

# Mekanisme Penghambat Sodium-Glukosa Transport Protein-2 (SGLT2-i) pada Penyakit Kardiovaskular: Sebuah Tinjauan

Benazier Marcella Besmaya<sup>1</sup> dan Sidhi Laksono<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Instalasi Gawat Darurat, RSUD Pasar Minggu, Jakarta, 12550, Indonesia

<sup>2</sup> RS Jantung Diagram, Depok, 16514, Indonesia

<sup>3</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, 13460, Indonesia

Korespondensi: Sidhi Laksono

Email: [sidhilaksono@uhamka.ac.id](mailto:sidhilaksono@uhamka.ac.id)

Submitted: 27-10-2022, Revised: 02-04-2023, Accepted: 05-05-2023

**ABSTRAK:** Proteksi kardiovaskular penting sebagai salah satu target tatalaksana pasien diabetes mellitus (DM) tipe 2. Penghambat sodium-glukosa kotransporter 2 (SGLT2-i), obat antidiabetik relatif baru yang bekerja dengan cara memblokir transporter SGLT-2 di tubulus proksimal ginjal, diketahui memiliki fungsi proteksi kardiovaskular yang baik. Uji klinis CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV masing-masing menggunakan kanagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, dan ertugliflozin menunjukkan superioritas atau setara dengan plasebo. Penulisan studi literatur ini menggunakan telaah jurnal-jurnal penelitian menggunakan *PubMed*, *SAGE*, dan *Google Scholar*. Tujuan tinjauan ini adalah untuk merangkum konsep terkini mekanisme protektif SGLT2-i pada kejadian kardiovaskular dan penggunaannya pada pasien jantung dengan atau tanpa diabetes mellitus. SGLT2-i ditemukan menurunkan risiko hospitalisasi akibat gagal jantung (30%) dan penyakit ginjal (45%) pada pasien DM tipe 2. SGLT2-i juga lebih terjangkau dan menurunkan biaya perawatan rumah sakit. Karena masih relatif baru, penelitian-penelitian yang ada masih berfokus pada luaran klinis, mortalitas dan keamanan obat ini. Mekanisme kerja efek proteksi kardiovaskular obat ini kebanyakan masih berdasarkan uji preklinis. SGLT2-i memiliki banyak efek farmakologis yang terbukti bermanfaat dalam mencegah penyakit kardiovaskular terutama gagal jantung. Uji klinis menunjukkan manfaat kardioprotektif SGLT2-i bukan berasal dari efek antiglikemiknya, namun melalui mekanisme kompleks yang berhubungan dengan volume dan diuresis, penurunan beban jantung, metabolisme jantung, serta proteksi vaskular.

**Kata kunci:** diabetes mellitus; kejadian kardiovaskular; penghambat SGLT2

**ABSTRACT:** Cardiovascular protection is one of the treatment targets for type 2 DM patients. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2-i), a relatively new antidiabetic drug that works by blocking the SGLT-2 transporter in the proximal renal tubule, is not expected to have a cardiovascular protective function. CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV clinical evaluation using kanagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, and ertugliflozin showed the superiority or equal to the placebo. This literature study uses a review of research journals using *PubMed*, *SAGE*, and *Google Scholar*. This review aims to summarize the current concept of the protective mechanism of SGLT2-i in cardiovascular events and its use in cardiac patients with or without diabetes mellitus. SGLT2-i was found to reduce the risk of hospitalization due to heart failure (30%) and kidney disease (45%) in type 2 DM patients. SGLT2-i is also more affordable and lowers hospitalization costs. Because it is still relatively new, the existing studies still focus on clinical outcomes, mortality, and safety of this drug. The mechanism of action for cardiovascular protection is mostly based on preclinical trials. SGLT2-i has many pharmacological effects that have proven beneficial in preventing cardiovascular disease, especially heart failure. Clinical trials have shown that the cardioprotective benefits of SGLT2-i are not derived from its anti-glycemic effect, but through complex mechanisms related to volume and diuresis, decreased cardiac load, cardiac metabolism, and vascular protection.

**Keywords:** diabetes mellitus; cardiovascular event; SGLT2 inhibitors

## 1. Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan morbitas utama diabetes melitus (DM) tipe 2. Sekitar 50% kematian pasien DM tipe 2 diakibatkan PKV [1]. Pasien dengan diabetes merupakan predisposisi utama kardiomiopati, gagal jantung, iskemia dan penyakit jantung koroner. Oleh karena itu, proteksi kardiovaskuler menjadi salah satu target tatalaksana pasien DM tipe 2. Penghambat protein sodium-glukosa kotransporter 2 (SGLT2-*inhibitor*; SGLT2-i) merupakan golongan obat antidiabetik yang cukup baru dan tampaknya memiliki fungsi protektif kardiovaskular. Uji klinis tentang manfaat SGLT2-i pada penyakit kardiovaskular telah banyak dilakukan

dalam lima tahun terakhir dan sebagian besar menemukan kesimpulan yang hampir sama: uji klinis CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV masing-masing menggunakan SGLT2-i kanagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, dan ertugliflozin menunjukkan superioritas atau setara dengan plasebo pada penyakit kardiovaskular (Tabel 1) [2–5]. Berdasarkan empat uji klinis tersebut, ditemukan bahwa SGLT-2 menunjukkan superioritas pada penyakit kardiovaskular dalam hal menurunkan risiko kejadian kardiovaskular, tingkat kematian akibat kardiovaskular, serta meningkatkan kontrol glikemik [2–5].

SGLT2-i ditemukan menurunkan risiko hospitalisasi akibat gagal jantung (30%) dan penyakit ginjal (45%) pada DM tipe 2 [6–8]. SGLT2-i juga

