

ARTIKEL PENELITIAN

Scoping Review: SGLT-2 Inhibitor Efektif dalam Menurunkan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Virna Wulandari,¹ Rika Nilapsari,² Siti Annisa Devi T³

¹ Faculty of Medicine University Islam Bandung

² Department of Clinical Pathology, University of Islam Bandung

³ Departement of Biochemistry, Nutrition and Biomolecular University of Islam Bandung

Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular dengan insidensi terus meningkat setiap tahunnya. Salah satu komplikasi DM tersering adalah nefropati diabetik yang ditandai dengan albuminuria. *Sodium glucose co-transporter* (SGLT-2) *inhibitor* merupakan golongan obat antidiabetik yang bersifat insulin independen dan diharapkan menurunkan kejadian kerusakan fungsi ginjal. Kurangnya penelitian dan informasi obat golongan ini di Indonesia menyebabkan peneliti melakukan penelitian dengan tujuan mengetahui efektivitas pemberian obat golongan SGLT-2 *inhibitor* pada pasien DM tipe 2 terhadap penurunan kejadian albuminuria. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *scoping review*, dengan bahan penelitian artikel dari jurnal internasional yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel ini kemudian diseleksi menggunakan diagram PRISMA dengan mempertimbangkan *Population* (DM tipe 2), *Intervention* (pemberian SGLT-2 *inhibitor*), *Comparison* (plasebo atau anti diabetik lain), *Outcome* (penurunan albuminuria), *Study* (RCT dan *Cohort retrospective*). Didapatkan dari 13 artikel bahwa obat SGLT-2 *inhibitor* yang digunakan bervariasi yaitu canagliflozon (6), empagliflozin (3), dapagliflozin (2), ertugliflozin (2), dan yang tersering digunakan adalah canagliflozin ditemukan pada 6 artikel (50%). Golongan obat SGLT-2 *inhibitor* memiliki kecenderungan yang sama, dapat ditoleransi dengan baik dan efektif dalam menurunkan kejadian albuminuria melalui mekanisme perubahan hemodinamik ginjal, dengan urin albumin-kreatinin rasio (UACR) sebagai parameter.

Kata kunci: Albuminuria, DM tipe 2, SGLT-2 inhibitor

Scoping Review: SGLT-2 Inhibitors Effective to Reduce Albuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a non-communicable disease with an increasing incidence every year. One of the most common complications of DM is diabetic nephropathy which is characterized by albuminuria. Sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) Inhibitors is a class of anti-diabetic drugs that are insulin-independent and expected to reduce the incidence of impaired kidney function. The aim of this study was to ensure the effectiveness of SGLT-2 inhibitor drug administration in type 2 DM patients to reduce the incidence of albuminuria. The method used is scoping review, with research articles from international journals sorted by the inclusion and exclusion criteria. These articles was selected using the PRISMA diagram by considering Population (DM type 2), Intervention (administration of SGLT-2 inhibitors), Comparison (placebo or other anti-diabetic), Outcome (decreased albuminuria), Study (RCT and retrospective cohort). It was obtained from 13 articles that the SGLT-2 inhibitor drugs used varied, canagliflozin (6), empagliflozin (3), dapagliflozin (2), ertugliflozin (2), and the most commonly used was Canagliflozin found in 6 articles (50%). The SGLT-2 inhibitor class of drugs has the same tendency, well-tolerated, and effective in reducing the incidence of albuminuria through the mechanism of renal hemodynamic changes, with urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) as a parameter.

Keywords: Albuminuria, SGLT-2 inhibitor, type 2 DM

Received: 8 ...; Revised: ...; Accepted: ...; Published: ...

Koresponden: Virna Wulandari. Faculty of Medicine University of Islam Bandung, Street Taman Sari no.22, Bandung, Province of West Java, Phone: +6281222402658, E-mail: virnawlnldr@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular dengan angka kejadian yang terus meningkat setiap tahunnya di seluruh dunia. Jumlah kasus DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030.¹ ketika penyakit diabetes tidak dikelola dengan baik dapat menyebabkan komplikasi, sehingga akan menjadi beban ekonomi yang besar pada layanan sistem kesehatan dan ekonomi global.¹ Penyebab penyakit Ginjal kronis *end-stage renal disease* (ESRD) terbesar adalah nefropati diabetik (52%) yang dapat dideteksi dini dengan kadar albuminuria.² Kelainan fisiologis awal adalah hiperfiltrasi glomerulus terkait dengan hipertensi intraglomerular dengan timbulnya mikroalbuminuria.³ Setelah terdapat tanda nefropati (makroalbuminuria) terbentuk, fungsi ginjal turun pada tingkat yang signifikan tetapi dapat berubah. Gejala klinis diawali dengan ada adanya kadar albuminuria yang konsisten.³ *Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2)* merupakan transporter protein yang diekspresikan dalam tubulus proksimal dari ginjal. Transporter tersebut menjadi target ideal dalam pengobatan diabetes karena 90% berkontribusi dalam reabsorpsi glukosa.⁴

