



**EFEK TERAPI SGLT-2 INHIBITOR TERHADAP KESEHATAN
KARDIOVASKULAR PASIEN DIABETES MELITUS**

Gusti Destiana

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojongoro No.1, Gedong Meneng,
Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145
gustidestiana1@gmail.com (+6282186157903)

ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular telah menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Faktor utama peningkatan risiko penyakit kardiovaskular antara lain hiperglikemia kronis, penurunan sensitivitas insulin, adipositas visceral, dan khususnya komorbiditas hipertensi dan peningkatan arterial stiffness. Sementara itu, sodium-glukosa co-transporter-2 inhibitor, kategori baru dalam terapi diabetes diketahui mengurangi glukosa darah pada pasien dengan meningkatkan glikosuria melalui penghambatan reabsorpsi glukosa urin. Terapi tersebut juga menghasilkan diuresis osmotik yang diinduksi glukosa, penurunan berat badan, dan penurunan tekanan darah. Tujuan dari literature review ini adalah untuk mengetahui efek sodium-glukosa co-transporter-2 inhibitor terhadap kesehatan kardiovaskular pada pasien diabetes mellitus. Penelitian ini merupakan literature review yang melibatkan sumber pustaka sebanyak 20 pustaka yang berasal dari 3 jurnal nasional dan 17 jurnal internasional dengan kata kunci yang digunakan antara lain diabetes mellitus, cardiovascular dan SGLT-2 inhibitor. Beberapa penelitian secara signifikan menunjukkan efek SGLT-2 inhibitor pada kesehatan kardiovaskular, yang terlihat dengan adanya penurunan mortalitas dan rawat inap gagal jantung, tekanan darah dan renal outcome yang lebih baik, peningkatan fungsi jantung pada kardiomiopati diabetes dan iskemik miokard.

Kata kunci: diabetes mellitus; kardiovaskular; SGLT-2 inhibitor

***EFFECT OF SGLT-2 INHIBITOR THERAPY ON CARDIOVASCULAR HEALTH
IN DIABETES MELLITUS PATIENTS***

ABSTRACT

Cardiovascular disease has become a major cause of mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus. The main factors that increase the risk of cardiovascular disease include chronic hyperglycemia, decreased insulin sensitivity, visceral adiposity, and particularly hypertensive comorbidity and increased arterial stiffness. Meanwhile, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, a new category in diabetes therapy are known to reduce blood glucose in patients by increasing glycosuria through inhibition of urinary glucose reabsorption. The therapy also produces glucose-induced osmotic diuresis, weight loss, and lowered blood pressure. The aim of this literature review is to determine the effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on cardiovascular health in diabetes mellitus patients. This study is a literature review involving 20 literature sources from 3 national journals and 17 international journals with the keywords used include diabetes mellitus, cardiovascular and SGLT-2 inhibitors. Several studies have significantly demonstrated the effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular health, as seen by a reduction in mortality and hospitalization of heart failure, better blood pressure and renal outcome, improved heart function in diabetic cardiomyopathy and myocardial ischemia.

Keywords: cardiovascular; diabetes mellitus; SGLT-2 inhibitor

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) tipe 2, adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan glukosa serum dan saat ini merupakan penyakit metabolik yang paling umum di seluruh dunia (Bullard et al., 2016). Prevalensi DM tipe 2 saat ini sebesar 10% pada populasi umum di seluruh dunia dan mempengaruhi lebih dari 415 juta orang dewasa pada tahun 2013. Jumlah ini telah diproyeksikan dapat meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035 (Zou et al., 2019). Sedangkan di Indonesia, jumlah populasi DM pada tahun 2015 diketahui sebanyak 10 juta jiwa, yang juga diperkirakan akan meningkat pada tahun 2040 menjadi 16,2 juta jiwa. Hal ini dapat diartikan bahwa akan terjadi peningkatan penderita sebanyak 56,2% dari tahun 2015 sampai 2040 (Aziz et al., 2020). Selain itu, individu dengan DM tipe 2 berisiko tinggi mengalami berbagai penyakit penyerta, seperti peningkatan tekanan darah, dislipidemia, dan hiperkoagulabilitas, yang secara substansial meningkatkan risiko kardiovaskular (Filippas-Ntekouan et al., 2018).

DM tipe 2 sering dikaitkan dengan komorbiditas yang memperburuk risiko kardiovaskular, seperti obesitas dan hipertensi. Risiko penyakit kardiovaskular meningkat sekitar dua hingga empat kali lipat pada orang dewasa dengan diabetes bahkan setelah penyesuaian pada faktor risiko konvensional (usia, jenis kelamin, status merokok, indeks massa tubuh (IMT), tekanan darah sistolik, dan lipid). Strategi yang direkomendasikan untuk mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien dengan DM tipe 2 antara lain manajemen glukosa, penurunan lipid, kontrol tekanan darah, penghentian merokok, dan penurunan berat badan. Peningkatan kontrol glikemik telah

dikaitkan dengan penurunan kejadian mikrovaskular dan ada hubungan yang jelas antara komplikasi mikrovaskuler seperti albuminuria dan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien dengan DM tipe 2. Namun, dampak penurunan glukosa darah, dan potensi manfaat agen penurun glukosa tertentu, pada kejadian kardiovaskular pada pasien dengan DM tipe 2 masih belum jelas dan sangat kontroversial (Zinman et al., 2014).

