

Review

Penghambat Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2)

Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitor

David Christianto Yohanes^{1*}

¹ Rumah Sakit Advent Bandung
Jl. Cihampelas No 161 Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*E-mail: christiandaved25@yahoo.com

Abstrak

Penghambat Sodium-Glucose co-transporter-2 (SGLT2) merupakan salah satu golongan obat untuk menangani diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Beberapa obat dari golongan ini yang tersedia yaitu canagliflozin (Invokana), dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance), dan ertugliflozin (Steglatro). Obat-obat dalam golongan ini digunakan sebagai terapi tambahan untuk menangani DMT2 dan juga direkomendasikan ketika ada indikasi untuk menurunkan berat badan. Beberapa bukti klinis terhadap beberapa indikasi baru membuat potensi penggunaan obat ini lebih jauh. Untuk beberapa pasien yang berisiko amputasi, diabetik ketoasidosis, berisiko atau mengalami gagal ginjal, penggunaan obat ini perlu diperhatikan dengan seksama.

Kata kunci: diabetes mellitus tipe 2, penghambat SGLT2, transporter glukosa

Abstract

Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) is one class for diabetes mellitus type 2 (DMT2) medication. Some available drugs from this class are canagliflozin (Invokana), dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance), and ertugliflozin (Steglatro). These drugs used as adjuvant therapy for treating DMT2 and also recommended when indicated for reducing body weight. Some clinical evidence against some novel indication made the potentation of these drugs to used more. For some patient have risk of amputated, diabetic ketoacidosis, risk or have kidney failure, these drug used need to be considered more carefully.

Keywords: diabetic mellitus type 2, SGLT2 inhibitor, glucose transport

PENDAHULUAN

Penghambat *Sodium-Glucose Cotransporter-2* (SGLT2) merupakan salah satu golongan obat untuk menangani diabetes melitus tipe 2 (Myrna, 2018; Anonim, 2019). Banyak uji klinis mendukung efektivitas penghambat SGLT2 dalam menurunkan kadar gula darah, tetapi sangat penting untuk mengerti kapan menggunakan obat-obatan ini dengan tepat. Penghambat SGLT2 paling menguntungkan sebagai pengobatan tambahan dengan metformin pada pasien dengan riwayat kardiovaskuler atau penyakit ginjal yang membutuhkan penurunan Hemoglobin A1c (HbA1c) lebih jauh (Bryce dan Gordon, 2019).

Beberapa penggunaan baru dari penghambat SGLT2 ini mulai ditemukan. Pasien diabetes dengan penyakit perlemakan hati non-alkoholik (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), yang memiliki peningkatan risiko sirosis dan karsinoma hepatoseluler mengalami penurunan kadar serum alanine aminotransferase (ALT) yang signifikan secara klinis (Seko *et al.*, 2018). Penghambat SGLT2 juga efektif dalam menurunkan berat badan pada individu yang obesitas dan menurunkan tekanan darah sistolik.

Hasil dari sebuah penelitian pada awal 1930, hampir semua glukosa difiltrasi oleh glomerulus lalu selanjutnya direabsorpsi oleh tubulus proksimal pada ginjal. Ginjal yang sehat dapat mereabsorpsi glukosa hingga 180 g dari filtrasi glomerulus setiap harinya (Wright *et al.*, 2007). Namun, mekanisme pasti dari reabsorpsi glukosa ini belum sepenuhnya dimengerti hingga saat ini.