**Tabel 1.** Potensi masing-masing obat golongan SGLT2-i berdasarkan uji klinis

Nama obat	Uji klinis	Luaran	Dosis
Empagliflozin	EMPA-REG Outcome[2]	Menurunkan kematian akibat PKV; hospitalisasi akibat gagal jantung; dan kematian secara umum	1x 10 mg 1x25 mg
Empagliflozin	EMPEROR-Reduced[10]	Menurunkan risiko kematian akibat PKV, hospitalisasi akibat gagal jantung; memperbaiki kelas fungsional gagal jantung	1x 10 mg
Kanagliflozin	CANVAS[4]	Menurunkan risiko hospitalisasi akibat gagal jantung, risiko albuminuria dan penurunan LFG. Risiko amputasi ibu jari dan metatarsal lebih tinggi dibandingkan plasebo	1x100 mg 1x300 mg
Kanagliflozin	CREDENCE[11]	Menurunkan risiko kematian akibat PKV, risiko MI, risiko gagal ginjal stadium akhir, risiko peningkatan kreatinin, dan kematian akibat penyakit ginjal pada pasien DM tipe 2. Risiko amputasi atau fraktur tidak berbeda dengan plasebo	1x100 mg
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58[3]	Tidak menurunkan risiko MACE secara bermakna dibandingkan plasebo, namun terbukti menurunkan risiko kematian dan hospitalisasi gagal jantung.	1x10 mg
Dapagliflozin	DAPA-HF[12]	Menurunkan risiko perburukan dan kematian akibat gagal jantung pada pasien HFrEF dengan atau tanpa diabetes	1x10 mg
Ertugliflozin	VERTIS-CV[5]	Menurunkan risiko kematian akibat PKV, kematian akibat penyakit ginjal, menurunkan risiko kebutuhan dialisis, dan peningkatan kreatinin	1x5 mg 1x15 mg

DM= diabetes melitus; HFrEF=gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun; LFG= laju filtrasi glomerulus; MACE = *Major Adverse Cardiovascular Events* (kematian, infark miokard, stroke iskemik); MI = infark miokard; PKV= penyakit kardiovaskular.

lebih terjangkau dan menurunkan biaya perawatan rumah sakit sehingga memberikan benefit pada praktis klinis [9]. Hal ini merupakan penemuan yang tidak terduga, mengingat SGLT-2i merupakan golongan obat yang awalnya ditujukan sebagai pengontrol glukosa pada DM tipe 2. Hal ini didasari dari hasil studi yang menemukan bahwa perbedaan rata-rata kadar hemoglobin a1c (HbA1c) antara pasien yang menerima empagliflozin dibandingkan plasebo adalah -0,54 poin persentase (95% CI, -0,58 hingga -0,49) pada kelompok dosis 10 mg dan -0,60 poin persentase (95% CI, -0,64 hingga -0,55) pada kelompok 25 mg [2]. Bagaimana SGLT2-i, yang bekerja dengan cara mendorong ekskresi glukosa pada urin, berguna untuk menurunkan mortalitas akibat kejadian kardiovaskular, bahkan juga bermanfaat pada pasien yang tidak atau belum mengidap DM tipe 2, masih belum jelas. Dalam uji coba EMPA-REG, juga menunjukkan bahwa manfaat kardiovaskular empagliflozin dapat bersifat independen dari efek antihiperlipemikemiknya [2], sehingga manfaat SGLT2-i terhadap PKV pada pasien DM tipe 2 menjadi dorongan utama hipotesis bahwa obat ini dapat juga digunakan pada pasien jantung tanpa diabetes. Tinjauan ini berkontribusi dalam memberikan alternatif penggunaan SGLT2-i untuk terapi PKU pada pasien dengan atau tanpa diabetes melitus.

## 2. Metode tinjauan

Metode tinjauan pustaka dilakukan menggunakan mesin pencari *PubMed*, *SAGE*, dan *Google Scholar* untuk mempersiapkan paper ini. Artikel dicari dengan kata kunci “SGLT-2”, “SGLT-2 inhibitor”, “dapagliflozin”, “canagliflozin”, “empagliflozin”, “ertugliflozin” yang dikombinasi dengan “cardiovascular”, “cardiovascular disease”, “heart failure”, “atherosclerosis” “mechanism”, “effect” dalam rentang publikasi dari tahun 2013-sekarang. Pencarian diselesaikan pada 16 September 2022. Khusus untuk panduan di Indonesia, panduan yang diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) di-

ambil dari website [inaheart.org](http://inaheart.org).

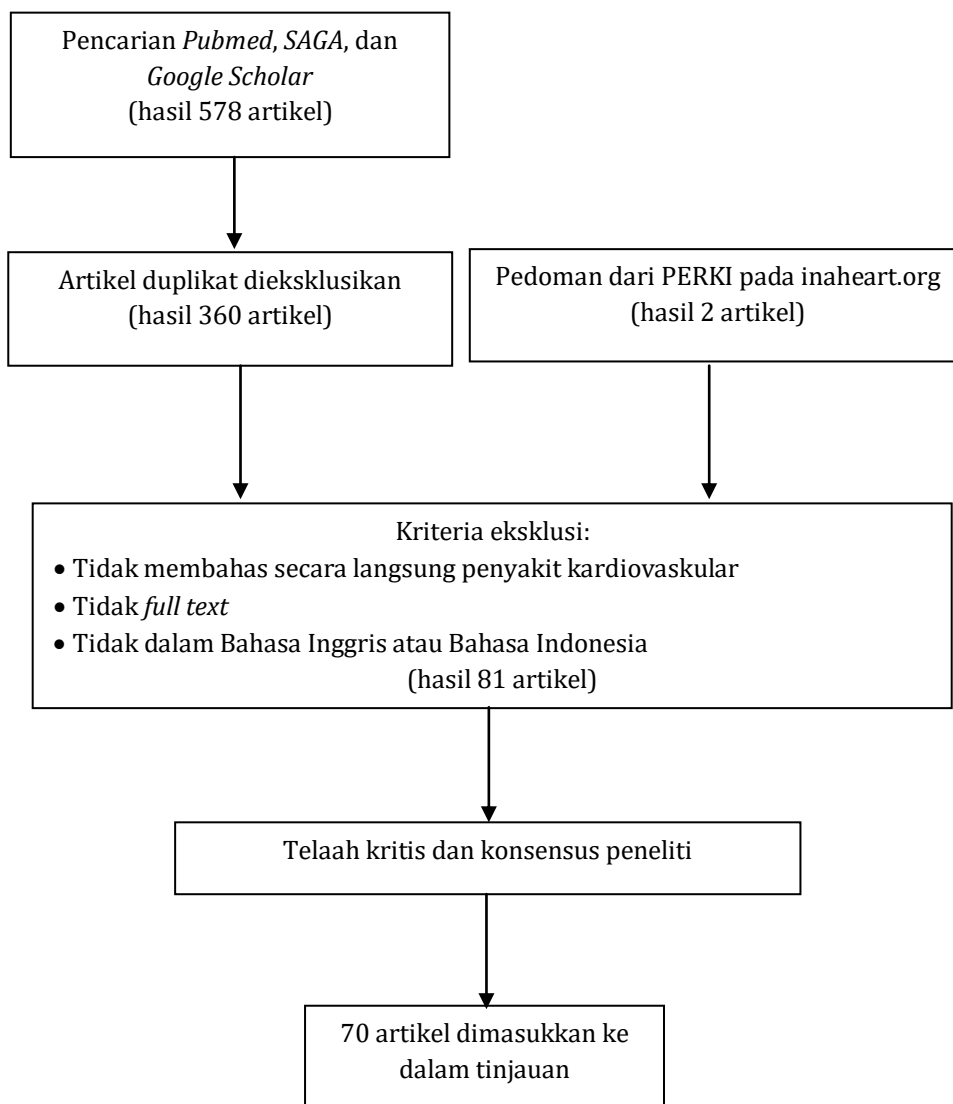
Semua artikel berupa review, laporan kasus, studi retrospektif, studi prospektif, review sistematis dan meta analisis, panduan klinis dan tinjauan naratif yang membahas penggunaan SGLT-2 inhibitor pada penyakit kardiovaskular diinklusi. Kriteria eksklusi antara lain artikel-artikel yang tidak membahas secara langsung efek obat ini terhadap penyakit kardiovaskular (misalnya terhadap penyakit sistem saraf dan penyakit ginjal kronis), tidak tersedia *full text* dan artikel yang tidak dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia.