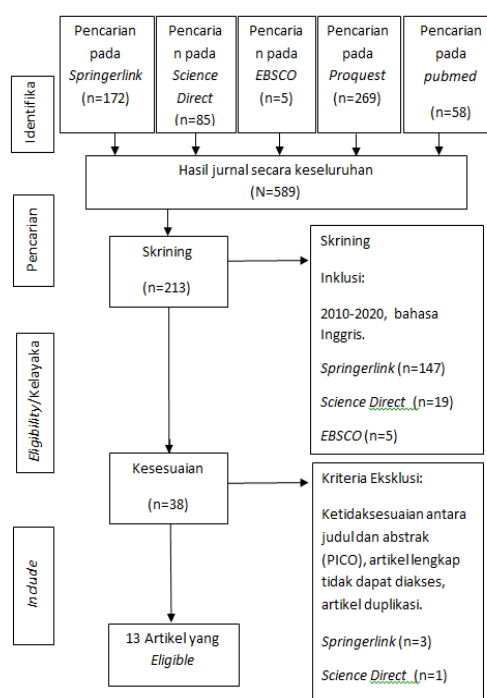
Kebutuhan pengetahuan mengenai perkembangan pengobatan sangat dibutuhkan. Sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors merupakan kelas baru anti-diabetik agen sebagai pilihan pengobatan untuk pasien diabetes tipe 2 dengan organ target ginjal. Mekanisme kerja SGLT-2 inhibitor adalah insulin independen, sehingga kerja obat tidak bergantung pada sel beta pankreas dan resistensi insulin.⁵ Blokade transporter SGLT-2 menghambat reabsorpsi natrium dan glukosa di PCT. Akibatnya, glukosa dan natrium meningkat di tubulus distal dan aparatus juxtaglomerular, sehingga terjadi peningkatan perfusi glomerulus. Hal ini menyebabkan sinyal umpan balik yang menyebabkan vasokonstriksi arteri aferen dan terjadi penurunan akut perfusi dan tekanan glomerulus, serta penurunan volume plasma ekstraseluler dan tekanan darah.⁶

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dan jenis obat SGLT-2 inhibitor untuk mencegah kejadian albuminuria sehingga dapat dijadikan pertimbangan aplikasi pengobatan pasien DM tipe 2.

Metode

Penelitian mengenai efektivitas pemberian obat golongan SGLT-2 inhibitor pada pasien DM tipe 2 terhadap penurunan kejadian albuminuria dilakukan dengan metode *scoping review*. Prosedur penyusunan protokol dengan menggunakan metode PRISMA (*preferred reporting items for systematic review and meta-analyses*). Pencarian Data, dengan menggunakan Database *Pubmed, ScienceDirect, SpringerLink, Proquest, Ebsco*. Kata kunci yang digunakan adalah SGLT2 inhibitors, sodium glucose co-transporter 2, AND albuminuria. Skrining Data, merupakan penyaringan atau pemilihan data dengan memilih topik atau judul, abstrak, dan kata kunci yang sesuai dengan kriteria inklusi (artikel dari tahun

2010 – 2020, jenis artikel *randomized controlled trials*, artikel dapat diakses penuh, artikel berbahasa Inggris) dan kriteria eksklusi (artikel yang tidak sesuai *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*), membuang data atau artikel penelitian yang duplikasi. Penilaian Kualitas (Kelayakan) dipilih berdasar atas kesesuaian dengan kriteria PICOS (*Population: penderita DM tipe 2; Intervention: pemberian obat SGLT-2 inhibitor; Comparison: pemberian plasebo atau obat anti diabetes lain; Outcome : penurunan kejadian albuminuria; Study : RCT and Retrospective observational study*).



