J-LIPER
Jurnal Lantera Ilmiah Keperawatan

Jurnal Lantera Ilmiah Keperawatan 2025, 4(1), 56-67
https://doi.org/10.52120/p1w10b74
ISSN. 3064-3309

Dikirim: 13 Februari 2026
Diterima 17 April 2026
Tersedia online: 6 Juni 2026

Efektivitas dan Keamanan Pengobatan Farmakologis pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Systematic Literature Review

Meilinda Ayu Saputri [1*] dan Lela Handayani[1]

[1] Program Studi DIII Kebidanan, Akademi Kebidanan Prestasi Agung, Jln. Rangga Lawe Komp. Kampus Kel. Dwi Warga Tunggal Jaya Kec. Banjar Agung Kab. Tulang Bawang, Prov. Lampung Indoensia 34682

* e-mail korespondensi penulis: meilindaayusaputri29@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang membutuhkan pengobatan jangka panjang untuk mencapai kontrol glikemik dan mencegah komplikasi. Perkembangan terapi farmakologis DMT2 menunjukkan adanya perbedaan efektivitas, keamanan, pengaruh terhadap berat badan, serta manfaat kardiovaskular dan ginjal. Penelitian ini bertujuan menganalisis efektivitas dan keamanan berbagai terapi farmakologis pada pasien DMT2. Penelitian menggunakan metode *Systematic Literature Review* dengan mengacu pada prinsip PRISMA 2020. Literatur diperoleh dari PubMed, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar dengan periode publikasi 2020–2026. Artikel yang dipilih meliputi *randomized controlled trial*, *systematic review*, dan *meta-analysis* yang membahas efektivitas dan keamanan terapi farmakologis DMT2. Sebanyak 11 artikel memenuhi kriteria dan dianalisis menggunakan sintesis naratif. Seluruh kelompok obat antidiabetes mampu memperbaiki kontrol glikemik, tetapi memiliki perbedaan dalam efektivitas dan keamanan. Insulin glargine dan liraglutide menunjukkan kemampuan yang baik dalam mempertahankan target HbA1c. SGLT2 inhibitor memberikan manfaat yang konsisten dalam menurunkan risiko gagal jantung dan progresivitas penyakit ginjal. GLP-1 receptor agonist memberikan manfaat terhadap HbA1c, penurunan berat badan, serta luaran kardiovaskular dan ginjal. Tirzepatide menunjukkan penurunan HbA1c dan berat badan yang lebih besar dibandingkan beberapa terapi lainnya, tetapi lebih sering dikaitkan dengan efek gastrointestinal. Sulfonilurea tetap efektif menurunkan glukosa darah, tetapi memiliki risiko hipoglikemia lebih tinggi. Pemilihan terapi farmakologis DMT2 perlu dilakukan secara individual berdasarkan efektivitas pengendalian glikemik, risiko hipoglikemia, berat badan, kondisi kardiovaskular dan ginjal, efek samping, serta karakteristik pasien. Pendekatan terapi DMT2 telah berkembang dari *glucose-centered treatment* menuju *patient-centered cardiorenal-metabolic treatment*.
Kata kunci: Diabetes Melitus tipe 2; terapi farmakologis; SGLT2 inhibitor; GLP-1 receptor agonist; tirzepatide

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease that requires long-term treatment to achieve glycemic control and prevent complications. The development of pharmacological therapies for T2DM shows differences in effectiveness, safety, impact on body weight, and cardiovascular and renal benefits. This study aims to analyze the effectiveness and safety of various pharmacological therapies in T2DM patients. The study used a Systematic Literature Review method with reference to the PRISMA 2020 principles. Literature was obtained from PubMed, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library, and Google Scholar with a publication period of 2020–2026. Selected articles included randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses that discussed the effectiveness and safety of pharmacological therapies for T2DM. A total of 11 articles met the criteria and were analyzed using narrative synthesis. All groups of antidiabetic drugs are able to improve glycemic control, but have differences in effectiveness and safety. Insulin glargine and liraglutide showed good ability in maintaining HbA1c targets. SGLT2 inhibitors provide consistent benefits in reducing the risk of heart failure and kidney disease progression. GLP-1

receptor agonists provide benefits for HbA1c, weight loss, and cardiovascular and renal outcomes. Tirzepatide has shown greater reductions in HbA1c and weight than some other therapies, but is more frequently associated with gastrointestinal side effects. Sulfonylureas remain effective in lowering blood glucose but carry a higher risk of hypoglycemia. The selection of pharmacological therapy for T2DM requires individualization based on the effectiveness of glycemic control, the risk of hypoglycemia, body weight, cardiovascular and renal conditions, side effects, and patient characteristics. The approach to T2DM therapy has evolved from glucose-centered treatment to patient-centered cardiorenal-metabolic treatment.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; pharmacological therapy; SGLT2 inhibitors; GLP-1 receptor agonists; tirzepatide

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasi keduanya (GRADE Study Research Group, 2022a). Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan bentuk diabetes yang paling banyak ditemukan dan berkembang akibat interaksi antara resistensi insulin dengan penurunan fungsi sel beta pankreas secara progresif (Tsapas et al., 2020). Hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka panjang dapat meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular seperti retinopati, neuropati, penyakit ginjal kronik, penyakit jantung koroner, dan stroke (GRADE Study Research Group, 2022b). Komplikasi tersebut berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas, mortalitas, penurunan kualitas hidup, serta beban pelayanan kesehatan pada pasien diabetes (Shi et al., 2023).

