

**Advance on Study:
Its Long Term Benefits of Kidney Protection**

Soebagijo Adi Soelistijo

Surabaya Diabetes and Nutrition Center

Dr. Soetomo General Hospital-Faculty of Medicine Airlangga University Surabaya

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is increasing, and Indonesia is one of the top 10 countries with the most prevalent in DM. It is associated with an approximately three-fold risk of all cardiovascular diseases, and a substantial reduction in life expectancy. Micro and macro-vascular complications are the major cause of morbidity and mortality, however, much of the morbidity associated with long-term vascular complications can be substantially reduced by interventions that achieve glucose levels close to the nondiabetic range.

Chronic kidney disease (CKD) is recognized as one of the strongest risk factors for cardiovascular disease, particularly in the presence of diabetes, conferring a substantial increase in the risk of death and hospitalization (3). Despite the implementation of "best practice" standards of care for lifestyle modification, blood pressure lowering, and renin-angiotensin-aldosterone system blockade, there remains a high level of progression to end stage renal disease (ESRD) for those with diabetic kidney disease.

The UKPDS, DCCT, DECODE study have provide strong evidence that vigorous treatment of diabetes to achieve tight blood glucose control of FPG, HbA_{1c}, and 2hPPG as well, can decrease morbidity and mortality of the disease by decreasing its micro- and macro-vascular complications.

ADVANCE study provides a lesson that a strategy of intensive glucose control, involving modified release gliclazide and other drugs as required, that lowered the glycated hemoglobin value to 6.5% yielded a 10% relative reduction in the combined outcome of

major macrovascular and microvascular events, primarily as a consequence of a 21% relative reduction in nephropathy.

Intensified multifactorial intervention including glucose control, hypertension, dyslipidemia and other emerging risk factors, has been shown to reduce the risk of cardiovascular complications in many studies, and becomes new strategy in current day management, to provide optimal health-care status for people with diabetes. ADVANCE-ON was a post-trial follow-up study of surviving ADVANCE trial patients. After following the ADVANCE trial cohort for total of 9.9 years, it was shown that a prior period of intensive glucose control continues to protect against the development of end stage kidney disease (ESKD) in patients with type 2 diabetes. The patients who appear to benefit the most are those with preserved kidney function, with intermediate effects in the group with CKD stage 1 or 2 and lesser effects in participants with CKD stage 3 or greater at baseline.

Keywords: Diabetes mellitus, microvascular and macrovascular complication, cardiovascular disease. End stage kidney disease

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; DCCT: diabetes control and complications trial; DECODE: Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe; ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; FPG: fasting plasma glucose; 2hPPG: 2 hour-post-prandial glucose.

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) berkaitan erat dengan tingginya mortalitas dan morbiditas akibat komplikasi makro- dan mikro-vaskuler. Risiko komplikasi kardiovaskuler mencapai 3 kali lipat pada penderita DM, dan angka harapan hidup menurun pada semua usia sejalan dengan memberatnya penyakit.

Penderita dengan DM pada usia dekade 4 atau 5 menyandang risiko mortalitas 2 kali lipat. Komplikasi mikrovaskuler merupakan penyebab utama dari kebutaan, gagal ginjal, amputasi yang semuanya membutuhkan biaya perawatan yang mahal¹.

Pengendalian kadar gula darah memegang peranan sangat penting dalam mencegah komplikasi DM. Tetap tingginya insiden komplikasi pada penderita DM menunjukkan pendekatan terapi yang dilaksanakan masih kurang adekuat¹. Di negara yang sudah maju seperti Amerika Serikat, hanya 34% dari penderita DM yang bisa mencapai target HbA_{1c} <7%², dan hanya 7% dari penderita DM dewasa pada National Health Examination Survey (NHANES) 1999-2000 yang dapat mencapai HbA_{1c}, <7%, tekanan darah <130/80 mmHg dan kolesterol total < 200 mg/dl³.

Laporan dari Steno-2 study menunjukkan selain pengendalian gula darah, intervensi multifaktor termasuk hipertensi dan dislipidemia, memberikan hasil yang lebih baik dalam mencegah dan menurunkan risiko dan kematian kardiovaskuler⁴.

Hasil yang serupa kita dapatkan dari laporan ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN mr Controlled Evaluation*) study dimana intervensi intensif pada pengendalian gula darah dan hipertensi menggunakan modified release gliclazide dan indapamide memberikan hasil penurunan risiko makro dan mikrovaskuler.

