 juga ditemui di jantung dan peran fisiologisnya dapat dilihat pada mencit yang reseptor GLP-1 nya telah dihilangkan. Mencit mengalami gangguan kontraktilitas ventrikular dan fungsi diastole, selain itu respon terhadap epinefrin eksogen juga terganggu. Penelitian lain menunjukkan bahwa GLP 1 mencegah iskemik dan reperfusi miokard pada tikus. Ketika diberikan infus GLP-1 pada pasien gagal jantung kongestif dan miokard infark akut yang telah reperfusi, tampak perbaikan fungsi ventrikularnya. Pada keadaan basal, GLP-1 dapat menghambat kontraktilitas tetapi setelah *cardiac injury*, GLP-1 memperlihatkan peningkatan *performance* miokard secara konsisten baik pada percobaan di hewan maupun pada manusia. GLP-1 juga mengurangi peningkatan trigliserida setelah makan dan menurunkan konsentrasi asam lemak bebas pada subjek sehat dan memperbaiki disfungsi endotel pada pasien DM tipe 2 dan penyakit jantung koroner.

Efek lainnya adalah efek neurotropik. Pemberian GLP-1 intraserebroventrikular dihubungkan dengan perbaikan belajar dan mengingat pada tikus dan juga memperlihatkan efek neuroprotektif. GLP-1 juga akan diusulkan sebagai agent terapeutik baru untuk penyakit neurodegenerative termasuk penyakit Alzheimer.

2.4 Enzim dipeptidyl peptidase IV (DPP IV)

Dipeptidyl peptidase IV adalah suatu enzim proteolitik atau protease pada permukaan sel yang termasuk dalam family prolinoligopeptida. Enzim ini secara selektif memindahkan dipeptida N-terminal dari peptida dengan prolin atau alanin pada posisi kedua. Selain memiliki aktivitas katolitik, enzim ini berinteraksi dengan beberapa protein seperti adenosin deaminase, protein gp120 HIV, fibronectin dan kolagen. DPP IV juga diekspresikan pada tempat spesifik T limfosit, berbagai jaringan, sel endotel dan sel epitel. DPP IV memecah beberapa bioaktif peptida yang penting dalam kesehatan. Enzim ini berperan dalam homeostatis glukosa melalui inaktivasi proteolitik terhadap inkretin. DPP IV inhibitor memperbaiki toleransi glukosa dan fungsi sel islet pankreas pada model hewan diabetes tipe 2 dan pada pasien diabetes.^{4,10}

Enzim dipeptidyl-peptidase IV sangat banyak dipelajari saat ini. Banyak publikasi ilmiah yang membahas mengenai peran DPP IV mulai dari imunologi, inflamasi, homeostasis glukosa, kanker dan neuroendokrinologi. Protease permukaan sel ini diekspresikan pada beberapa jaringan. Fungsi biologinya berhubungan dengan interaksinya dengan bagian ekstrasel dari protein yang terdiri dari interaksi dua domain yaitu domain *Large β -propeller* dan domain katalitik. Pada domain katalitik terdapat protease yang khas terhadap serin. Enzi

