



PERBANDINGAN TERAPI METFORMIN DAN INSULIN PADA PASIEN CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)

Natasya Rahma Dewi Pawestri¹, Diana Novitasari²

¹Progam Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Bagian Endokrin Metabolik Diabetes, RSUD K.R.M.T Wongsonegoro, Semarang

Abstrak

Diabetes adalah kondisi umum yang berdampak signifikan pada berbagai sistem tubuh, dengan sekitar 40% kasus diabetes mengalami komplikasi Penyakit Ginjal Kronis (CKD). Komplikasi ini ditandai oleh ketidaknormalan fungsi ginjal yang persisten, sering kali dengan peningkatan ekskresi albumin dalam urin atau penurunan Tingkat Filtrasi Glomerulus (GFR). Pengelolaan diabetes dalam konteks CKD sangat penting untuk mengoptimalkan perawatan pasien. Tujuan studi ini adalah mendeskripsikan dan mengevaluasi penggunaan obat antidiabetes oral dan suntikan insulin pada pasien CKD dengan diabetes. Di antara banyak obat antidiabetes, metformin merupakan agen hipoglikemik oral utama yang direkomendasikan dalam sebagian besar pedoman. Namun, metformin dikontraindikasikan pada individu dengan GFR kurang dari 30 mL/menit/1,73m² karena risiko asidosis laktat. Saat ini, tidak ada konsensus atau pedoman yang diterima secara luas mengenai penggunaan insulin pada pasien CKD dengan diabetes. Ketidajelasan ini membutuhkan investigasi komprehensif lebih lanjut untuk memahami interaksi antara diabetes, CKD, dan strategi pengelolaan yang tepat, khususnya dalam penggunaan insulin. Menyelesaikan ketidakpastian ini penting untuk menyempurnakan protokol perawatan dan memastikan pengelolaan diabetes yang aman dan efektif pada individu dengan CKD.

Kata kunci: Diabetes mellitus, chronic kidney disease, metformin, insulin

Abstract

Diabetes significantly impacts various bodily systems, with around 40% of cases complicated by chronic kidney disease (CKD). This manifests through persistent renal abnormalities, such as increased urinary albumin excretion or decreased Glomerular Filtration Rate (GFR). Effective diabetes management within the context of CKD is essential for optimizing patient care. This study aims to comprehensively describe and evaluate the use of oral antidiabetic medications and insulin injections in CKD patients with diabetes. Among available antidiabetic drugs, metformin is the recommended first-line oral hypoglycemic agent in most guidelines. However, it is contraindicated for individuals with a GFR below 30 mL/min/1.73m² due to the risk of lactic acidosis. There is currently no standardized consensus or universally accepted guidelines for insulin use in CKD patients with diabetes. This lack of clarity necessitates further investigation and a deeper understanding of the interplay between diabetes, CKD, and appropriate management strategies, particularly concerning insulin use. Resolving this uncertainty is crucial for refining treatment protocols and ensuring safe and effective diabetes management in individuals with CKD. An in-depth review and analysis of existing data, along with prospective studies, are needed to establish well-defined recommendations for managing diabetes in CKD patients.

Keywords: Diabetes mellitus, chronic kidney disease, metformin, insulin

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2024

✉ Corresponding author :

Email : diana_budiharto@yahoo.com

PENDAHULUAN

Chronic Kidney Disease (CKD) didefinisikan sebagai kondisi kelainan struktur atau fungsi ginjal yang kronik progresif yang berimplikasi pada status kesehatan, ditandai dengan penurunan GFR (Glomerulus Filtration Rate) <60 ml/min/1.73m² dan albuminuria setidaknya 30 mg per 24 jam selama lebih dari 3 bulan. Sebanyak 1 dari 10 orang di dunia menderita CKD. Daerah-daerah seperti Afrika, Amerika, Asia Selatan, dan Asia Tenggara merupakan daerah yang paling sering ditemukannya CKD. Pada tahun 2040, CKD diperkirakan menjadi yang penyebab utama kematian kelima secara global. Berdasarkan penelitian di Indonesia tahun 2018, prevalensi CKD sebesar 0,5%. Survei ini sebagian besar melibatkan orang dewasa muda berusia 18-59 tahun (83,1%) dengan usia rata-rata $44,3 \pm 15,1$ tahun. Diabetes mellitus (DM) dan hipertensi adalah penyebab CKD yang paling sering.(Gaitonde et al., 2017; Stevens, 2013)