## 3. Hasil pencarian artikel

580 artikel didapatkan dalam pencarian. Setelah mengeksklusi artikel duplikat, didapatkan 360 artikel. Kriteria inklusi dan eksklusi diterapkan dan didapatkan 81 artikel yang sesuai kriteria. Kemudian, telaah kritis berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan dan dipilih artikel yang akan ditinjau melalui konsensus peneliti, dengan fokus pada artikel yang membahas mekanisme ekstraglikemik kardiovaskular golongan obat ini. 70 artikel didapatkan dan dimasukkan ke dalam tinjauan ini sesuai pada Gambar 1.

## 4. Patofisiologi dan peran farmakologi SGLT2-i

Protein sodium-glukosa kotransporter (SGLT) merupakan golongan protein transporter glukosa aktif dengan dua isoform utama: SGLT1 dan SGLT2. SGLT1 diekspresikan di jantung, hepar, usus kecil, paru-paru, dan ginjal, sedangkan SGLT2 dominan di ginjal [13]. Meskipun lebih banyak ditemukan pada ginjal, SGLT2 juga ditemukan di sel  $\alpha$ -pankreas dan serebelum. SGLT2 pada pankreas menghambat sekresi glukagon. Fungsi SGLT2 pada jaringan lain seperti serebelum belum diketahui secara pasti [14]. SGLT2 pada ginjal berada di tubulus proksimal, bertanggung jawab terhadap resorpsi glukosa sampai dengan 80-90% dalam kondisi fisiologis. Energi untuk resorpsi glukosa berasal dari pompa  $\text{Na}^+$ /



**Gambar 1.** Strategi pencarian dan seleksi artikel untuk tinjauan

K<sup>+</sup>/ATPase yang terdapat pada membran basolateral tubulus proksimal. Oleh karena itu, resorpsi glukosa juga dibarengi dengan resorpsi natrium. Penyerapan natrium yang tinggi mengaktivasi sistem renin-angiotensin, menyebabkan vaso-konstriksi arteriola eferen dan dilatasi arteriola aferen, yang akan meningkatkan tekanan intraglomerular dan laju filtrasi glomerulus. Hal ini lama-kelamaan akan menyebabkan kerusakan ginjal [15].

SGLT2-i merupakan obat antidiabetik yang tergolong baru yang bekerja dengan cara memblokir transporter SGLT-2 di tubulus proksimal ginjal [16]. Tiga obat golongan ini yang telah disetujui penggunaannya oleh FDA dan *European Medicines Agency* adalah dapagliflozin, cana-

gliflozin and empagliflozin [17]. Di Indonesia yang terdaftar di badan POM adalah dapagliflozin dan empagliflozin [18]. SGLT2-i cukup kompatibel dengan hampir semua agen penurun glukosa lainnya dan dapat digunakan pada pasien dengan komorbid yang beragam, termasuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung, dan gagal ginjal [19].

### 5. Mekanisme aksi SGLT2-i

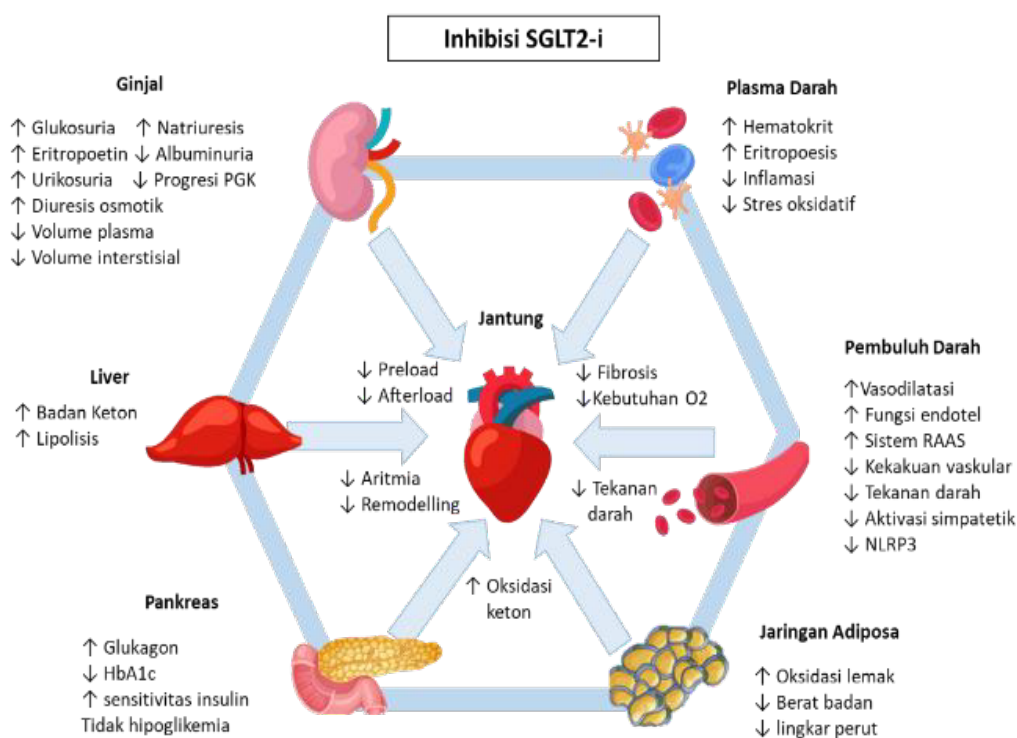
Mekanisme utama SGLT2-i adalah meningkatkan ekskresi glukosa pada urin. Namun, mekanisme kardioprotektif SGLT2-i masih belum jelas. Hiperglikemia persisten bukan merupakan

