



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis



CrossMark

# Terapi penghambat Sodium Glucose Co-Transporters-2 (SGLT-2) dalam pengobatan Diabetes Melitus Tipe-2 (DM-2): tinjauan pustaka

Andre Hendrajaya

## ABSTRACT

Management of type II diabetes mellitus is a science that continues to develop. Treatment of type II diabetes mellitus can affect various organ functions, one of which is the kidneys, which function to excrete glucose, namely SGLT II inhibitors. The class of sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors has a new mechanism of action and is complementary to the older drugs used to treat type II diabetes. The sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) protein is expressed in the proximal tubule of the renal convolution. These

transporters are ideal targets for the treatment of diabetes because they account for approximately 90% of filtered glucose reabsorption. SGLT2 inhibitors can be a useful option in obese and hypertensive patients because of their weight loss and antihypertensive benefits and thus benefit cardiovascular function. Patients at high risk for hypoglycemia may benefit from a combination of metformin and SGLT2 inhibitors because the risk of hypoglycemia with SGLT2 inhibitors is small when compared with insulin and sulfonylurea.

**Keywords:** Type II Diabetes Mellitus, Hyperglycemia, SGLT II Inhibitors, Management of Type II Diabetes Mellitus.

**Cite This Article:** Hendrajaya, A. 2021. Terapi penghambat Sodium Glucose Co-Transporters-2 (SGLT-2) dalam pengobatan Diabetes Melitus Tipe-2 (DM-2): tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 12(1): 131-136. DOI: [10.15562/ism.v12i1.852](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.852)

## ABSTRAK

Tatalaksana DM mellitus tipe II merupakan ilmu yang terus berkembang. Pengobatan DM tipe II dapat mempengaruhi berbagai fungsi organ, salah satunya adalah ginjal yang berfungsi untuk mengekskresikan glukosa yakni penghambat SGLT II. Kelas obat penghambat sodium-glukosa transport protein 2 (SGLT2) memiliki karakteristik ini, dan mekanisme aksi yang baru melengkapi obat yang lebih lama yang digunakan untuk mengobati DM tipe II. Protein sodium-glukosa cotransporter-2 (SGLT2) diekspresikan dalam tubulus proksimal konvolusi ginjal. Transporter

ini adalah target yang ideal untuk pengobatan diabetes karena mereka bertanggung jawab atas sekitar 90% dari reabsorpsi glukosa yang difiltrasi. Inhibitor SGLT2 dapat menjadi pilihan yang berguna pada pasien obesitas dan hipertensi karena penurunan berat badan dan manfaat antihipertensi sehingga memberikan manfaat terhadap fungsi kardiovaskular. Pasien yang berisiko tinggi untuk hipoglikemia dapat mengambil manfaat dari kombinasi metformin dan inhibitor SGLT2 karena risiko hipoglikemia dengan inhibitor SGLT2 kecil jika dibandingkan dengan insulin dan sulfonylurea.

**Kata kunci:** DM Tipe II, Hiperglikemia, Penghambat SGLT II, Tatalaksana DM tipe II.

**Sitasi Artikel ini:** Hendrajaya, A. 2021. Terapi penghambat Sodium Glucose Co-Transporters-2 (SGLT-2) dalam pengobatan Diabetes Melitus Tipe-2 (DM-2): tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 12(1): 131-136. DOI: [10.15562/ism.v12i1.852](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.852)

Rumah Sakit H.L. Manambai Abdulkadir, Sumbawa, Indonesia

\*Korespondensi:

Andre Hendrajaya;

Rumah Sakit H.L. Manambai Abdulkadir, Sumbawa, Indonesia;

[andre.hendrajaya@gmail.com](mailto:andre.hendrajaya@gmail.com)

Diterima: 07-11-2020

Disetujui: 23-03-2021

Diterbitkan: 01-04-2021

## PENDAHULUAN

Selama 2 dekade terakhir, pengobatan diabetes mellitus tipe 2 telah menjadi ilmu yang berkembang.<sup>1</sup> Dengan kemajuan terapi, prevalensi komplikasi berat seperti amputasi, gagal ginjal yang membutuhkan dialisis, dan kebutaan akibat retinopati telah menurun secara signifikan.<sup>2</sup> Dewasa ini obat-obatan yang dikembangkan telah berhasil memenuhi tujuan pengobatan. Akan tetapi pengobatan tersebut sering dikaitkan dengan risiko hipoglikemia dan kenaikan berat badan yang lebih tinggi.<sup>3,4</sup>