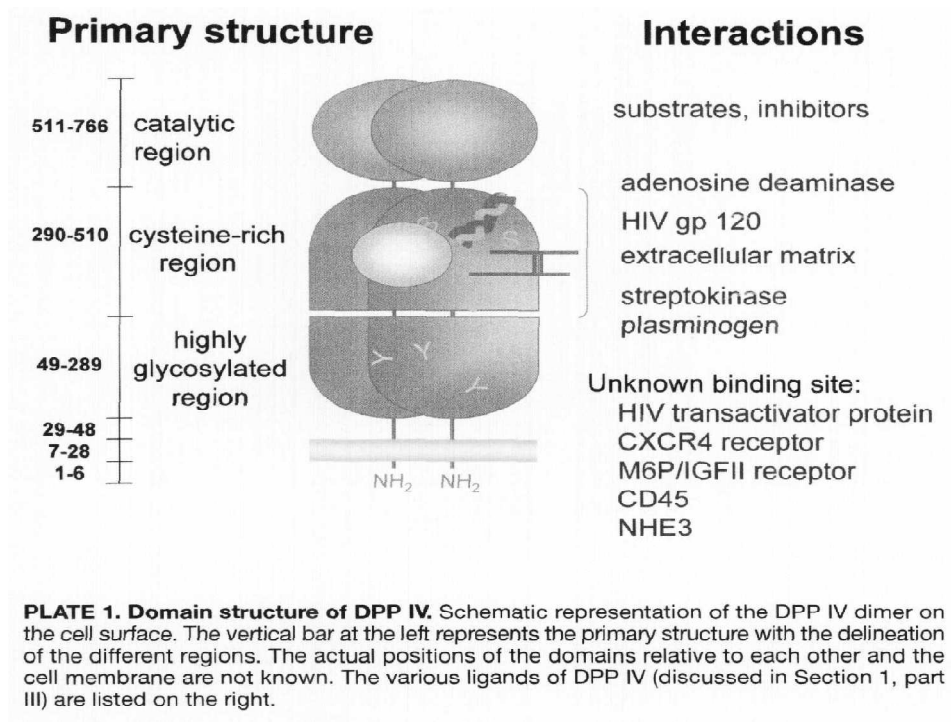
ini berperan dalam inaktivasi beberapa peptida bioaktif dengan cara memindahkan dipeptida N terminal. Kemampuan penghambatan enzim ini untuk pengobatan DM tipe 2 berdasarkan pada kemampuan obat ini untuk meningkatkan kadar inkretin aktif sehingga akan mencetuskan peningkatan sekresi insulin dan menurunkan kadar gula darah. Bila berhubungan dengan sel T atau respon imun DPP IV sering disebut CD26. Gen DPP IV manusia terletak di kromosom 2 lokus 2q24.3 dengan panjang kurang lebih 70kb dan mengandung 26 ekson.^{9,10}

Situs aktif DPP IV memiliki fungsi ganda yaitu mengikat substrat dan reaksi katalitik. DPP IV diekspresikan di beberapa jaringan dan organ dengan kadar yang berbeda-beda. Selama ini dipelajari Ekspresinya pada jaringan tikus yang tidak jauh berbeda dengan ekspresinya pada manusia. Pada sel epitel dan endotel enzim ini terdapat pada bagian apical membran sel. Pada pembuluh darah, DPP IV diekspresikan di bagian vena *capillary bed* dan di endothelium venula. Pada beberapa organ, kadarnya yang berbeda dari kadar pada normalnya dapat mengindikasikan bahwa ada pertumbuhan jaringan yang abnormal. Contohnya, DPP IV tidak terdapat di epitel colon, apabila terdapat di colon mengindikasikan adanya suatu tumor colon. Secara umum, DPP IV dideskripsikan sebagai molekul aktivasi sel T, sehingga saat ini dijadikan sebagai marker yang menunjukkan adanya aktivasi sistem imun selular.¹⁰

DPP IV adalah serin peptidase yang ditemukan di sejumlah organ termasuk di ginjal, membrane usus halus, hepatosit dan endotel vascular dalam bentuk terlarut dalam plasma. pemotongan N-terminal dipeptida oleh DPP IV dari substratnya termasuk GLP-1 dan GIP. Peran fisiologis DPP IV pada metabolisme hormon inkretin ditunjukkan ketika DPP diinhibisi akan mencegah degradasi N-terminal GLP-1 dan GIP. Pemecahan GLP-1 berlangsung sangat cepat dengan waktu paruh plasma hanya 1–1.5 menit. Pada penelitian tahap awal menunjukkan bahwa penghambatan pada DPP IV meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP endogen dan inhibisi ini berhubungan dengan perbaikan toleransi glukosa pada model hewan yang resistensi insulin, toleransi glukosa terganggu dan DM tipe 2.⁷

Banyak peptida bioaktif dapat menjadi substrat bagi DPP IV dan tidak semua substrat dipecah dengan efisiensi yang sama. Sehingga karena ketidakselektifan enzim ini maka tidak menutup kemungkinan bahwa penghambatan pada enzim ini dapat mengganggu aktivitas biologi yang penting lainnya sehingga perlu dipelajari lebih lanjut bagaimana pengaruh penghambatan enzim ini terhadap organ-organ yang mengekspresikan enzim ini pada jaringannya.¹⁰

Enzim DPP IV adalah enzim utama yang berperan untuk mendegradasi GLP-1 dan GIP. Sehingga penghambatan pada enzim ini akan meningkatkan konsentrasi plasma GLP-1 dan GIP endogen. Meskipun substrat spesifik bagi DPP IV masih belum pasti, penghilangan seluruh reseptor GLP-1 dan GIP mencit menghilangkan kemampuan DPP IV inhibitor untuk menurunkan KGD. Pengobatan rodent diabetik rodents dengan DPP IV inhibitor memperbaiki survival islet dan mempertahankan massa dan fungsi sel β .



