



Hormon Insulin dan Antidiabetik Oral

www.esaunggul.ac.id

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt
Prodi Farmasi
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

Kemampuan Akhir yang diharapkan

- Mahasiswa mampu menguraikan tentang Hormon insulin dan obat-obat antidiabetik oral

Kelenjar endokrin pankreas

- Terdiri dari 1 juta pulau Langerhans
- Di dalam pulau terdapat sedikitnya 4 sel penghasil hormon

Tabel : sel2 pulau pankreas & produk sekretorinya

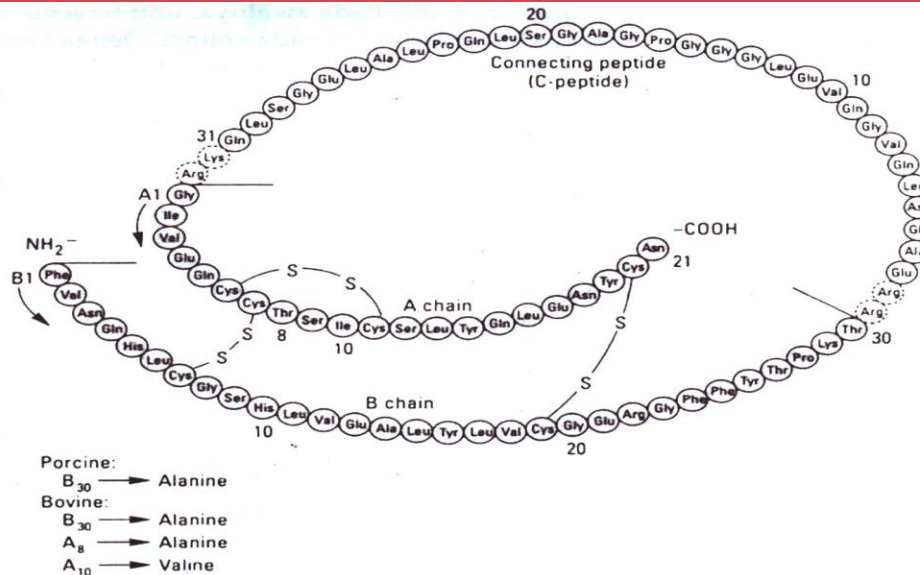
Tipe sel	Perkiraan persentase masa pulau	Produk2 sekretoriknya
Sel alfa	20	Glukagon Proglukagon
Sel beta	75	Insulin, C peptida, proinsulin, amilin
Sel Delta	3-5	Somatostatin
Sel F (sel PP)	<2	Pancreatic polipeptida (PP)

Metabolisme karbohidrat & hormon pankreas

- Glukosa : sumber utama metabolik pada manusia
- Konsentrasi glukosa dlm darah memegang peranan penting pd metabolisme energi
- Kadar glukosa darah ditentukan oleh penggunaan glukosa , up take dan sintesisnya.

Insulin

- Terdiri dari 51 asam amino tersusun dalam 2 rantai yang dihubungkan dengan jembatan disulfida



Gambar 41-1. Struktur proinsulin manusia. Insulin ditampilkan sebagai rantai *peptide* A dan B yang gelap (berwarna lebih gelap). Perbandingan antara *C-peptide* manusia, babi, dan sapi menunjukkan banyak perbedaan antar spesies, dengan hanya sekitar 40% homologi. Perbedaan spesies pada rantai A dan rantai B terlihat dalam inset.

Insulin

- Pada tiap spesies : struktur berbeda dalam susunan asam amino → aktivitas biologik sama, aktivitas imunologik tdk sama
- Insulin disintesis dari proinsulin
- Proinsulin disintesis dalam elemen poliribosom RE sel beta pankreas → ditransfer ke sisterna RE & kemudian ke kompleks golgi → perubahan proinsulin menjadi insulin

Berbagai proses yg dapat menghilangkan aktivitas insulin

1. Esterifikasi gugus karboksil
2. Oksidasi atau reduksi gugus karboksil
3. Pengrusakan oleh enzim proteolitik , mis: kimotripsin, pepsin & papain
4. Modifikasi pada gugus amino bebas atau gugus hidroksi alifatik