Epidemiologi komplikasi kardiovaskular pada diabetes mellitus tipe 2

Penyakit kardiovaskuler (CVD, cardiovascular disease), penyakit jantung koroner (CAD coronary artery disease), penyakit serebrovaskuler (Cerebrovascular disease) dan penyakit pembuluh darah perifer (PVD peripheral vascular disease) adalah komplikasi makrovaskular utama dari DM2, yang bertanggung jawab terhadap lebih dari 50% kematian pada penderita diabetes⁵. Diperkirakan risiko relative (RR) kematian akibat penyakit jantung koroner (CHD) 1.5 sampai 2.5 kali lipat pada penderita DM pria dan lebih dari 4 kali lipat pada penderita DM wanita dibandingkan dengan penderita non DM pada usia yang sama. Nampaknya perlindungan alami yang diperoleh wanita untuk penyakit

kardiovaskuler menghilang pada diabetes⁶. Komplikasi makrovaskular tidak spesifik untuk DMT2, karena telah diketahui bahwa banyak faktor risiko lain yang juga berperan bahkan sebelum diagnosis klinis DM ditegakkan. Penderita DM mempunyai risiko penyakit kardiovaskuler (CVD) 2-4 kali lipat⁷.

Di US, diabetes merupakan penyebab tersering ke 4 dari kematian, dan penyakit jantung koroner merupakan penyebab hampir 75% dari semua mortalitas pada penderita DM.

Pada United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), penyakit kardiovaskuler yang fatal 70 kali lipat lebih sering dibanding komplikasi mikrovaskuler setelah follow-up selama 9 tahun.

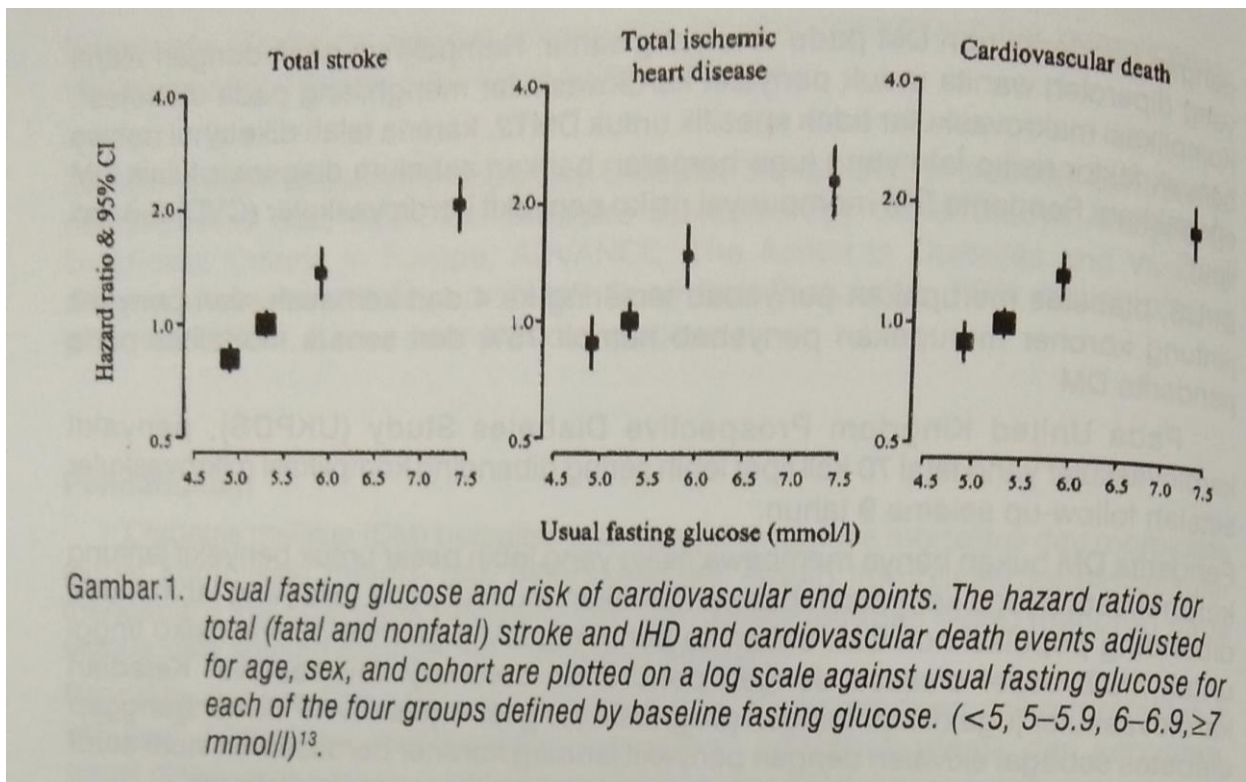
Penderita DM bukan hanya membawa risiko yang lebih besar untuk penyakit jantung koroner, tetapi juga kenyataan bahwa PJK akan muncul pada usia yang lebih muda dibanding populasi non DM. Selain itu penderita DM juga mempunyai risiko tinggi untuk *multivessel disease* dengan penurunan *coronary flow reserve*. Kejadian kardiovaskuler juga diikuti dengan prognosis yang lebih jelek⁷. ATP III menganggap diabetes sebagai ekuivalen dengan penyakit jantung koroner berdasarkan studi-studi yang melaporkan tingginya risiko kardiovaskuler pada penderita diabetes⁷.

