

## LITERATURE REVIEW: PERBANDINGAN PENURUNAN BERAT BADAN PADA PENGGUNAAN INSULIN DULAGLUTIDE DENGAN INSULIN REKOMBINAN GLARGINE PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2

Nurfirah Mubarak<sup>1</sup>, Salman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

<sup>2</sup> Program Studi Administrasi Rumah Sakit, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

[Nurfirah.mubarak@gmail.com](mailto:Nurfirah.mubarak@gmail.com)

### Abstract

*The widespread diabetes epidemic throughout the world has the potential to have a devastating impact on the development of health systems and economies in developing countries, both in terms of direct health care costs as well as lost work time and disability. This study aims to investigate and compare the weight loss effects between the use of insulin dulaglutide and recombinant insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus. The method for writing this article is to use the literature review method. The results of a critical analysis of scientific literature over the last ten years (2014 – 2024) strengthen understanding of the differences in clinical efficacy of these two types of insulin. Through a synthesis of empirical evidence, this review presents a comprehensive picture of the ability of each insulin to treat weight loss. Conclusion: Dulaglutide insulin is proven to be more effective for weight loss compared to recombinant insulin Glargine, however dulaglutide insulin has higher gastrointestinal side effects compared to insulin glargine. It is recommended to try to dig up information about similar cases, so that it is hoped that therapy for patients suffering from diabetes can be given maximum treatment.*

**Keywords:** *Insulin Dulaglutide; Recombinant Insulin Glargine; Weight loss; Diabetes Mellitus Type 2.*

### Abstrak

*Epidemi diabetes yang meluas di seluruh dunia berpotensi menimbulkan dampak buruk terhadap perkembangan sistem kesehatan dan ekonomi di negara-negara berkembang, baik dari segi biaya perawatan kesehatan langsung maupun hilangnya waktu kerja dan kecacatan. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki dan membandingkan efek penurunan berat badan antara penggunaan insulin dulaglutide dan insulin rekombinan glargine pada pasien diabetes melitus tipe 2. Metode penulisan artikel ini adalah dengan menggunakan metode literatur review. Hasil analisis kritis terhadap literatur ilmiah selama sepuluh tahun terakhir (2014 – 2024) memperkuat pemahaman tentang perbedaan efikasi klinis kedua jenis insulin ini. Melalui sintesis bukti empiris, review ini menyajikan gambaran komprehensif tentang kemampuan masing-masing insulin dalam menangani penurunan berat badan. Kesimpulan : insulin Dulaglutide terbukti lebih efektif untuk menurunkan berat badan dibandingkan dengan Insulin rekombinan Glargine, namun insulin dulaglutide memiliki efek samping gastrointestinal yang lebih tinggi dibanding dengan insulin glargine. Disarankan untuk mencoba menggali informasi tentang kasus serupa, sehingga diharapkan terapi pada pasien penderita diabetes bisa diberikan penanganan yang maksimal.*

**Kata Kunci:** *Insulin Dulaglutide, Insulin Rekombinan Glargine, Penurunan berat badan, Diabetes Mellitus Tipe 2.*

## **PENDAHULUAN**

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang diketahui dengan adanya peningkatan gula darah, yang disebabkan oleh pengurangan hormon insulin yang memiliki fungsi untuk mengatur homeostasis tubuh dengan cara mengurangi kadar gula dalam darah<sup>1</sup>. Berdasarkan SKI tahun 2023 prevalensi diabetes di Indonesia mencapai di angka 877.531 jiwa<sup>2</sup>. Diabetes Mellitus, menurut klasifikasinya, dapat dikelompokkan menjadi dua tipe. DM tipe 1 adalah kondisi diabetes yang ditandai dengan kadar insulin di bawah ambang normal. Sebaliknya, DM tipe 2 adalah bentuk diabetes yang terjadi karena ketidakmampuan tubuh dalam memanfaatkan insulin, yang dapat menyebabkan peningkatan berat badan dan penurunan aktivitas fisik. Hal ini berbeda dengan diabetes kehamilan yang sering kali terdeteksi pertama kali selama kehamilan dan dikenal sebagai hiperglikemia<sup>3</sup>.

Pada DM Tipe 2 Intensifikasi pengobatan diperlukan dari waktu ke waktu, dan sebagian besar pasien pada akhirnya memerlukan dua atau lebih obat untuk mencapai dan mempertahankan tujuan glikemik<sup>4</sup>. Panduan saat ini merekomendasikan bahwa agonis reseptor peptida-1 seperti glukagon (GLP-1 RA) harus mengikuti terapi metformin dalam beberapa situasi klinis, karena efektif dalam menurunkan glukosa, risiko hipoglikemia rendah, potensi penurunan berat badan, dan terbukti memiliki manfaat kardiovaskular (CV).