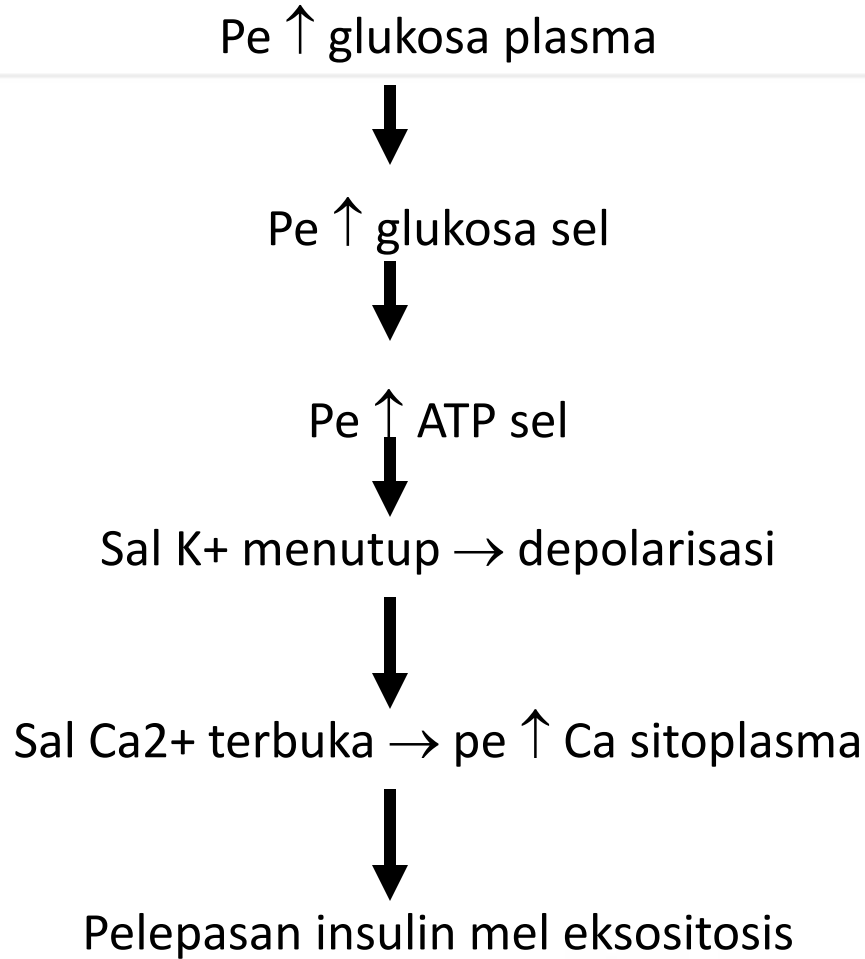
Pengaturan sekresi insulin

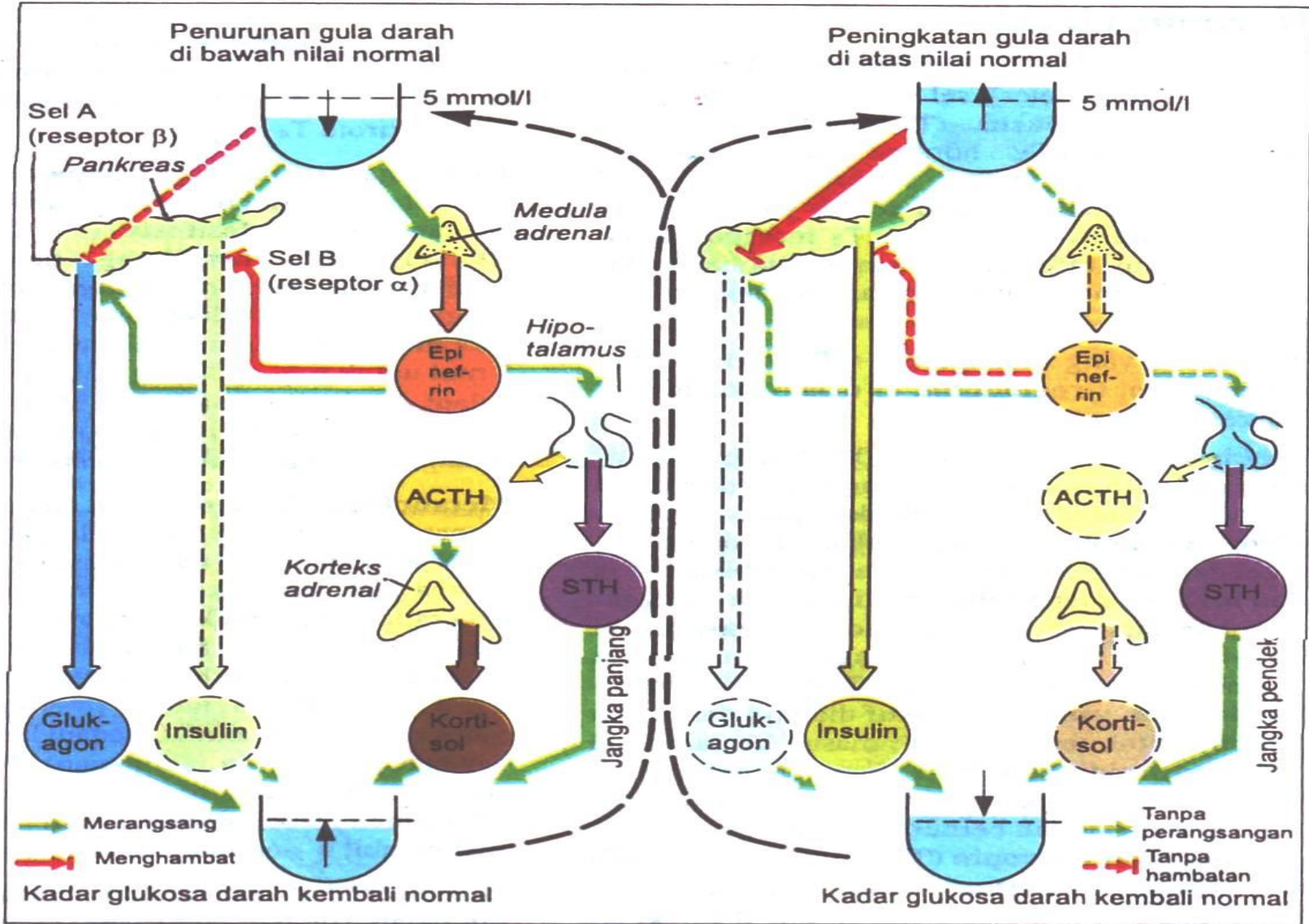
- Diatur secara ketat untuk mengontrol kadar gula darah
- Rangsangan utama penglepasan : pe ↑ kadar gula darah
- Faktor yang berperan :
 - Berbagai macam nutrisi
 - Hormon saluran cerna
 - Hormon pankreas
 - Neurotransmitter hormon