faktor risiko kardiovaskular yang utama pada pasien DM tipe 2. Studi menunjukkan bahwa kontrol gula ketat memberikan efek kecil dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular, sehingga benefit SGLT2-i untuk PKV tidak disebabkan oleh efek penurun glukosanya. Namun, sebagian besar pasien DM tipe 2 mengalami resistensi insulin, yang berhubungan dengan banyak abnormalitas metabolik dan vaskular, seperti obesitas, dislipidemia, aterosklerosis, hipertensi, yang semuanya merupakan faktor risiko PKV [20,21]. Penelitian-penelitian yang ada masih berfokus pada luaran klinis, mortalitas dan keamanan obat ini, sehingga mekanisme aksinya masih berdasarkan uji preklinis. Beberapa studi yang dimaksud (CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV) menyimpulkan bahwa SGLT-2 lebih unggul daripada plasebo dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular dan mortalitas kardiovaskular serta meningkatkan kontrol glikemik pada penderita PKV dan DM. Namun demikian, mekanisme aksi yang digunakan SGLT2-i untuk memberikan manfaat pada PKV masih belum

diketahui. Secara farmakologis, efek SGLT2-1 pleiotropik dijelaskan dalam Gambar 2 yang selanjutnya bisa menjelaskan manfaat SGLT2-i untuk PKV.

### 5.1. Penurunan tekanan darah

Hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya gagal jantung. Meskipun mekanisme antihipertensi SGLT2-i belum sepenuhnya dimengerti, kemungkinan efek ini dimediasi natriuresis dan diuresis osmotik. SGLT2-i meningkatkan ekskresi natrium di urin sebesar 20% hanya dengan dosis pertama [22]. Mekanisme ini menurunkan volume intravaskular yang akan menurunkan beban jantung (menurunkan *preload* dan *afterload* secara bersamaan). Pengurangan beban jantung yang signifikan akan menurunkan tekanan darah. Selain itu, seperti yang telah disebutkan sebelumnya, SGLT2-i menurunkan tekanan darah tanpa meningkatkan denyut jantung, sehingga dianggap bahwa efek obat ini tidak mengaktivasi faktor neurohormonal jantung dan baik bagi pasien gagal jantung [23]. Bahkan, studi menunjukkan



**Gambar 2.** Penjelasan skematik berbagai mekanisme efek benefit SGLT2-i



bahwa SGLT2-i menurunkan tekanan darah lebih baik dibandingkan tiazid ketika digunakan bersamaan dengan penyekat beta atau antagonis kalsium. Hal ini ditemukan berdasarkan studi, dimana perbedaan penurunan tekanan darah oleh SGLT2 (dapagliflozin) dibandingkan plasebo lebih besar pada pasien yang sebelumnya sudah menerima penyekat beta (-5-76 mmHg [95% CI -10-28 hingga -1-23]) atau antagonis kalsium (-5-13 mmHg, [-9-47 hingga -0-79]) sebagai obat antihipertensi tambahan dibandingkan dengan pasien yang menerima diuretik tiazid saja (-2-38 mmHg [-6-16 hingga 1-40]) [24]. Namun, efek antihipertensi SGLT2-i tidak cukup besar untuk menjelaskan manfaat obat ini pada PKV dan ginjal. Selain itu, penurunan tekanan darah lebih besar manfaatnya pada kejadian stroke dibandingkan luaran kardiovaskular lainnya sehingga tidak menjelaskan temuan dari uji klinis dimana SGLT2-i ditemukan bermanfaat menurunkan risiko gagal jantung.

### 5.2. Diuresis dan hemokonsentrasi

Karena efek natriuresisnya, SGLT2-i memicu diuresis akibat perubahan osmotik pada ginjal. Telah diketahui bahwa diuresis berguna dalam memperbaiki luaran gagal jantung. Selain itu, SGLT2-i menyebabkan hemokonsentrasi dan peningkatan hematokrit (kemungkinan disebabkan oleh kontraksi volume darah) yang dinilai berperan dalam manfaat kardiovaskular obat ini [2,25]. Mekanisme SGLT2-i tampaknya berbeda dari diuretik pada umumnya. Studi yang membandingkan dapagliflozin dengan hidroklortiazid menunjukkan bahwa terjadi reduksi volume plasma dan peningkatan eritropoietin pada dapagliflozin namun tidak pada hidroklortiazid [26]. Ketika dibandingkan dengan diuretik kuat (bumetanid), dapagliflozin lebih berhubungan dengan reduksi volume interstisial daripada volume intravaskular. Berdasarkan studi, ada subjek sehat yang menerima dapagliflozin atau bumetanide diuretik loop, ditemukan bahwa dapagliflozin menghasilkan pengurangan volume cairan interstisial 2 kali lipat lebih besar, dimana pengurangan

volume cairan interstisial dengan bumetanide hanya 78% dari pengurangan intravaskular. Oleh karena itu, SGLT2-i lebih berguna dalam menurunkan hospitalisasi pasien gagal jantung karena dapat mengatasi kongesti interstisial dengan efek minimal pada volume intravaskular, pengisian arteri dan perfusi organ. Selain itu, hal ini dapat menjelaskan mengapa SGLT2-i tidak memicu refleksi neurohormonal yang terjadi sebagai respon kontraksi volume intravaskular yang sering diamati pada diuretik lain [27].

### 5.3. Perbaikan metabolisme jantung

Pada pasien dengan gagal jantung, fungsi mitokondria menurun, menyebabkan metabolisme oksidatif glukosa berkurang dan mengurangi produksi energi. Pada minggu kedua dan keempat pemberian dapagliflozin dan empagliflozin, *respiratory quotient* menurun pada kondisi puasa, mengindikasikan bahwa oksidasi glukosa menurun dan oksidasi lemak meningkat. Dapagliflozin ditemukan meningkatkan oksidasi lemak sebesar 14% dan menurunkan oksidasi glukosa sebesar 20%. Setelah 4 minggu, oksidasi glukosa turun sebesar 60% dan oksidasi lemak meningkat sampai 20% [28,29].