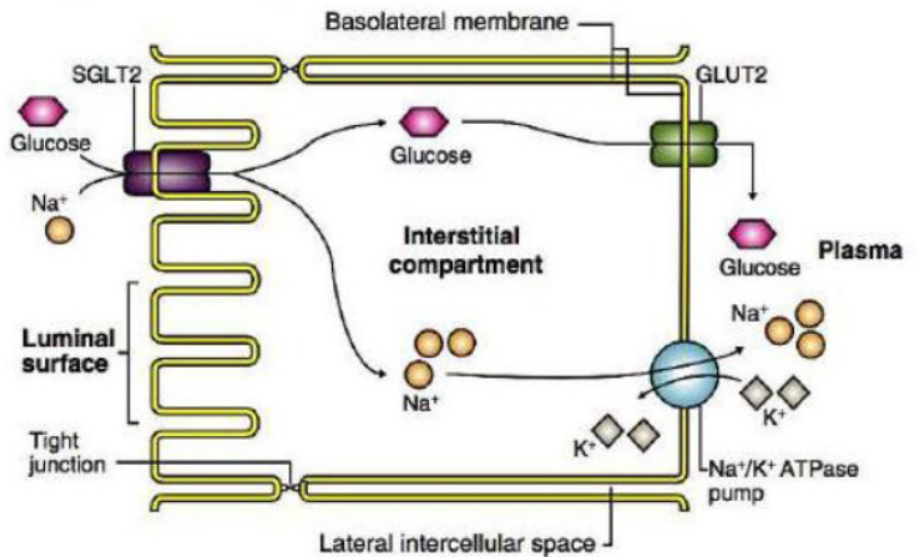
Saat ini kontrol glukosa yang lebih baik telah berkembang seiring dengan kemajuan ilmu kedokteran. Obat yang baru dikembangkan harus mengontrol glukosa tanpa hipoglikemia yang signifikan dan juga membantu penurunan berat badan. Kelas obat penghambat sodium-glukosa transport protein 2 (SGLT2) memiliki karakteristik ini, dan mekanisme aksi yang baru melengkapi obat yang lebih lama yang digunakan untuk mengobati DM tipe II.<sup>5</sup>

Berkaitan dengan pemaparan di atas, tinjauan pustaka ini mencoba untuk menjelaskan peran terapi penghambat Sodium Glucose Co-Transporters-2 (SGLT-2) dalam pengobatan Diabetes Melitus Tipe-2 (DM-2), dimulai dari peran ginjal dalam metabolisme glukosa, fisiologi dari inhibisi SGLT, perkembangan dan indikasi pengobatan penghambat SGLT pada pasien DM tipe II, hingga berbagai obat SGLT 2 Inhibitor pada pengobatan DM Tipe II.

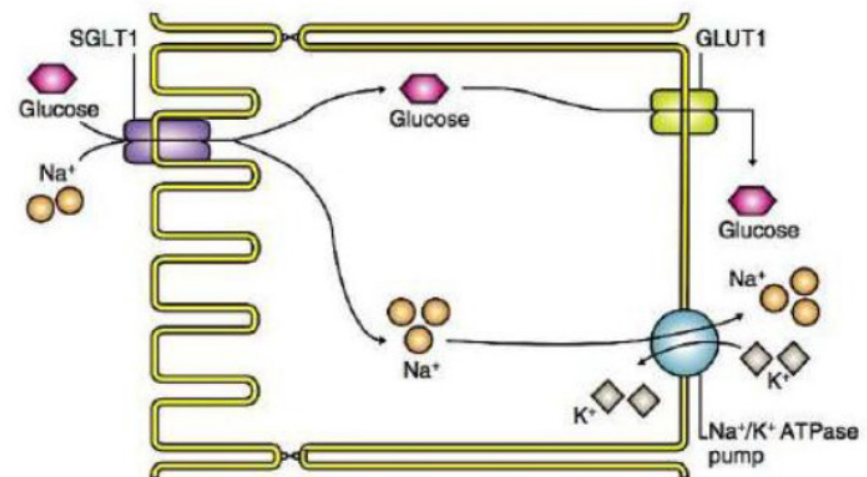
## PERAN GINJAL DALAM METABOLISME GLUKOSA PADA ORANG NORMAL DAN DIABETES

Ginjal memiliki penting dalam konservasi gula darah, menyaring 160-180 gram glukosa per hari pada orang normal, dimana direabsorpsi di tubulus proksimalis ginjal.<sup>6</sup> Reabsorpsi glukosa terjadi melalui SGLT dan GLUTs. Energi untuk transport glukosa secara aktif yang dimediasi SGLT melewati membran sel adalah berasal dari gradient potensial Na elektro-kimia. Ini dipertahankan dengan transport ion Na intraseluler ke dalam darah melalui pompa sodium-potassium adenosine triphosphatase (ATPase) yang terletak di membran basolateral.<sup>6</sup> GLUTs mengikat