Asia Pacific Cohort study menunjukkan pada kita bahwa dengan glukosa darah puasa diikuti dengan peningkatan risiko untuk stroke, penyakit jantung iskemia dan kematian kardiovaskuler (gambar 1).

Komplikasi mikrovascular lebih tipikal untuk diabetes. Dua faktor risiko penting untuk komplikasi microvascular yaitu kadar gula darah dan tekanan darah. Mikroangiopati merusak fungsi beberapa organ antara lain, retinopati yang menyebabkan kebutaan, nefropati yang menyebabkan gagal ginjal terminal, kardiomiopati yang menyebabkan gagal jantung, mikroangiopati di otak yang menyebabkan demensia⁸.

Di US, diabetic nephropathy meliputi 40% dari kasus gagal ginjal terminal. Sekitar 20-30% penderita DM tipe 1 atau tipe 2 menunjukkan perkembangan menjadi nephropathy⁹.

Retinopati merupakan penyebab terbanyak kebutaan. Prevalensi retinopati sangat ditentukan oleh lamanya diabetes, kendali glukosa darah dan tekanan darah. Lamanya diabetes nampaknya merupakan prediktor terkuat untuk retinopati. Pada Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), prevalensi retinopati adalah 8% pada 3 tahun dan menjadi 25% pada 5 tahun, 60% pada 10 tahun, meningkat lagi menjadi 80% pada 15 tahun¹⁰.



Pengendalian kadar gula darah dan komplikasi kardiovaskuler: bukti dari studi epidemiologi.

Kaitan antara komplikasi kardiovaskuler dengan peningkatan kadar gula darah sudah disebut-sebut sejak awal abad ini, tapi baru tiga dekade terakhir ini saja penelitian eksperimental pada binatang, studi observational pada manusia dan clinical trial banyak dilaksanakan untuk mengetahui keterkaitan antara hiperglikemia dengan timbulnya komplikasi diabetes.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) dan penelitian lain dengan desain serupa dan sample lebih kecil yaitu Stockholm Diabetes Intervention Study memberikan data bahwa pada DM tipe 1, penurunan kadar gula darah dapat menunda dan menghambat progresivitas komplikasi mikrovaskuler dengan risk reduction bervariasi antara 35-75¹¹.

Pada DCCT perbaikan kadar gula darah juga berkaitan dengan penurunan *cardiovascular events*, tetapi penurunan ini tidak bermakna⁴.

Pada DM tipe 2, UKPDS merupakan studi yang terbesar dan terlama sampai saat ini melibatkan 5102 penderita DM tipe 2 yang baru didiagnosis di 23 senter di UK antara 1977-1991.

UKPDS mendapatkan bahwa dengan terapi intensif mencapai target median HbA_{1c} 7%, dapat menurunkan *overall microvascular complication* sebesar 25%. Data ini menunjukkan pada kita bahwa hiperlikemia berperan sangat besar terhadap komplikasi, mikrovaskuler. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa setiap penurunan 1% HbA_{1c} berkaitan dengan penurunan risiko komplikasi mikrovaskuler sebesar 35%. Untuk risiko komplikasi makrovaskuler, UKPDS menunjukkan bahwa penurunan gula darah memberikan dampak penurunan risiko komplikasi makrovaskuler 16% tetapi penurunan ini tidak bermakna. Namun demikian analisis epidemiologis UKPDS menunjukkan asosiasi antara komplikasi kardiovaskuler dengan kadar gula darah, Setiap 1% penurunan HbA_{1c}, diikuti dengan 25% penurunan *diabetes-related deaths*, 7% penurunan *all-cause mortality*, 18% penurunan infark miokard fatal maupun non-3 fatal¹¹.