Oksidasi lemak yang dipicu oleh SGLT2-i menghasilkan produk akhir berupa asetil co-A yang diubah oleh tubuh menjadi keton. Badan keton dapat meningkat pada pasien yang diberikan SGLT2-i, bahkan tanpa adanya riwayat diabetes [30]. Seperti lemak, badan keton merilis energi lebih besar daripada glukosa. Sel jantung dapat mengekstraksi dan mengonsumsi badan keton lebih besar [17,28]. Peningkatan oksidasi keton pada jantung diduga sebagai respon adaptif adanya proses gagal jantung. Oksidasi keton berguna pada sel otot jantung yang mengalami kegagalan karena memiliki mitokondria yang kurang mengoksidasi glukosa [31]. Sehingga, dapat dikatakan badan keton dalam keadaan ini adalah sebagai bahan bakar tambahan yang akan memperbaiki performa jantung. Keton yang diinfuskan ke pasien gagal jantung berhubungan dengan perbaikan kontraktilitas [32]. Selain itu, badan

keton dapat berfungsi sebagai molekul antioksidan dan antiinflamasi yang menurunkan stres oksidatif dan inflamasi yang merupakan mekanisme kunci berkembangnya kardiomiopati diabetikum [33]. Namun, perlu diingat bahwa oksidasi keton, dibandingkan dengan oksidasi glukosa, bukanlah sumber energi yang lebih efisien. Manfaat SGLT2-i pada gagal jantung mungkin disebabkan oleh keton sebagai tambahan suplai bahan bakar untuk sel jantung yang sedang mengalami kegagalan, bukan sebagai pengganti bahan bakar yang lebih baik. Meskipun begitu, sebagai sumber energi, keton masih dianggap bermanfaat pada jantung yang sedang mengalami kegagalan [25].

#### 5.4. Pencegahan remodeling jantung

*Remodeling* jantung merupakan kontributor penting yang menentukan derajat gagal jantung. Proses ini terdiri dari perkembangan hipertrofi jantung, fibrosis, inflamasi, dan kematian sel jantung. Empagliflozin terbukti menurunkan indeks massa ventrikel kiri dibandingkan plasebo. SGLT2- juga ditemukan menurunkan kejadian fibrosis [34,35]. Belum ada data yang menjelaskan bagaimana mekanisme obat ini dalam remodeling jantung, namun diduga SGLT2-i menghambat jalur rapamycin, yang berperan besar dalam perkembangan hipertrofi jantung [36].

#### 5.5. Antiinflamasi

Inflamasi merupakan kontributor penting dalam perkembangan gagal jantung. Pasien gagal jantung mengalami peningkatan biomarker proinflamasi dan berhubungan dengan beratnya penyakit. Sitokin proinflamasi dapat menyebabkan disfungsi endotel, dan meningkatkan *turnover* matriks ekstraseluler dan fibrosis [37]. Penelitian terhadap pasien diabetes yang mendapat empagliflozin menunjukkan penurunan glukosa darah dan perbaikan fungsi sel beta pankreas dan sensitivitas terhadap insulin. Dengan memperbaiki hiperglikemia kronis pada pasien dengan cara mengeluarkan glukosa lewat urin (dibandingkan dengan obat antidiabetik lainnya yang meningkatkan ambilan glukosa seperti insulin, inkretin,

glitazon), obat ini menurunkan efek glukotoksisitas pada jantung. Penurunan ambilan glukosa juga mengurangi proses inflamasi karena makrofag M1 menggunakan glukosa dalam jalur glikolisis sebagai sumber energi. Suatu inflamasi bernama *nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat, and pyrin domain-containing 3* (NLRP3) berperan penting dalam memediasi inflamasi kronis pada gagal jantung. Studi menunjukkan empagliflozin dapat menghambat inflamasi NLRP3 dan hal ini terjadi tanpa dipengaruhi oleh efek penurunan glukosa [38,39]. Empagliflozin melemahkan aktivasi NLRP3 ( $p<0,01$ ) pada jantung dari tikus dengan gagal jantung, yang melibatkan berkurangnya peradangan jantung sebagai mekanisme empagliflozin dengan tidak adanya diabetes melitus [39]. Keton  $\beta$ -hidroksibutirat diketahui merupakan inhibitor efektif NLRP3. Karena SGLT2-i meningkatkan kadar keton, sehingga efek inhibisi NLRP3 disebabkan oleh mekanisme ini [40].

#### 5.6. Penurunan berat badan

Ekskresi glukosa disebabkan SGLT2-i menyebabkan hilangnya kalori. Akibatnya, terjadi penurunan berat badan bermakna karena asam lemak diambil dari penyimpanan di jaringan adiposa. Studi klinis menunjukkan SGLT2-i dapat menurunkan berat badan pasien. Terdapat penurunan berat badan ( $p<0,0001$ ), dengan penurunan risiko gagal jantung yang lebih besar dengan SGLT2-i dibandingkan dengan perubahan gaya hidup yang intensif [41]. Empagliflozin dapat menurunkan lingkar perut. Dalam 3 bulan pertama, pemberian SGLT2-i dapat menurunkan berat badan 2-3 kg dan mengecilkan lingkar perut 2-3 cm [42]. Sekitar 60% dari penurunan berat badan ini adalah lemak, yang sebagian besar berasal dari jaringan lemak mesenterium dan subkutan [20]. Penurunan berat badan, yang menggambarkan berkurangnya cairan dan massa lemak dan otot pada pasien yang diberikan SGLT2-i berkontribusi dalam mencegah kejadian kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 maupun dengan sindroma metabolik [41,43]. Namun, penurunan berat

badan tampaknya bukan faktor utama manfaat SGLT2-i dalam PKV, karena efek penurunan berat badan SGLT2-i tidak terlalu besar dan cenderung berkurang seiring waktu seperti golongan obat lainnya, kemungkinan karena mekanisme *counter-regulatory* yang berusaha mempertahankan berat badan (misalnya peningkatan asupan kalori) [44].

### 5.7. Penurunan kadar asam urat

Kadar asam urat diketahui menjadi prediktor prognosis gagal jantung. Asam urat plasma yang tinggi dapat meningkatkan insidensi gagal jantung. Pada pasien yang sudah menderita gagal jantung, asam urat juga meningkatkan derajat penyakit dan mortalitas. Asam urat berhubungan dengan inflamasi, gangguan hemodinamik, peningkatan *capillary wedge pressures* atrium kanan dan paru, peningkatan tekanan arteri pulmonal dan indeks resistensi vaskular pulmonal, dan penurunan indeks jantung [45,46]. SGLT2-i berhubungan dengan penurunan konsentrasi asam urat plasma, diduga dimediasi dengan cara mempromosikan ekskresi asam urat pada urin [47]. Dengan menurunkan kadar asam urat, SGLT2-i dapat bermanfaat dalam sistem kardiovaskular.