Gambar 1. Diagram prisma

Hasil

Hasil penelitian ini adalah sebagai berikut : Berdasarkan Tabel 4.1 Penelitian banyak dilakukan pada rentang tahun 2016 hingga 2020, dengan lokasi penelitian tersebar di seluruh dunia. Pusat penelitian terbanyak dilakukan di negara Amerika Serikat dan Eropa yaitu Belgia, Kanada, Kolombia, Perancis, Jerman, Hungaria, diikuti Negara Asia India, Jepang, Korea, Malaysia, Taiwan dan beberapa negara lainnya. Obat SGLT-2 inhibitor yang digunakan pada penelitian-penelitian tersebut bervariasi yaitu Canagliflozon (6), Empagliflozin (3), Dapagliflozin (2), ertugliflozin (2), dan yang tersering digunakan adalah Canagliflozin ditemukan pada 6 artikel (50%). Metode penelitian hampir semua menggunakan *control trial*, hanya satu yang menggunakan *retrospective observational study*.

Judul/ peneliti	Tujuan	Desain Penelitian	Intervensi	Metode pengukuran	Teknik Analisis	Hasil
<i>Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i> 2019 Australia, Canada, Japan, South Korea, Mexico, South Africa, Spain, Taiwan, and the USA	menilai efek penurunan albuminuria dari SGLT-2 Inhibitor dapagliflozin dengan dan tanpa saxagliptin, dan efek dapagliflozin-saxagliptin pada kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan penyakit ginjal kronis sedang hingga berat.	<i>double-blind, placebo-controlled trial</i> 461	Pemberian secara acak (1: 1: 1; melalui sistem respon suara-web interaktif) untuk menerima dapagliflozin (10 mg) saja, dapagliflozin (10 mg) dan saxagliptin (2 · 5 mg), atau plasebo sekali sehari selama 24 minggu	(urine albumin-to-creatinine ratio [UACR] 30–3500 mg/g)	inferensi statistik dari keunggulan dibuat pada $p \leq 0.025$ untuk setiap perbandingan yang telah ditentukan sebelumnya; dan untuk intervensi saxagliptin-dapagliflozin, $p \leq 0.025$ diperlukan untuk kedua titik akhir co-primer untuk menentukan signifikansi	Pemberian obat Dapagliflozin pada penderita DM dengan penyakit ginjal kronis mengurangi albuminuria dan HbA1c, dan efek ini lebih kuat bila dapagliflozin dikombinasi dengan saxagliptin.
<i>Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes</i> 2017 667 centers in 30 countries	melaporkan efek pengobatan dengan canagliflozin pada hasil kardiovaskular, ginjal, dan keamanan	<i>Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study</i> 10.142	canagliflozin atau plasebo dengan rasio 1: 1: 1 untuk menerima 300 mg, canagliflozin atau 100 mg, atau plasebo	Median albumin-to-creatinine ratio	menggunakan model regresi Cox, dengan stratifikasi menurut percobaan dan riwayat penyakit kardiovaskular untuk semua kelompok canagliflozin yang	Terjadi Penurunan kejadian albuminuria pada peserta yang diberikan Canagliflozin
<i>Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy</i> 2019 667 centres in 30 countries	melaporkan hasil analisis eksplorasi yang telah ditentukan sebelumnya dari efek jangka panjang canagliflozin yang bermanfaat pada ginjal	<i>Randomized, Multicenter, double-Blind, Parallel, Placebo Controlled Study</i> 4.401	Diberikan secara acak (1: 1) untuk canagliflozin (100 mg setiap hari) atau plasebo dengan canagliflozin upitirasi opsional (300 mg setiap hari) atau plasebo	albuminuria (ratio of albumin [mg] to creatinine [g], >300 to 5000)	Diamati untuk hasil primer ($P < 0.01$) dan gabungan penyakit ginjal stadium akhir atau kematian akibat ginjal atau kardiovaskular ($P < 0.025$)	Pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit ginjal, pemberian Canagliflozin menurunkan risiko gagal ginjal dan kardiovaskular ditandai dengan penurunan kejadian albuminuria
<i>Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials</i> 2018 354 centers of 57 countries	Mengetahui efek SGLT-2 inhibitor dapat meningkatkan fungsi ginjal pada pasien dengan diabetes tipe 2	<i>Randomized, Multicenter, double-Blind, Parallel, Placebo Controlled Study</i> 10.142	Pemberian canagliflozin 100mg or placebo	mikroalbuminuria (Rasio Albumin Kreatinin Urine [UACR] 30 hingga 300 [mg/g])	Untuk hasil kategoris, HR dan 95% CI diperkirakan untuk populasi yang ingin diobati dengan menggunakan model Cox dari hasil gabungan ginjal sebagai kovariat yang bervariasi waktu	Pemberian Canagliflozin menurunkan risiko penurunan fungsi ginjal, menurunkan kejadian albuminuria dan penurunan eGFR
<i>Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects</i> 2016 157 research centers in 19 countries	Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan apakah SGLT2 inhibitor menurunkan albuminuria dan memperlambat perkembangan penurunan fungsi ginjal terlepas dari kontrol glikemik	<i>randomized, double-blind, active-controlled trial</i> 1.450	glimepiride oral sekali sehari (ditingkatkan menjadi 6 atau 8 mg / hari atau canagliflozin 100mg /hari, canagliflozin 300mg /hari 1: 1: 1 rasio	Urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 30 mg/g	mixed-effects model for repeated measures (MMRM)	Canagliflozin dosis 100 dan 300 mg memberikan efek menurunkan progresifitas komplikasi ginjal, ditandai dengan menurunnya albuminuria dan memperlambat laju penurunan eGFR selama 2 tahun. Keterbatasan :Setelah 2 tahun tidak dilihat lagi