Kumamoto study yang membandingkan terapi *multiple insulin injection therapy* (3 atau lebih injeksi insulin sehari) dengan *conventional insulin injection therapy* (satu atau dua kali injeksi intermediate-acting insulin sehari) pada penderita DM tipe 2 juga mendapatkan *relative risk* untuk timbulnya retinopathy menurun 47% setiap penurunan 1% HbA_{1c}. Penurunan risiko untuk albuminuria sebesar 74% setiap penurunan 2% dari HbA_{1c}.

Kumamoto study juga menyatakan nilai ambang (threshold) untuk mencegah *onset* maupun progresivitas komplikasi mikrovaskuler adalah HbA_{1c} <6.5%, glukosa darah puasa <110 mg/dl, dan glukosa 2 jam post- prandial < 180 mg/dl¹².

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration juga melaporkan pada studi populasi Asia Pasifik didapatkan bahwa setiap penurunan 1 mmol/l dari glukosa puasa berkaitan dengan penurunan risiko untuk stroke sebesar 21%, dan penurunan penyakit jantung iskemik sebesar 23%. Penurunan ini sama antara populasi asia dengan Australia dan New Zealand¹³.

Penelitian yang melibatkan populasi non-diabetes dan melihat pengaruh HbA_{1c} terhadap risiko CHD, CVD dan kematian adalah EPIC-Norfolk Study (The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk), melibatkan 4662 pria dan 5570 wanita, dengan follow-up selama 6 tahun. Penelitian ini menunjukkan pada kita bahwa bahkan pada populasi non-diabetes, tanpa riwayat CVD, diabetes, atau HbA_{1c} 37% sebelumnya, untuk setiap peningkatan 1% HbA_{1c} diatas 5% (*adjusted for age and other risk factors*) akan diikuti dengan peningkatan *relative risk* terhadap CHD pada pria 1.25 dan wanita 1.20, terhadap CVD 1.21 pada pria, 1.21 pada wanita, terhadap mortalitas total 1.24 pada pria dan 1.28 pada wanita¹⁴.

Peran glukosa post-prandial

UKPDS menjelaskan kepada kita peran hiperglikemia kronis (diwakili oleh HbA_{1c}) yang bermakna terhadap komplikasi mikrovaskuler, tapi tidak pada makrovaskuler. Bagaimana dengan hiperglikemia yang akut yang disebabkan oleh *post-prandial excursion*?

The Hoorn study di Belanda menunjukkan bahwa glukosa darah puasa tidak jelas berkaitan dengan mortalitas, sedang glukosa post-prandial dan HbA_{1c}, berasosiasi signifikan dengan mortalitas, bahkan pada populasi non-diabetes. Hoorn study juga melaporkan bahwa peningkatan 5.8 mmol/l dari post-load glucose diikuti dengan peningkatan bermakna all-cause mortality (RR 2.24) dan cardiovascular mortality (RR 3.40)¹⁵.

Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) study mengungkapkan bahwa glukosa darah 2 jam post-prandial, bahkan pada mereka yang glukosa puasanya normal, berkaitan erat dengan mortalitas independent terhadap glukosa darah puasa. DECODE study juga menunjukkan bahwa untuk mortalitas karena CVD glukosa 2 jam post-prandial berkorelasi secara linier dibanding dengan glukosa darah puasa. DECODE study juga mengungkapkan pada penderita yang didiagnosis DM berdasarkan glukosa darah 2 jam post-prandial menunjukkan hazard ratio 10% lebih tinggi untuk all-cause mortality dan non-CVD mortality dibanding penderita DM yang didiagnosis berdasarkan glukosa puasa. Penderita IGT (impaired glucose tolerance) juga menunjukkan hazard ratio yang lebih tinggi dibanding penderita IFG (impaired fasting glucose)¹⁶.