### Early portion of the proximal tubule



### Distal proximal tubule



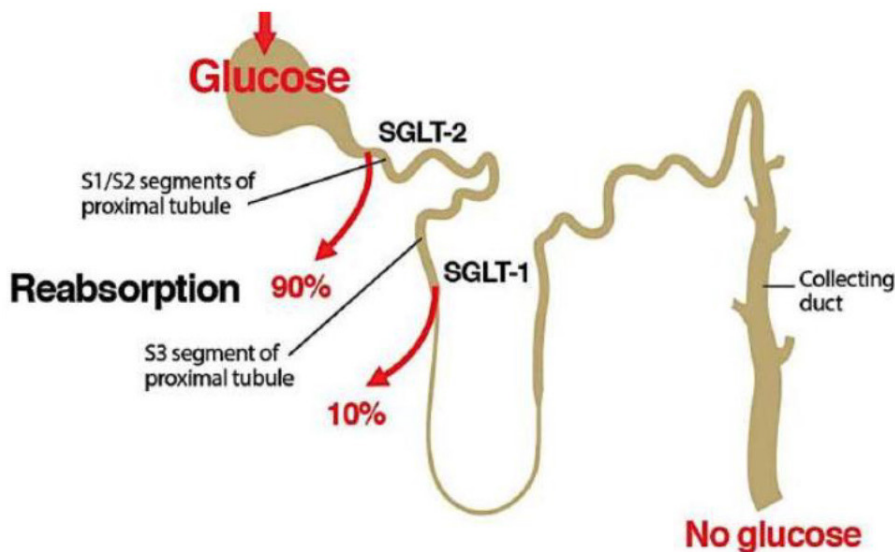
**Gambar 1.** SGLT dan GLUT pasif pada tubulus proksimalis ginjal. SGLT, sodium glucose co-transporter; GLUT, glucose transporter; ATPase, adenosine triphosphatase.<sup>9</sup>

glukosa, glukosa secara pasif ditransport lewat membran sel dari kompartemen intraseluler ke dalam plasma.<sup>7</sup>

Pada bagian tubulus proksimal, dua sub tipe SGLT dan GLUT berperan terhadap penyerapan kembali glukosa dan diekspresikan berturut-turut pada luminal brush border dan membran basolateral sel epitel.<sup>6,7</sup> SGLT2, kotransporter dengan kapasitas-tinggi dan afinitas-rendah, bertanggung jawab terhadap sebagian besar reabsorpsi glukosa ginjal.<sup>8</sup> Rasio ikatan transport aktif Na dan glukosa

1:1 di dalam tubulus proksimalis awal. Glukosa kemudian direabsorpsi ke dalam sirkulasi melalui GLUT2.<sup>8</sup> Sisa glukosa di serap oleh SGLT 1, transporter afinitas tinggi yang diekspresikan di tubulus proksimalis bagian distal (Na-glukosa rasio adalah 2:1) dan kemudian diserap ke dalam darah melalui GLUT1 (Gambar 1).

Hubungan fisiologis antara kadar glukosa plasma dan influks glukosa ginjal (seperti filtrasi, reabsorpsi, dan ekskresi) secara tipikal disebut tipe hubungan ambang batas (*threshold*). Pada tahun



**Gambar 2.** Penanganan glukosa di ginjal. Pada orang sehat, sebagian besar glukosa yang difiltrasi oleh ginjal diserap kembali oleh SGLT2 pada segmen S1 dan S2 tubulus proksimalis, dan sisanya diserap di SGLT1 di segmen S3.<sup>12</sup>

1930, Shannon dan Fisher mengamati kinetik reabsorpsi glukosa ginjal pada anjing.<sup>10</sup> Studinya menunjukkan bahwa: (1) ada kapasitas maksimum transport glukosa ginjal (*the tubular maximum glucose reabsorption rate* [TmG]), (2) hampir semua glukosa yang difiltrasi direabsorpsi kembali ketika kadar glukosa plasma masih dibawah nilai ambang batas yang disebut *the renal threshold for glucose* (RTG), dan (3) ekskresi glukosa urin meningkat secara linier dengan glukosa plasma jika glukosa plasma diatas nilai ambang glukosa renal.<sup>10</sup>