Pengaturan sekresi insulin

- Glukosa, as amino, as lemak & benda keton → merangsang sekresi
- Stimulasi alfa 2 adrenergik : menghambat sekresi
- Stimulasi beta 2 adrenergik & stimulasi vagal : merangsang sekresi
- Hipoksia, hipotermia, operasi luka bakar → menekan sekresi lewat alfa 2 adrenergik

Langkah-langkah pelepasan insulin dari sel B





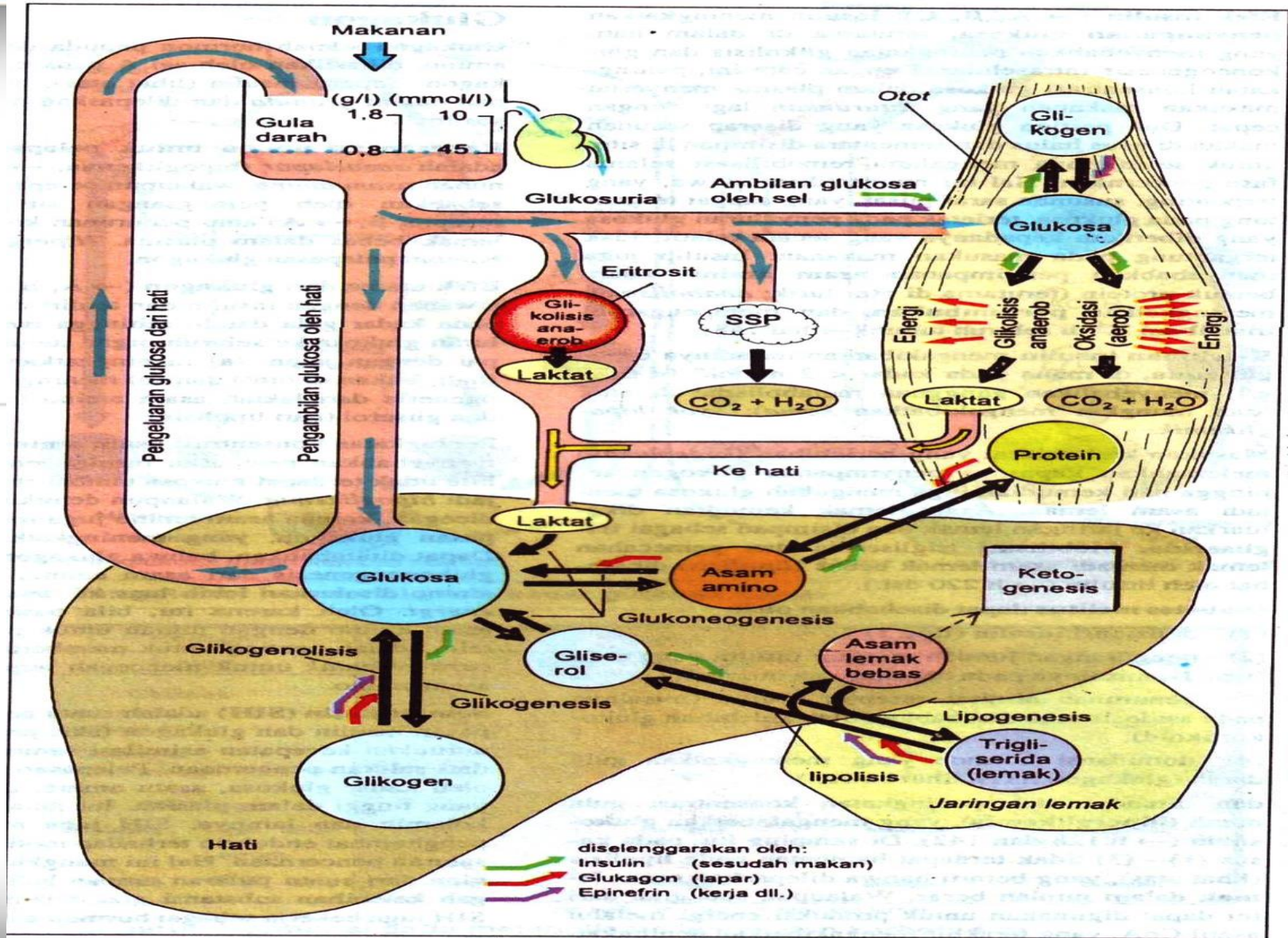
B. Pengaturan hormonal pada kadar glukosa darah

Faal : Pengaturan kadar glukosa dalam darah

- Faktor yang berperan :
 - Hati
 - Pankreas
 - adenohipofisis & adrenal
 - Pengaruh tiroid
 - kerja fisik & faktor imunologi

Tabel 41-2. Pengangkut-pengangkut glukosa.

Pengangkut (transporter)	Jaringan	K_m Glukosa (mmol/L)	Fungsi
GLUT 1	Semua jaringan, khususnya sel-sel merah, otak	1-2	Ambilan glukosa basal; transpor melintasi sawar darah otak
GLUT 2	Sel-sel B pankreas; hati, ginjal; usus	15-20	Pengaturan rilis insulin, aspek lain dari homeostasis glukosa
GLUT 3	Otak, ginjal, plasenta, jaringan lain	< 1	Ambilan ke dalam neuron, jaringan lain
GLUT 4	Otot, adipose	~ 5	Ambilan glukosa yang diperantarai insulin
GLUT 5	Usus, ginjal	1-2	Absorpsi <i>fructose</i>