Menurut proyeksi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2030 diperkirakan akan terjadi peningkatan jumlah penduduk yang menderita Diabetes Mellitus, setidaknya mencapai 366 juta orang. Survei yang dilakukan oleh WHO menunjukkan bahwa Indonesia, bersama dengan China, AS, dan India, termasuk dalam empat negara dengan jumlah penduduk yang menderita DM tertinggi<sup>5</sup>.

Saat ini, terdapat dua jenis insulin yang digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus, yakni insulin manusia dan insulin analog. Insulin analog merupakan hasil modifikasi struktur atau asam amino dari insulin manusia dengan rekayasa yang minor<sup>6</sup>. Penelitian intensif telah dilakukan untuk membandingkan efek penurunan berat badan antara penggunaan insulin dulaglutide dan insulin rekombinan glargine pada pasien diabetes tipe 2. Insulin dulaglutide, sebagai agonis reseptor GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin yang bergantung pada glukosa, menurunkan pelepasan glukagon, dan memperlambat pengosongan lambung. Mereka juga menghambat produksi glukosa hati dan menekan nafsu makan<sup>4</sup>. Dulaglutide menunjukkan potensi tidak hanya mengendalikan gula darah, tetapi juga memberikan efek positif pada penurunan berat badan. Sementara itu, insulin rekombinan glargine adalah versi sintesis dari insulin manusia yang disetujui FDA untuk mengobati orang dewasa dengan diabetes tipe 2 untuk meningkatkan dan mempertahankan kontrol glikemik. Insulin glargine adalah jenis insulin yang bekerja dalam jangka waktu panjang dan diberikan melalui suntikan satu kali sehari,

memberikan kadar insulin basal yang konstan sepanjang hari. Insulin glargine merupakan versi rekombinan analog insulin manusia yang berinteraksi dengan reseptor insulin (IR). IR merupakan reseptor tirosin kinase yang memiliki dua domain alfa di luar sel dan dua domain beta katalitik di dalam sel. Setelah insulin terikat, terjadi perubahan konformasi pada domain beta katalitik yang mengaktifkan domain tirosin kinase, menyebabkan subunit beta melakukan autofosforilasi. Setelah diaktifkan, subunit beta dapat mengikat protein docking, yang mengarah pada aktivasi fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase (PI3k) dan kaskade sinyal intraseluler, yang pada akhirnya mengaktifkan protein kinase B (juga dikenal sebagai Akt). Akt mengatur aktivitas reseptor transporter glukosa tipe 4 (GLUT4), protein kinase C (PKC), dan jalur protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK atau MAP kinase) <sup>7</sup>.

Namun ada beberapa hambatan untuk memulai terapi insulin yang mungkin terjadi selama proses pengobatan diantaranya ialah kenaikan berat badan, ketakutan akan hipoglikemia, suntikan dan berkurangnya fleksibilitas dalam kehidupan sehari-hari. Oleh karena itu, pedoman pengobatan nasional dan internasional merekomendasikan untuk mempertimbangkan efek berat badan, target individu untuk penurunan berat badan dan preferensi pasien. Ketika memilih obat penurun glukosa untuk pasien DM Tipe 2 <sup>8</sup>.

Selain itu, tujuan riset ini adalah untuk melakukan tinjauan literatur yang komprehensif dan kritis mengenai perbandingan penurunan berat badan antara penggunaan insulin dulaglutide dengan insulin rekombinan glargine pada pasien dengan Diabetes Mellitus tipe 2. Dengan memahami perbedaan ini, diharapkan dapat membantu praktisi kesehatan dalam memilih terapi insulin yang tidak hanya efektif dalam mengontrol kadar glukosa darah, tetapi juga mendukung manajemen berat badan yang optimal pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.