### 5.8. Peningkatan glukagon

Kadar glukagon meningkat pada pasien yang diberikan SGLT2-i. Efek glukagon sendiri yang berhubungan dengan kardiovaskular adalah efek inotropiknya yang akan memperbaiki performa jantung. Efek tersebut tidak hilang oleh blokade otonom, yang mengisyaratkan bahwa terdapat mekanisme spesifik hormon ini pada jantung yang independen terhadap rilis katekolamin oleh glukagon [48,49]. Selain itu, efek inotropik ini ditemukan lebih besar pada pasien tanpa gagal jantung dan berkurang pada pasien gagal jantung. Oleh karena itu, kadar glukagon plasma dapat berperan dalam mempertahankan fungsi jantung pada stadium awal gagal jantung. Glukagon juga diketahui memiliki efek antiaritmogenik. Namun demikian, perubahan glukagon perlu dipelajari

lebih lanjut karena hormon ini dianggap berefek buruk pada pasien dengan DM tipe 2 [50].

### 5.9. Perubahan distribusi dan konsentrasi elektrolit

Pertukaran  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  meningkat pada gagal jantung dan dapat menyebabkan peningkatan  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Ca}^{2+}$  pada jantung [51]. Pada uji preklinis, empagliflozin menghambat pertukaran  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  yang pada akhirnya akan menurunkan kadar natrium dan kalsium sitoplasma, namun meningkatkan kadar kalsium mitokondria. Penemuan ini penting karena gagal jantung dikaitkan dengan ambilan intrasel natrium dan kalsium pada kardiomyosit [52]. SGLT2-i menghasilkan balans  $\text{Na}^+$  negatif pada beberapa hari pertama akibat efek natriuresisnya. Peningkatan kecil fosfat (3-5%) dan magnesium (7-9%) juga ditemukan pada pemberian SGLT2-i, namun kecil kemungkinan memengaruhi fungsi miokard [20].

### 5.10. Potensi antisklerotik

Beberapa mekanisme dapat menjelaskan peran SGLT2-i dalam mencegah perkembangan aterosklerosis. Akumulasi lipid berlebihan dapat memicu perubahan makrofag menjadi sel busa, yang merupakan prekursor seluler dari ateroma [53]. Pada uji preklinik, SGLT2-i menurunkan proliferasi makrofag, infiltrasi, dan formasi ester kolesterol yang berhubungan dengan pembentukan sel busa [54,55]. SGLT-2 menurunkan kolesterol total dan trigliserida pada pasien DM tipe 2. Dapagliflozin dapat menurunkan lipoprotein densitas rendah (LDL) [56], sementara kanagliflozin meningkatkan lipoprotein densitas tinggi (HDL) [57]. Pada percobaan preklinik, kadar LDL pada kelompok empagliflozin tidak berbeda secara signifikan dibanding kontrol. Namun, kadar HDL pada tikus yang diberi empagliflozin ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (10,88,  $p = 0,12$ ) [58]. SGLT2-i menurunkan disfungsi endotel secara langsung dengan cara membalik upregulasi gen penuaan endotel. Selain itu SGL2-i bersifat antioksidan karena meningkatkan aktivitas *nicotinamide ade-*



*nine dinucleotide phosphate* (NADPH) dan menurunkan *reactive oxygen species* (ROS)[59]. Selain itu, SGLT2-i menghambat perubahan molekuler yang menyebabkan aterosclerosis dini, yang akan mengurangi kekakuan dinding arteri dan menurunkan resistensi vaskular [60].

## 6. Asesmen risiko PKV pada DM

Pada pasien DM tipe 2, perlu dilakukan penilaian risiko kejadian kardiovaskular. Tabel 2 menjelaskan klasifikasi risiko kardiovaskular menurut pedoman ESC tahun 2019. Pasien risiko sangat tinggi apabila memiliki: 1) DM tipe 2 dan PKV; atau 2) DM dengan kerusakan organ target yang lain seperti proteinuria atau penyakit ginjal (LFG <30 mL/mnt/1,73 m<sup>2</sup>), hipertrofi ventrikel kiri, atau retinopati; 3) DM dengan 3 atau lebih faktor risiko mayor (usia, hipertensi, dislipidemia, merokok, obesitas); 4) DM tipe 1 onset lama dan durasi yang panjang (>20 tahun). Pasien dengan risiko sangat tinggi berisiko mengalami kematian akibat PKV >10% dalam 10 tahun [62]. Selain itu, pasien DM tipe 1 berusia >40 tahun dengan onset penyakit pada usia muda (1-10 tahun) dan terutama perempuan berisiko sangat tinggi mengalami PKV. Pasien DM berdurasi 10 tahun selain disebutkan di atas berisiko tinggi mengalami PKV. Sedangkan pasien dengan durasi DM <10 tahun berusia <35 tahun (untuk DM tipe 1) dan <50

tahun (untuk DM tipe 2) berisiko sedang. Sebagai catatan, apabila menyandang DM, perempuan usia muda/premenopause tidak terhindar dari risiko PKV sebagaimana populasi umum [63,64]. Berdasarkan pedoman ESC 2019, penggunaan SGLT2-I direkomendasikan dan pada pasien dengan risiko kardiovaskular yang sangat tinggi atau tinggi [65].

## 7. SGLT2-i sebagai lini pertama terapi DM dengan gagal jantung

Jika dibandingkan dengan obat antidiabetik lainnya, bukti menunjukkan bahwa SGLT2-i merupakan pilihan yang superior pada pasien diabetes dengan risiko tinggi atau yang telah menderita gagal jantung. Pedoman ESC tahun 2019 mengusulkan SGLT2-i sebagai pilihan terapi lini pertama pada pasien DM tipe 2 dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi/tinggi yang belum mendapat terapi sebelumnya [65]. Empagliflozin, kanagliflozin, atau dapagliflozin dapat menjadi pilihan obat golongan ini [65,66]. Sementara itu, PERKI merekomendasikan SGLT2-i pada pasien DM tipe 2 sesuai Gambar 3, dengan kondisi yaitu: 1) baru terdiagnosis atau sudah mendapatkan obat antihiperglikemik lainnya yang memiliki risiko PKV sangat tinggi/tinggi; 2) memiliki komorbid gagal jantung terutama HFrEF dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <45%; 3) memiliki komorbid penyakit

**Tabel 2.** Kategori risiko kardiovaskular pada pasien diabetes

Tingkat risiko	Deskripsi
<b>Risiko sangat tinggi</b>	Pasien dengan DM <b>dan</b> tegak PKV <b>atau</b> kerusakan organ target lain <sup>a</sup> <b>atau</b> tiga atau lebih faktor risiko mayor <sup>b</sup> <b>atau</b> DM tipe 1 onset dini dengan durasi lama (>20 tahun)
<b>Risiko tinggi</b>	Pasien dengan DM berdurasi ≥10 tahun tanpa kerusakan organ target ditambah faktor risiko lainnya
<b>Risiko sedang</b>	Pasien usia muda (usia <35 tahun pada DM tipe 1 atau <50 tahun pada DM tipe 2) dengan durasi penyakit <10 tahun tanpa risiko lainnya

DM= diabetes melitus; PKV= penyakit kardiovaskular.