Jumlah glukosa yang difiltrasi oleh renal meningkat secara linier dengan meningkatnya kadar glukosa plasma dan menurun dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus; reabsorpsi glukosa ginjal meningkat secara linier sampai kadar tertentu glukosa plasma. Pada orang normal, hampir semua glukosa yang difiltrasi diserap kembali di tubulus ginjal.<sup>6</sup> Namun demikian, jika beban filtrasi glukosa melebihi atas ambang kemampuan penyerapan kembali glukosa (kapasitas maksimum reabsorpsi glukosa tubular; sekitar 375 mg/menit [425 g/hari] pada orang sehat), kelebihan glukosa akan diekskresikan melalui urine.<sup>6</sup> Batas ambang ginjal untuk ekskresi glukosa adalah kadar glukosa plasma pada mana

kapasitas maksimum reabsorpsi glukosa tubular dilewati. Pada orang sehat, ambang glukosa renal adalah sekitar 180-200 mg/dL (kadar glukosa plasma), sedangkan pada penderita diabetes ambang batas glukosa renal akan meningkat (sangat bervariasi antara 112-240 mg/dL).<sup>6,9,10</sup>

### FISIOLOGI DARI INHIBISI SGLT

Protein sodium-glukosa cotransporter 1 (SGLT1) memiliki transporter glukosa dengan afinitas yang tinggi, kapasitas yang rendah. Mereka diekspresikan dalam usus halus serta tubulus proksimal ginjal.<sup>11</sup> Penghambatan SGLT1 dapat menyebabkan komplikasi gastrointestinal, termasuk diare parah. Protein SGLT1 dalam tubulus konvolusi proksimal bertanggung jawab atas kurang dari 10% reabsorpsi glukosa yang difiltrasi. Peran protein SGLT1 dalam usus masih belum diketahui, tetapi dapat memainkan peran sebagaimana yang diperhatikan dari bukti dari inhibitor ganda.<sup>11</sup>

Protein sodium-glukosa cotransporter-2 (SGLT2) diekspresikan dalam tubulus proksimal konvolusi ginjal.<sup>8</sup> Transporter ini adalah target yang ideal untuk pengobatan diabetes karena mereka bertanggung jawab atas sekitar 90% dari reabsorpsi glukosa yang difiltrasi. Ambang

ginjal normal untuk reabsorpsi glukosa sesuai dengan konsentrasi glukosa serum 180 mg/dL.<sup>6,8</sup> Pada pasien dengan diabetes tipe 2, ambang ini dapat meningkat dan ekspresi SGLT2 dapat diatur naik menyebabkan respons maladaptif yang memperburuk hiperglikemia. Penghambatan selektif inhibitor SGLT2 dapat mengurangi ambang batas ini hingga serendah 40 hingga 120 mg/dL.<sup>11</sup>

### PERKEMBANGAN MEDIKASI PENGHAMBAT SGLT SEBAGAI PENGOBATAN DM TIPE II

Meskipun phlorizin diketahui untuk meningkatkan ekskresi glukosa urin dan didemonstrasikan menghambat reabsorpsi glukosa renal pada tahun 1930, potensinya untuk meningkatkan glukosa urin dalam meregulasi glukosa plasma tidak ditunjukkan hingga tahun 1980an.<sup>13</sup> Bagaimanapun, phlorizin merupakan agen terapeutik yang tidak tepat karena absorpsinya yang rendah, metabolisme terhadap phloretin, sehingga menghambat transporter glukosa (GLUTs), dan malabsorpsi usus yang potensial dengan inhibisi SGLT 1.<sup>13</sup>

Hal ini menuntun untuk pembuatan penghambat SGLT 2 dengan karakteristik yang lebih baik. Publikasi pertama mendemonstrasikan potensi SGLT 2 selektif (T-1095) sebagai pengobatan untuk diabetes pada model tikus pada tahun 1999.<sup>13</sup> Sejak saat itu, beberapa penghambat SGLT telah dikembangkan dan 3 senyawa disetujui untuk digunakan di Amerika dan Eropa (dapagliflozin, canagliflozin, and empagliflozin). Selain itu, luseogliflozin, topogliflozin, dan ipragliflozin telah disetujui di Jepang dan senyawa lainnya pda studi klinis lanjut. Ketika beberapa komponen terutama dibuat untuk selektif terhadap SGLT dibandingkan dengan SGLT 1, terdapat variabilitas pada selektivitas, terutama untuk sotagliflozin, dimana 20 kali lebih selektif untuk SGLT 2 dibandingkan dengan SGLT 1. Penghambat SGLT 1 diuji pada studi fase 1 pada 12 subjek dan menunjukkan bahwa penghambat SGLT 1 menghambat absorpsi glukosa pada usus, mengurangi homron GLP-1 dan sekresi peptide YY.<sup>13</sup>