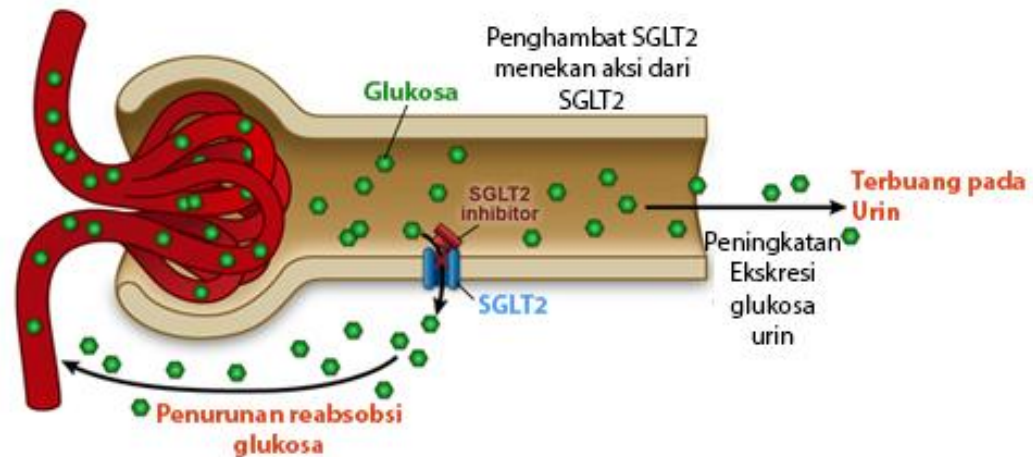
Peneliti mempelajari sel pada lapisan usus ditemukan dua kategori berbeda dari transporter glukosa, yaitu *Glucose transporters* (GLUTs) dan *Sodium-Glucose cotransporters* (SGLTs). GLUTs merupakan transporter pasif yang mana substratnya mengikuti gradien konsentrasi tanpa menggunakan energi. SGLTs merupakan transporter aktif sekunder yang memanfaatkan energi untuk mengangkut suatu substrat.

Pada manusia, terdapat 6 SGLTs dan 14 GLUTs (Mueckler dan Thorens, 2013; Gallo *et al.*, 2015). Tiga dari transporter glukosa ini ditemukan bertanggung jawab terhadap reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal, yaitu SGLT1, SGLT2 dan GLUT2 (Wright *et al.*, 2007). SGLT1 ditemukan paling banyak pada usus halus dan ginjal, sementara SGLT2 ditemukan hampir eksklusif pada ginjal (Nishimura dan Naito, 2005). SGLT2 merupakan transporter glukosa yang memiliki kapasitas rendah dan memiliki afinitas yang tinggi, sedangkan SGLT1 memiliki kapasitas yang tinggi dan afinitas yang rendah (Quamme dan Freeman, 1987).

Obat-obatan penghambat SGLT2 hanya dapat menghambat 50% reabsorpsi glukosa meskipun memiliki afinitas yang tinggi untuk SGLT2 (Komoroski *et al.*, 2009; Ghezzi *et al.*, 2014). Hal ini mengartikan kedepannya obat yang menghambat SGLT1 dan SGLT2 memiliki potensi untuk lebih efektif dalam pengobatan DMT2.

MEKANISME AKSI

Penghambat SGLT2 berbeda dari obat antihiperqlikemik lainnya dengan menawarkan mekanisme aksi tidak tergantung insulin. Obat-obatan ini menurunkan kadar gula darah melalui glikosuria dan natriuresis yang diawali dengan penghambatan reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal pada ginjal (Komoroski *et al.*, 2009).



Gambar 1. Mekanisme kerja penghambatan SGLT2. Penghambatan SGLT2 menyebabkan penurunan reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal ginjal. Glukosa tersebut akan diekskresikan melalui urin (modifikasi dari John Anderson, Medscape.org)

Studi farmakodinamik telah mengungkapkan bahwa penghambat SGLT2 difiltrasi dari darah melalui glomerulus dan mengeluarkan efek penghambatannya secara eksklusif pada sisi ekstraseluler pada membran plasma (Ghezzi *et al.*, 2014).

PENGHAMBAT SGLT2 YANG TERSEDIA SAAT INI

Terdapat empat penghambat SGLT2 yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sejak 2013, yaitu canagliflozin (Invokana), dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance), dan ertugliflozin (Steglatro). Obat tersedia kombinasi obat untuk pasien DM2, baik metformin atau penghambat dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) sebagai zat aktif kedua. Penghambat SGLT2 berbeda kebanyakan pada ikatannya, afinitasnya, dan selektivitasnya pada transporter SGLT (Grempler *et al.*, 2011; Isaji, 2011).

Pertimbangan penggunaan

Canagliflozin memiliki efek terkuat dalam mengurangi tekanan darah, tetapi memiliki peningkatan risiko amputasi pada bagian bawah tubuh. Pada program CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), obat ini menunjukkan penurunan risiko kematian dari kejadian kardiovaskuler, miokardial infark nonfatal, dan stroke non-fatal (Neal *et al.*, 2017).

Dapagliflozin memiliki efek positif terhadap kolesterol LDL dan HDL. Pada program DECLARE-TIMI 5829 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) menunjukkan bahwa obat ini menurunkan HHF (*Hypertensive Heart Failure*) dan CVD (*Cardiovascular Disease*) (Wiviott *et al.*, 2019).