<sup>a</sup>Proteinuria, penyakit ginjal yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus <30 mL/mnt/1,73 m<sup>2</sup>, hipertrofi ventrikel kiri, atau retinopati.

<sup>b</sup>usia, hipertensi, dislipidemia, merokok, obesitas.

ginjal kronik (PGK) dan albuminuria; 4) memiliki penyakit ginjal kronik (LFG <60 mL/mnt/1,73 m<sup>2</sup>) tanpa albuminuria dengan risiko PKV tinggi [67].

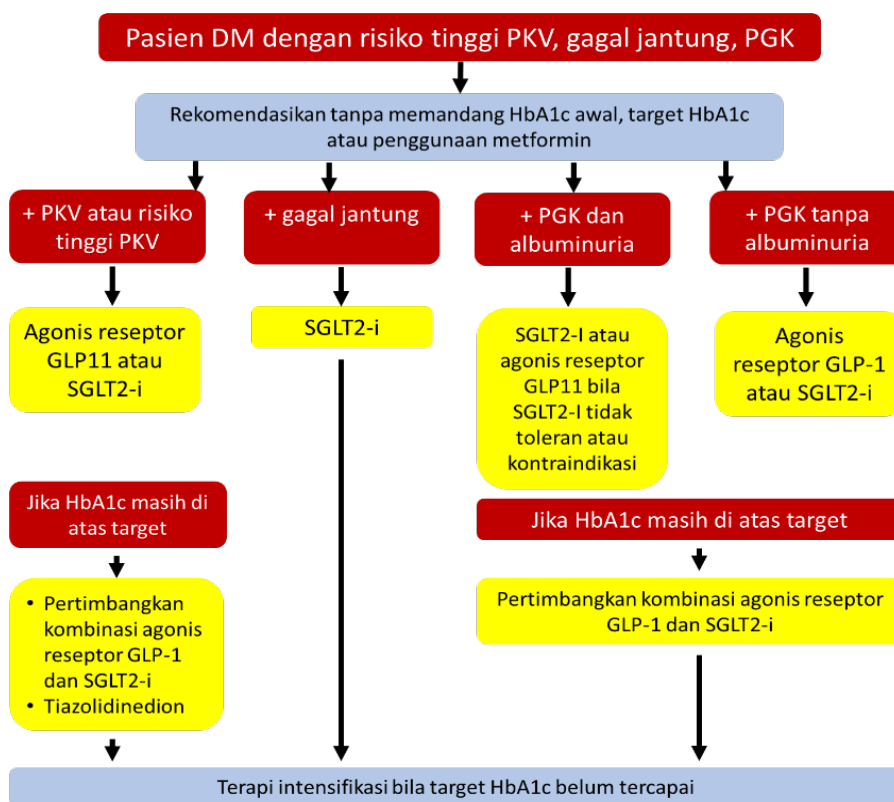
### 8. SGLT2-i sebagai pilihan terapi gagal jantung tanpa diabetes

Profil farmakologis SGLT2-i yang unik menjadikan golongan obat ini diusulkan sebagai terapi gagal jantung pada pasien tanpa DM. Hal ini didukung oleh kesimpulan studi-studi yang menunjukkan manfaat SGLT2-i untuk PKV terlepas dari kontrol glukosa. Pedoman ESC tahun 2021 merekomendasikan SGLT2-i (dapagliflozin dan empagliflozin) ditambahkan dalam regimen terapi setelah penyekat neurohormonal untuk mengurangi risiko kematian kardiovaskular dan hospitalisasi akibat gagal jantung. Rekomendasi kelompok kerja gagal jantung PERKI menyebutkan SGLT2-i dapat digunakan pada HFREF simptomatik

dengan FEVKi ≤ 40% dengan atau tanpa DM, dan bagi semua pasien HFREF yang telah diberikan penghambat ACE (atau ARNI), penyekat beta, dan MRA [68,69]. Selain itu, pemberian obat ini tidak bergantung pada fungsi ginjal dan bermanfaat dalam mencegah kerusakan ginjal lebih berat dan mortalitas pada pasien gagal ginjal kronis [12].

### 9. Efek samping SGLT2-i

SGLT2-i secara umum sangat aman dengan risiko hipoglikemia rendah. Beberapa efek samping SGLT2-i yang dilaporkan meliputi poliuria, infeksi mikotik genital terutama kandidiasis, infeksi saluran kemih dan ketoasidosis. Meskipun efek samping tersebut perlu dimonitor dengan hati-hati, tidak ada bukti efek yang berat atau fatal [15]. Efek samping yang jarang namun serius adalah gangren Fournier, infeksi genital dan nekrosis pada jaringan perineum. Kejadian ini dilaporkan sebanyak 55 kasus dalam 6 tahun, dan



**Gambar 3.** Alur manajemen farmakologi pasien DM dengan PKVA atau risiko tinggi PKVA, gagal jantung, PGK dengan atau tanpa albuminuria (dimodifikasi dari pedoman PERKI, 2022)

diidentifikasi lebih banyak pada laki-laki dibandingkan wanita (2,4:1) [19]. Pemberian kanagliflozin juga dikaitkan dengan risiko amputasi dan fraktur, namun terbukti tidak berbeda signifikan dengan obat antidiabetik lainnya [70].

## 10. Kesimpulan

SGLT2-i memiliki banyak efek farmakologis yang terbukti bermanfaat dalam mencegah penyakit kardiovaskular terutama gagal jantung. Tidak seperti obat antidiabetik lainnya, SGLT2-i dapat digunakan pada pasien diabetes dengan atau tanpa gagal jantung, dan sebaliknya, pada pasien gagal jantung dengan atau tanpa diabetes. Uji klinis menunjukkan manfaat kardioprotektif SGLT2-i bukan berasal dari efek antiglikemiknya, namun melalui mekanisme kompleks yang berhubungan dengan volume dan diuresis, penurunan beban jantung, metabolisme jantung, serta proteksi vaskular. Pedoman terbaru telah memasukkan SGLT2-i ke dalam regimen tatalaksana gagal jantung dan prevensi gagal jantung pada pasien diabetes berisiko tinggi/sangat tinggi. Kemudian SGLT2-i dapat digunakan pada HFrEF simptomatik dengan FEVKi  $\leq$  40% tanpa atau dengan DM, atau pada pasien HFrEF yang telah diberikan terapi penghambat ACE (atau ARNI), penyekat beta, dan MRA.