Diabetes mellitus (DM) adalah adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) menyumbang sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Pada T2DM, respons terhadap insulin berkurang, dan ini didefinisikan sebagai resistensi insulin.(Kementerian Kesehatan RI., 2020) Menurut data Riset Kesehatan Indonesia (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi DM nasional adalah sebesar 8.5% atau sekitar 20,4 juta orang. Menurut IDF, Indonesia berada di posisi kelima dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 19,47 juta. Dengan jumlah penduduk sebesar 179,72 juta, ini berarti prevalensi diabetes di Indonesia sebesar 10,6%. Hingga 40% kasus diabetes mempunyai komplikasi CKD, dengan kelainan fungsi ginjal yang persisten yang ditunjukkan dengan peningkatan ekskresi albumin urin atau penurunan GFR.(de Boer et al., 2022; Webber, 2013)

Meskipun angka kejadiannya yang tinggi, kontradiksinya adalah pemberian obat hipoglikemik oral (OHO) atau insulin dapat diperumit oleh fungsi ginjal itu sendiri, sehingga pasien T2DM dengan CKD memiliki pilihan terapi yang lebih sedikit. Banyak obat yang dikontraindikasikan pada kondisi penurunan fungsi ginjal atau memerlukan pengurangan dosis secara hati-hati. Pasien mungkin tidak mencapai target glikemik yang mungkin dicapai dengan dosis obat standar.(Liu et al., 2023; Rajput et al., 2017)

Penggunaan insulin pun dapat dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Hingga saat ini belum terdapat consensus mengenai penggunaan insulin pada CKD dan perbandingannya dengan OHO masih sedikit.(Baldwin et al., 2012; Kiss et al., 2014) Ketika memutuskan obat pertama pada pasien T2D, sudah diketahui bahwa metformin adalah pilihan pertama karena biayanya yang rendah, efek netral terhadap berat badan, dan kemungkinan manfaat kardiovaskular. Namun, karena lambatnya klirens ginjal dan hubungan kontroversial dengan asidosis laktat, pilihan pengobatan farmakologis dapat berubah.(Majumder et al., 2019) Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan dan mengevaluasi penggunaan obat antidiabetes oral dan suntik insulin pada pasien CKD dengan DM.

METODE

Pemilihan literatur-literatur terkait terapi terkini endometriosis yang telah diterbitkan dalam 5 tahun terakhir (2018 - 2022). Database yang digunakan berupa PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dan ResearchGate dengan kata kunci diabetes mellitus, chronic kidney disease, oral antidiabetic agents, insulin therapy. Jurnal-jurnal yang didapatkan dari hasil pencarian kemudian ditelaah oleh semua penulis sambil dilakukan pemeriksaan silang dengan sumber primer lainnya. Referensi dari jurnal yang ditemukan juga ditinjau untuk mencari studi-studi relevan lainnya. Hasil peninjauan kemudian disusun secara terorganisir mulai dari definisi, patogenesis, jenis-jenis pengobatan, serta perbandingan efikasi dan efektivitasnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Overview Hubungan CKD dengan DM