Dari penelitian diatas nampaknya glukosa darah 2 jam post-prandial mempunyai kaitan yang lebih penting terhadap komplikasi makrovaskuler. Namun yang perlu dicermati adalah banyak faktor risiko lain seperti dislipidemia, dan hipertensi yang ikut berperan dalam proses komplikasi makrovaskuler yang harus dimasukkan dalam analisa¹⁷.

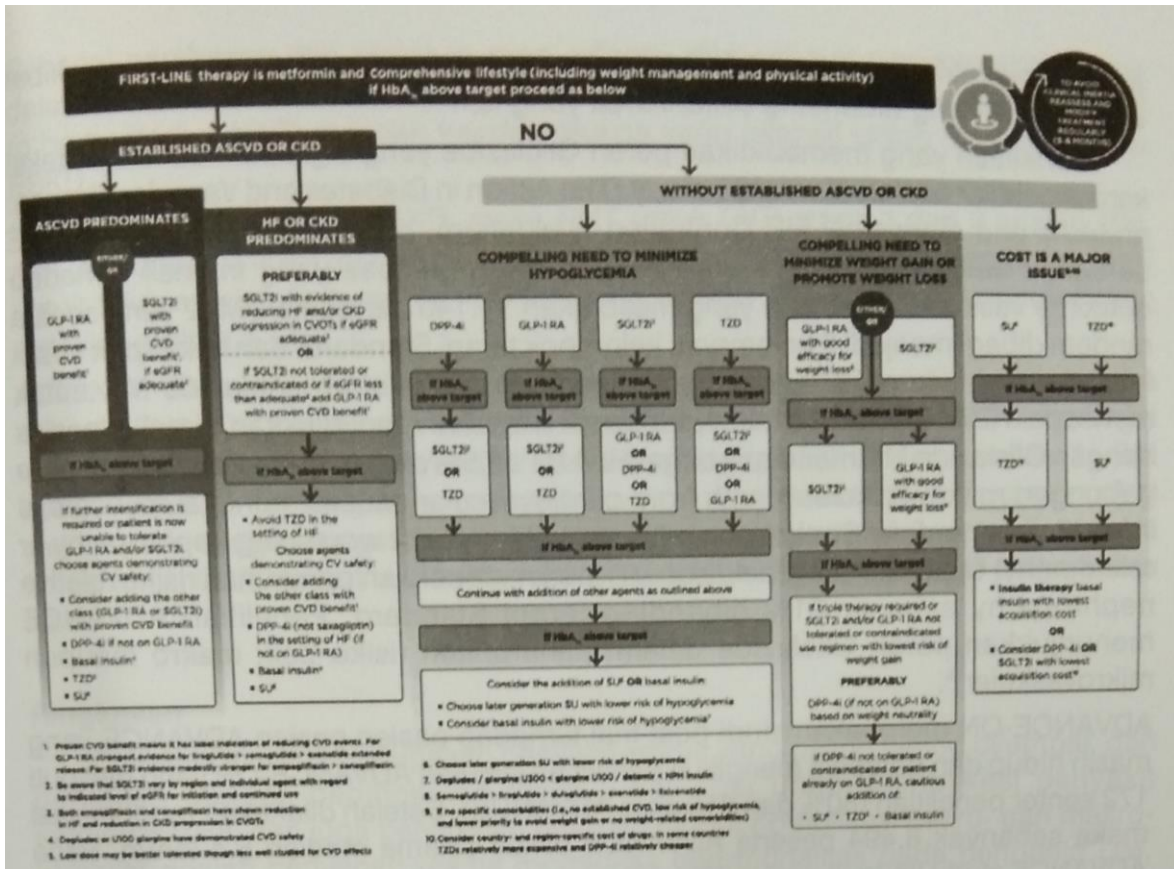
Peran pengendalian tekanan darah

Tekanan darah merupakan faktor determinan penting dari komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Studi ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) yang merupakan studi random dengan dua lengan membandingkan plasebo dengan kombinasi perindopril-indapamide (fixed-dose combination) selama rerata 4.3 tahun pada penderita DM tipe 2. Hasil studi ini menunjukkan bahwa pengobatan selama 4.3 tahun penderita DM tipe 2 dengan kombinasi perindopril-indapamide, memberikan keuntungan penurunan mortalitas total sebesar 14% , penurunan kematian kardiovaskuler sebesar 18%, penurunan *total coronary event* sebesar 14%, penurunan kematian kardiovaskuler sebesar 18%, penurunan *total coronary events* sebesar 21%¹⁸.