## Daftar pustaka

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):1-19.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(1):2117-28.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
5. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35.
6. Shao SC, Chang KC, Lin SJ, Chang SH, Hung MJ, Chan YY, et al. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1-11.
7. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9.
8. Li N, Zhou G, Zheng Y, Lv D, Zhu X, Wei P, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with stage 3/4 CKD: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17:1-14.
9. Poonawalla IB, Bowe AT, Tindal MC, Meah YA, Schwab P. A real-world comparison of cardiovascular, medical and costs outcomes in new users of SGLT2 inhibitors versus GLP-1 agonists. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108800.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-reduced trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1381-92.
11. 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.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
13. Vrhovac I, Erer DB, Klessen D, Burger C, Brel-

- jak D, Kraus O, et al. Localizations of Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2015;467(9):1881–98.
14. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11–26.
  15. Xu J, Hirai T, Koya D, Kitada M. Effects of SGLT2 inhibitors on atherosclerosis: Lessons from cardiovascular clinical outcomes in type 2 diabetic patients and basic researches. *J Clin Med*. 2022;11(1).
  16. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015;12(2):78–89.
  17. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the “MACE” in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits versus heart failure benefits. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(8):1780–9.
  18. POM B. Berita meso. *Bul Ber MESO*. 2018;36(2):15.
  19. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: A narrative review of efficacy and safety. *J Am Osteopath Assoc*. 2021;121(2):229–39.
  20. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, De Fronzo RA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG outcome study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):717–25.
  21. Nakatsu Y, Kokubo H, Bumdelger B, Yoshizumi M, Yamamotoya T, Matsunaga Y, et al. The SGLT2 inhibitor luseogliflozin rapidly normalizes aortic mRNA levels of inflammation-related but not lipid-metabolism-related genes and suppresses atherosclerosis in diabetic ApoE KO mice. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).
  22. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(6):771–6.
  23. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471–6.
  24. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):211–20.
  25. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic to Transl Sci*. 2020;5(6):632–44.
  26. Lambers Heerspink H, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Orig Artic Diabetes, Obes Metab*. 2013;15:853–62.
  27. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20:479–87.
  28. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2036–41.
  29. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Vanessa Fiorentino T, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124(2):509–14.
  30. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190–6.
  31. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: Novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *JACC Basic to Transl Sci*. 2018;3(5):575–87.
  32. Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2019;139(18):2129–41.

33. Prattichizzo F, De Nigris V, Micheloni S, La Sala L, Ceriello A. Increases in circulating levels of ketone bodies and cardiovascular protection with SGLT2 inhibitors: Is low-grade inflammation the neglected component? *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(11):2515–22.
34. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: Novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results. *Can J Cardiol.* 2020;36(4):543–53.
35. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):1–13.
36. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: An important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial?. *Diabetes Care.* 2016;39(12):e212–3.
37. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 inhibitors and mechanisms of hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(1):8–10.
38. Ye Y, Jia X, Bajaj M, Birnbaum Y. Dapagliflozin attenuates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-1 in cardiofibroblasts via AMPK activation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(6):553–8.
39. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circ Hear Fail.* 2020;3(January):1–19.
40. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med.* 2015;21(3):263–9.
41. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):418–35.
42. Bolinder J, Ljunngren O, Johansson L, Wilding JPH, Langkilde A-M, Sjostorm CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obes Metab Obese Meta.* 2014;16(2):159–69.
43. DeFronzo RA. The EMPA-REG Study: What has it told us? 2016;1848(1):3047–54.
44. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: A review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2018;19(12):1630–41.
45. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;213:4–7.
46. La Grotta R, de Candia P, Olivieri F, Matakchione G, Giuliani A, Rippo MR, et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(5):1–13.
47. Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: A systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:1–17.
48. Jones BJ, Tan T, Bloom S. Minireview: Glucagon in stress and energy homeostasis. *Endocrinology.* 2012;153(3):1049–54.
49. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499–508.
50. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: New perspectives. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):3–10.
51. Wakabayashi S, Hisamitsu T, Nakamura TY. Regulation of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;61:68–76.



52. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568–73.
53. Kang Y, Zhan F, He M, Liu Z, Song X. Anti-inflammatory effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on atherosclerosis. *Vascul Pharmacol [Internet]*. 2020;133–134(June):106779.
54. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y, Kohashi K, Nagashima M, Kushima H, et al. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PLoS One*. 2015;10(11):1–16.
55. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol*. 2020;875(January):173040.
56. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):12933.
57. Kamijo Y, Ishii H, Yamamoto T, Kobayashi K, Asano H, Miake S, et al. Potential impact on lipoprotein subfractions in type 2 diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:6–8.
58. Liu Y, Wu M, Xu B, Kang L. Empagliflozin alleviates atherosclerosis progression by inhibiting inflammation and sympathetic activity in a normoglycemic mouse model. *J Inflamm Res*. 2021;14:2277–87.
59. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: Role of inflammation and ros-redox-sensitive factors. *Biomedicines*. 2021;9(11):1–13.
60. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 2018;197:46–55.
61. D'Onofrio N, Sardu C, Trotta MC, Scisciola L, Turriziani F, Ferraraccio F, et al. Sodium-glucose co-transporter2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: Effects of sodium-glucose co-transporter2 inhibitor treatment. *Mol Metab*. 2021;54:101337.
62. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477–86.
63. Ritsinger V, Hero C, Svensson AM, Saleh N, Lagerqvist B, Eeg-Olofsson K, et al. Characteristics and prognosis in women and men with type 1 diabetes undergoing coronary angiography: A nationwide registry report. *Diabetes Care*. 2018;41(4):876–83.
64. Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim HC, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: A collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538–46.
65. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323.
66. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148–58.
67. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Panduan prevensi penyakit kardiovaskular aterosklerosis. Vol. I, Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2022.
68. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
69. Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Working group on

heart failure and cardiometabolic Indonesian heart association. *Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik*; 2021.

70. Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of

amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: Real-world study. *Eur Heart J*. 2021;42(18):1728–38.