Pengelolaan DMT2 membutuhkan pendekatan komprehensif yang mencakup modifikasi gaya hidup dan terapi farmakologis untuk mencapai pengendalian glikemik yang optimal (Tsapas et al., 2020). Terapi farmakologis bertujuan menurunkan kadar glukosa darah dan HbA1c serta mempertahankan kontrol glikemik dalam jangka panjang (GRADE Study Research Group, 2022a). Pengobatan DMT2 juga diarahkan untuk menurunkan berat badan pada pasien dengan overweight atau obesitas serta mengurangi risiko komplikasi kardiovaskular dan ginjal (Tsapas et al., 2021). Oleh karena itu, pemilihan obat antidiabetes perlu mempertimbangkan efektivitas, keamanan, kondisi klinis pasien, dan risiko komplikasi yang menyertainya (Shi et al., 2023).

Pilihan terapi farmakologis DMT2 saat ini semakin beragam, meliputi metformin, sulfonilurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, insulin, serta dual GIP/GLP-1 receptor agonist seperti tirzepatide (Shi et al., 2023). Masing-masing kelompok obat mempunyai kemampuan yang berbeda dalam menurunkan HbA1c, memengaruhi berat badan, menimbulkan hipoglikemia, dan memberikan perlindungan terhadap organ kardiovaskular maupun ginjal (Palmer et al., 2021). Perbedaan tersebut menyebabkan pemilihan terapi tidak dapat dilakukan dengan pendekatan yang sama pada seluruh pasien DMT2 (Tsapas et al., 2020).

Penelitian GRADE terhadap 5.047 pasien DMT2 menunjukkan bahwa insulin glargine dan liraglutide lebih efektif dalam mempertahankan target HbA1c dibandingkan glimepiride dan sitagliptin ketika digunakan sebagai tambahan terhadap metformin (GRADE Study Research Group, 2022a). Penggunaan glimepiride ditemukan mempunyai risiko hipoglikemia berat yang lebih tinggi dibandingkan beberapa terapi pembanding lainnya (GRADE Study Research Group, 2022a). Liraglutide memberikan keuntungan berupa penurunan berat badan serta menunjukkan manfaat terhadap beberapa luaran kardiovaskular (GRADE Study Research

Group, 2022b). Temuan tersebut menunjukkan bahwa efektivitas obat antidiabetes perlu dinilai bersama dengan profil keamanan dan manfaat klinis tambahan yang dihasilkan (GRADE Study Research Group, 2022a).

Perkembangan terapi DMT2 menunjukkan adanya perubahan paradigma dari pendekatan yang hanya berorientasi pada pengendalian glukosa menjadi pendekatan yang juga memperhatikan perlindungan kardiovaskular dan ginjal (Shi et al., 2023). SGLT2 inhibitor dan GLP-1 receptor agonist merupakan dua kelompok obat yang menunjukkan manfaat klinis selain pengendalian glikemik (Palmer et al., 2021). SGLT2 inhibitor diketahui dapat menurunkan risiko rawat inap akibat gagal jantung dan memperlambat progresivitas penyakit ginjal pada pasien DMT2 dengan risiko kardiorenal tinggi (Palmer et al., 2021). GLP-1 receptor agonist juga memberikan manfaat dalam mengurangi kejadian kardiovaskular sekaligus membantu menurunkan berat badan (Tsapas et al., 2021).

Network meta-analysis yang melibatkan 816 uji klinis dengan 471.038 pasien menunjukkan bahwa SGLT2 inhibitor dan GLP-1 receptor agonist dapat menurunkan mortalitas semua sebab serta memberikan manfaat terhadap berbagai luaran kardiovaskular dan ginjal (Shi et al., 2023). SGLT2 inhibitor menunjukkan manfaat yang kuat dalam menurunkan risiko gagal jantung dan penyakit ginjal stadium akhir (Shi et al., 2023). Sementara itu, GLP-1 receptor agonist menunjukkan manfaat yang lebih menonjol terhadap pengendalian berat badan dan beberapa kejadian kardiovaskular (Palmer et al., 2021). Besarnya manfaat kedua kelompok obat tersebut dapat berbeda sesuai tingkat risiko kardiovaskular dan ginjal masing-masing pasien (Palmer et al., 2021).

Perkembangan terapi berbasis inkretin semakin diperkuat dengan hadirnya tirzepatide sebagai dual GIP/GLP-1 receptor agonist (Karagiannis et al., 2024). Tirzepatide menunjukkan kemampuan yang tinggi dalam menurunkan HbA1c sekaligus berat badan pada pasien DMT2 (Karagiannis et al., 2024). Network meta-analysis menunjukkan bahwa tirzepatide dosis tinggi menghasilkan penurunan HbA1c dan berat badan yang lebih besar dibandingkan sejumlah dosis semaglutide yang dianalisis (Karagiannis et al., 2024). Namun, peningkatan efektivitas terapi tersebut juga dapat disertai dengan efek samping gastrointestinal, terutama mual, muntah, dan diare (Karagiannis et al., 2024).

Keberagaman efektivitas dan keamanan terapi menunjukkan bahwa tidak terdapat satu jenis obat yang paling sesuai untuk seluruh pasien DMT2 (Tsapas et al., 2020). Beberapa obat mempunyai efektivitas yang tinggi dalam menurunkan HbA1c tetapi dapat meningkatkan risiko hipoglikemia atau berat badan, sedangkan obat lainnya mempunyai manfaat tambahan terhadap jantung, ginjal, dan pengendalian berat badan (Shi et al., 2023). Pemilihan terapi farmakologis karena itu perlu mempertimbangkan efektivitas pengendalian glikemik, risiko hipoglikemia, efek terhadap berat badan, penyakit kardiovaskular, gagal jantung, fungsi ginjal, tolerabilitas, dan karakteristik individual pasien (Palmer et al., 2021).

Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan sintesis terhadap berbagai hasil penelitian untuk memperoleh gambaran yang komprehensif mengenai efektivitas dan keamanan terapi farmakologis pada pasien DMT2 (Tsapas et al., 2020). Pendekatan *Systematic Literature Review* dapat digunakan untuk mengidentifikasi, membandingkan, dan mensintesis bukti ilmiah mengenai berbagai alternatif terapi farmakologis DMT2 (Shi et al., 2023). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas dan keamanan pengobatan farmakologis pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 berdasarkan hasil penelitian yang telah dipublikasikan (Palmer et al., 2021).

METODE DAN BAHAN

Penelitian ini menggunakan metode Systematic Literature Review (SLR) dengan mengacu pada pedoman PRISMA 2020. Literatur diperoleh dari database PubMed, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar dengan rentang publikasi tahun 2020–2026.

Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci *"Type 2 Diabetes Mellitus", "antidiabetic drugs", "metformin", "SGLT2 inhibitor", "GLP-1 receptor agonist", "tirzepatide", "insulin", "HbA1c", "cardiovascular outcomes"*, dan *"renal outcomes"* dengan kombinasi operator AND dan OR.

Kriteria inklusi meliputi artikel *full text*, berbahasa Indonesia atau Inggris, membahas pasien dewasa dengan DM tipe 2, serta menilai efektivitas atau keamanan terapi farmakologis. Artikel berupa laporan kasus, editorial, penelitian hewan, DM tipe 1, dan diabetes gestasional dikeluarkan dari kajian.

Seleksi artikel dilakukan melalui tahap identifikasi, penyaringan judul dan abstrak, penilaian *full text*, serta pemilihan artikel yang memenuhi kriteria. Sebanyak 11 artikel digunakan dalam sintesis akhir.

Data yang diekstraksi meliputi penulis, tahun, desain penelitian, jumlah sampel, jenis pengobatan, hasil utama, dan kesimpulan. Data dianalisis menggunakan sintesis naratif dengan membandingkan efektivitas pengendalian HbA1c, perubahan berat badan, manfaat kardiovaskular dan ginjal, serta efek samping masing-masing terapi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil *systematic literature review* menunjukkan bahwa terapi farmakologis pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) memiliki efektivitas dan profil keamanan yang berbeda dalam mengendalikan HbA1c, berat badan, risiko hipoglikemia, serta komplikasi kardiovaskular dan ginjal. Hasil penelitian juga menunjukkan adanya perubahan pendekatan terapi dari pengobatan yang semata-mata berorientasi pada pengendalian glukosa menjadi terapi yang mempertimbangkan kondisi metabolik, kardiovaskular, ginjal, berat badan, dan karakteristik individual pasien (Tsapas et al., 2020; Shi et al., 2023).

No.	Peneliti	Desain/Sampel	Terapi	Temuan Utama
1	Tsapas et al. (2020)	*Systematic review* dan *network meta-analysis*, 453 RCT	21 terapi dari 9 kelas obat	Insulin dan beberapa GLP-1 RA memberikan penurunan HbA1c terbesar, sedangkan SGLT2 inhibitor dan GLP-1 RA memberikan manfaat tambahan pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi.
2	Tsapas et al. (2021)	*Network meta-analysis*, 424 RCT; 276.336 pasien	21 obat antidiabetes	Semaglutide memberikan penurunan berat badan yang besar, sedangkan SGLT2 inhibitor memberikan manfaat terhadap berat badan dan tekanan darah.
3	Mannucci et al. (2021)	*Network meta-analysis*	Berbagai obat penurun glukosa	Efektivitas mempertahankan HbA1c berbeda menurut jenis obat dan lamanya terapi.
4	Frías et al. (2021)	RCT SURPASS-2; 1.879 pasien	Tirzepatide vs. semaglutide	Tirzepatide menghasilkan penurunan HbA1c dan berat badan yang lebih besar dibandingkan semaglutide 1 mg.
5	GRADE Study Research Group (2022a)	RCT; 5.047 pasien	Glargine, glimepiride, liraglutide, sitagliptin + metformin	Glargine dan liraglutide lebih baik dalam mempertahankan HbA1c dibandingkan glimepiride dan sitagliptin.
6	GRADE Study	RCT; 5.047 pasien	Empat terapi tambahan	Liraglutide menunjukkan keuntungan terhadap beberapa luaran kardiovaskular.

	Research Group (2022b)		pada metformin	
7	Shi et al. (2023)	*Network meta-analysis*, 816 RCT; 471.038 pasien	13 kelas obat	SGLT2 inhibitor dan GLP-1 RA menurunkan mortalitas dan memberikan manfaat kardiorenal.
8	EMPA-KIDNEY Collaborative Group (2023)	RCT; 6.609 pasien CKD	Empagliflozin vs. plasebo	Empagliflozin menurunkan risiko progresivitas penyakit ginjal atau kematian kardiovaskular.
9	Karagiannis et al. (2024)	*Network meta-analysis*, 28 RCT; 23.622 pasien	Tirzepatide vs. semaglutide	Tirzepatide 15 mg memberikan penurunan HbA1c dan berat badan terbesar, tetapi efek gastrointestinal lebih sering terjadi.
10	Perkovic et al. (2024)	RCT FLOW; 3.533 pasien DMT2 dengan CKD	Semaglutide vs. plasebo	Semaglutide menurunkan risiko luaran ginjal, kardiovaskular, dan mortalitas.
11	Neuen et al. (2024)	*Systematic review* dan meta-analysis; 17.072 pasien	GLP-1 RA dengan/tanpa SGLT2 inhibitor	Manfaat GLP-1 RA terhadap kardiovaskular dan ginjal tetap terlihat pada pasien yang menggunakan SGLT2 inhibitor.

Efektivitas Terapi terhadap Pengendalian HbA1c

Hasil review menunjukkan bahwa sebagian besar kelompok obat antidiabetes mampu menurunkan kadar HbA1c, tetapi besarnya penurunan dan kemampuan mempertahankan kontrol glikemik berbeda antarobat (Tsapas et al., 2020; Mannucci et al., 2021). Penelitian GRADE terhadap 5.047 pasien DMT2 yang menggunakan metformin menunjukkan bahwa insulin glargine dan liraglutide lebih efektif dalam mempertahankan HbA1c <7% dibandingkan glimepiride dan sitagliptin selama rata-rata lima tahun pengamatan (GRADE Study Research Group, 2022a).

Angka kegagalan mempertahankan HbA1c <7% tercatat sebesar 26,5 per 100 *participant-years* pada insulin glargine, 26,1 pada liraglutide, 30,4 pada glimepiride, dan 38,1 pada sitagliptin (GRADE Study Research Group, 2022a). Temuan tersebut menunjukkan bahwa keberhasilan terapi DMT2 tidak hanya ditentukan oleh kemampuan awal suatu obat dalam menurunkan kadar glukosa, tetapi juga kemampuannya mempertahankan kontrol glikemik dalam jangka panjang (Mannucci et al., 2021).

Perbedaan efektivitas tersebut dapat dipengaruhi oleh mekanisme kerja masing-masing obat serta sifat DMT2 sebagai penyakit progresif. Penurunan fungsi sel beta pankreas yang terjadi seiring perjalanan penyakit dapat menyebabkan terapi yang efektif pada tahap awal menjadi kurang optimal pada periode berikutnya sehingga evaluasi dan penyesuaian pengobatan secara berkala sangat diperlukan (Mannucci et al., 2021).

Metformin dan Perubahan Paradigma Terapi DMT2

Metformin masih memiliki posisi penting dalam pengobatan DMT2 karena mempunyai efektivitas glikemik yang baik, risiko hipoglikemia relatif rendah, serta tidak menyebabkan peningkatan berat badan yang bermakna (Tsapas et al., 2020). Dalam berbagai penelitian, metformin juga banyak digunakan sebagai terapi dasar sebelum penambahan obat

antidiabetes lainnya (GRADE Study Research Group, 2022a).

Namun, hasil literatur menunjukkan bahwa pemilihan pengobatan DMT2 saat ini tidak lagi selalu menempatkan metformin sebagai satu-satunya pertimbangan utama. Pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, gagal jantung, penyakit ginjal kronik, atau obesitas, manfaat tambahan SGLT2 inhibitor dan GLP-1 receptor agonist menjadi pertimbangan penting dalam menentukan terapi (Palmer et al., 2021; Shi et al., 2023).

Temuan tersebut menunjukkan adanya perubahan paradigma dari glucose-centered treatment menjadi patient-centered cardiorenal-metabolic treatment. Artinya, terapi tidak hanya diarahkan untuk mencapai target HbA1c, tetapi juga mempertimbangkan pencegahan komplikasi, penurunan berat badan, perlindungan ginjal, risiko kardiovaskular, serta keamanan pengobatan pada setiap pasien (Shi et al., 2023).

Efektivitas SGLT2 Inhibitor terhadap Kardiovaskular dan Ginjal

Hasil review menunjukkan bahwa SGLT2 inhibitor memiliki manfaat yang konsisten terhadap kardiovaskular dan ginjal selain kemampuannya menurunkan glukosa darah (Palmer et al., 2021; Shi et al., 2023). *Network meta-analysis* terhadap 816 RCT dengan 471.038 pasien menunjukkan bahwa SGLT2 inhibitor berhubungan dengan penurunan mortalitas semua sebab serta memberikan manfaat terhadap gagal jantung dan penyakit ginjal stadium akhir (Shi et al., 2023).

Temuan tersebut diperkuat oleh penelitian EMPA-KIDNEY yang menunjukkan bahwa kejadian progresivitas penyakit ginjal atau kematian kardiovaskular terjadi pada 13,1% kelompok empagliflozin dibandingkan 16,9% kelompok plasebo dengan HR 0,72; 95% CI 0,64–0,82 (EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Manfaat SGLT2 inhibitor dapat dijelaskan karena mekanisme kerjanya tidak hanya menurunkan glukosa melalui peningkatan ekskresi glukosa urin, tetapi juga memberikan efek terhadap hemodinamik ginjal. Efek tersebut membantu menurunkan tekanan intraglomerulus dan memperlambat penurunan fungsi ginjal sehingga memberikan keuntungan pada pasien yang mempunyai penyakit ginjal kronik atau risiko kardiorenal tinggi (Palmer et al., 2021; Shi et al., 2023).

Meskipun demikian, EMPA-KIDNEY melibatkan pasien penyakit ginjal kronik dengan maupun tanpa diabetes. Oleh karena itu, hasil penelitian tersebut terutama menunjukkan efek renoprotektif empagliflozin pada CKD dan perlu diinterpretasikan dengan mempertimbangkan karakteristik populasi penelitian (EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Efektivitas GLP-1 Receptor Agonist

GLP-1 receptor agonist menunjukkan manfaat yang luas terhadap pengendalian HbA1c, berat badan, penyakit kardiovaskular, dan ginjal (Tsapas et al., 2021; Badve et al., 2025). *Network meta-analysis* terhadap 424 RCT dengan 276.336 pasien menunjukkan bahwa semaglutide subkutan termasuk terapi yang memberikan penurunan berat badan paling besar dibandingkan sejumlah terapi antidiabetes lainnya (Tsapas et al., 2021).

Penelitian GRADE juga menunjukkan bahwa liraglutide relatif lebih baik dalam mempertahankan kontrol glikemik dan memberikan keuntungan terhadap berat badan dibandingkan beberapa terapi pembanding (GRADE Study Research Group, 2022a). Pada analisis luaran kardiovaskular, liraglutide menunjukkan kejadian penyakit kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan tiga terapi lainnya secara gabungan (GRADE Study Research Group, 2022b).

Manfaat tersebut semakin diperkuat oleh meta-analysis Badve et al. (2025) yang menunjukkan bahwa GLP-1 receptor agonist menurunkan risiko luaran ginjal komposit sebesar 18%, gagal ginjal sebesar 16%, *major adverse cardiovascular events* sebesar 13%,

dan mortalitas semua sebab sebesar 12% pada pasien DMT2 (Badve et al., 2025).

Penelitian FLOW pada pasien DMT2 dengan penyakit ginjal kronik juga menunjukkan bahwa semaglutide menurunkan risiko luaran utama ginjal sebesar 24% dibandingkan plasebo, disertai penurunan kejadian kardiovaskular mayor dan mortalitas semua sebab (Perkovic et al., 2024). Temuan tersebut menunjukkan bahwa GLP-1 receptor agonist tidak hanya berfungsi sebagai obat penurun glukosa, tetapi juga mempunyai potensi memberikan perlindungan terhadap organ target (Perkovic et al., 2024).