<i>Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program</i> 2019 667 centers across 30 countries	Untuk menentukan efek canagliflozin pada hasil ginjal, kardiovaskular, dan keamanan pada orang dengan DMT2 sesuai dengan tingkat dasar albuminuria	<i>doubleblind, placebo-controlled randomized trials</i> 10.142	Canagliflozin atau placebo	albuminuria (UACR >300 mg/g) at baseline	menggunakan uji chi-kuadrat dan ANOVA untuk variabel kategori dan kontinu	Pada populasi DM tipe 2, pemberian Canagliflozin meningkatkan fungsi ginjal. pada pasien normoalbuminuria Canagliflozin memberikan efek protektif, dan sangat bermanfaat pada penderita dengan albuminuria yang sudah berat
<i>Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials</i> 2020	menevaluasi efek ertugliflozin, (SGLT2), pada eGFR dan albuminuria (rasio albumin / kreatinin urin [UACR]) vs glibemipiride atau plasebo / glibemipiride (non-ertugliflozin) selama 104 minggu	<i>Randomized controlled</i> 1936	Pemberian ertugliflozin vs glibemipirid atau placebo	Pasien dengan albuminuria UACR awal $\geq 3,39$ mg/mmol dan tanpa albuminuria (UACR <3.39 mg/mmol)	menggunakan model analisis data longitudinal. Model kovariat dasar (HbA1c, TD sistolik dan eGFR untuk analisis eGFR, dan HbA1c, TD sistolik dan UACR untuk analisis UACR)	Pemberian Ertigliflozin mengurangi albuminuria (UACR) pada durasi pemberian diatas 6 minggu, dan pada penderita dengan baseline mikroalbuminuria
<i>Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: results from the EMPA-REG OUTCOME® trial</i> 2018 Di 11 negara	mencari efek ginjal dari empagliflozin pada pasien Asia.	<i>Randomized trials</i> 7.020	Randomized (1:1:1) terhadap empagliflozin 10 mg, 25 mg, or placebo	urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) diukur berdasarkan normoalbuminuria	Analisis regresi Cox untuk keseluruhan populasi. <i>Cox proportional-hazards model</i>	Pada pasien Asia dari EMPA-REG OUTCOME®, pemberian empagliflozin dapat meningkatkan fungsi ginjal penderita DM tipe 2, ditandai dengan perlambatan pada eGFR serta menurunkan albuminuria
<i>Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes</i> 2016 590 center di 42 negara	Penelitian ini untuk mengetahui efek jangka panjang dari empagliflozin pada ginjal	<i>double-blind randomized</i> 7020	empagliflozin dengan dosis of 10 mg atau 25 mg atau placebo sehari sekali	urinary albumin-to-creatinine ratio, >300 mg/g	Menggunakan Cox <i>proportional-hazards model</i>	Pemberian empagliflozin pada penderita DM tipe 2 dengan resiko kardiovaskuler, menurunkan progresivitas komplikasi ginjal (ditandai dengan lebih rendah kejadian progresivitas keakroalbuminuria),
<i>Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants With type 2 diabetes and chronic kidney disease With normoalbuminuria</i> 2020 Asosiasi Diabetes Dokter Jepang University Hospital Medical Information Network	membandingkan efek <i>SGLT2 inhibitor</i> pada fungsi ginjal pada peserta dengan diabetes tipe 2 dan penyakit ginjal kronis (CKD) yang diklasifikasikan berdasarkan derajat albuminuria.	Retrospective Observational study 87		<i>Urinary albumin-to-creatinine ratio</i> (UACR) , 30mg/g	Data dinyatakan sebagai mean \pm standar deviasi atau median. Perbedaan karakteristik dasar dan perubahan di antara ketiga kelompok dibandingkan dengan analisis varian satu arah diikuti dengan uji post hoc bonferroni atau uji chi square. Nilai P <0,05	<i>SGLT-2 inhibitor</i> memiliki efek yang lebih menguntungkan pada peserta DM tipe 2 dan CKD dengan albuminuria yang normal, <i>SGLT-2 inhibitor</i> memiliki efek renoprotektif tergantung dari derajat albuminuria