Patofisiologi gangguan ginjal pada DM bersifat multifaktorial dan ditandai dengan gangguan metabolisme kritis; pengaruh hulu hiperglikemia menyebabkan metabolisme intraseluler tidak teratur, lesi inflamasi, peningkatan proses apoptosis dan fibrosis jaringan. Dasar dari cedera diabetic kidney disease (DKD) ada tiga yaitu, (1) hipertrofi glomerulus yang menyebabkan hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi glomerulus terjadi pada 75% pasien T1DM dan 40% pasien T2DM dan merupakan ciri khas manifestasi awal DKD; (2) inflamasi glomerulus dan tubulointerstisial, berhubungan dengan aktivasi kemokin, sitokin, dan faktor profibrotik; (3) disregulasi apoptosis seluler dan perubahan matriks ekstraseluler. Mekanisme ini menyebabkan penebalan membran basal glomerulus, penipisan podosit, perluasan

matriks mesangial, dan kerusakan tubulus. Semua faktor ini dapat berkontribusi terhadap perkembangan DKD, yang mengakibatkan remodeling vaskular, disfungsi endotel, glomerulosklerosis, dan fibrosis tubulointerstitial. Semua proses ini kemudian akan menyebabkan penurunan fungsi ginjal.(Gembillo et al., 2021)

Rekomendasi Terapi DM pada CKD

Tujuan terpenting dari pengobatan DM pada pasien yang sudah mengalami gangguan ginjal yaitu untuk mencegah progresivitasnya menjadi end-stage renal disease (ESRD). Sebagian besar OHO dikontraindikasikan pada pasien ESRD dan harus disesuaikan dosisnya untuk pasien dengan gangguan ginjal, terutama bila GFR turun di bawah 30 mL/menit/1,73 m².(Gembillo et al., 2021; Grube et al., 2022)

Sesuai rekomendasi KDIGO, ACE inhibitor (ACEi) atau angiotensin II receptor blocker (ARB) direkomendasikan untuk pasien T1DM atau T2DM yang menderita hipertensi dan albuminuria, dititrasikan hingga antihipertensi maksimum atau dosis toleransi tertinggi. Metformin direkomendasikan untuk pasien T2D, CKD, dan perkiraan eGFR <30 mL/menit/ 1,73 m²; dosis harus dikurangi menjadi 1.000 mg setiap hari pada pasien dengan eGFR 30–44 mL/mnt/1,73 m² dan pada beberapa pasien dengan eGFR 45–59 mL/mnt/ 1,73 m² yang berisiko tinggi mengalami asidosis laktat.(Chen et al., 2019; de Boer et al., 2022)

Sodium-glucose transporter 2 inhibitor 2 (SGLT2i) yang terbukti memberikan manfaat pada ginjal atau kardiovaskular direkomendasikan untuk pasien dengan T2DM, CKD, dan eGFR <20 mL/menit/1,73 m². Agonis reseptor glucagon-like peptide 1 (GLP-1) direkomendasikan untuk pasien dengan T2D dan CKD yang tidak dapat memenuhi target glikemik individualnya dengan metformin dan/atau SGLT2i saja. Antagonis reseptor mineralokortikoid nonsteroid (ns-MRA) dapat diberikan pada pasien dengan T2D, eGFR M25 mL/menit/1,73 m², konsentrasi kalium serum normal, dan albuminuria (albumin creatinine ratio [ACR] <30 mg/g. Hingga saat ini, belum ada konsensus untuk terapi insulin pada pasien CKD.(Chen et al., 2019; de Boer et al., 2022)

Untuk pasien CKD dengan diabetes, target HbA1c adalah sekitar 7,0% untuk mencegah atau menunda perkembangan penyakit ginjal diabetes.(Palmer et al., 2021) Kadar HbA1c harus diukur setiap 6 bulan pada individu dengan kontrol glikemik stabil yang mencapai tujuan; namun, kadar HbA1c harus diperiksa setiap 3 bulan jika

target glikemik tidak tercapai atau jika terjadi perubahan dalam pengobatan. Risiko hipoglikemia meningkat seiring dengan penurunan GFR, terutama pada mereka yang memakai insulin, sulfonilurea, atau glinida. Glukoneogenesis ginjal terganggu karena penurunan massa ginjal, dan pembersihan insulin dan obat diabetes oral menurun seiring dengan perkembangan CKD. Anoreksia dan penurunan berat badan terkait uremia juga dapat meningkatkan risiko hipoglikemia.(Hahr & Molitch, 2022; Rajput et al., 2017)

Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral pada pasien CKD dengan DM Metformin

Metformin, biguanida yang paling banyak digunakan, direkomendasikan sebagai OHO lini pertama di hampir semua pedoman diabetes saat ini. Metformin murah, memiliki profil efikasi dan keamanan yang baik, tidak meningkatkan risiko hipoglikemia, memiliki efek penurunan lipid ringan dan tidak menyebabkan penambahan berat badan.(Chen et al., 2019; de Boer et al., 2022)

Metformin diekskresikan 90-100% dari ginjal, sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan GFR < 30 mL/min/1.73m². Ketika fungsi ginjal terganggu, pembersihan metformin menurun bersamaan dengan penurunan eGFR. Pada pasien dengan CKD ringan hingga sedang, waktu paruh metformin dalam plasma dapat diperpanjang dan akumulasi berbahaya dapat diamati pada subjek dengan gangguan fungsi ginjal berat (eGFR < 15 mL/menit/ 1,73 m²) atau dalam dialisis. Namun, bukti terbaru, menunjukkan penurunan angka kematian yang kuat pada pasien diabetes CKD grade 3 yang menjalani pengobatan metformin. Oleh karena itu Metformin dapat digunakan pada rentang fungsi ginjal ini, asalkan dosis harian diturunkan menjadi tidak lebih dari 1,5 g per hari (eGFR > 45 mL/menit) atau 850 mg/hari (eGFR antara 30 - 45 mL/menit).(Chen et al., 2019; Hahr & Molitch, 2022)

Penting untuk disadari bahwa pada pasien CKD grade 4 dengan fungsi ginjal yang tidak stabil (misalnya selama episode diare atau ketidakstabilan hemodinamik), mungkin disarankan untuk (sementara) menahan penggunaan obat, karena pada pasien ini peningkatan absolut GFR yang kecil mungkin terjadi. menghasilkan variasi besar dalam konsentrasi serum metformin.(Arnouts et al., 2014; Whitlock et al., 2020)

Perhatian utama tentang penggunaan metformin pada pasien dengan insufisiensi ginjal

adalah peningkatan risiko asidosis laktat. (Baldwin et al., 2012; Tanner et al., 2019) (watermarksilverchair diabetes care 2022) Mekanisme metformin-associated lactic acidosis (MALA) mencakup penekanan glukoneogenesis hati dan metabolisme laktat dengan akibat akumulasi laktat. Hipoksia jaringan dan dehidrasi adalah dua faktor risiko penting MALA. Dehidrasi berat dapat menyebabkan gagal ginjal akut, hipoperfusi, dan disfungsi hati. Metformin dan laktat kemudian dapat terakumulasi sebagai akibat dari kombinasi penurunan pembersihan oleh hati (penurunan glukoneogenesis) dan ginjal (penurunan ekskresi urin). (de Boer et al., 2022; Tanner et al., 2019) Sebagian besar episode asidosis laktat terkait metformin terjadi bersamaan dengan penyakit akut lainnya, seringkali ketika acute kidney injury (AKI) berkontribusi terhadap penurunan klirens metformin. (Tanner et al., 2019; Whitlock et al., 2020)

Insulin

Secara fisiologis, 40-50% insulin yang disekresikan oleh pankreas diekstraksi melalui hati pada first pass metabolisme, dan sisanya terdegradasi di ginjal, otot, dan sebagian besar jaringan lainnya. Dari total klirens insulin, 60% pembersihan terjadi melalui filtrasi glomerulus dan 40% diekstraksi dari pembuluh peritubular. Insulin endogen memiliki waktu paruh plasma rata-rata yang lebih pendek (3-5 menit), tidak terikat pada protein plasma dan dibersihkan dari sirkulasi dalam waktu 10-15 menit. (Grube et al., 2022)