### **METODE PENELITIAN**

Penyusunan tinjauan literatur ini dilakukan dengan menggunakan pendekatan studi literatur, di mana sumber-sumber atau literatur yang relevan dipilih dari rentang waktu 10 tahun terakhir (2015-2024). Sumber-sumber literatur diperoleh dari PubMed dengan menggunakan kata kunci "*recombinant glargine insulin*", "*dulaglutide*", dan "*weight loss*", "*Diabetes Mellitus Type 2*". berdasarkan kata kunci tersebut terdapat 13 artikel yang sesuai dengan topik pembahasan. Kriteria inklusi dalam pemilihan literatur mencakup dokumen berupa teks lengkap, hasil dari uji klinis, dan mengandung data terkait perbandingan antara insulin rekombinan glargine dan insulin dulaglutide dalam hal penurunan berat badan, serta mencakup studi AWARD (*A Diabetes Outcome Progression Trial*). Kriteria eksklusi dari pemilihan literatur ini diantaranya ialah teks tidak lengkap, bukan dari hasil uji klinis, dan tidak mengandung data terkait perbandingan antara insulin rekombinan glargine dan insulin dulaglutide dalam hal penurunan berat badan, dan tidak menggunakan studi AWARD dalam

penelitiannya. Dari hasil pencarian tersebut, 4 literatur memenuhi kriteria inklusi, dan relevan dengan topik pembahasan yang dipilih.

## HASIL PENELITIAN

**Tabel 1. Kesimpulan Tinjauan Literatur**

Penulis	Jenis Penelitian	Persentase (%)
<sup>9</sup> Fuechtenbusch	Award 4 (Membandingkan dulaglutide dengan insulin glargine pada pasien yang sudah menggunakan insulin prandial)	Analisis post-hoc dari studi AWARD-4, membandingkan efek dulaglutide dan insulin glargine terhadap penurunan berat badan dan kontrol glikemik pada pasien diabetes tipe 2. Pasien yang diobati dengan dulaglutide mencapai penurunan berat badan yang lebih besar, dosis insulin yang lebih rendah, dan hasil kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan insulin glargine, terlepas dari BMI awal. Dulaglutide mungkin merupakan pilihan pengobatan yang lebih efektif untuk pasien yang berjuang dengan manajemen berat badan dan hiperglikemia.
<sup>10</sup> Yu	Award 3 (Menilai efektivitas dan keamanan dulaglutide dibandingkan metformin monoterapi pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis)	Makalah ini menyajikan data dari uji klinis yang membandingkan efektivitas dulaglutide dalam mengobati diabetes tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dulaglutide menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam ukuran kualitas hidup terkait berat badan dan kepuasan pengobatan dibandingkan dengan obat lain, yang menunjukkan bahwa dulaglutide merupakan pilihan pengobatan yang berharga bagi pasien diabetes tipe 2.
<sup>11</sup> Giorgino	Award 2 (Membandingkan dulaglutide dengan insulin glargine sebagai terapi tambahan pada pasien yang sudah menggunakan metformin dan sulfonilurea)	Referensi yang dibahas dalam makalah ini berfokus pada pengelolaan diabetes tipe 2, khususnya membandingkan efikasi dan keamanan dulaglutide sekali seminggu dengan insulin glargine. Dulaglutide secara konsisten menunjukkan peningkatan dalam kontrol glikemik, penurunan berat badan, dan risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan insulin glargine dalam berbagai penelitian. Namun, dulaglutide dikaitkan dengan lebih banyak efek samping gastrointestinal, peningkatan enzim pankreas, dan detak jantung. Secara keseluruhan, dulaglutide menunjukkan hasil yang baik dalam hal kontrol glikemik dan penurunan berat badan, tetapi menimbulkan kekhawatiran tentang efek samping tertentu yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

<sup>12</sup> Wang	Award 3 (Menilai efektivitas dan keamanan dulaglutide dibandingkan metformin monoterapi pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis.)	Penelitian ini membandingkan kemanjuran dan keamanan dulaglutide sekali seminggu dibandingkan dengan insulin glargine pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Asia. Dulaglutide terbukti efektif dalam meningkatkan kontrol glikemik, mengurangi berat badan, dan menurunkan risiko hipoglikemia dibandingkan dengan insulin glargine. Profil keamanan dulaglutide konsisten dengan penelitian sebelumnya, dengan efek samping gastrointestinal menjadi yang paling umum. Tidak ada kejadian hipoglikemia berat yang dilaporkan selama penelitian, dan tidak ada kasus pankreatitis yang dikonfirmasi atau peningkatan risiko kanker tiroid yang terkait dengan dulaglutide.
--------------------	---	---

## PEMBAHASAN

Studi AWARD (*Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes*) adalah serangkaian uji klinis yang mengevaluasi efektivitas dan keamanan dulaglutide, sebuah agonis GLP-1 (glucagon-like peptide-1), dalam pengelolaan Diabetes Mellitus tipe 2. Studi-studi ini dilakukan dalam berbagai fase dan melibatkan pasien dengan profil yang berbeda untuk mendapatkan gambaran yang komprehensif mengenai potensi dulaglutide sebagai terapi antidiabetes.