<i>Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial</i> 2018. Jepang	mengevaluasi efek renoprotektif canagliflozin dengan menilai efek penurunan albuminuria pada pasien diabetes tipe 2 Jepang dengan penyakit ginjal kronis (CKD).	prospective, open-label, parallel-group, singlecentre	Secara acak menerima canagliflozin oral (100 mg/ hari) atau perawatan biasa selama 52 minggu	Albuminuria: urinary albumin-to-creatinine (Cr) ratio (UACR) 30–2000 mg/g	Data dinyatakan sebagai mean \pm standar deviasi atau median (kisaran interkuartil) yang sesuai. Variabel kontinu dibandingkan menggunakan uji T Student atau uji Mann-Whitney U	Canagliflozin memberikan efek perlambatan penyakit ginjal, menurunkan albuminuria, dan menjadi penanda tubulointerstisial pada pasien diabetes dengan CKD
<i>The albuminuria lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible between individual patients.</i> 2017 Belanda	Penelitian ini untuk menilai apakah efek penurunan albuminuria bervariasi antara pasien, dan apakah variabilitas respon ini dapat direproduksi.	double-blind, randomized, placebo controlled	dapagliflozin 10 mg/ hari atau placebo	albumin:creatinine ratio (UACR) ≥ 100 mg/g and < 3500 mg/g	Transformasi Fisher's z 'dilakukan untuk menghitung CI 95% dari korelasi.	Dapagliflozin secara signifikan dapat mengurangi albuminuria saat diberikan bersamaan dengan ACE atau ARB
<i>The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes</i> 2016 Berlin	membuktikan hipotesis penggunaan SGLT-2 inhibitor akan mengurangi rasio albumin-kreatinin urin (UACR)	randomised clinical trials	secara acak menerima empagliflozin 10 mg, 300 mg/g; empagliflozin 25 mg atau plasebo sekali sehari selama 24 minggu	microalbuminuria (UACR =30–300 mg/g); macroalbuminuria (UACR > 300 mg/g)	set analisis lengkap (FAS), ANCOVA	Pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan mikro atau makroalbuminuria, empagliflozin mengurangi UACR secara signifikan.

Diskusi

Seperti telah dibahas dalam hasil, jenis obat golongan SGLT2 inhibitor yang sering digunakan adalah Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin dan Ertugliflozin. Terdapat beberapa obat yaitu Lusegliflozin, Tofogliflozin, Sotagliflozin masih dalam tahap pra-registrasi dan tahap uji klinis sebelum di distribusikan.⁵ Obat terbanyak yang digunakan pada 13 artikel adalah Canagliflozin yakni 50% dari 13 penelitian yang ada, diikuti terbanyak kedua adalah empagliflozin dan kemudian Dapagliflozin dan ertugliflozin.