## INDIKASI UNTUK PENGGUNAAN INHIBITOR SGLT2

Inhibitor SGLT2 dapat menjadi pilihan yang berguna pada pasien obesitas dan hipertensi karena penurunan berat badan dan manfaat antihipertensi. Pasien yang berisiko tinggi untuk hipoglikemia dapat mengambil manfaat dari kombinasi metformin dan inhibitor SGLT2 karena risiko hipoglikemia dengan inhibitor SGLT2 kecil jika dibandingkan dengan insulin dan sulfonilurea.<sup>8</sup> Inhibitor SGLT2 dikontraindikasikan untuk pasien dengan insufisiensi ginjal (GFR < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Namun, mereka mungkin sangat berguna tanpa mempertimbangkan durasi diabetes karena aksi mereka tidak tergantung pada fungsi sel  $\beta$  dan sekresi insulin. Oleh karena itu, mereka dapat digunakan pada pasien dengan diabetes yang lama asalkan fungsi ginjal rasional untuk mendapatkan terapi penghambat SGLT 2.<sup>8</sup>

## OBAT SGLT 2 INHIBITOR PADA PENGOBATAN DM TIPE II

### Canagliflozin

Canagliflozin adalah inhibitor SGLT2 dan inhibitor SGLT1 potensi rendah. Canagliflozin adalah inhibitor SGLT2 pertama yang disetujui oleh FDA (Maret 2013) yang digunakan bersama diet dan olahraga untuk meningkatkan kontrol glikemik pada orang dewasa dengan DM tipe II. Dosis awal yang disarankan adalah 100 mg sekali sehari untuk pasien yang memiliki perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) > 60 mL/menit/1,73m<sup>2</sup> dan dapat ditingkatkan menjadi 300 mg sekali sehari. Ini juga tersedia dalam kombinasi dosis tetap dengan metformin. Penghambatan SGLT-2 dengan canagliflozin menyebabkan peningkatan glikosuria dan diuresis osmotik yang menurunkan konsentrasi glukosa plasma. Tekanan darah rendah kemungkinan merupakan efek dari diuresis osmotik. Peningkatan ekskresi glukosa urin juga menyebabkan hilangnya kalori dan penurunan berat badan. Itu dipelajari sendiri dan dalam kombinasi dengan metformin, sulfonilurea, pioglitazone, dan terapi insulin.<sup>5</sup>

	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
Starting dose	100 mg qd	5 mg qd	10 mg qd
Maintenance dose	300 mg qd	10 mg qd	25 mg qd
< eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) not recommended	< 45	< 60	< 45
SGLT1 effects	Yes	No	No

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; qd, once daily; SGLT, sodium-glucose transport protein.

**Gambar 3.** Ringkasan Obat Penghambat SGLT 2.<sup>5</sup>

### Dapagliflozin

Dapagliflozin adalah inhibitor SGLT2 yang sangat selektif. Ini adalah inhibitor SGLT2 1.400 kali lebih besar vs SGLT1 dan disetujui pada Januari 2014. Ini diindikasikan sebagai tambahan untuk diet dan olahraga untuk meningkatkan kontrol glikemik pada orang dewasa dengan DM tipe II. Dosis awal yang dianjurkan adalah 5 mg sekali sehari, diminum di pagi hari, dengan atau tanpa makanan, dan dosisnya dapat ditingkatkan menjadi 10 mg sekali sehari pada pasien yang membutuhkan kontrol glikemik tambahan. Dapagliflozin tidak boleh dimulai jika eGFR < 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, dan harus dihentikan jika eGFR terus menerus < 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Dengan menghambat SGLT2, dapagliflozin mengurangi reabsorpsi glukosa yang difiltrasi dan menurunkan ambang ginjal untuk glukosa, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa urin. Peningkatan sekresi glukosa juga menyebabkan penurunan berat badan. Dapagliflozin telah dipelajari sendiri dan dikombinasikan dengan glipizide, glimepiride, pioglitazone, dan inhibitor DDP-4 dan sebagai tambahan pada insulin dengan dan tanpa obat antidiabetik oral lainnya. Ini juga tersedia dalam kombinasi dosis tetap dengan metformin.<sup>5</sup>