Pilihan terapi kombinasi

Pedoman dari *American Diabetes Association* 2019 menyatakan bila glukosa darah masih belum mencapai target A1C setelah pengobatan dengan metformin, maka terapi kombinasi berikutnya tergantung ada tidaknya komplikasi ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular diseases*), *heart failure (HF)* atau *chronic kidney disease (CKD)*. Bila tidak ada maka kombinasi setelah metformin bisa salah satu dari enam pilihan obat: Sulfonilurea, thiazolidinedione, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, Sodium Glucose co Transporter (SGLT2) inhibitor, GLP-1 receptor agonist, atau insulin basal. Pilihan akan berdasarkan faktor, individual pasien serta efek spesifik dari obat^{19a}.

Sulfonilurea masih merupakan pilihan terutama apabila harga menjadi pertimbangan utama. Beberapa kelas Sulfonilurea menunjukkan efek dan keuntungan yang berbeda.



Gambar-2. Pengobatan penurun gula pada penderita DM tipe 2 (19)

Bila didapatkan komplikasi atau komorbiditas ASCVD, maka pilihan kombinasi dengan metformin menjadi terbatas pada golongan GLP-1 RA atau SGLT2 inhibitors. Apabila didapatkan komplikasi HF (heart failure) atau CKD, maka pilihan kombinasi setelah metformin adalah SGLT2-inhibitors

Role of Gliclazide MR: Standard vs Intensive Glucose Lowering Strategy, What The Evidences Say For Cardio-Renal Protection (lessons from ADVANCE and ADVANCE-ON study)

Gliclazide merupakan sulfonilurea dengan efek pleiotropik antara lain memperbaiki status stres oksidative dan agregasi trombosit²⁰, memperbaiki disfungsi vascular smooth muscle cell yang diinduksi oleh LDL teroksidasi²¹, menghambat adhesivitas monosit terhadap sel endotel pada penderita DM, serta menghambat produksi TNFa oleh sel endotel²². Gliclazide MR juga terbukti secara signifikan menurunkan progresivitas dari carotid intima media thickness (IMT) dibanding glibenclamide dan efek ini independent terhadap perubahan HbA_{1c}, profil lipid, tekanan darah²³, The Johnsen study menunjukkan bahwa risiko untuk mendapatkan serangan infark miokard pada pemberian gliclazide MR secara bermakna lebih rendah dibanding sulfonilurea lain (glibenclamide dan glipizide)²⁴. Gliclazide MR juga menunjukkan peluang 3 kali lebih besar untuk selamat dari kematian akibat serangan jantung dibanding sulfonilurea yang lain²⁵.

Penelitian yang membuktikan peran Gliclazide yang signifikan dalam proteksi kardiovaskular adalah ADVANCE study (The Action in Diabetes and Vascular disease: proterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), dimana penelitian ADVANCE bertujuan untuk mengetahui efek pengendalian glucosa yang intensif terhadap outcome vaskuler. Penelitian yang melibatkan 11.140 penderita DMT2 yang secara random dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok terapi Standard, dan kelompok terapi intensive yaitu terapi Standard yang kemudian ditambah gliclazide MR untuk mencapai HbA_{1c} ≤ 6.5%. Kelompok terapi intensive menunjukkan terapi intensive dengan Gliclazide MR mencapai target HbA_{1c} < 6.5% dan menurunkan risiko relative gabungan makrovaskuler (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal Stroke) dan

mikrovaskuler (new or worsening nephropathy or retinopathy) sebesar 10%. Gliclazide MR juga memberikan penurunan risiko relative nephropathy sebesar 21% dibanding terapi Standard. Penelitian ADVANCE menunjukkan peran Gliclazide dalam menurunkan risiko baik makro maupun mikrovaskuler²⁵.

ADVANCE-ON merupakan studi post-trial terhadap pasien pasien ADVANCE yang masih hidup dan bersedia mengikuti penelitian lanjutan ADVANCE-ON yang meliputi 172 senter penelitian (80% dari 215 sites ADVANCE). Setelah dilakukan randomisasi maka sebanyak 8,494 peserta ADVANCE diikuti selama median 5,4 tahun. Pada ADVANCE study (in-trial) penurunan risiko end stage kidney disease (ESKD) sebesar HIR 0.35, $p=0.02$ dipertahankan setelah follow-up selama 9,9 tahun dengan HR 0,54 $p<0.01$ ²⁶.