A. Metabolisme glukosa (disederhanakan)

Pankreas

- Menghasilkan hormon glukagon
- Glukagon menyebabkan glikogenolisis dg merangsang adenilat siklase
- Pe ↓ cadangan glikogen hepar → bertambahnya deaminasi & transaminase asam amino → glukoneogenesis di hati jadi lebih efektif

Kerja fisik

- Tanpa insulin : kontraksi otot dapat menyebabkan glukosa lebih banyak masuk ke dalam sel
- Mengurangi kebutuhan insulin sehingga mudah terjadi hipoglikemia

Pengaruh insulin terhadap enzim

- Merangsang enzim yang penting untuk proses glikolisis : glukokinase, fosfofruktokinase, piruvat kinase & glikogen sintetase
- Insulin menghambat aktivitas enzim untuk glukoneogenesis : glukosa 6 posfatase, fruktosa difosfatase, fosfoenolpiruvat kinase & piruvat karboksilase

Hormon	Insulin	Glukagon	Epinefrin	Kortisol
Fungsi	Kenyang ← Buffer → lapar		Darurat Latihan	Perbaiki
Glukosa				
Ambil ke dalam sel	+ O,L		+ O	- O,I
Glikolisis	+	-	+	-
Glukoneogenesis (H)	-	+	+	+
Glikonogen				
Sintesis ↔ lisis	H,O ←	H →	H,O →	H ←
Lemak				
Sintesis ↔ lisis	H,L ←	L →	L →	L →

H= Hati O= Otot L= Jaringan lemak

C. Pengaruh Hormonal pada metabolisme lemak dan karbohidrat

Defisiensi insulin

- Diabetes mellitus : defisiensi insulin relatif maupun absolut
- Hiperglikemia timbul karena penyerapan glukosa ke dalam sel terhambat serta metabolismenya diganggu

Penyebab diabetes

1. Defisiensi insulin (tipe 1)
2. Berkurangnya jumlah reseptor insulin yg utuh (tipe 2), mis : pada obesitas dan uremia
3. Menurunnya afinitas reseptor insulin , mis : pada asidosis atau akibat berlebihan produksi glukokortikoid
4. Defisiensi hormonal yang meningkatkan kdr gula darah (glukagon & somatotropin)

Tipe diabetes

- Tipe I : akibat rusaknya sel beta pankreas
Penyebab :
 - imunologik akibat autoimun yg menyerang sel beta pankreas
 - virus : virus mumps & coxsackie B4
 - zat kimia yang toksik
- Jika tidak diobati : akan terjadi ketosis
- Pengobatan dg insulin

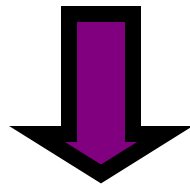
Tipe diabetes

- Tipe 2 : sekresi insulin cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis tetapi insulin tidak mencukupi akibat berkurangnya kepekaan jaringan & defisiensi respon sel B pankreas terhadap glukosa
- Faktor risiko : obesitas

Kelebihan insulin

Penyebab:

1. Takar layak insulin atau derivat sulfonil urea
2. Pada diabetes dewasa dan obesitas : berkurangnya sensitivitas reseptor terhadap insulin sedangkan produksi insulin terus menerus dirangsang
3. Tumor fungsional sel beta langerhans



hipoglikemik

- Hipoglikemik : kadar glukosa $< 2 \text{ mmol/l}$ ($< 0.35 \text{ g/L}$) dapat mengakibatkan gangguan metabolisme di otak , koma & syok hipoglikemik
- Asupan KH yang berlebihan \rightarrow melemahkan kapasitas penyimpanan glikogen sehingga hati merubah glukosa menjadi asam lemak \rightarrow dikeluarkan ke jaringan lemak & disimpan sbg trigliserida

Kebutuhan & resistensi insulin

- Kebutuhan insulin tiap penderita berbeda
- Kebutuhan me \uparrow pada hiperfungsi hormon yg menyebabkan hiperglikemia (akromegali & cushing) , infeksi dan demam
- Resistensi insulin: kebutuhan insulin > 200 unit sehari untuk beberapa hari atau lebih

Resistensi insulin

- Akut : berhubungan dengan trauma, emosi dan infeksi
- Kronis : berhubungan dengan adanya zat antiinsulin atau DM lipoatropik
- Responsif terhadap insulin intravena tapi insensitif terhadap insulin SK → akibat pe ↑ protease di jar subkutan
- Untuk me ↑ efektivitas insulin SK : di (+) protease inhibitor

Tabel 32-2. SIFAT BERBAGAI SEDIAAN INSULIN

Jenis	Sediaan	Mula kerja (jam)	Masa kerja (jam)	dapat dicampur dengan
Kerja cepat	Insulin regular manusia	1	6	semua sediaan
	Insulin regular dari kristal seng insulin.	1	8	semua sediaan
	Insulin semilente (suspensi seng insulin).	1	14	sediaan lente
Kerja sedang	Suspensi insulin isofan manusia	2	24	insulin regular
	Suspensi seng insulin (Insulin lente).	2	24	semilente
	Seng insulin globin	2	18	-
Kerja lama	Seng protamin insulin	7	36	insulin regular
	Insulin ultralente semilente	7	36	insulin regular

Insulin manusia

- Dengan teknologi rekombinan DNA dari E coli
- Dengan proses enzimatik : insulin babi → insulin manusia
- ES : reaksi alergi, lipodistropi, gangguan penglihatan
- Interaksi ; dg hormon pertumbuhan, kortikosteroid, tiroid, progesteron , estrogen & glukagon → melawan hipoglikemik insulin
- Adrenalin : menghambat sekresi & merangsang glikogenolisis