Sebagian besar obat antidiabetik oral memiliki keterbatasan, baik karena penyesuaian dosis atau alasan keamanan, pada insufisiensi ginjal; sehingga menghasilkan kecenderungan yang lebih tinggi untuk memulai insulin untuk mengatasi masalah ini. Lebih dari 50% pasien DKD stadium 4 dan 5 dilaporkan menjalani terapi insulin. Insulin eksogen terutama dimetabolisme oleh ginjal (30-80%). Sekitar 65% insulin difiltrasi di glomerulus dan kemudian dimetabolisme di sel tubulus proksimal. Sekitar 35% insulin berdifusi ke membran tubulus kontraluminal dari pembuluh peritubular tubulus proksimal. (Hahr & Molitch, 2022; Urata et al., 2015)

Dalam kohort nasional yang terdiri dari 855.133 veteran dengan T2D, CKD yang lebih parah dikaitkan dengan penggunaan insulin yang lebih besar. Penggunaan insulin dan CKD stadium lanjut merupakan faktor risiko kejadian hipoglikemia. Keamanan insulin dibandingkan dengan agen glikemik pada CKD stadium lanjut

memerlukan penelitian lebih lanjut. Dalam model regresi Cox multivariabel pada kelompok yang tidak menggunakan insulin pada awal (N = 653,200), dibandingkan dengan kelompok eGFR ≥ 90 , kelompok eGFR < 30 memiliki risiko yang lebih tinggi (HR 1,80, 95% CI 1,74 - 1,88) mengalami hipoglikemia. Telah ditemukan bahwa penggunaan insulin (HR 2,34, 95% CI 2,24 - 2,44) dan CKD lanjut (HR 2,28, 95% CI 2,07 - 2,51) dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian hipoglikemik serius berikutnya. (de Boer et al., 2022)

Terdapat penjelasan biologis potensial mengenai hubungan antara CKD stadium lanjut dengan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi. Glukoneogenesis ginjal memainkan peran penting dalam melawan hipoglikemia pada orang dewasa sehat. Orang dengan CKD sedang hingga berat mengalami penurunan massa ginjal sehingga terjadi penurunan kapasitas pelepasan glukosa dari ginjal yang mungkin meningkatkan risiko hipoglikemia. (Hahr & Molitch, 2022; Urata et al., 2015)

Berbagai jenis insulin-basal, bolus/prandial, premix dan basal-bolus tersedia untuk terapi insulin. Pedoman KDOQI 2012 tidak memberikan rekomendasi khusus untuk penyesuaian dosis insulin (prandial dan basal) pada pasien CKD stadium 3,4 dan 5. Pedoman tersebut tidak menyebutkan premix atau basal-bolus karena tidak cukup bukti penggunaannya dalam pengobatan. CKD stadium 3-5. (Rajput et al., 2017) Selain itu, pedoman terbaru yang diterbitkan oleh American Diabetes Association (ADA) dan Canadian Diabetes Association (CDA) juga tidak memberikan rekomendasi penggunaan insulin pada pasien CKD dengan diabetes. Semua sediaan insulin yang tersedia dapat digunakan, namun, jenis insulin, dosis dan pemberiannya harus disesuaikan dengan setiap pasien untuk mencapai tingkat glikemik tetapi membatasi hipoglikemia. (Urata et al., 2015)

Terkait perbandingan efikasi masing-masing insulin, insulin analog dilaporkan memiliki risiko hipoglikemia yang lebih kecil dan kontrol glukosa postprandial yang lebih baik dengan penyerapan lebih cepat dibandingkan human insulin pada CKD. Dari insulin prandial, Lispro dan Glulisin secara signifikan menekan hiperglikemia postprandial dibandingkan dengan insulin reguler. (Kulozik & Hasslacher, 2013) Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam dosis pada berbagai grade CKD untuk insulin Aspart (< 60 mL/menit, $60-80$ mL/menit, > 90 mL/menit), sedangkan terdapat penurunan dosis