Empagliflozin digunakan pada pasien dengan yang sebelumnya stroke atau infark miokardium. Pada EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Removal of Excess of Glucose*) menunjukkan obat ini menurunkan HHF dan kematian dari penyebab kardiovaskuler sebesar 38% dibandingkan plasebo (Zinman *et al.*, 2015).

Ertugliflozin memiliki restriksi eGFR yang lebih ketat (<60 mL/min/1,73m²) (Merck Sharp & Dohme Corp, 2018).

Penggunaan pada DM tipe 2

American Diabetes Association (ADA) pada 2019 menerbitkan pedoman untuk menggunakan pengobatan penurun gula darah pada terapi DMT2 (Verma *et al.*, 2019). Modifikasi gaya hidup yang komprehensif dan penggunaan metformin masih menjadi terapi lini pertama dalam mencapai target HbA1c kurang dari 7,0. Penghambat SGLT2 dipilih sebagai terapi tambahan pada pasien yang memiliki eGFR yang dapat diterima. Pedoman ADA juga merekomendasikan penghambat SGLT2 ketika ada kebutuhan untuk menurunkan berat badan (ADA, 2018).

Terapi tunggal atau kombinasi pada DM

Obat golongan ini dicadangkan sebagai obat lini kedua atau ketiga pada pengobatan DMT2, tetapi dapat juga digunakan sebagai monoterapi ketika pasien memiliki kontraindikasi terhadap metformin. Sebuah studi menilai efikasi ertugliflozin sebagai monoterapi pada DMT2, dilaporkan terdapat penurunan nilai rata-rata HbA1c dari 0,99% hingga 1,16% untuk ertugliflozin 5 mg dan 15 mg (Terra *et al.*, 2017).

POTENSI PENGGUNAAN PADA NON-DM

Obat-obatan penghambat SGLT-2 berpotensi digunakan untuk gagal jantung, perlemakan hati non alkoholik, penurunan berat badan/obesitas, dan pada tingkat awal adenokarsinoma paru (Bryce dan Gordon, 2019).

Gagal jantung

Pengujian empagliflozin (uji EMPA-REG) menunjukkan 35% penurunan dari pengobatan untuk gagal jantung dan 38% penurunan risiko kematian yang disebabkan kardiovaskuler (Zinman *et al.*, 2015). Dihipotesiskan pengaruh diuretik dan natriuretik dari empagliflozine bertanggung jawab terhadap penurunan risiko kardiovaskuler (McMurray, 2016).

Perlemakan hati non-alkoholik

Perlemakan hati non alkoholik (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) didefinisikan sebagai akumulasi lemak pada hati yang dikaitkan dengan resistensi insulin dan munculnya steatosis pada lebih dari 5% hepatosit pada analisis secara histologis. NAFLD melibatkan juga steatosis hati yang disebabkan oleh *non-alkoholic steatohepatitis* (NASH), sirosis, atau steatosis sederhana. NAFLD tidak termasuk pada penyakit yang disebabkan kelebihan konsumsi alkohol, hepatitis, obat atau kondisi langka lainnya (EASL-EASD-EASO, 2016). DMT2 dan resistensi insulin sangat berkaitan dengan kuat dengan NAFLD. Diperkirakan prevalensi NAFLD pada DMT2 diantara 69-87% tergantung pada modalitas pencitraan yang digunakan dibandingkan dengan 30% pada populasi umum (Saponaro *et al.*, 2015). Pasien dengan NAFLD mengalami peningkatan risiko sirosis dan karsinoma hepatoselular (Younossi *et al.*, 2016).

Penurunan pada serum alanin aminotransferase (ALT) dari 30% atau lebih dari *baseline* ditemukan sebagai prediktor progresi pada fibrosis hati pada pasien NASH (Seko *et al.*, 2016). Sebuah studi pilot oleh Seko *et al* (2018) melakukan investigasi penggunaan 100 mg canagliflozin lebih dari 12 minggu pada DMT2 pasien dengan berbagai tingkat. Mereka menemukan canagliflozin menurunkan ALT rata-rata 23,9 U/L dan keuntungan tertinggi

yaitu untuk pasien-pasien dalam tingkat NASH awal dibandingkan pada fibrosis tingkat yang lebih tinggi (Seko *et al.*, 2018). Studi pada hewan menunjukkan canagliflozin menunjukkan mengatur kadar zinc-alfa 2-glikoprotein (ZAG), mengurangi sitokin inflamatori, hati dan meningkatkan ekspresi Bcl-2. Obat ini juga menurunkan stress oksidatif pada hati dan meningkatkan kapasitas antioksidan (Kabil dan Mahmoud, 2018).

Penurunan berat badan/obesitas

Penghambat SGLT2 menyebabkan penurunan berat badan pada subjek perlakuan yang tergantung dosis. Sebuah studi meta analisis memperkirakan pengaruh penurunan berat badan sekitar 1,5-2,5 kg (Zaccardi *et al.*, 2016). Terdapat beberapa uji klinis yang baru saja diinvestigasi terkait penggunaan penghambat SGLT2 pada individu obesitas tanpa diabetes yang mana nampaknya tidak begitu efektif sebagai monoterapi pada obesitas. Penghambat SGLT2 berpotensi dapat digunakan untuk menurunkan berat badan ketika dikombinasikan dengan obat lainnya yang mengurangi konsumsi makanan (Bryce dan Gordon, 2019).

Tingkat awal adenokarsinoma paru

Penelitian terbaru dari Scafoglio *et al* (2018) menunjukkan ekspresi SGLT2 pada awal pengembangan tumor paru pada lesi pari premalignan dan adenokarsinoma tingkat awal. Mereka menemukan bahwa canagliflozin yang secara selektif menyasar SGLT2 secara signifikan meningkatkan tingkat bertahan hidup pada tikus. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan signifikansi klinis dari obat ini terhadap indikasi tersebut (Scafoglio *et al.*, 2018).

KONTRAINDIKASI

Klinisi perlu menilai fungsi ginjal sebelum memulai pengobatan dengan penghambat SGLT2 dan secara periodik setelah meresepkan obat tersebut. Empagliflozin, dapagliflozin, dan canagliflozin sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan eGFR kurang dari 45 mL/min/1,73m², dan pengobatan tersebut sebaiknya dihentikan jika eGFR turun di bawah batas. Ertugliflozin sebaiknya tidak diberikan atau dilanjutkan pada pasien dengan eGFR yang secara konsisten kurang dari 60 mL/min/1,73 m². Seluruh kelas penghambat SGLT2 dikontraindikasikan pada pasien dengan eGFR kurang dari 30 mL/min/1,73m² (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2018; Janssen Pharmaceuticals, 2018; AstraZeneca Pharmaceuticals, 2018; Merck Sharp & Dohme Corp, 2018).

EFEK SAMPING

Obat-obatan penghambat SGLT-2 memiliki beberapa efek samping dan sebagian besar perlu di waspadai penggunaannya pada pasien dengan kondisi tertentu.

Infeksi saluran kemih

Terdapat peningkatan risiko infeksi saluran kemih pada pasien DMT2. Faktor-faktor yang berkontribusi keluhan ini yaitu glukosuria, imunitas yang buruk, dan hiperglikemia yang dikombinasikan dengan lingkungan yang hangat dan lembab (Dryden *et al.*, 2015).

Amputasi

Uji CANVAS melaporkan penggunaan canagliflozin meningkatkan risiko amputasi anggota tubuh bawah hingga 97% dibandingkan dengan plasebo (Neal *et al.*, 2017). Mekanismenya belum dimengerti dengan baik, tetapi dihipotesiskan bahwa penurunan volume yang diinduksi oleh penghambat SGLT2 berperan dalam gagalnya sirkulasi pada *distal arterial beds* (Tanaka dan Node, 2017). Empagliflozin belum dikaitkan dengan risiko amputasi anggota tubuh bagian bawah (Kohler *et al.*, 2017).

Fraktur tulang

Konsekuensi penghambat SGLT2 pada efek fraktur tulang pada diabetes belum jelas dan masih kontroversial (Bryce dan Gordon, 2019). Terdapat studi pada hewan yang mendemonstrasikan canagliflozin secara buruk mempengaruhi mikroarsitektur tulang, kekuatan tulang, dan densitas mineral tulang (Thraillkill *et al.*, 2017).

Ketidakseimbangan elektrolit

Beberapa studi meta analisis menemukan bahwa penghambat SGLT2 menyebabkan sedikit perubahan persentase pada kadar elektrolit serum (Bryce dan Gordon, 2019). Canagliflozin dikaitkan dengan peningkatan magnesium serum secara signifikan. Empagliflozin dan dapagliflozin juga ditemukan mampu meningkatkan magnesium serum. Dapagliflozin hanya meningkatkan kadar magnesium serum hanya pada dosis 10 mg. Empagliflozin dan canagliflozin memberikan pengaruh yang berbeda terhadap kadar natrium. Empagliflozin 25 mg meningkatkan serum natrium dan canagliflozin 300 mg menurunkan kadar natrium. Penghambat SGLT2 sedikit meningkatkan fosfat serum, sementara kadar kalium dan kalsium tidak dipengaruhi oleh golongan obat ini (Tang *et al.*, 2016; Forst *et al.*, 2014; Weir *et al.*, 2014).

Diabetik ketoasidosis

Penggunaan penghambat SGLT2 menurunkan rasio insulin terhadap glukagon dan meningkatkan lipolisis yang akan menstimulasi pembentukan keton pada hati (Daniele *et al.*, 2016). Studi pada tikus diabetes yang diobati dengan penghambat SGLT2 menunjukkan bahwa insulinopenia dan dehidrasi merupakan faktor kunci dari pengembangan diabetes ketoasidosis (DKA) (Perry *et al.*, 2019). Sebelum memulai terapi dengan golongan obat ini, perlu dipertimbangkan faktor risiko ketoasidosis (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2018; Janssen Pharmaceuticals, 2018; AstraZeneca Pharmaceuticals, 2018; Merck Sharp & Dohme Corp, 2018).

Hipotensi

Hipotensi simtomatik dapat terjadi pada pasien dengan gangguan ginjal, usia lanjut, pasien dengan tekanan darah sistolik rendah, atau pada pasien yang menggunakan diuretik, penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) (Janssen Pharmaceutical, 2018). Perlu dilakukan pemantauan tanda dan gejala hipotensi setelah terapi pada kondisi-kondisi di atas (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2018; Janssen Pharmaceuticals, 2018; AstraZeneca Pharmaceuticals, 2018; Merck Sharp & Dohme Corp, 2018).

Peningkatan lipid

Penghambat SGLT2 dapat menyebabkan sedikit peningkatan pada kadar kolesterol HDL dan LDL tergantung dosisnya (Bryce dan Gordon, 2019).

Empagliflozin terkait dengan peningkatan pada kolesterol HDL dan LDL ketika dibandingkan dengan plasebo (Zinman *et al.*, 2015). Mekanisme bagaimana penghambat SGLT2 mengubah kadar lipid belum sepenuhnya dimengerti, tetapi mungkin disebabkan oleh kombinasi hemokonsentrasi dan penurunan aktivitas LDL di hati. Penurunan ekspresi reseptor LDL di hati sepertinya meningkatkan aktivitas HMG-KoA reduktase (Pieber *et al.*, 2015; Briand *et al.*, 2016).

Asam urat dan penyakit ginjal kronis

Penghambat SGLT2 dikaitkan dengan penurunan kadar serum asam urat. Obat ini menurunkan kadar serum asam urat sekitar 0,6 - 0,7 mg/dL. Obat ini juga efektif sebagai tambahan pada penghambat xanthin oksidase pada pengobatan gout (Jabbour *et al.*, 2013). Empagliflozin memiliki efek terkuat, sedangkan dapagliflozin dapat menurunkan kadar serum asam urat tergantung dosisnya. Penurunan ini ditemukan pada pasien diabetes awal, dan efeknya berkurang pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (Kato *et al.*, 2019).

Peningkatan risiko kanker kandung kemih

Keterkaitan antara penghambat SGLT2 terhadap kanker masih diteliti secara luas dan tetap menjadi kontroversi hingga saat ini. Sebanyak 22 studi klinis, kasus diagnosis baru dari kanker kandung kemih dilaporkan pada 10 dari 6.045 pasien (0,17) yang diobati dengan dapagliflozin dan 1 dari 3.512 pasien (0,03%) yang diobati dengan plasebo/komparator (AstraZeneca Pharmaceuticals, 2018). Pasien yang terlibat pada studi kurang dari satu tahun pada waktu didiagnosis kanker kandung kemih dikeluarkan dari data, dan hasil akhirnya menunjukkan terdapat 4 kasus kanker kandung kemih dengan dapagliflozin dan tidak ada kasus dengan plasebo/komparator. Kasus yang terjadi terlalu sedikit untuk menentukan apakah kejadian ini terkait dengan penggunaan obat ini (AstraZeneca Pharmaceuticals, 2018).