Efek ini penurunan risiko ini semakin besar pada CKD yg dini ($p=0.04$), dan tekanan darah sistolik yang lebih rendah ($p=0.01$) (tabel-1).

Tabel-1. Perbandingan NNT dalam 5 tahun dan 9.9 tahun untuk mencegah satu event ESKD²⁶

| Population and subgroup | 5-year follow-up period | | | | 9.9-year follow-up period | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|--------------|--|---------------------------|-------------------|--------------|--|
| | Participants, N (%) | Annual event rate | | NNT to prevent one ESKD event over 5 years | Participants, N (%) | Annual event rate | | NNT to prevent one ESKD over 9.9 years |
| | | Standard, % | Intensive, % | | | Standard, % | Intensive, % | |
| Overall | 11,140 (100) | 0.075 | 0.026 | 410 | 11,140 (100) | 0.112 | 0.061 | 194 |
| No CKD | 5,935 (53.3) | 0.014 | 0.007 | 2,839 | 5,935 (53.3) | 0.046 | 0.008 | 259 |
| CKD stages 1 and 2 | 2,404 (21.6) | 0.106 | 0.035 | 283 | 2,404 (21.6) | 0.14 | 0.048 | 109 |
| CKD stage ≥ 3 | 2,256 (20.3) | 0.129 | 0.039 | 220 | 2,256 (20.3) | 0.232 | 0.207 | 393 |
| SBP <140 mmHg | 4,704 (42.2) | 0.053 | 0.009 | 453 | 4,704 (42.2) | 0.103 | 0.019 | 120 |
| SBP ≥ 140 mmHg | 6,435 (57.8) | 0.091 | 0.039 | 384 | 6,435 (57.8) | 0.12 | 0.092 | 368 |

NNT over 5 years = $1/(\text{annual event rate in standard} \times 5 - \text{annual event rate in intensive} \times 5)$. NNT over 10 years = $1/(\text{annual event rate in standard} \times 10 - \text{annual event rate in intensive} \times 10)$. Stage 1 CKD was defined as eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² and urine albumin-to-creatinine ratio ≥ 30 mg/mg; stage 2 CKD was defined as eGFR between 60 and 89 mL/min/1.73 m² and urine albumin-to-creatinine ratio ≥ 30 mg/mg; stage ≥ 3 was defined as eGFR <60 mL/min/1.73 m² with or without albuminuria. Mild CKD included patients with stages 1 and 2 and moderate CKD included patients with stage 3 CKD. eGFR is calculated using the EPI-CKD formula.

Sebagai gambaran dari *absolute renal effects*, dari seluruh populasi didapatkan dalam waktu lebih dari 9.9 tahun, 194 orang perlu diobati (number that would need to be treated = NNT) dengan kendali glukosa yang intensif untuk mencegah satu ESKD.

Kalau di bagi dalam kelas CKD, maka NNT untuk CKD stage 1 dan 2 adalah 109, dan 393 untuk CKD stage 3 atau lebih. Dan dalam hal tekanan darah NNT untuk tekanan sistolik baseline <140 mmHg adalah 120, dan 368 untuk tekanan sistolik baseline \geq 140.

ADVANCE-ON ini memberikan pelajaran pada kita bahwa setelah melanjutkan secara cohort ADVANCE trial ini menunjukkan bahwa intensive glucose control berlanjut untuk memberikan proteksi terhadap komplikasi kearah ESKD pada penderita DM tipe 2. Pasien yang paling besar mendapatkan manfaat dari intensive glucose control yaitu pasien dengan fungsi ginjal yang masih baik, dengan efek intermediate pada fungsi ginjal CKD stage 1 dan 2, dan efek yang lebih rendah pada CKD stage 3 atau lebih.

Ringkasan

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang paling sering dijumpai, dan berkaitan dengan peningkatan risiko 3 kali lipat untuk komplikasi penyakit kardiovaskuler, dan juga penurunan harapan hidup. Komplikasi mikro- dan makro-vaskuler adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penderita DM. Namun demikian morbiditas berkaitan dengan komplikasi vaskuler ini bisa diturunkan dengan intervensi untuk mencapai kendali glukosa darah sedapat mungkin mendekati nilai normal orang non diabetes.