Obat antidiabetik oral

1. Derivat sulfonil urea
2. Derivat biguanid
3. Tiazolidinedione
4. Penghambat alfa glukosidase
5. Meglitinid
6. Obat baru : Incretins
 - GLP1 analogues: Exenatide (Byetta)
 - DPP4 Inhibitors: Sitagliptin (Januvia)

DRUG	AVAILABLE DOSAGE STRENGTHS	MAXIMUM DAILY DOSE
SULFONYLUREAS		
Acetohexamide (various generics)	250 mg, 500 mg tablets	1500 mg/day
Chlorpropamide (Diabinese®, various generics)	100 mg, 250 mg tablets	750 mg/day
Glimepiride (Amaryl®, various generics)	1 mg, 2 mg, 4 mg tablets	8 mg/day
Glipizide immediate-release: (Glucotrol®, various generics) extended-release: (Glucotrol XL®)	5 mg, 10 mg tablets 2.5 mg, 5 mg, 10 mg tablets	40 mg/day 20 mg/day
Glyburide, nonmicronized (DiaBeta®, Micronase®, various generics)	1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg tablets	20 mg/day
Glyburide, micronized (Glynase®, various generics)	1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg tablets	12 mg/day
Tolazamide (various generics)	100 mg, 250 mg, 500 mg tablets	1000 mg/day
Tolbutamide (Orinase®, various generics)	500 mg tablet	3000 mg/day

BIGUANIDES

Metformin immediate-release (Glucophage®) extended-release (Glucophage XR®, Fortamet®, Glumetza®, various generics) oral solution (Riomet®)	500 mg, 850 mg, 1000 mg tablets	2550 mg/day 2000 mg/day (2500 mg Fortamet®) 2550 mg/day
---	---------------------------------	---

ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS		
Acarbose (Precose®):	25 mg, 50 mg, 100 mg tablets	patients ≤ 60 kg: 150 mg/day, in divided doses patients > 60 kg: 300 mg/day, in divided doses
Miglitol (Glyset®)	25 mg, 50 mg, 100 mg tablets	300 mg/day, in divided doses
THIAZOLIDINEDIONES		
Pioglitazone (Actos®)	15 mg, 30 mg, 45 mg tablets	45 mg/day
Rosiglitazone (Avandia®)	2 mg, 4 mg, 8 mg tablets	8 mg/day
MEGLITINIDES		
Nateglinide (Starlix®)	60 mg, 120 mg tablets	360 mg/day
Repaglinide (Prandin®)	0.5 mg, 1 mg, 2 mg tablets	16 mg/day
DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) INHIBITORS		
Sitagliptin (Januvia®)	25 mg, 50 mg, 100 mg tablets	100 mg/day

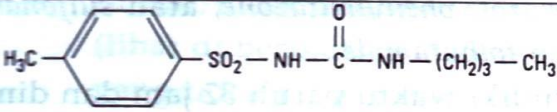
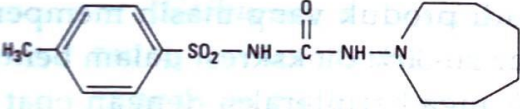
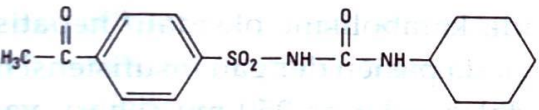
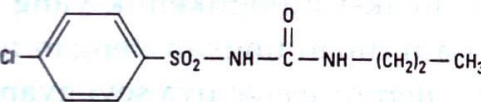
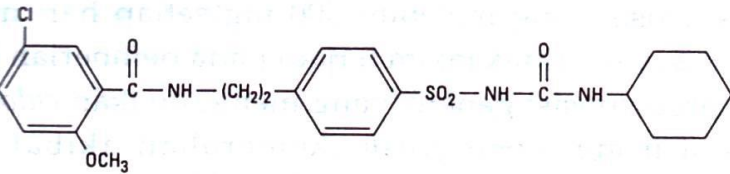
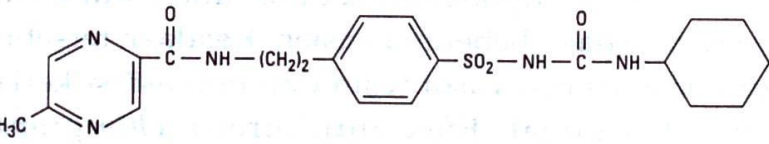
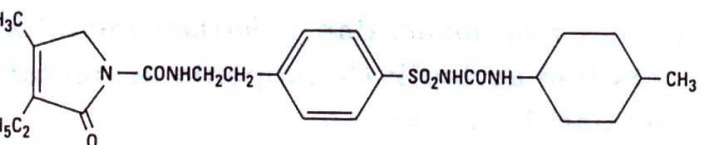
DRUG	AVAILABLE DOSAGE STRENGTH	MAXIMUM DAILY DOSE
Glipizide/Metformin (Metaglip®; generic)	2.5 mg/250 mg, 2.5 mg/500 mg, 5 mg/500 mg tablets	20 mg/2000 mg per day
Glyburide/ Metformin (Glucovance®; generic)	1.25 mg/250 mg, 2.5 mg/500 mg, 5 mg/500 mg tablets	20 mg/2000 mg per day
Rosiglitazone/Metformin (Avandamet®)	2 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg, 4 mg/500 mg, 4 mg/1000 mg tablets	8 mg/2000 mg per day
Pioglitazone/Metformin (ActoPlus Met®)	15 mg/500 mg, 15 mg/850 mg tablets	45 mg/2550 mg per day
Pioglitazone/Glinapiptide (Duetac®)	30 mg/2 mg, 30 mg/4 mg tablets	30 mg/4 mg per day
Rosiglitazone/Glinapiptide (Avanbeyl®)	4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg, 4 mg/4 mg, 8 mg/2 mg, 8 mg/4 mg tablets	8 mg/4 mg per day
Sitagliptin/Metformin (Januvia®)	50 mg/500 mg, 50 mg/1000 mg tablets	100 mg/2000 mg per day