### Empagliflozin

Empagliflozin adalah inhibitor SGLT2 terbaru yang disetujui FDA (Agustus 2014) untuk memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DM tipe II. Obat ini memiliki selektivitas SGLT2 tertinggi: > selektivitas 2.500 kali lipat untuk SGLT2 lebih dari SGLT1. Empagliflozin mengatur kadar glukosa darah dengan meningkatkan

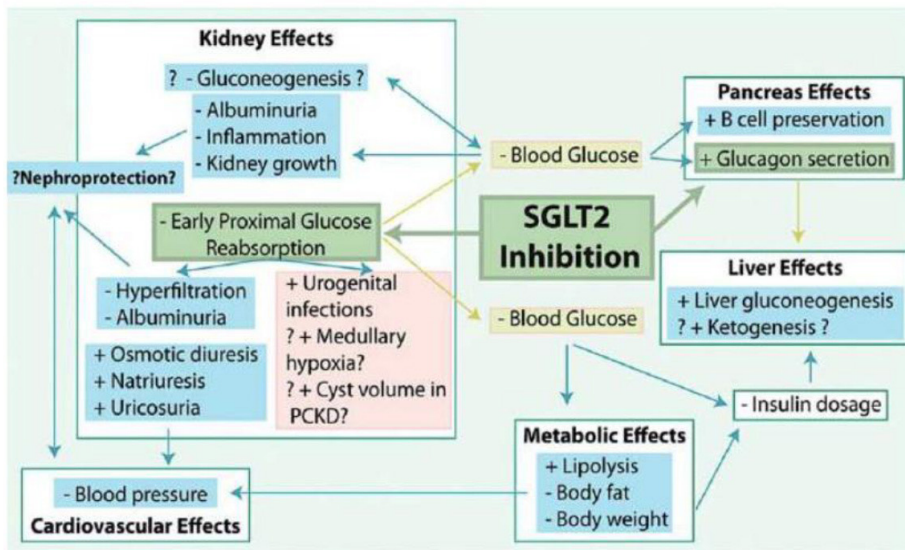
ekskresi glukosa, terlepas dari sekresi insulin endogen. Ini dikaitkan dengan penurunan minimal dalam berat badan, adiposit visceral, dan tekanan darah sistolik. Empagliflozin tersedia dalam tablet 10-mg dan 25-mg, dengan dosis awal yang direkomendasikan 10 mg setiap hari. Penyesuaian dosis tidak diperlukan untuk pasien geriatri atau untuk pasien dengan gangguan hepar. Penggunaan empagliflozin dikontraindikasikan pada pasien dengan eGFR < 45 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> atau untuk mereka yang eGFR menurun menjadi < 45 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama terapi. Empagliflozin memiliki kategori risiko kehamilan C. Transferensi obat selama menyusui tidak diketahui; oleh karena itu, empagliflozin selama menyusui tidak dianjurkan. Ini juga tersedia dalam kombinasi dosis tetap dengan metformin.<sup>5</sup> Adapun perbedaan dari masing-masing obat ditunjukkan pada [Gambar 3](#).

## EFEK SGLT 2 INHIBITOR PADA GLIKEMIA

SGLT 2 inhibitor efektif dalam menurunkan glukosa plasma sebagai monoterapi atau kombinasi dengan agen obat oral lainnya atau insulin. Efek ini telah ditunjukkan pada studi berbagi tempat, multinasional, placebo, dan studi kontrol-aktif.<sup>13</sup>

### Monoterapi SGLT 2

Meskipun metformin merupakan pilihan pertama untuk terapi DM tipe II, metformin menyebabkan masalah gastrointestinal pada beberapa pasien. Pada pasien, penghambat SGLT2 dapat digunakan sebagai monoterapi,



**Gambar 4.** Efek langsung dan tidak langsung penghambatan SGLT2 pada ginjal dan organ lainnya, dan potensi keuntungan efek kardiovaskuler dan nefroproteksi dan efek samping yang tidak diinginkan. PCKD, polycystic kidney disease.<sup>15</sup>

pada percobaan klinis, dibandingkan placebo/obat lainnya, SGLT 2 inhibitor menurunkan kadar glukosa plasma sebesar 20 – 46 mg/dL dan HbA1c sebesar 0,54 – 1,45% pada pasien dengan kadar dasar HbA1c 7,9 – 9,1%. Pasien dengan tingkat HbA1c dasar mendapat manfaat yang lebih besar, pada dosis SGLT-2 dengan dosis yang lebih tinggi.<sup>13</sup>