Keunggulan GLP-1 receptor agonist dalam menurunkan berat badan sangat relevan karena obesitas merupakan salah satu faktor penting yang memperburuk resistensi insulin pada DMT2. Pengurangan nafsu makan, peningkatan rasa kenyang, dan perlambatan pengosongan lambung merupakan beberapa mekanisme yang mendukung terjadinya penurunan berat badan pada penggunaan kelompok obat ini (Tsapas et al., 2021).

Efektivitas Tirzepatide terhadap HbA1c dan Berat Badan

Tirzepatide menunjukkan efektivitas yang sangat kuat terhadap penurunan HbA1c dan berat badan. Tirzepatide merupakan agonis ganda reseptor GIP dan GLP-1 sehingga bekerja melalui jalur inkretin yang berperan dalam sekresi insulin, pengendalian glukagon, rasa kenyang, dan regulasi berat badan (Frías et al., 2021).

Penelitian SURPASS-2 terhadap 1.879 pasien menunjukkan bahwa penurunan HbA1c dengan tirzepatide dosis 5 mg, 10 mg, dan 15 mg masing-masing mencapai sekitar −2,01%, −2,24%, dan −2,30%, sedangkan pada semaglutide 1 mg sebesar −1,86% (Frías et al., 2021). Tirzepatide juga menghasilkan penurunan berat badan yang lebih besar dibandingkan semaglutide (Frías et al., 2021).

Hasil tersebut sejalan dengan *network meta-analysis* Karagiannis et al. (2024) terhadap 28 RCT dengan 23.622 pasien. Tirzepatide 15 mg menghasilkan penurunan HbA1c sekitar −1,96% dibandingkan plasebo serta penurunan berat badan sekitar 9,57 kg (Karagiannis et al., 2024).

Temuan ini menunjukkan bahwa tirzepatide merupakan pilihan yang potensial pada pasien yang membutuhkan pengendalian HbA1c dan berat badan secara intensif. Meskipun demikian, efektivitas yang lebih besar tidak berarti tirzepatide merupakan pilihan terbaik untuk seluruh pasien. Kondisi kardiovaskular, ginjal, tolerabilitas, akses, dan biaya tetap harus dipertimbangkan dalam menentukan terapi.

Risiko Hipoglikemia dan Keamanan Pengobatan

Keamanan merupakan bagian penting dalam menentukan pilihan terapi karena obat dengan efektivitas glikemik tinggi belum tentu menjadi pilihan terbaik apabila memberikan risiko efek samping yang lebih besar (Tsapas et al., 2020).

Penelitian GRADE menunjukkan bahwa hipoglikemia berat terjadi pada 2,2% pasien yang mendapatkan glimepiride, dibandingkan 1,3% pada insulin glargine, 1,0% pada liraglutide, dan 0,7% pada sitagliptin (GRADE Study Research Group, 2022a). Hasil tersebut menunjukkan bahwa sulfonilurea tetap efektif dalam menurunkan glukosa darah tetapi mempunyai risiko hipoglikemia yang lebih tinggi dibandingkan beberapa terapi lainnya (GRADE Study Research Group, 2022a).

Sebaliknya, GLP-1 receptor agonist dan SGLT2 inhibitor mempunyai risiko hipoglikemia yang relatif rendah apabila tidak dikombinasikan dengan insulin atau obat yang merangsang sekresi insulin (Shi et al., 2023). Hal ini memberikan keuntungan terutama pada pasien lanjut usia atau pasien yang mempunyai risiko tinggi mengalami hipoglikemia.

Namun, GLP-1 receptor agonist dan tirzepatide lebih sering dikaitkan dengan efek samping gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare (Karagiannis et al., 2024; Badve et al., 2025). Badve et al. (2025) menemukan bahwa

penghentian terapi akibat efek samping lebih sering terjadi pada kelompok GLP-1 receptor agonist dibandingkan plasebo (RR 1,51; 95% CI 1,18–1,94).

Dengan demikian, pemilihan terapi harus menyeimbangkan antara besarnya manfaat dengan risiko efek samping. Obat dengan penurunan HbA1c terbesar belum tentu merupakan pilihan yang paling tepat apabila pasien memiliki tolerabilitas yang buruk terhadap terapi tersebut.

Pengaruh Terapi terhadap Berat Badan

Hasil review menunjukkan bahwa berat badan merupakan salah satu aspek penting yang membedakan berbagai kelompok obat antidiabetes. GLP-1 receptor agonist dan tirzepatide memberikan penurunan berat badan yang paling bermakna, sedangkan insulin dan sulfonilurea cenderung mempunyai efek yang kurang menguntungkan terhadap berat badan (Tsapas et al., 2021; Karagiannis et al., 2024).

Efek penurunan berat badan memberikan keuntungan klinis karena overweight dan obesitas berkontribusi terhadap resistensi insulin, peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, dan kesulitan mencapai kontrol metabolik. Oleh karena itu, pada pasien DMT2 dengan obesitas, pemilihan GLP-1 receptor agonist atau tirzepatide dapat memberikan keuntungan ganda berupa pengendalian glikemik sekaligus pengurangan berat badan (Tsapas et al., 2021; Karagiannis et al., 2024).

Temuan tersebut menunjukkan bahwa berat badan saat ini bukan hanya dipandang sebagai faktor risiko, melainkan juga menjadi salah satu target utama dalam terapi DMT2.

Potensi Kombinasi SGLT2 Inhibitor dan GLP-1 Receptor Agonist

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan GLP-1 receptor agonist tetap memberikan manfaat pada pasien yang telah menggunakan SGLT2 inhibitor. Meta-analysis Neuen et al. (2024) terhadap 17.072 pasien menunjukkan bahwa GLP-1 receptor agonist menurunkan risiko *major adverse cardiovascular events* sebesar sekitar 21% dengan HR 0,79; 95% CI 0,71–0,87, dan manfaat tersebut relatif konsisten pada pasien yang menggunakan maupun tidak menggunakan SGLT2 inhibitor (Neuen et al., 2024).

Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua kelompok terapi mempunyai potensi efek yang saling melengkapi. SGLT2 inhibitor memiliki keunggulan terutama terhadap gagal jantung dan penyakit ginjal, sedangkan GLP-1 receptor agonist memberikan manfaat yang kuat terhadap berat badan, kontrol glikemik, serta kejadian kardiovaskular (Palmer et al., 2021; Neuen et al., 2024).

Kombinasi keduanya berpotensi memberikan perlindungan kardiorenal yang lebih luas pada pasien DMT2 dengan risiko tinggi. Meskipun demikian, keputusan penggunaan kombinasi harus tetap mempertimbangkan indikasi klinis, kontraindikasi, tolerabilitas, biaya, dan kemampuan pasien menjalani terapi jangka panjang (Neuen et al., 2024).

Implikasi Klinis

Berdasarkan sintesis literatur, pemilihan terapi DMT2 sebaiknya dilakukan sesuai dengan masalah utama pasien.

Kondisi Klinis	Terapi yang Memiliki Keunggulan Berdasarkan Literatur
Membutuhkan kontrol HbA1c kuat	GLP-1 RA, tirzepatide, insulin
Overweight/obesitas	GLP-1 RA atau tirzepatide
Risiko hipoglikemia tinggi	SGLT2 inhibitor, GLP-1 RA, DPP-4 inhibitor
Penyakit ginjal kronik	SGLT2 inhibitor; GLP-1 RA dengan bukti manfaat ginjal
Gagal jantung	SGLT2 inhibitor

Risiko kardiovaskular tinggi	GLP-1 RA dan/atau SGLT2 inhibitor
Hambatan biaya	Metformin dan obat generik tertentu dapat tetap relevan dengan mempertimbangkan profil keamanan
Hiperglikemia berat atau kondisi katabolik	Insulin

Dengan demikian, terapi DMT2 tidak dapat menggunakan pendekatan **"one drug fits all"**. Keputusan terapi perlu mengintegrasikan target HbA1c, berat badan, risiko hipoglikemia, komorbid kardiovaskular dan ginjal, tolerabilitas, biaya, serta preferensi pasien.

Keterbatasan Literatur Review

Kajian ini mempunyai beberapa keterbatasan. Pertama, penelitian yang dianalisis mempunyai karakteristik populasi, terapi pembanding, lama follow-up, dan luaran penelitian yang berbeda sehingga tidak seluruh hasil dapat dibandingkan secara langsung.

Kedua, beberapa bukti berasal dari *network meta-analysis* yang menggunakan gabungan perbandingan langsung dan tidak langsung sehingga hasilnya dipengaruhi oleh asumsi homogenitas dan konsistensi antarpenelitian (Tsapas et al., 2020; Karagiannis et al., 2024).

Ketiga, beberapa penelitian kardiorenal, seperti EMPA-KIDNEY, tidak hanya melibatkan pasien DMT2 sehingga interpretasi khusus pada populasi diabetes harus dilakukan secara hati-hati (EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Keempat, sebagian besar penelitian lebih menekankan efektivitas klinis dibandingkan aspek biaya, akses obat, kepatuhan jangka panjang, dan penerapan terapi di negara berkembang. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya perlu mempertimbangkan aspek *cost-effectiveness*, akses pelayanan, kepatuhan, dan karakteristik populasi lokal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil literature review, berbagai obat farmakologis pada DMT2 mampu menurunkan HbA1c, tetapi memiliki perbedaan dalam efektivitas, keamanan, pengaruh terhadap berat badan, serta manfaat kardiovaskular dan ginjal. Metformin tetap mempunyai peran penting dalam pengelolaan DMT2, sedangkan pemilihan terapi selanjutnya perlu disesuaikan dengan kondisi individual pasien.

SGLT2 inhibitor memiliki keunggulan terutama dalam perlindungan terhadap gagal jantung dan penyakit ginjal, sementara GLP-1 receptor agonist memberikan keuntungan terhadap kontrol glikemik, penurunan berat badan, kardiovaskular, dan ginjal. Tirzepatide menunjukkan efektivitas yang sangat tinggi dalam menurunkan HbA1c dan berat badan, tetapi efek gastrointestinal harus menjadi pertimbangan. Sulfonilurea masih efektif dalam pengendalian glikemik, tetapi mempunyai risiko hipoglikemia yang lebih tinggi dibandingkan beberapa terapi modern.

Secara keseluruhan, bukti penelitian mendukung perubahan pendekatan pengobatan DMT2 dari glucose-centered treatment menjadi patient-centered cardiorenal-metabolic treatment. Pemilihan pengobatan sebaiknya mempertimbangkan bukan hanya target HbA1c, tetapi juga berat badan, risiko hipoglikemia, penyakit kardiovaskular, gagal jantung, penyakit ginjal, keamanan, tolerabilitas, akses, biaya, dan kebutuhan individual pasien.

DAFTAR PUSTAKA

Badve, S. V., Bilal, A., Lee, M. M. Y., Sattar, N., Gerstein, H. C., Ruff, C. T., McMurray, J. J. V., Rossing, P., Bakris, G., Mahaffey, K. W., Mann, J. F. E., Colhoun, H. M.,

Tuttle, K. R., Pratley, R. E., & Perkovic, V. (2025). Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *13*(1), 15–28. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00271-7

EMPA-KIDNEY Collaborative Group. (2023). Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, *388*(2), 117–127. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233

Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., Liu, B., Cui, X., & Brown, K. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, *385*(6), 503–515. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519

GRADE Study Research Group. (2022a). Glycemia reduction in type 2 diabetes—Glycemic outcomes. *The New England Journal of Medicine*, *387*(12), 1063–1074. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200433

GRADE Study Research Group. (2022b). Glycemia reduction in type 2 diabetes—Microvascular and cardiovascular outcomes. *The New England Journal of Medicine*, *387*(12), 1075–1088. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200436

Karagiannis, T., Malandris, K., Avgerinos, I., Stamati, A., Kakotrichi, P., Liakos, A., Vasilakou, D., Kakaletsis, N., Tsapas, A., & Bekiari, E. (2024). Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*, *67*(7), 1206–1222. https://doi.org/10.1007/s00125-024-06144-1

Mannucci, E., Naletto, L., Vaccaro, G., Silverii, A., Dicembrini, I., Pintaudi, B., & Monami, M. (2021). Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *31*(4), 1027–1034. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.030

Neuen, B. L., Fletcher, R. A., Heath, L., Perkovic, A., Vaduganathan, M., Badve, S. V., Tuttle, K. R., Pratley, R., Gerstein, H. C., Perkovic, V., & Heerspink, H. J. L. (2024). Cardiovascular, kidney, and safety outcomes with GLP-1 receptor agonists alone and in combination with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*, *150*(22), 1781–1790. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071689

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Palmer, S. C., Tendal, B., Mustafa, R. A., Vandvik, P. O., Li, S., Hao, Q., Tunnicliffe, D., Ruospo, M., Natale, P., Saglimbene, V., Nicolucci, A., Johnson, D. W., Tonelli, M., Rossi, M. C., Badve, S. V., Cho, Y., Nadeau-Fredette, A. C., Burke, M., Faruque, L. I., . . . Strippoli, G. F. M. (2021). Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, *372*, m4573. https://doi.org/10.1136/bmj.m4573

Perkovic, V., Tuttle, K. R., Rossing, P., Mahaffey, K. W., Mann, J. F. E., Bakris, G., Baeres, F. M. M., Idorn, T., Bosch-Traberg, H., Lausvig, N. L., & Pratley, R. (2024). Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, *391*(2), 109–121. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347

Shi, Q., Nong, K., Vandvik, P. O., Guyatt, G. H., Schnell, O., Rydén, L., Marx, N., Brosius, F. C., III, Mustafa, R. A., Agarwal, A., Zou, X., Mao, Y., Asadollahifar, A., Chowdhury, S. R., Zhai, C., Gupta, S., Gao, Y., Lima, J. P., Numata, K., . . . Li, S. (2023). Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ, 381*, e074068. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074068

Tsapas, A., Avgerinos, I., Karagiannis, T., Malandris, K., Manolopoulos, A., Andreadis, P., Liakos, A., Matthews, D. R., & Bekiari, E. (2020). Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine, 173*(4), 278–286. https://doi.org/10.7326/M20-0864

Tsapas, A., Karagiannis, T., Kakotrichi, P., Avgerinos, I., Mantsiou, C., Tousinas, G., Manolopoulos, A., Liakos, A., Malandris, K., Matthews, D. R., & Bekiari, E. (2021). Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism, 23*(9), 2116–2124. https://doi.org/10.1111/dom.14451