Sitagliptin dosages should be adjusted in adult patients with renal insufficiency. Patients with moderate renal insufficiency ($\text{CrCl} \geq 30$ to < 50 ml/min corresponding to serum creatinine levels between 1.7 and 3 mg/dl in men and 1.5 and 2.5 mg/dl in women) should receive sitagliptin 50 mg daily, while patients with severe renal insufficiency ($\text{CrCl} < 30$ ml/min corresponding to serum creatinine levels in men > 3 mg/dl or > 2.5 mg/dl in women) or those patients with end stage renal disease requiring hemodialysis or peritoneal dialysis should receive sitagliptin 25 mg daily.

Sulfonilurea

Farmakodinamik

- Merangsang sekresi insulin di pankreas
- Sangat bermanfaat pada penderita yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin
- Penderita dg kerusakan sel beta pulau langerhans : tidak efektif
- Dosis tinggi : menghambat penghancuran insulin oleh hati

Sulfonilurea	Struktur kimia	Dosis harian	Masa kerja (jam)
Tolbutamide (Orinase)		0.5-2 g dalam dosis terbagi	6-12
Tolazamide (Tolinase)		0,1-1 g sebagai dosis tunggal atau dalam dosis terbagi	10-14
Acetohexamide (Dymelor)		0,25-1,5 g sebagai dosis tunggal atau dalam dosis terbagi	12-24
Chlorpropamide (Diabinese)		0,1-0,5 g sebagai dosis tunggal	Hingga 60
Gliburide (glibenclamide ¹) (DiaBeta, Micronase, Glymase Pres Tab)		0,00125-0,02 g	10-24
Glipizide (glydiazinamide ¹) (Glucotrol, Glucotrol XL)		0,005-0,03 g	10-24 ²
Glimepiride (Amaryl)		0,001-0,004 g	12-24

Farmakokinetik

- Absorpsi peroral baik
- Terikat albumin 70-90%
- Mula kerja berbeda pada tiap sediaan

- **Asetoheksamid**

Di dalam tubuh diubah menjadi 1 hidroksi heksamid → efek hipoglikemik lebih >> daripada asetohexamid

- **Tolbutamid**

Di hati diubah menjadi karboksitolbutamid & dieksresi melalui ginjal

- **Tolazamid**

Di dalam tubuh diubah menjadi p karboksi tolazamid, 4 hidroksi metil tolazamid

Efek non terapi

- Gejala sal cerna : mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung
- Kulit
- Gejala SSP : vertigo, bingung, ataksia
- Gejala hematologi : lekopenia, agranulositosis

Indikasi

- Penderita DM yang diabetesnya mulai timbul pada usia > 40 tahun

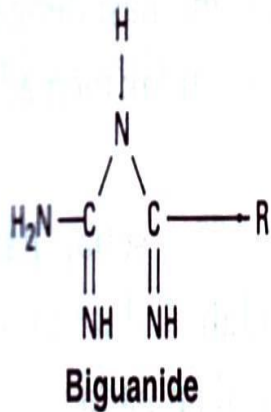
Peringatan / perhatian

- Tidak boleh diberikan sbg obat tunggal pd : penderita DM Juvenile, penderita yg kebutuhan insulinnya tdk stabil, DM berat, kehamilan, keadaan gawat

Biguanid

- Bekerja langsung terhadap organ sasaran
- Memiliki potensiasi dengan insulin
- Tidak menimbulkan perubahan insulin like activity plasma
- Tidak merangsang atau menghambat perubahan glukosa menjadi lemak
- Indikasi : tidak dapat menggantikan fungsi insulin endogen & digunakan pada terapi diabetes dewasa

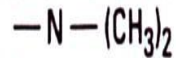
Tabel 41-8. Biguanide.



Dosis Oral

Masa Kerja (jam)

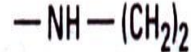
Metformin



1-2,5 g dalam dosis terbagi

10-12

Phenformin (DBI, Metrol-50)¹

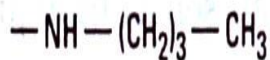


0,025-0,15 g sebagai dosis tunggal atau dalam dosis terbagi

4-6

8-14²

Buformin¹



0,05-0,3 g dalam dosis terbagi

10-12

Tiazolidinedione

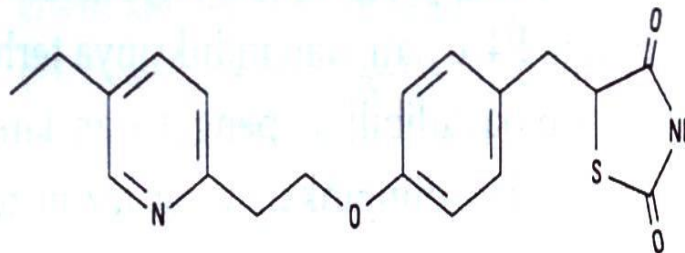
- Meningkatkan sensitivitas insulin thdp organ sasaran
- Mekanisme kerja : mengurangi resistensi insulin dg meningkatkan ambilan glukosa dan metabolisme otot dalam jaringan adiposa
- Menghambat glukoneogenesis di hati .