#### **Kombinasi Dua Obat Oral Terapi Penghambat SGLT 2 dan Kombinasi Metformin**

Selama perkembangan penyakit, adanya perburukan glikemia pada pasien yang diobati dengan metformin. Pasien-pasien ini sering diterapi dengan tambahan sulfonilurea atau dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Pada pasien yang diterapi dengan metformin, penambahan dari penghambat SGLT 2 menghasilkan manfaat glikemik dengan risiko hipoglikemia yang rendah (tidak seperti sulfonilurea) dan penurunan pada berat badan dan tekanan darah (yang tidak didapatkan pada penghambat DPP-4 atau sulfonilurea. Penambahan penghambat SGLT 2 pada metformin menghasilkan penurunan glukosa plasma puasa sebesar 15 – 40 mg/dL dan HbA1c sebesar 0.54 – 0.77% dibandingkan placebo pada pasien dengan nilai HbA1c dasar antara 7.9% dan

8,2%. Dibandingkan studi sulfonilurea dan placebo menurunkan glukosa plasma puasa sebanyak 20 -27 mg/dL dan HbA1c sebesar 0.52-0.93% pada pasien dengan nilai dasar HbA1c 7.7% - 7.9%. Dibandingkan studi penghambat DPP4 dan placebo menurunkan glukosa plasma puasa sebesar 27-36 mg/dL dan HbA1c sebesar 0.73-0.88% dan pada pasien dengan HbA1c dasar 7.9-8%. Sedangkan dapagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg, dan canagliflozin 100 mg diasosiasikan dengan glikemik kontrol ekuivalen, canagliflozin 300 mg mencapai kontrol glikemik superior dibandingkan glimepiride dan sitagliptin.<sup>13</sup>

#### **Kombinasi 3 Obat Oral**

Inhibitor SGLT2 juga efektif dalam memperbaiki glikemia dalam kombinasi tiga obat dengan metformin dan sulfonilurea, DPP-4 inhibitor, atau glitazones, dengan percobaan glukosa plasma puasa dibandingkan placebo menurunkan sebesar 20 – 38 mg/dL dan HbA1c turun sebesar 0.4 – 1.03% pada pasien dengan rerata HbA1c 7.8 – 8.1%. Secara khusus, dosis yang lebih tinggi dari inhibitor SGLT2 menghasilkan penurunan HbA1c yang lebih besar dan canagliflozin 300 mg memiliki penurunan HbA1c yang superior dibandingkan dengan sitagliptin

100 mg pada pasien yang menggunakan kombinasi metformin dan sulfonilurea.<sup>13</sup>

#### **Kombinasi Penghambat SGLT 2 dan Insulin**

Kebanyakan pasien dengan DM tipe II memerlukan insulin eksogen untuk mencapai kontrol glikemik. Penambahan insulin dikaitkan dengan penambahan berat badan dan peningkatan risiko terjadinya hipoglikemia. Penambahan penghambat SGLT 2 pada pasien yang tidak terkontrol dengan insulin dengan rerata HbA1c 8.3-8.5% berkaitan dengan perbaikan kontrol glikemik dibandingkan placebo dengan penurunan glukosa plasma puasa sebesar 6-63 mg/dL dan penurunan HbA1c sebesar 0.39-1.27% pada kondisi penurunan berat badan (1.31-3.5 kg) dan penurunan kebutuhan insulin (9-19 units) tanpa peningkatan risiko episode hipoglikemia.<sup>13</sup>

#### **INHIBITOR NATRIUM GLUKOSA COTRANSORTER-2**

Inhibitor sodium glukosa cotransporter-2 (SGLT-2) adalah kelas baru agen penurun glukosa yang mengurangi hiperglikemia pada pasien dengan DM tipe II dengan mengurangi reabsorpsi glukosa ginjal; sebagai hasilnya, mereka meningkatkan ekskresi glukosa urin. SGLT ditemukan dalam tubulus proksimal sebagai SGLT-1 dan SGLT-2. SGLT-1 adalah transporter berkapasitas rendah, dengan afinitas tinggi ada di beberapa bagian tubulus (segmen 3), tetapi itu juga diekspresikan dalam usus kecil (pada tingkat yang lebih besar daripada di ginjal) dan di jantung. Namun secara kontradiksi, SGLT-2, pengangkut berkapasitas tinggi, berafinitas rendah, ada di segmen 1 tubulus dan biasanya menyumbang ~ 90% dari pengambilan kembali glukosa.<sup>13,14</sup>