Pemantauan terapi, dan penelitian faktor risiko terkait penyakit ini. Dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan rejimen insulin glargine basal-bolus (ICT), proporsi yang lebih besar dari pasien yang diobati dengan dulaglutide sekali seminggu dapat menghindari kenaikan berat badan atau mencapai target penurunan berat badan yang direkomendasikan pada Minggu ke-52.<sup>9</sup>

Dalam penelitian disebutkan bahwa penggunaan Dulaglutide 1,5 mg sekali seminggu, dibandingkan dengan insulin glargine setiap hari tanpa titrasi paksa, menunjukkan penurunan HbA1c yang lebih besar dan penurunan berat badan, dengan kejadian efek samping gastrointestinal yang lebih tinggi dan risiko hipoglikemia yang lebih rendah<sup>11</sup>.

Pengobatan dengan dulaglutide sekali seminggu 0,75mg atau 1,5mg, secara bersamaan mengatasi glukosa puasa dan PPG, menghasilkan peningkatan yang bermakna secara klinis dalam kontrol glikemik terkait dengan penurunan berat badan sedang dan risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan insulin glargine<sup>12</sup>.

<sup>10</sup>Yu dalam penelitiannya juga menyebutkan bahwa dulaglutide terbukti menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam penurunan berat badan dibandingkan dengan beberapa obat lain, dalam penelitiannya ia membandingkan beberapa jenis obat seperti metformin, exenatide, liraglutide, sitagliptin, dan insulin glargine. Dan dari hasil penelitian ini didapatkan

bahwa dulaglutide menyebabkan penurunan berat badan, sedangkan insulin glargine menyebabkan kenaikan berat badan.

Mekanisme hubungan insulin dulaglutide terhadap penurunan berat badan tidak terkait langsung dengan insulin, tetapi melalui mekanisme yang terkait dengan obesitas. Obesitas dapat menyebabkan resistensi insulin, yang dapat memperburuk kontrol glikemik dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular. Dulaglutide sebagai agonis pada reseptor GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), dapat membantu mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki kendali glukosa, yang dapat membantu mengurangi berat badan<sup>13</sup>. Insulin dulaglutide meningkatkan rasa kenyang setelah makan dengan meningkatkan pelepasan hormon GLP-1, Dulaglutide memperlambat pengosongan lambung, yang memperpanjang perasaan kenyang dan mengurangi asupan makanan. Hal ini mengakibatkan penurunan asupan makanan dan konsumsi kalori, yang pada akhirnya dapat menyebabkan penurunan berat badan. GLP-1 juga dapat memperlambat penyerapan glukosa dari usus ke dalam darah, yang pada gilirannya dapat mengurangi peningkatan kadar gula darah setelah makan. Hal ini dapat membantu dalam pengendalian berat badan. GLP-1 dapat meningkatkan pembakaran lemak di tubuh, yang termasuk dalam salah satu faktor penting dalam penurunan berat badan.

Insulin glargine umumnya tidak secara langsung dikaitkan dengan penurunan berat badan, insulin glargine memiliki keunggulan dalam profil aksi yang lebih panjang sekitar 24 jam atau lebih. Ini dirancang untuk meniru sekresi insulin basal alami tubuh secara konstan dan stabil sepanjang hari. sehingga memberikan kontrol gula darah yang lebih stabil sehingga mengurangi risiko komplikasi diabetes seperti resistensi insulin. Setelah disuntikkan, insulin glargine diaktifkan dalam tubuh dengan cara mengikat reseptor insulin di permukaan sel, terutama pada hati, otot, dan jaringan adiposa. Ini meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel-sel tersebut dan mengurangi kadar glukosa dalam darah. Insulin glargine juga menghambat produksi glukosa baru di hati (glukoneogenesis) dan membantu menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen. Insulin glargine, sebagai obat resep, dapat memperbaiki kendali glukosa, yang dapat membantu mengurangi berat badan. Dengan memberikan kontrol gula darah yang lebih baik dan lebih stabil, insulin glargine dapat membantu mengurangi keinginan untuk makan secara berlebihan atau menghindari makanan yang berpotensi meningkatkan gula darah. Dengan mengurangi kadar gula darah yang tinggi, insulin glargine dapat membantu mengurangi kelebihan kalori yang disimpan sebagai lemak.

Adapun Faktor penurunan berat badan terkait dengan pengobatan insulin ketika kadar glukosa darah dikendalikan dengan baik, ini dapat mengurangi hiperglikemia dan gejala-gejala seperti poliuria dan polidipsia, yang dapat berkontribusi pada penurunan berat badan melalui pengurangan kehilangan glukosa dalam urine<sup>14</sup> Insulin membantu mengatur

metabolisme lemak. Dalam kondisi di mana insulin diberikan untuk mengoptimalkan kadar glukosa darah, ada efek sekunder berupa pengurangan sintesis lemak (lipogenesis) dan peningkatan pemecahan lemak (lipolisis) dalam tubuh. Hal ini dapat menyebabkan penurunan berat badan pada beberapa individu, terutama jika dikombinasikan dengan perubahan pola makan dan aktivitas fisik<sup>15</sup>. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa insulin dapat mempengaruhi pusat pengaturan nafsu makan di otak. Dengan demikian, penggunaan insulin dapat berkontribusi pada penurunan nafsu makan pada beberapa individu, yang pada gilirannya dapat menyebabkan penurunan asupan kalori dan berat badan<sup>16</sup>.

### **SIMPULAN DAN SARAN**

Insulin dulaglutide memiliki peran langsung dalam mekanisme tubuh untuk menurunkan berat badan melalui mekanisme kerja pada reseptor GLP-1, dibandingkan insulin rekombinan glargine yang memiliki keunggulan dalam profil aksi yang lebih panjang sehingga insulin glargine hanya memberikan efek minor terhadap penurunan berat badan. Dulaglutide mungkin lebih cocok untuk pasien yang berisiko hipoglikemia rendah. Pasien yang memulai pengobatan dengan dulaglutide harus dipantau untuk efek samping gastrointestinal. Dulaglutide harus digunakan bersama dengan diet dan olahraga untuk hasil terbaik. Kesimpulan riset ini adalah Insulin dulaglutide terbukti menyebabkan penurunan berat badan dibandingkan dengan insulin glargine, namun insulin dulaglutide memiliki efek samping gastrointestinal yang lebih tinggi, dan Dulaglutide memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan insulin glargine. Disarankan bagi para peneliti di Indonesia untuk melakukan penelitian serupa agar hasil yang didapatkan lebih akurat dan dapat dilakukan studi lebih lanjut mengenai kasus tersebut.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2017;
2. KEMENKES. Survei Kesehatan Indonesia. 2023.
3. Salasa RA, Rahman H, Andiani A. Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Populasi Asia: A systematic Review. J Biosainstek. 2019;1(01):95–107.
4. Blonde L, Raccach D, Lew E et al. Treatment intensification in type 2 diabetes: a real-world study of 2-OAD regimens, GLP-1 RAs, or basal insulin. Diabetes Ther. 2018;9:1169–84.
5. Kusnadi, G., Fitrianti, D. dan Murbawani E. Faktor Risiko Diabetes Melitus Pada Buruh dan Petani. J Nutr Coll. 2017;6(2):138–48.
6. Setty SG, Crasto W, Jarvis J, Khunti K D, MJ. New insulins and newer insulin regimens:

- A review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgr Med J*. 2016;92:152–64.
7. Boucher J, Kleinridders A KC. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:1.
  8. Heller S. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;65(SUPPL.):23–7.
  9. Fuechtenbusch M, Aberle J, Heitmann E, Nicolay C, Jung H. Weight loss in patients with type 2 diabetes receiving once-weekly dulaglutide plus insulin lispro or insulin glargine plus insulin lispro: A post-hoc analysis of the AWARD-4 study across baseline body mass index subgroups. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(6):1340–8.
  10. Yu M, Van Brunt K, Varnado OJ, Boye KS. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: Data from the AWARD phase III clinical trial programme. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(4):419–24.
  11. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 Diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241–9.
  12. Wang W, Nevárez L, Filippova E, Song KH, Tao B, Gu L, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(2):234–43.
  13. Kamu J. Indeks Massa Tubuh (IMT), Lingkar Pinggang (LP), HOMA-IR, kadar insulin plasma puasa, dan kadar Kolesterol LDL merupakan prediktor resistensi insulin yang kuat. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2022;
  14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:14–80.
  15. Liu, S. et al. Insulin regulates lipid metabolism through SREBP-1c in a manner independent of nutritional changes. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:12.
  16. Morton, G.J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(7):367–78.