Gambar 7. Struktur domain DPP IV.¹⁰

2.5 Inhibitor DPP IV

Fakta bahwa konsentrasi GLP-1 berkurang pada pasien DM tipe 2 meningkatkan kemungkinan bahwa gangguan efek inkretin pada pasien DM tipe 2 dapat disebabkan karena degradasi GLP-1 yang lebih besar pada pasien ini. Degradasi yang sangat besar ini menyebabkan bentuk alami GLP-1 tidak cocok sebagai agen terapi untuk DM tipe 2 sehingga muncul hipotesis bahwa inhibisi degradasi hormon inkretin dapat meningkatkan kadar inkretin endogen sehingga mencapai kisaran yang berguna untuk terapeutik. Dua pendekatan yang dapat dilakukan untuk mencapai hal ini adalah :

1. Inhibisi enzim DPP IV, yang disebut sebagai *incretin enhancers*, untuk meningkatkan kadar hormon inkretin endogen
2. Penggunaan analog GLP-1 yang stabil jangka panjang yang disebut *incretin mimetic*. (contohnya Liraglutide, exenatid, albiglutide)

Kedua pendekatan ini meningkatkan kerja GLP-1. Dengan ini baik sel α maupun sel β menjadi target terapi, sehingga tidak hanya meningkatkan sekresi insulin tapi juga memperbaiki rasio insulin–glukagon ratio.^{6,11}

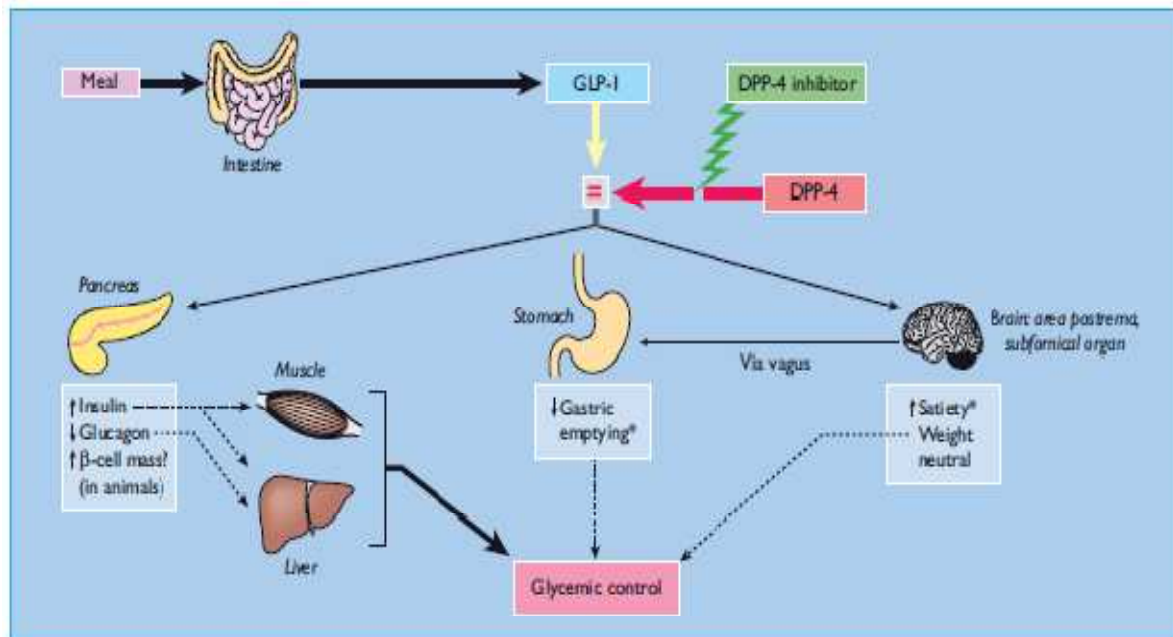


Figure 29.13 Sites of action of gliptins (DPP-4 inhibitors). Incretin hormones such as GLP-1 are released in response to a meal. These hormones are normally degraded rapidly by the enzyme DPP-4. Gliptins act as inhibitors of DPP-4, allowing the normal effects of the incretin hormones to be enhanced. The main site of the enhanced incretin effect is on the pancreas to increase nutrient-induced insulin secretion. GLP-1 also reduces glucagon secretion. * Potential effects to slow gastric emptying and increase satiety probably contribute little to the therapeutic efficacy of gliptins.

Gambar 8. Pengaruh DPP IV inhibitor pada organ.⁷

GLP-1 meningkatkan insulin secara signifikan, GLP-1 juga menurunkan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung dan mengurangi nafsu makan. Dengan demikian, GLP-1 membatasi peningkatan glukosa setelah makan, dengan cara meningkatkan insulin dan menurunkan glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan juga dapat menurunkan berat badan. Hanya saja GLP-1 yang bersirkulasi akan diinaktivasi secara cepat oleh enzim *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV) dalam 1–2 menit. Sehingga untuk mendapatkan benefit dari efeknya harus digunakan GLP-1 yang diinfus secara kontinu.^{6,7,13}

Pendekatan lain untuk mendapatkan efek dari terapi GLP-1 adalah dengan menghambat enzim DPP-IV, dengan cara demikian terjadi peningkatan kadar GLP-1. Sejumlah obat yang berkerja sebagai inhibitor DPP-IV sudah dipasarkan, seperti sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin dan alogliptin. Sebuah penelitian pada DM tipe 2 melaporkan bahwa, penurunan HbA1c dengan menggunakan agen ini sama bila dibandingkan dengan

analog reseptor GLP-1. DPP IV inhibitor kurang menyebabkan mual bila dibandingkan dengan analog reseptor GLP-1.⁶

Sitagliptin (Januvia®, Merck & Co., Inc.) adalah DPP IV inhibitor yang pertama sekali disetujui untuk pengobatan DM tipe 2 di USA (2006) dan di Eropa (2007) dan vildagliptin (Galvus®, Novartis AG) dipasarkan di Eropa pada tahun 2008 dan beberapa lainnya masih dalam uji klinis tahap akhir. Sebagian besar merupakan inhibitor kompetitif reversible terhadap DPP IV, dengan bioavailabilitas oral yang baik dan relative bekerja *long acting* sehingga cukup dengan dosis sekali sehari untuk memberikan inhibisi 70–90% terhadap aktivitas DPP IV.

Sebagai monoterapi baik sitagliptin (5–50 mg bd) maupun vildagliptin menurunkan KGD puasa dan kadar HbA1c dan memperbaiki fungsi sel β . pada pasien dengan control metabolik yang buruk yang ditandai dengan kadar HbA1c yang tinggi (8–9.5%), tampak perbaikan yang sangat baik dengan menurunkan rata-rata 1.2–1.5%, ini menunjukkan bahwa manfaat DPP IV inhibitor tidak terbatas pada pasien DM ringan.⁶

Pada penelitian *double-blinded, placebo-controlled* dengan mengkombinasi inhibitor DPP IV dengan antihiperglikemia lain, kadar HbA1c pasien yang ditambahkan vildagliptin (50 mg qd) pada terapi DM tipe 2 yang juga menggunakan metformin (≥ 1500 mg/day) dibandingkan dengan subjek yang hanya mendapatkan plasebo (hanya metformin). Hasilnya adalah penambahan vildagliptin menurunkan KGD puasa dan KGD 2 jam setelah makan dan penurunan kadar HbA1c. terapi kombinasi juga menunjukkan kontrol glikemia yang lebih baik jika dibandingkan antara monoterapi dengan DPP IV saja atau metformin saja. Efikasi DPP IV inhibitor juga diteliti pada penggunaan kombinasi dengan TZD yang juga menghasilkan perbaikan yang sama seperti bila DPP IV inhibitor dikombinasi dengan metformin. Secara umum kombinasi ini bertoleransi baik tetapi tampak insiden efek samping pada saluran cerna yang lebih tinggi dibanding dengan kontrol (TZD saja). Penambahan DPP IV inhibitor tidak memberikan penambahan berat badan, dimana pada terapi TZD saja meningkatkan berat badan sekitar 1,5 kg. Ketika DPP IV inhibitor dikombinasi dengan insulin hanya terjadi penurunan HbA1c yang relatif rendah (0.5% versus 0.2% dengan placebo) tetapi menurunkan kejadian hipoglikemia secara signifikan bila dibandingkan bila insulin saja.⁶

Sitagliptin yang merupakan sediaan oral yang dimakan sekali sehari dan selektif menghambat aktivitas DPP IV $\geq 80\%$ selama 24 jam dengan dosis tunggal ≥ 100 mg. Dua penelitian selama 12 minggu pada pasien DM tipe 2 menunjukkan bahwa sitagliptin

tergantung pada dosis, menurunkan HbA1c dan kadar glukosa plasma puasa, dengan efek yang netral terhadap berat badan dan insiden terhadap hipoglikemia dan pengalaman ketidaknyamanan saluran cerna yang sama dengan placebo.

Pada suatu uji klinis, *multicentre*, acak, tersamar ganda, plasebo-kontrol yang dilakukan untuk menilai efikasi dan tolabilitas sitagliptin dengan dosis 100 mg dan 200 mg sehari sekali sebagai monoterapi pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang inadekuat mendapatkan bahwa pengobatan dengan sitagliptin menurunkan HbA1C, kadar glukosa plasma puasa, KGD 2 jam PP yang bermakna dibanding placebo. Parameter efikasi tidak berbeda bermakna antara dosis sitagliptin yang berbeda. Kesimpulannya adalah pada studi 24 minggu ini, sitagliptin sekali sehari sebagai monoterapi memberikan kontrol glikemik yang efektif, baik pada KGD puasa maupun KGD 2 jam PP pada pasien DM tipe 2. Obat ini memperbaiki indeks pelepasan insulin dan fungsi sel β secara signifikan dan ditoleransi dengan baik dengan efek yang netral pada berat badan.¹⁵

Obat-obatan ini diberikan secara oral dan dimetabolisme melalui hidrolisis di hati dan diekskresikan terutama di ginjal. Inhibisi DPP IV tidak spesifik pada GLP-1 dan GIP, sehingga berpotensi mempengaruhi peptida lain termasuk peptida tirosine tirosine (YY), endomorphin, neuropeptida Y, *growth hormon releasing hormon* (GnRH), GLP-2, polipeptida vasoaktif intestinal, paracrin chemokines, *stromal cell-derived factor*, eotaksin dan *macrophage derived chemokine* yang berperan dalam sistem regulasi. Selain itu, telah diketahui bahwa DPP IV adalah molekul yang berhubungan dengan permukaan sel T (yang dikenal sebagai CD26) dan berperan dalam sistem imun yang berperan dalam aktivasi dan proliferasi sel T. GLP-2 bekerja sebagai factor pertumbuhan intestinal, sehingga penghambatan DPP IV sepertiya akan menyebabkan sedikit peningkatan konsentrasi GLP-2 aktif sehingga dapat memberikan efek proliferasi intestinal.^{4,6,17}

Aspek yang sangat menarik pada terapi dengan *incretin mimetics* dan DPP IV inhibitor adalah bahwa obat ini dapat menghentikan progresi penyakit yang tidak bisa dilakukan oleh pengobatan konvensional, bahkan analog GLP-1 dan DPP IV inhibitor menunjukkan proliferasi sel β dan sitoproteksi pada hewan, walaupun belum bisa dijumpai pada uji klinik.⁶ Walaupun perbaikan fungsi sel β *in vivo* selama pengobatan dengan terapi berbasis inkretin masih belum jelas, tetapi data-data mengindikasikan terapi ini sebaiknya dimulai secepatnya sebelum fungsi sel β rusak ke keadaan yang tidak dapat diperbaiki.

Tidak ada keraguan bahwa obat berbasis inkretin menunjukkan indikasi sebagai obat antidiabetes. Obat ini memiliki beberapa manfaat, yang pertama karena mekanisme kerjanya

jelas, obat ini memberikan efek menguntungkan untuk kontrol glikemia sebagai obat antidiabetik. kedua, dengan mentargetkan lebih pada hiperglikemia *postprandial* daripada KGD puasa, obat ini melengkapi kerja dari metformin, TZD dan sulfonil urea yang bekerja utama menurunkan KGD puasa. Ketiga, obat ini tidak memiliki kecenderungan untuk meningkatkan berat badan selanjutnya obat ini tidak menyebabkan hipoglikemia berat dan lagi penggunaan DPP IV inhibitor sederhana hanya sekali atau dua kali sehari secara oral, setelah makan, tetapi data mengenai keamanan penggunaan jangka panjang masih terbatas dan efikasinya tidak jauh lebih baik dari sulfonil urea serta penghambatan DPP IV berpotensi menyebabkan supresi sistem imun menjadi hal yang harus dipertimbangkan. Selain itu harga juga relatif mahal.^{6,7}

3. Kesimpulan

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang membutuhkan pengontrolan glikemia yang adekuat untuk mencegah terjadinya komplikasi yang mungkin dapat memperburuk penyakit ini. Penanganan penyakit ini melalui pengaturan diet, olahraga dan obat antidiabetes. DPP IV inhibitor adalah golongan obat antidiabetes oral yang baru dengan efikasi yang sangat baik dalam pengontrolan KGD dengan efek samping yang dapat ditolerir. Tetapi karena enzim DPP IV memiliki substrat yang merupakan peptida penting bagi tubuh, maka penghambatan enzim ini mungkin dapat menimbulkan efek pada tubuh yang saat ini belum diketahui dengan jelas. Sehingga diperlukan penelitian lebih mendalam mengenai efek inhibisi enzim ini pada berbagai organ yang mengekspresikan enzim ini.

Daftar Pustaka

1. Suyono S. Patofisiologi Diabetes Melitus dalam Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Jakarta: Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo/Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005.
2. Powers AC. Diabetes Mellitus in Fauci, A.S., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008. p. 2775-304.
3. Soewondo P. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2011. hal: 1-14
4. Augustyns K, Van der Veken P, Senten K, Haemers A. The Therapeutic Potential of Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) and Related Proline-Specific Dipeptidyl Aminopeptidases. Current Medicinal Chemistry. 2005; 12: 971-98.
5. Goodman & Gilman's Manual of pharmacologic therapeutics. 11th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008.
6. Stehouwer CDA, Schaper NC. Therapeutic strategies in Diabetes. 1st Ed. Oxford: Clinical Publishing; 2009.
7. Bailey CJ, Future Drug Treatment For Type 2 Diabetes. Textbook of Diabetes. 4th Ed. London: Wiley-Blackwell; 2010. P.1023-7
8. Holt T, Kumar S. ABC of Diabetes. 6th Ed. London: Wiley-Blackwell; 2010.
9. Mantzoros C. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. 2011; UpToDate ver 19(1).
10. Lambier AM, Durinx C, Scharpe S, Demeester I. Dipeptidyl-Peptidase IV from Bench to Bedside: An Update on Structural Properties, Function, and Clinical Aspect of the Enzyme DPP IV. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. ProQuest central. 2003; 40(3):209-94.
11. Barber TM, Helen B, Levy J. The Incretin Pathway as a New Therapeutic Target for Obesity. Maturitas. 2010; 67: 197-202.
12. Drucker DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes care. 2007; 30(6): 1335-43.
13. Vella A, Bock G, Giesler P, Paula DB, Duane B, et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 inhibition On Gastrointestinal Function, Meal Appearance, and Glucose Metabolism in Type 2 Diabetes. PubMed Central. 2007; 56(5): 1475-80.

14. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, et al. Effect of the dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor Sitagliptin as monotherapy on glikemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(12): 2632-7.
15. Luft VC, Schmidt MI, James SP, Hoogeveen RC, Couper D. Dipeptidyl Peptidase IV and Incident Diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2010; 33(5): 1109-11.
16. Drucker DJ, Nauck MA. The Incretin System: Glukagon-like peptide-1 receptor agonis and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in tipe 2 diabetes. *The Lancet*. 2006; 368: 1696-1705.
17. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Mei M. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. *Diabetes Care*. 2006; 29 (12): 2638-44.
18. Lambier AM, Scharpe S, Meester ID. DPP4 Inhibitors for diabetes-What next?. *Biochemical Pharmacology*. 2008; 76: 1637-43.
19. Burcelin R, Dejager S. GLP-1: What is Known, New and Controversial in 2010?. *Diabetes & Metabolism*. 2010; 36: 503-9.
20. Halimi S. DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Analogue: for whom?Which Place for Incretin in the Management of type 2 Diabetic Patients?. *Diabetes&Metabolism*. 2008; 34: S91-5.