Saat ini ada tiga obat dari kelas ini yang telah disetujui oleh FDA dan European Medicines Agency (EMA): canagliflozin, dapagliflozin dan empagliflozin, dengan beberapa obat lain dalam pengembangan global atau regional (misalnya ipragliflozin, ertugliflozin, remogliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin dan sotagliflozin).<sup>13</sup> Dalam uji coba fase III terkontrol plasebo pada pasien dengan DM tipe II, agen ini, sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan obat penurun glukosa lainnya,

meningkatkan kontrol glikemik dengan risiko rendah hipoglikemia. Obat ini juga mengurangi berat badan dan tekanan darah tanpa peningkatan denyut jantung dan memiliki beberapa efek pada lipid plasma (peningkatan kolesterol HDL dan LDL, dengan tidak ada perubahan dalam rasio HDL-C / LDL-C. Kelas ini juga telah dilaporkan meningkatkan insidensi infeksi saluran kemih dan genitourinari secara ringan, khususnya pada wanita. Umumnya untuk semua label kelas obat juga memiliki potensi efek samping yang berhubungan dengan depleksi volume.<sup>14</sup>

Inhibitor SGLT-2 memiliki potensi untuk mengurangi risiko kardiovaskular di luar efek glukosel dan menunjukkan gambaran tentang persamaan dan perbedaan dari enam uji coba hasil yang sedang berlangsung dari kelas ini, saat ini melibatkan lebih dari 41.000 pasien.<sup>14-16</sup>

## KESIMPULAN

Obat golongan penghambat SGLT2 adalah terapi yang relatif baru dalam pengobatan DM tipe II. Dengan cara menghambat SGLT2 pada bagian tubulus proksimalis renal maka glukosa diekskresikan lebih banyak melalui urine, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa di dalam darah. Dengan cara ini, penghambat SGLT2 adalah obat yang berfungsi utama pada keadaan hiperglikemia masalah utama pasien diabetes. Selain dapat menurunkan glukosa darah, agen medikasi ini dapat memperbaiki beberapa faktor risiko morbiditas kardiovaskular dan efek proteksi terhadap renal, dengan efek samping masih bisa ditoleransi. Dalam uji klinis keamanan kardiovaskuler, obat empagliflozin salah satu obat penghambat SGLT2 telah terbukti lebih baik terkait luaran kardiovaskuler. Pasien yang

berisiko tinggi untuk hipoglikemia dapat mengambil manfaat dari kombinasi metformin dan inhibitor SGLT2 karena risiko hipoglikemia dengan inhibitor SGLT2 kecil jika dibandingkan dengan insulin dan sulfonilurea.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan tinjauan kepustakaan ini.

## PENDANAAN

Tidak ada.

## KONTRIBUSI PENULIS

Andre Hendrajaya berperan dalam penulisan tinjauan kepustakaan ini baik dari tahap pencarian kepustakaan, analisis dan sintesis, hingga pelaporan hasil tinjauan dalam bentuk publikasi ilmiah.

## DAFTAR PUSTAKA

- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269-273.
- Aschner P. Recent advances in understanding/managing type 2 diabetes mellitus. *F1000Res*. 2017;6:F1000 Faculty Rev-1922.
- Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(1):44-58.
- Schwartz SS, Kohl BA. Glycemic control and weight reduction without causing hypoglycemia: the case for continued safe aggressive care of patients with type 2 diabetes mellitus and avoidance of therapeutic inertia. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(12 Suppl):S15-S26.
- Plodkowski RA, McGarvey ME, Huribal HM, Reisinger-Kindle K, Kramer B, Solomon M, et al. SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment. *Fed Pract*. 2015 Oct;32(Suppl 11):8S-15S.
- Robson L. The kidney--an organ of critical importance in physiology. *J Physiol*. 2014;592(18):3953-3954.

- Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev*. 2016;8(1):5-9.
- Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):104-12.
- Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014;63(10):1228-1237.
- Shannon JA, Fisher S. The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. *Amer J Physiol*. 1938;122:165.
- Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73-79.
- Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes*. 2014;32(1):4-11.
- Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2344-2353.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):90-100.
- Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(1):50-58.
- Mulyani WRW, Sanjiwani MID, Sandra, Prabawa IPY, Lestari AAW, Wihandani DM, et al. Chaperone-Based Therapeutic Target Innovation: Heat Shock Protein 70 (HSP70) for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:559-568.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution