 http://dx.doi.org/10.29313/kedokteran.v7i1.26249

Kajian Obat Golongan SGLT-2 Inhibitor untuk penderita DM tipe 2 dengan Albuminuria

Virna Wulandari & Siti Annisa Devi T & Rika Nilapsari
Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia
email: virnawlndr@gmail.com, sitiannisadevi@unisba.ac.id, rikanilapsari@unisba.ac.id

ABSTRACT: Diabetes mellitus is a major cause of kidney disease and diabetic nephropathy which is characterized by albuminuria. This complication is a long-term effect of DM. Sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors are a new class of anti-diabetic treatment options for type 2 diabetes patients with kidney target organs. The mechanism of action of SGLT2 is insulin independent, the expectation of the action of the drug does not depend on pancreatic beta cells and insulin resistance. This class of drugs has an effective drug action mechanism to reduce the incidence of albuminuria by reducing glucose reabsorption in the kidneys and excreted in the urine so that the glucose threshold reabsorbed by the kidneys is lowered and causes glucose in the blood to be normal. SGLT2 transporter blockade inhibits sodium and glucose reabsorption in PCT. As a result, glucose and sodium increase in the distal tubule and juxtaglomerular apparatus, resulting in increased glomerular perfusion. This results in a feedback signal that causes vasoconstriction of afferent arterioles and an acute decrease in perfusion and glomerular pressure.

ABSTRAK: Diabetes melitus merupakan penyakit penyebab utama penyakit ginjal dan nefropati diabetik yang ditandai dengan adanya albuminuria. Komplikasi tersebut merupakan efek jangka panjang dari DM. Sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors merupakan kelas baru anti-diabetik sebagai pilihan pengobatan untuk pasien diabetes tipe 2 dengan organ target ginjal. Mekanisme kerja SGLT2 adalah insulin independen, ekspektasi kerja obat tidak bergantung pada sel beta pankreas dan resistensi insulin. Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja obat yang efektif untuk menurunkan angka kejadian albuminuria dengan menurunkan reabsorpsi glukosa di ginjal dan di ekskresi melalui urin sehingga batas ambang glukosa yang di reabsorbsi oleh ginjal diturunkan dan menyebabkan glukosa dalam darah dalam keadaan yang normal. 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.

1 PENDAHULUAN

World Health Organization memprediksi terjadinya peningkatan jumlah kasus DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Diabetes melitus merupakan penyakit penyebab utama penyakit ginjal dan nefropati diabetik. Komplikasi tersebut merupakan efek jangka panjang dari DM. Sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors merupakan kelas baru anti-diabetik sebagai pilihan pengobatan untuk pasien diabetes tipe 2 dengan organ target ginjal.

Mekanisme kerja SGLT2 adalah insulin independen, ekspektasi kerja obat tidak bergantung pada sel beta pankreas dan resistensi insulin. Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja obat yang efektif untuk menurunkan angka kejadian albuminuria dengan menurunkan reabsorpsi glukosa di ginjal dan di ekskresi melalui urin sehingga batas ambang glukosa yang di reabsorbsi oleh ginjal diturunkan dan menyebabkan glukosa dalam darah dalam keadaan yang normal.

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.

2 TINJAUAN PUSTAKA

Ginjal manusia meregulasi homestasis glukosa melalui glukoneogenesis, uptake glukosa dari sirkulasi, dan reabsorbsi glukosa urin di glomerulus ginjal. sekitar 160-180 g/hari glukosa di reabsorbsi di ginjal. Ginjal mereabsorbsi glukosa di proximal convulated tubule (PCT) sehingga hampir sedikit glukosa yang di ekskresikan melalui urin. Kemampuan tubulus proksimal untuk menyerap kembali glukosa akan meningkat sama dengan meningkatnya beban glukosa yang disaring. Hal tersebut dapat terjadi dengan meningkatkan konsentrasi glukosa plasma atau laju filtrasi glomerulus (GFR) hingga mencapai maksimal glucose transport capacity atau disebut Tm glucose.

Reabsorbsi glukosa melalui glomerular filtrasi dimediasi oleh sodium glucose co-transporter (SGLT) protein yang merupakan insulin independen berbeda dengan facilitative glucose transporter (GLUT). SGLT adalah protein yang terikat membran yang secara aktif mengangkut glukosa melawan gradien konsentrasinya dan membutuhkan sumber energi untuk menggerakkan pompa natrium.[2] SGLT-2 cotransporter sekitar 90% berada di brush-border cells segemen pertama PCT di ginjal dan berperan aktif dalam reabsorbsi glukosa untuk mengatur kadar gula darah. SGLT2 dikode dengan gen SLC5A2.[3]

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. 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.[3] 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. Contoh obat-obatan SGLT-2 inhibitor adalah dapagliflozin, canagliflozin, dan empagliflozin. Berikut daftar kelompok golongan SGLT2 inhibitor yang saat ini sedang berkembang secara klinis dan pada Uji klinis fase II hingga IV inhibitor SGLT2 tercantum pada Tabel berikut perkembangan SGLT-2 inhibitor

Tabel 1. Perkembangan SGLT- Inhibitor

Komposisi dan sponsor	Status pengembangan
Dapagliflozin (Bristol-MyersSquibb, Astra Zeneca)	Diluncurkan di Eropa atas persetujuan EMA (European Medicines Agency) pada November 2012 Diluncurkan di Amerika Serikat atas persetujuan FDA (US Food and Drug Administration) pada Januari 2014
Canagliflozin (Mitsubishi Tanabe Pharma, Janssen)	Diluncurkan di Amerika Serikat atas persetujuan FDA pada Maret 2013 Diluncurkan di Eropa atas persetujuan EMA pada November 2013
Empagliflozin (Boehringer Ingelheim, Eli Lilly)	persetujuan EMA pada Mei 2014 persetujuan FDA pada Agustus 2014
Ipragliflozin (astellas, Kotobuki Pharmaceutical)	Diluncurkan di Jepang atas persetujuan MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) pada Januari 2014
Luseog liflozin (Taiso, Novars)	Pre-registrasi Marketing application made to MHLW di jepang pada April 2013
Tofogliflozin (Chugai, Kowa, Sanofi)	Pre-registrasi Marketing application made to MHLW di jepang pada Juni 2013
Sotagliflozin (LX211) (Lexicon Pharmaceuticals)	Phase III trials ekspektasi mulai pada tahun 2014

Rekomendasi dosis 10mg hingga 25mg dapagliflozin sebagai monoterapi, canagliflozin antara 300mg (superior dibandingkan glimepirid

atau sitagliptin) hingga 100 mg, empagliflozin 10mg dan 25 mg.[2] Mengenai fungsi ginjal, terapi SGLT2i dapat diresepkan untuk orang dengan LFG 60 ml/menit/1,73m^2. Canagliflozin dan Empagliflozin, pengobatan dapat dilanjutkan sampai LFG mencapai 45 ml/menit/1,73 m^2. Dapagliflozin mungkin tidak diresepkan untuk orang dengan LFG 60 ml/menit/ 1,73 m^2.[9] Terapi SGLT2i harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan HbA1c yang sangat tinggi (86 mmol / mol atau 10%), orang-orang lemah/lanjut usia, mereka dengan gangguan kognitif, orang-orang yang membutuhkan insulin (dalam waktu satu tahun setelah diagnosis) dan individu dengan indeks massa tubuh (BMI) rendah. Terapi SGLT2i tidak boleh diresepkan untuk orang dengan riwayat DKA, penyakit pankreas, dugaan diabetes tipe 1, diabetes genetik atau wanita hamil/menyusui (atau mereka yang merencanakan kehamilan)[4] Efek samping yang sering terjadi dari penggunaan obat golongan ini adalah infeksi saluran kemih dan lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Risiko hipoglikemia juga rendah. SGLT2i berhubungan dengan penurunan berat badan karena adanya penurunan lemak visceral dibandingkan dengan ekskresi glukosa. Hal tersebut dapat bermanfaat apabila individu memiliki keinginan untuk menurunkan atau megontrol berat badan. Selain memiliki efek untuk menurunkan glukosa dalam darah SGLT2i memiliki efek penurunan risiko komplikasi penyakit jantung, progres dari penyakit ginjal dan kematian pada penderita penyakit jantung. Analisis menunjukkan bahwa pengobatan SGLT2i dikaitkan dengan penurunan risiko secara signifikan dari semua penyebab kematian, gagal jantung (HF) dan infark miokard (MI) dibandingkan kontrol (pengobatan plasebo).

3 SIMPULAN

SGLT-2 inhibitor merupakan golongan obat anti diabetik baru dan dapat dijadikan pertimbangan pengobatan untuk pasien diabetes melitus tipe2 dengan albuminuria.

DAFTAR PUSTAKA

WHO. Global Report on Diabetes. Isbn. 2016;978:6-86. [diunduh 14 Oktober]. Tersedia dari: http://www.who.int/about/licensing/.

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/

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

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