Studi-studi UKPDS, DCCT, DECODE, dan ADVANCE telah memberikan data yang berupa bukti-bukti yang kuat bahwa terapi agresif untuk mencapai control gula darah yang ketat baik gula darah puasa, HbA_{1c} dan 2 jam post-prandial dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas dengan cara mencegah dan menurunkan komplikasi mikro- dan makro-vaskuler.

ADVANCE study memberikan informasi berharga bahwa strategi kendali glukosa darah intensif dengan gliclazide MR ditambah pengobatan Standard yang lain dapat mencapai target HbA_{1c} < 6.5% dan memberikan relative reduction sebesar 10% terhadap outcome gabungan makrovaskuler dan mikrovaskuler, Nephropathy bisa diturunkan sebesar 21% dengan pemberian terapi intensif dengan Gliclazide MR.

ADVANCE-ON yang merupakan kelanjutan dan perpanjangan dari studi ADVANCE menunjukkan bahwa dengan melanjutkan kendali glukosa intensif memberikan manfaat lebih jauh proteksi terhadap komplikasi ESKD

Intervensi multifaktor yang meliputi antara lain kendali glukosa darah, hipertensi, dislipidemia, dan faktor risiko lain telah menunjukkan dapat menurunkan risiko komplikasi kardiovaskuler pada beberapa studi, dan telah menjadi strategi yang terkini dalam pengelolaan, untuk memberikan status kesehatan yang optimal bagi penderita diabetes.

Daftar pustaka

1. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-Year Update of Randomized, Controlled Trial on the Effect of Improved Metabolic Control on Complications in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Annals of internal medicine* 1996; 124:136-145
2. Grant RW, Buse JB, Meigs JB. Quality of Diabetes Care in U.S. Academic Medical Centers. *Diabetes Care* 2005;28:337-342
3. Saydah S, Frakin J, Cowie CC. Poor Control of Risk Factors for Vascular Disease Among Adults With Previously Diagnosed Diabetes. *JAMA* 2004; 291:335-342
4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, and Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91
5. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al. Association of HbA1C with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41:202-208
6. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is..or is it? *Lancet* 1997;350 (suppl 1):4-9
7. Ramachandran A, Snehalatha C. Epidemiology of heart disease in type 2 diabetes. *Medicographia* 2007;29:207-212
8. Marre M, Travert F, Bekherras A. ADVANCE: the biggest ongoing randomized controlled trial of cardiovascular disease in type 2 diabetes. An interview. *Medicographia* 2007;29:207-212
9. American Diabetes Association position statement: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (Sppl 1): S94-S98
10. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et.al. Diabetic Retinopathy. ADA position statement. *Diabetes Care*. 2003; 26 (Sppl 1): 2836-2842

11. American Diabetes Association position statement: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2003, 26 (Suppl 1): S28-S32
12. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2):B21-B29
13. ASIA PACIFIC COHORT STUDIES COLLABORATION. Blood Glucose and Risk of Cardiovascular Disease in the Asia Pacific Region. *Diabetes Care* 2004;27:2836-2842
14. Kay-Tee Khaw, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A Day N. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004;1 41:413-420
15. de Vegt Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42:926-931
16. THE DECODE STUDY GROUP on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases?. *Diabetes Care* 2003; 26:688-696
17. Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2005;81:1-6
18. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Published online September 2, 2007 D01:10.1016/S0140-6736(07)61303-8
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S1-S183
20. Jennings PE, Belch JJF. Free Radical Scavenging activities of sulfonylureas: A Clinical assessment of the effect of gliclazide. *Metabolism* 2000; 49 (Suppl 1): 23-26
21. Mamputu JC, and Renier G. Gliclazide decreases vascular smooth muscle cell dysfunction induced by cell-mediated oxidized low density lipoprotein. *Metabolism* 2001; 50:688-695
22. Desfaits AC, Seri O, Renier G. Gliclazide reduces the induction of human monocyte adhesion to endothelial cell by glycated albumin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999; 1:113-120
23. Katakami N, Yamasaki, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa Kosugi MK, Hori M. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression

of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:1906-1913

24. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther.* 2006;13(2):134-140.
25. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
26. Wong MG, Perkovic V, Chalmers, et al. Long-Term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care.* 2016;39:694-700