Lispro dan human insulin pada pasien dengan eGFR < 60 mL/menit. (Kiss et al., 2014)

Mengenai insulin basal, Glargine tampaknya aman dan efektif dengan penurunan HbA1c yang cepat, waktu paruh yang stabil, dan durasi kerja yang lebih lama pada pasien dengan gagal ginjal. Namun, penyesuaian dosis diperlukan sesuai grade CKD, baik untuk Glargine maupun Detemir, pada berbagai grade CKD. Tidak ada bukti yang dipublikasikan terkait penggunaan insulin premix pada pasien CKD. (Baldwin et al., 2012; Kiss et al., 2014)

Rekomendasi dari algoritme yang dikembangkan oleh Duke University Medical Center Glycaemic Safety Committee, penyesuaian cepat dengan pengurangan 30%, 50%, dan 60% sering kali diperlukan dalam totally daily dose (TDD) tergantung pada CKD stadium 3, 4 dan 5 masing-masing. Namun, tidak ada modifikasi dosis yang disarankan pada pasien dengan CKD stadium 1 & 2. Ringkasan bukti yang dipublikasikan dari beberapa uji klinis, observasional dan studi kasus yang mengevaluasi analog insulin yang berbeda pada diabetes dengan gangguan fungsi ginjal disajikan pada Tabel 1. Rekomendasi ini diharapkan dapat menjadi pedoman bagi para dokter dan dokter spesialis dalam menangani pasien DKD dalam penggunaan insulin. (Rajput et al., 2017; Whitlock et al., 2020)

Tabel 1. Rekomendasi pemberian insulin

Rekomendasi mengenai titrasi dosis	
GFR (mL/min/1.73m ²)	% Pengurangan total dosis harian
>60	Tidak ada pengurangan
60-15	25%
<15	50%

Tabel 2. Rekomendasi mengenai estimasi dosis

GFR (mL/min/1.73m ²)	Dosis insulin (unit/kg/hari)	
	T1DM	T2DM
>60	1.0	0.5
60-15	0.75	0.3-0.4
<15	0.5	0.25

Komplikasi dan Prognosis Chronic Kidney Disease

Komplikasi CKD berupa anemia, dislipidemia, perburukan hipertensi, defisiensi vitamin D, dan gangguan metabolisme tulang, kalsium dan fosfor. (Punthakee et al., 2018) GFR dan albuminuria harus dinilai setidaknya setiap tahun pada individu dengan CKD. Progresivitas CKD yang dipercepat didefinisikan sebagai penurunan

GFR 25% dari baseline, penurunan kategori GFR, dan penurunan GFR yang berkelanjutan >5 mL/menit/1,73 m² per tahun. Pasien CKD berada pada peningkatan risiko ESRD jika terdapat salah satu dari kondisi progresivitas yang dipercepat. Sebagian besar pasien CKD stadium 3 tidak berlanjut ke stadium 5, tetapi 17% pasien CKD stadium 4 dan 1 % pasien CKD stadium 3 akan berlanjut ke stadium 5. Transisi CKD stadium 4 ke stadium 5 biasanya didahului oleh banyak peristiwa klinis karena dikaitkan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskuler yang signifikan. Pada penderita diabetes, dapat terjadi penurunan eGFR tahunan 10-12 mL / menit / 1,73 m². Pada gagal jantung, penurunan eGFR 15 mL / menit / 1,73 m² per tahun dikaitkan dengan anemia yang lebih berat dan perkembangan menjadi CKD stadium 5. (Liu et al., 2023)