KESIMPULAN

Penghambat SGLT2 merupakan sebuah golongan obat yang sangat berguna untuk dokter yang mengobati pasien dengan DM2, terutama pada pasien dengan riwayat kardiovaskuler atau penyakit perlemakan hati non-alkoholik. Mekanisme aksi tidak tergantung insulin dari obat ini membuat golongan obat ini menjadi terapi tambahan yang kuat ketika penggunaan metformin tunggal tidak memadai. Bagaimanapun, penggunaan obat ini diperlukan pemantauan yang ketat pada pasien dengan gangguan ginjal.

REFERENSI

- American Diabetes Association. 2019. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 37(1):11–34. Doi: [10.2337/18-0105](https://doi.org/10.2337/18-0105)
- Anonim. Diabetes.co.uk. (15 Jan 2019). SGLT2 Inhibitors (Gliflozins) Diakses 4 Maret 2020. <<https://www.diabetes.co.uk/diabetes-medication/sglt2-inhibitors.html>>
- AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019. Farixga (dapagliflozin tablets, for oral use) *Highlights of Prescribing Information*. Wilmington, DE
- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2018. Jardiance (empagliflozin tablets, for oral use) *Highlights of Prescribing Information*. Ridgefield, CT.

- Briand F, Mayoux E, Brousseau E, *et al.* 2016. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes*. 65(7):2032–38. doi: [10.2337/db16-0049](https://doi.org/10.2337/db16-0049)
- Bryce CS and Gordon GM. 2019. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 12: 2125–36. doi: [10.2147/DMSO.S212003](https://doi.org/10.2147/DMSO.S212003)
- Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, *et al.* 2016. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 39(11):2036–41. doi: [10.2337/dc15-2688](https://doi.org/10.2337/dc15-2688)
- Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, *et al.* 2015. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect*. 21. doi: [10.1016/j.cmi.2015.03.024](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.024)
- EASL, EASD, EASO, 2016. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 64(6):1388–1402. [10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004)
- Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, *et al.* 2014. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obesity Metab*. 16(5):467–77. doi: [10.1111/dom.12273](https://doi.org/10.1111/dom.12273)
- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. 2015. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diabetes Vasc Dis Res*. 12(2):78–89. doi: [10.1177/1479164114561992](https://doi.org/10.1177/1479164114561992)
- Ghezzi C, Hirayama BA, Gorraitz E, *et al.* 2014. SGLT2 inhibitors act from the extracellular surface of the cell membrane. *Phys Rep*. 2:6. doi: [10.14814/phy2.12058](https://doi.org/10.14814/phy2.12058)
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, *et al.* 2011. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obesity Metab*. 14(1):83–90. doi: [10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x)
- Isaji M. 2011. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int*. 2011;79 (Suppl 120):S14–S19. doi: [10.1038/ki.2010.511](https://doi.org/10.1038/ki.2010.511)
- Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, *et al.* 2013. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 37(3):740–50. doi: [10.2337/dc13-0467](https://doi.org/10.2337/dc13-0467)
- Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2018. Invokana (*canagliflozin tablets, for oral use*) *Highlights of Prescribing Information*. Titusville, NJ.
- Kabil SL, Mahmoud NM. 2018. Canagliflozin protects against non-alcoholic steatohepatitis in type-2 diabetic rats through zinc alpha-2 glycoprotein up-regulation. *Eur J Pharmacol*. 828:135–45. doi: [10.1016/j.ejphar.2018.03.043](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.043)
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, *et al.* 2019. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 139(22):2528–36. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130)
- Kohler S, Zeller C, Iliev H, *et al.* 2017. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I–III clinical trials. *Adv Ther*. 34(7):1707–26. doi: [10.1007/s12325-017-0573-0](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0573-0)
- Komorowski B, Vachharajani N, Boulton D, *et al.* 2009. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 85(5):520–26. doi: [10.1038/clpt.2008.251](https://doi.org/10.1038/clpt.2008.251)
- McMurray J. 2016. EMPA-REG – the “diuretic hypothesis.”. *J Diabetes Complications*. 30(1):3–4. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.012)
- Merck Sharp & Dohme Corp, 2018. Steglatro (ertugliflozin tablets, for oral use) *Highlights of Prescribing Information*. Whitehouse Station, NJ
- Mueckler M, Thorens B. 2013, The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*. 34(2–3):121–38. doi: [10.1016/j.mam.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.001)
- Myrna B. Schnur. Nursingcenter.com. (26 Nov 2018). SGLT and SGLT1: What's the Difference?. Diakses 4 Maret 2020. <<https://www.nursingcenter.com/ncblog/november-2018/sgl2-and-sgl1>>

- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* 2017. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 377(7):644–57. doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925)
- Nishimura M, Naito S. 2005. Tissue-specific mRNA Expression Profiles of Human ATP-binding Cassette and Solute Carrier Transporter Superfamilies. *Drug Metab Pharmacokinet.* 20(6):452–77. doi: [10.2133/dmpk.20.452](https://doi.org/10.2133/dmpk.20.452)
- Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, *et al.* 2019. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nat Commun.* 10(1):548. doi: [10.1038/s41467-019-08466-w](https://doi.org/10.1038/s41467-019-08466-w)
- Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, *et al.* 2015. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obesity Metab.* 17(10):928–35. doi: [10.1111/dom.12494](https://doi.org/10.1111/dom.12494)
- Quamme GA, Freeman HJ. 1987. Evidence for a high-affinity sodium-dependent D-glucose transport system in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 253:1. doi: [10.1152/ajprenal.1987.253.1.F151](https://doi.org/10.1152/ajprenal.1987.253.1.F151)
- Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. 2015. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr Diab Rep.* 15:6. doi: [10.1007/s11892-015-0607-4](https://doi.org/10.1007/s11892-015-0607-4)
- Scafoglio CR, Villegas B, Abdelhady G, *et al.* 2018. Sodium-glucose transporter 2 is a diagnostic and therapeutic target for early-stage lung adenocarcinoma. *Sci Transl Med.* 10:467. doi: [10.1126/scitranslmed.aat5933](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat5933)
- Seko Y, Nishikawa T, Umemura A, *et al.* 2018. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1–3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndrome Obesity.* 11:835–43. doi: [10.2147/DMSO.S184767](https://doi.org/10.2147/DMSO.S184767)
- Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, *et al.* 2014. Serum alanine aminotransferase predicts the histological course of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res.* 45:10. doi: [10.1111/hepr.12456](https://doi.org/10.1111/hepr.12456)
- Tanaka A, Node K. 2017. Increased amputation risk with canagliflozin treatment: behind the large cardiovascular benefit? *Cardiovasc Diabetol.* 16(1):129. doi: [10.1186/s12933-017-0611-x](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0611-x)
- Tang H, Zhang X, Zhang J, *et al.* 2016. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 59(12):2546–51. doi: [10.1007/s00125-016-4101-6](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4101-6)
- Terra SG, Focht K, Davies M, *et al.* 2017. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obesity Metab.* 19(5):721–28. doi: [10.1111/dom.12888](https://doi.org/10.1111/dom.12888)
- Thraikill KM, Nyman JS, Bunn RC, *et al.* 2017. The impact of SGLT2 inhibitors, compared with insulin, on diabetic bone disease in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone.* 94:141–51. doi: [10.1016/j.bone.2016.10.026](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.026)
- Verma S, Jüni P, Mazer CD. 2019. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet.* 2019;393(10166):3–5. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32824-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32824-1)
- Weir MR, Kline I, Xie J, *et al.* 2014. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin.* 30(9):1759–68. doi: [10.1185/03007995.2014.919907](https://doi.org/10.1185/03007995.2014.919907)
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al.* 2019. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 380(4):347–57. doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389)
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. 2007. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 261(1):32–43. doi: [10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x)
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 64:73–84. doi: [10.1002/hep.28431](https://doi.org/10.1002/hep.28431)
- Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, *et al.* 2016. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obesity Metab.* 18(8):783–94. doi: [10.1111/dom.12670](https://doi.org/10.1111/dom.12670)

Zhao Y, Xu L, Tian D, *et al.* 2017. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity Metab.* 20(2):458–62. doi: [10.1111/dom.13101](https://doi.org/10.1111/dom.13101)

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* 2015. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 373(22):2117–28. doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720)

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Prof. Dr. Zullies Ikawati dan Dr. Sarmoko atas masukan-masukan yang diberikan terhadap artikel ini.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020