Canagliflozin lebih banyak ditemukan dalam penelitian di Amerika Serikat dan Kanada karena 2 negara tersebut adalah pusat penelitian (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study Renal*) CANVAS -R yaitu penelitian khusus obat Canagliflozin terhadap populasi DM dengan gangguan kardiovaskuler dan renal.⁷ Amerika juga sebagai negara pertama yang menerbitkan persetujuan obat tersebut pada maret tahun 2013. Selanjutnya negara eropa lainnya mengikuti pada akhir tahun 2013. Peluncuran obat-obat lainnya seperti Dapagliflozin, Empagliflozin dan Ertugliflozin menyusul kemudian di tahun 2014 di Eropa dan Amerika Serikat.⁸ Berbagai uji terhadap efektivitas dan keamanan obat SGLT2 inhibitor dilakukan melalui berbagai *trials* seperti CANVAS-R, EMPA *reg trials*, VERTIS *trial*, yang semuanya meneliti efektivitas dan keamanan obat pada penderita DM tipe 2 yang disertai gangguan ginjal, gangguan jantung, dilihat dengan parameter eGFR, albuminuria serta nilai HbA1C.

Efektivitas obat golongan SGLT2 inhibitor ini terhadap penderita DM tipe 2 dengan gangguan ginjal (nefropati diabetik) yang ditandai dengan adanya kadar albuminuria bervariasi tergantung stadium

pada penyakit ginjalnya, jenis SGLT 2 *inhibitor* yang diberikan, kombinasi obat serta dosis yang diberikan. Canagliflozin menurunkan albuminuria dengan penurunan proporsional yang lebih besar dengan albuminuria yang meningkat sedang dan berat (heterogenitas $P < 0,001$).⁶ Pada penelitian obat dapagliflozin, mampu menurunkan kadar albuminuria pada 38 sampel pasien yang memiliki riwayat CKD yaitu sebesar 36,2% (95% CI 22,9 menjadi 47,2; $P < 0,001$).⁹ Empagliflozin terbukti dapat mengurangi risiko insiden atau memburuknya nefropati (rasio hazard [HR] 0,64; interval confidence 95% [CI] 0,49, 0,83).¹⁰ Kelompok obat jenis ertugliflozin penurunan kejadian albuminuria paling banyak UACR (95% CI) dibandingkan dengan kelompok non-ertugliflozin adalah (-44,8, -9,8; $p < 0,01$).¹¹

Sodium-glukosa co-transporter-2 inhibitor bekerja dengan menghambat SGLT-2 di PCT, untuk mencegah reabsorpsi glukosa dan memfasilitasi ekskresi glukosa dalam urin. Penurunan albuminuria memiliki mekanisme yang sebagian besar tidak bergantung pada glukosa melainkan pada melalui perubahan hemodinamik ginjal.⁶ Blokade transporter SGLT2 menghambat reabsorpsi natrium dan glukosa di PCT. Akibatnya, glukosa dan natrium meningkat di tubulus distal dan aparatus juxtaglomerular, sehingga terjadi peningkatan perfusi glomerulus. Hal ini menyebabkan sinyal umpan balik yang menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen dan terjadi penurunan akut perfusi dan tekanan glomerulus, serta penurunan volume plasma ekstraseluler dan tekanan darah.⁶ Selain itu, efek tersebut mengurangi sekresi peptida natriuretik atrium yang mungkin juga penting dalam mengurangi tekanan intraglomerular. Efek ini secara klinis dimanifestasikan sebagai penurunan albuminuria dan eGFR. Kesimpulannya SGLT2 inhibitor dapat mengubah hemodinamik ginjal dan

mengurangi tekanan intraglomerular, yang diharapkan dapat meningkatkan fungsi ginjal jangka panjang.⁶

Pemberian obat golongan SGLT-2 inhibitor tidak ada peserta yang menunjukkan efek samping yang signifikan seperti gejala hipoglikemia, infeksi saluran kemih, infeksi genital atau amputasi anggota badan.^{6,10,12} Tidak ada risiko hipoglikemia, hiperkalemia, cedera ginjal akut, keganasan atau tromboemboli vena. Keterbatasan penelitian ini adalah terdapat beberapa jurnal dengan prosedur yang kurang jelas pada beberapa penelitian sehingga kesulitan melihat keseragaman pada semua penelitian, sampel tidak homogen, ada beberapa penelitian yang disertai gangguan kardiovaskuler, penelitian tidak banyak dilakukan pada ras Asia terutama Indonesia. Saran peneliti Sebagai obat baru, perlu dilakukan kembali penelitian dengan prosedur yang jelas dan sampel yang homogen serta dilakukan penelitian pada populasi orang Asia sehingga bisa didapatkan data uji klinis dan distribusi obat SGLT2 inhibitor di Asia terutama Indonesia.