Thiazolidinedione

Struktur Kimia

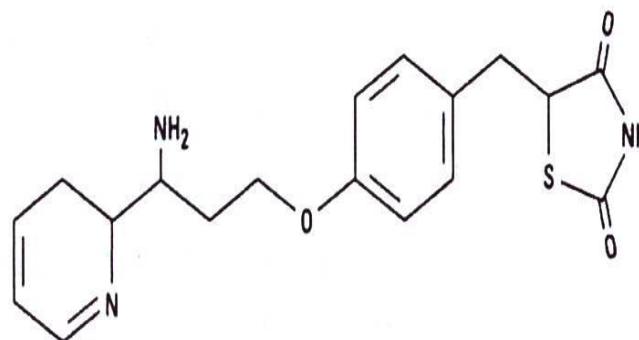
Dosis Oral

Pioglitazone (Actos)



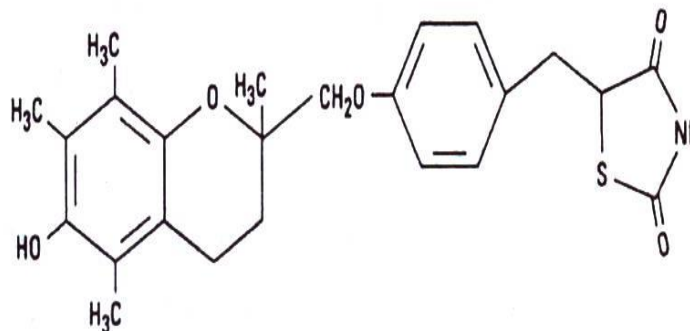
15-25 mg sehari sekali

Rosiglitazone (Avandia)



2-8 mg sehari sekali

Troglitazone (Rezulin)



200-600 mg sehari
sekali bersama makanan

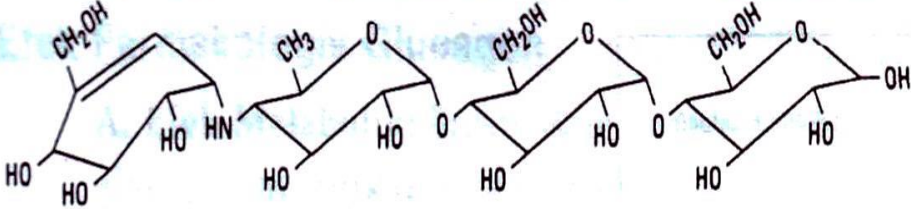
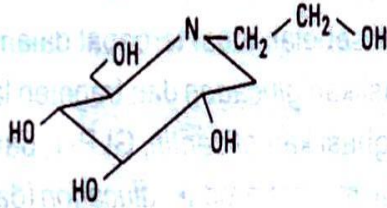
Penghambat alfa glukosidase

- Penghambat kompetitif glucosidase a usus dan memodulasi pencernaan pasca prandial , absorpsi zat tepung & disakarida
- Meminimalkan pencernaan pada usus bag atas & menunda absorpsi KH & disakarida yg masuk pada usus halus bag distal → terjadi hipoglikemik & penghematan insulin
- ES : flatulensi, diare & nyeri abdomen

Penghambat alfa glukosidase

- struktur

Tabel 41-10. Penghambat glucosidase-alfa.

Penghambat glucosidase-alfa	Struktur Kimia	Dosis Oral
Acarbose (Precose)		25-100 mg sebelum makan
Miglitol (Glyset)		25-100 mg sebelum makan

maglitinide

- Memodulasi pelepasan insulin sel Beta dg mengatur aliran kalium lewat kanal K
- Tidak punya efek langsung pada eksositosis insulin (perbedaan dg sulfonilurea)
- Indikasi : mengontrol perjalanan glukosa pasca prandial & digunakan tepat sbelum makan
- Dapat digunakan sbg monoterapi atau dikombinasi dg sulfonilurea

Meglitinide

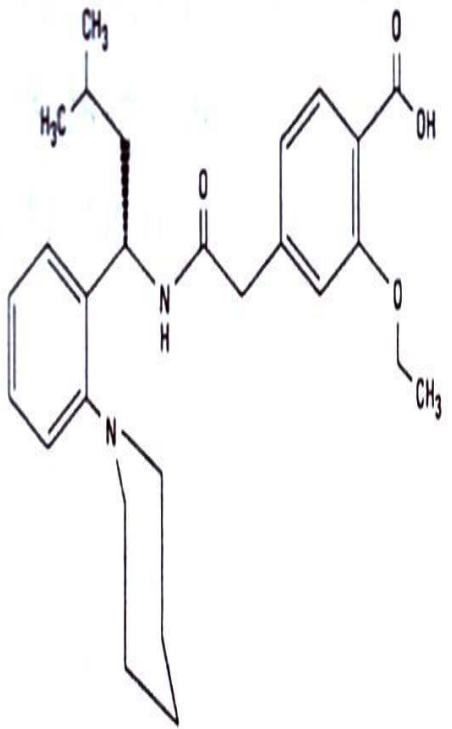
Struktur Kimia

Dosis Oral

$t_{1/2}$

Masa Kerja (jam)

Repaglinide (Prandin)



0,25-4 mg sebelum makan

1 jam

4-5

Peranan incretin pada homeostasis glukosa

IN-CRET-IN

INtestine seCRETion INsulin

Definisi berasal dari usus yang dapat meningkatkan stimulasi insulin akibat meningkatnya glukosa

2 Hormon :

- (1) glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
- (2) glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)

Incretins: The medications

GLP1 analogues: Exenatide (Byetta)