SIMPULAN

Hingga saat ini, metformin masih direkomendasikan untuk pasien CKD dengan GFR diatas 30 mL/min/1.73m². Hal yang dikhawatirkan dalam penggunaan metformin pada pasien CKD adalah risiko asidosis laktat. Penggunaan insulin pada pasien CKD dikaitkan dengan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi, namun dengan titrasi dan penyesuaian dosis, maka risiko tersebut dapat diminimalkan. Belum ada konsensus terstandarisasi mengenai penggunaan insulin pada pasien CKD. Oleh karena itu, hal ini harus ditinjau lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Arnouts, P., Bolignano, D., Nistor, I., Bilo, H., Gnudi, L., Heaf, J., & van Biesen, W. (2014). Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(7), 1284–1300. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft462>
- Baldwin, D., Zander, J., Munoz, C., Raghu, P., DeLange-Hudec, S., Lee, H., Emanuele, M. A., Glossop, V., Smallwood, K., & Molitch, M. (2012). A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care*, 35(10), 1970–1974. <https://doi.org/10.2337/dc12-0578>
- Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E.

- (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. *JAMA*, 322(13), 1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- de Boer, I. H., Khunti, K., Sadusky, T., Tuttle, K. R., Neumiller, J. J., Rhee, C. M., Rosas, S. E., Rossing, P., & Bakris, G. (2022). Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*, 45(12), 3075–3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
- Gaitonde, D. Y., Cook, D. L., & Rivera, I. M. (2017). Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *American Family Physician*, 96(12), 776–783. <https://doi.org/29431364>
- Gembillo, G., Ingrassiotta, Y., Crisafulli, S., Luxi, N., Siligato, R., Santoro, D., & Trifirò, G. (2021). Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic Inertia. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4824. <https://doi.org/10.3390/ijms22094824>
- Grube, D., Wei, G., Boucher, R., Abraham, N., Zhou, N., Gonce, V., Carle, J., Simmons, D. L., & Beddhu, S. (2022). Insulin use in chronic kidney disease and the risk of hypoglycemic events. *BMC Nephrology*, 23(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02687-w>
- Hahr, A. J., & Molitch, M. E. (2022). Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *American Journal of Kidney Diseases*, 79(5), 728–736. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.023>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI* (pp. 1–10). Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Kiss, I., Arold, G., Roepstorff, C., Böttcher, S. G., Klim, S., & Haahr, H. (2014). Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(2), 175–183. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0113-2>
- Kulozik, F., & Hasslacher, C. (2013). Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 4(4), 113–121. <https://doi.org/10.1177/2042018813501188>
- Liu, Y., Lv, Y., Zhang, T., Huang, T., Lang, Y., Sheng, Q., Liu, Y., Kong, Z., Gao, Y., Lu, S., Yang, M., Luan, Y., Wang, X., & Lv, Z. (2023). T cells and their products in diabetic kidney disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1084448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1084448>
- Majumder, A., RoyChaudhuri, S., & Sanyal, D. (2019). A Retrospective Observational Study of Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Cureus*, 11(11), e6191. <https://doi.org/10.7759/cureus.6191>
- 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*, m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.003>
- Rajput, R., Sinha, B., Majumdar, S., Shunmugavelu, M., & Bajaj, S. (2017). Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 127, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.02.032>
- Stevens, P. E. (2013). Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 158(11), 825. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
- Tanner, C., Wang, G., Liu, N., Andrikopoulos, S., Zajac, J. D., & Ekinci, E. I. (2019). Metformin: time to review its role and safety in chronic kidney disease. *The Medical Journal of Australia*, 211(1), 37–42. <https://doi.org/10.5694/mja2.50239>
- Urata, H., Mori, K., Emoto, M., Yamazaki, Y., Motoyama, K., Morioka, T., Fukumoto, S., Koyama, H., Shoji, T., Ishimura, E., & Inaba,

- M. (2015). Advantage of insulin glulisine over regular insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal insufficiency. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 25(2), 129–134. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.07.011>
- Webber, S. (2013). Five questions on the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 102(2), 147–148. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Whitlock, R. H., Hougen, I., Komenda, P., Rigatto, C., Clemens, K. K., & Tangri, N. (2020). A Safety Comparison of Metformin vs Sulfonylurea Initiation in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(1), 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.07.017>