Kesimpulan

Berdasarkan data yang diperoleh dari penelitian, jenis obat-obatan SGLT-2 yang sering digunakan untuk menurunkan kejadian albuminuria pada penderita DM tipe 2 adalah Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, dan Ertugliflozin dan obat-obatan tersebut terbukti efektif dalam menurunkan kejadian albuminuria pada penderita DM tipe 2.

Konflik kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan artikel ini.

Referensi

1. WHO. Global Report on Diabetes. *Isbn*. 2016;978:6-86. [diunduh 14 Oktober]. Tersedia dari: <http://www.who.int/about/licensing/>.
2. Kementerian Kesehatan RI. Cegah dan kendalikan dengan cerdas dan patuh. 2018:6-8.[diunduh 18 oktober 2019] tersedia dari : <http://www.depkes.go.id/article/print/18030700007/cegah-dan-kendalikan-penyakit-ginjal-dengan-cerdik-dan-patuh.html>.
3. Nazar CMJ. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *J nephro pharmacology*. 2014;3(1):15-20. [diunduh 27 Januari 2020]. tersedia di : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197454> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5297588>.
4. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther*. 2014;5(2):355-66.
5. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1335-51. [diunduh 11 oktober 2020] Tersedia dari : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166348/>
6. Takashima H, Yoshida Y, Nagura C, Furukawa T, Tei R, Maruyama T, et al. Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(5):469-72. [diunduh 16 november 2020]. tersedia di <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1479164118782872>
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306. [diunduh 16 november 2020]. tersedia di <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811744>
8. Wilding J, Fernando K, Milne N, Evans M, Ali A, Bain S, et al. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018;9(5):1757-73. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0471-8>
9. Petrykiv SI, Laverman GD, de Zeeuw D, Heerspink HJL. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(10):1363-70. [diunduh 16 november 2020]. Tersedia di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295959/>
10. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, plac. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):429-41. [diunduh 16 november 2020]. tersedia di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992195/>
11. Cherney DZI, Heerspink HJL, Frederich R, Maldonado M, Liu J, Pong A, et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2020;63(6):1128-40. [diunduh 18 november 2020]. tersedia di <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611925>
12. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, Okamura T, von Eynatten M, Wanner C, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):760-70. [diunduh 18 november 2020]. tersedia di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30412655/>

13. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018;6(9):691–704. [diunduh 18 november 2020]. tersedia di [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)
14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matteus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34. [diunduh 18 november 2020]. tersedia di <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1515920>
15. Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Kurihara Y. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):1–6. [diunduh 18 november 2020]. tersedia di <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0516-9>
16. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):368–75. [diunduh 18 november 2020]. tersedia di https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228910/pdf/125_2020_Article_5133.pdf
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57. [diunduh 16 november 2020]. tersedia di <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611925>
18. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, De Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: Data from the CANVAS program. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(11):2229–42. [diunduh 18 november 2020]. tersedia di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530577/>
19. John P, Yadla M. Noninvasive method of differentiating diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease using serum bone morphogenetic protein-7 and transforming growth factor-beta 1 levels in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019;30(6):1300–1309. doi:10.4103/1319-2442.275474
20. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes Res*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/697010 [diunduh 26 november 2020]. tersedia di <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/697010/>
21. Lim AKH. Diabetic nephropathy – Complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:361–381. doi:10.2147/IJNRD.S40172
22. Ley SH, Schulze MB, Hivert M-F, Meigs JB, Hu FB. Risk Factor for Type 2 Diabetes Melitus. *Med clinica*. 2015. 17;116(10):398–9. [monograph on the internet]. [diunduh 12 november 2019]. tersedia di : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333683>.
23. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*. 2018;41(January):S13–S27. doi:10.2337/dc18-S002
24. Khairani. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pus Data dan Inf Kementrian Kesehat RI. 2019:1–8. [diunduh 5 Desember 2019] Tersedia dari : https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Data-dan-Informasi_Profil-Kesehatan-Indonesia-2017.pdf
25. Gripp KW, Ennis S, Napoli J. Exome Analysis in Clinical Practice: Expanding the Phenotype of Bartsocas-Papas Syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2013;161(5):1058–1063. doi:10.1002/ajmg.a.35913.