DPP4 Inhibitors: Sitagliptin (Januvia)

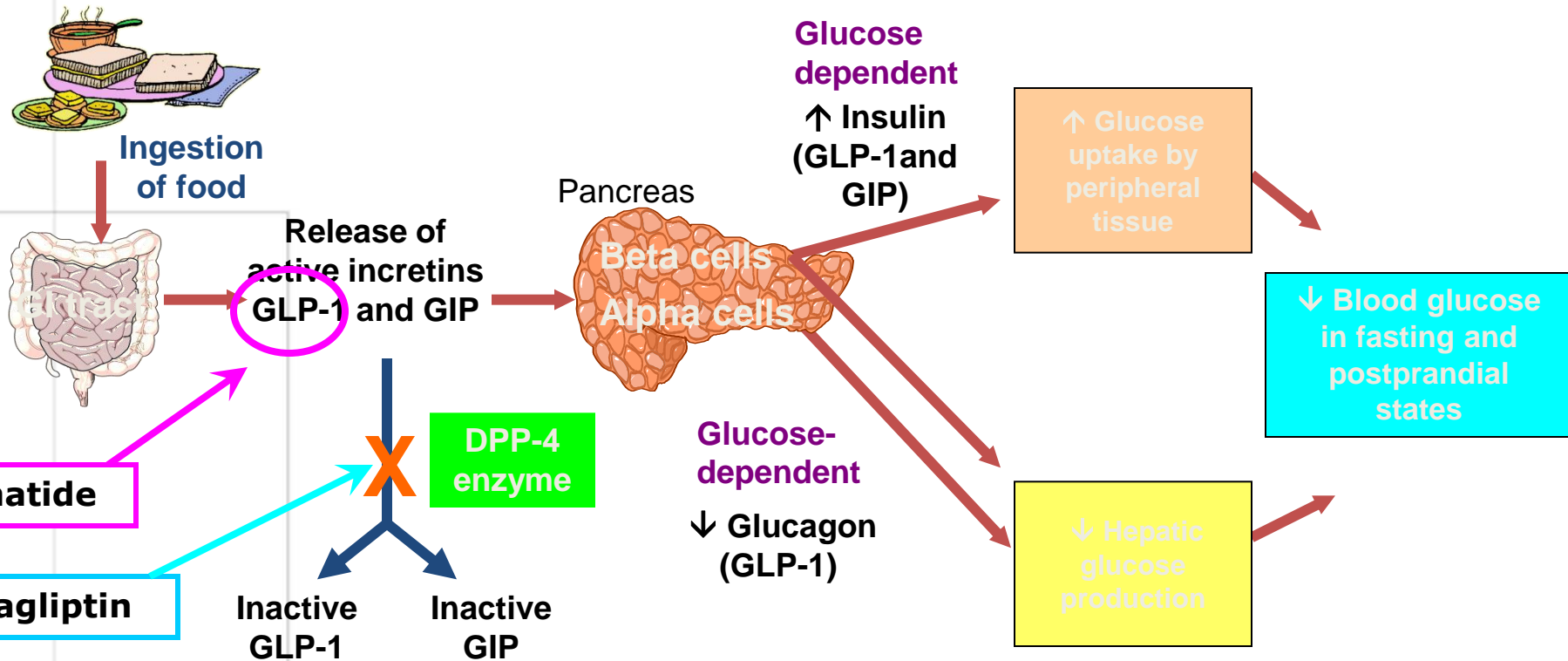
New Therapies: Incretin System

S
e
c
t
i
o
n

1
2

1
2

2



Analog GLP-1

- Analog yang stabil tidak dapat dipecah oleh DPP4
- Exenatide (Byetta) is a synethic formof this

DPP-4 Inhibitors

- DPP-4 inhibitor memperpanjang kerja GLP-1
- Sitagliptin (Januvia)-OD
- Vildagliptin (Galvus)-OD with SFU, bd with metformin or TZD

Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors

- SGLT2 adalah transporter dalam tubulus ginjal proksimal yang menyerap kembali glukosa dari lumen tubular.
- Dengan menghambat reabsorpsi glukosa, glukosa diekskresikan dalam urin dan glukosa plasma diturunkan.

- meningkatkan kontrol glikemik pada orang dewasa dengan Diabetes Tipe 2 selain diet dan olahraga.
- Obat-obat ini diberikan secara oral sekali sehari.
- Dosis awal canagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin adalah 100 mg, 5 mg, dan 10 mg sehari
- Dosis dapat ditingkatkan sampai 300 mg, 10 mg, dan 25 mg setiap hari jika tujuan terglikasi hemoglobin (A1C) tidak tercapai.
- Canagliflozin harus diberikan sebelum makan pada pertama hari; dapagliflozin dan empagliflozin harus diberikan di pagi hari, tapi tanpa memperhatikan makanan.
- Pengurangan dosis atau penghentian mungkin diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati.

Efek samping

- hipotensi, ketoasidosis, gangguan ginjal, urosepsis dan pielonefritis, hipoglikemia dengan insulin atau insulin secretagogues, infeksi mikotik genital, dan peningkatan lipoprotein kolesterol low-density (2,9% -8,0%).
- infeksi genitourinari dan peningkatan buang air kecil karena peningkatan ekskresi glukosa.
- Dapagliflozin mungkin berhubungan dengan kanker kandung kemih, meskipun data tidak cukup untuk menyimpulkan apakah ini merupakan hubungan sebab akibat. FDA baru-baru ini mengeluarkan peringatan tentang risiko ketoasidosis dan infeksi saluran kemih (ISK).