Berbagai pendekatan farmakologis telah dikembangkan untuk pengobatan DM tipe 2. Metformin adalah agen yang diusulkan untuk manajemen awal DM tipe 2 tetapi penambahan agen terapi kedua atau ketiga biasanya diperlukan (Chamberlain et al., 2017). Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor adalah kelas terbaru dari agen hipoglikemik oral yang disetujui. Sebagai kategori baru, karakteristik farmakokinetik obat-obatan ini penting bagi dokter untuk memilih rejimen yang paling tepat (Filippas-Ntekouan et al., 2018). SGLT-2 inhibitor telah direkomendasikan oleh pedoman klinis sebagai pendekatan farmakologis potensial untuk terapi lini kedua setelah kegagalan metformin atau intoleransi. SGLT-2 inhibitor juga terbukti efektif dalam penurunan glikemia dan / atau HbA1c, dan juga bermanfaat dalam hal penurunan berat badan, penurunan tekanan darah, dan hemodinamik intracranial (Zou et al., 2019) Studi Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME) baru-baru ini menunjukkan adanya penurunan kejadian kardiovaskular pada pasien yang diobati dengan SGLT-2 inhibitor. Hasil yang paling mencolok dari studi tersebut adalah penurunan yang signifikan pada semua penyebab dan

mortalitas kardiovaskular, yang terlihat setelah beberapa minggu dari awal pengobatan. Hasil tersebut dapat mengubah sikap saat dalam pemilihan obat untuk pengobatan pasien. DM tipe 2 (Monami et al., 2017; Zinman et al., 2014). Oleh karena itu, literature review ini bertujuan untuk mengetahui efek terapi SGLT-2 inhibitor terhadap kesehatan kardiovaskular pasien diabetes mellitus yang prevalensinya semakin meningkat baik di Indonesia maupun dunia sehingga dapat memberikan informasi terkini bagi masyarakat.

METODE

Penelitian ini menggunakan studi *literature review*, dengan peneliti yang berperan mencari dan menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari sumber ilmiah yang sesuai kriteria valid dan akurat. Studi literatur menyajikan kembali materi yang diterbitkan sebelumnya, dan melaporkan fakta atau analisis baru. *Literature review* menyajikan ringkasan berupa publikasi paling relevan kemudian membandingkan hasil yang disajikan dalam makalah. Penelusuran sumber pustaka dalam artikel ini melalui database PubMed dan Google Scholar. Sumber pustaka yang digunakan dalam penyusunan melibatkan 20 pustaka yang terdiri dari 3 jurnal nasional dan 17 jurnal internasional. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran antara lain ‘diabetes mellitus, cardiovascular dan SGLT-2 inhibitor’, serta tahun penerbitan sumber yang didapatkan adalah antara tahun 2014-2020. Pemilihan artikel sumber pustaka dilakukan dengan melakukan peninjauan pada judul, abstrak dan hasil yang membahas tentang efek terapi

SGLT-2 inhibitor terhadap kesehatan kardiovaskular. Hasil studi literatur ini berupa publikasi yang relevan.

HASIL

Uji coba EMPA-REG OUTCOME secara acak pada 7.028 pasien dengan penyakit kardiovaskular yang ditetapkan, diberikan empagliflozin 10 mg atau empagliflozin 25 mg yang dibandingkan dengan placebo selama 3,1 tahun dengan endpoint 3 kejadian kardiovaskular utama yang merugikan (major adverse cardiovascular event/MACE), termasuk kematian kardiovaskular, infark miokard non-fatal dan stroke non-fatal. Pasien yang diacak untuk empagliflozin mengalami penurunan sederhana endpoint primer (HR 0,86, 95% CI 0,74-0,99; P = 0,04; ARR = 1,6%). Hal ini didorong terutama oleh penurunan substansial dalam kematian kardiovaskular (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,77), sedangkan infark miokard non-fatal dan stroke tidak berbeda secara signifikan. Manfaat empagliflozin dalam EMPA-REG OUTCOME serupa pada dua dosis yang diuji. Sebagai pengakuan atas efek yang kuat secara statistik pada mortalitas kardiovaskular, FDA baru-baru ini memberikan indikasi empagliflozin untuk mengurangi risiko kematian akibat kardiovaskular (Sarafidis et al., 2019; Zinman et al., 2014).

Penelitian oleh Striepe et al (2017) mengenai pengaruh SGLT-2 inhibitor empagliflozin selektif pada fungsi vaskular dan hemodinamik sentral pada pasien dengan DM tipe 2 pada total 76 pasien wanita dan pria, didapatkan pemeriksaan awal HbA1c adalah $6,75 \pm 0,8\%$, berat badan $89,2 \text{ kg}$, tekanan darah $129 \pm 14/77 \pm 7,6 \text{ mmHg}$, dan tekanan darah rawat jalan $129 \pm 10/79 \pm 7,1 \text{ mmHg}$. Kemudian, dibandingkan

dengan plasebo, empagliflozin mempengaruhi penurunan HbA1c ($-0.26 \pm 0.44\%$, $P = 0.001$), glukosa puasa (-24.9 ± 26 mg / dL, $P < 0.001$), berat badan (-1.08 ± 1.5 kg, $P < 0.001$), tekanan darah brakialis ($-5.20 \pm 7.8 / -1.70 \pm 6.1$ mmHg, $P < 0.001 / P = 0.021$), dan tekanan darah rawat jalan 24 jam ($-2.13 \pm 7.3 / -1.93 \pm 5.1$ mmHg, $P = 0.017 / 0.002$) (Striepe et al., 2017). Penelitian lain yang dilakukan oleh Kosiborod et al (2017) menunjukkan bahwa penggunaan SGLT-2 inhibitor, dibandingkan obat lain yang menurunkan glukosa, dikaitkan dengan tingkat rawat inap gagal jantung (hospitalization for heart failure/ HHF) yang lebih rendah (HR 0,61; CI 95%, 0,51-0,73; $P < 0,001$); kematian (HR 0,49; CI 95%, 0,41-0,57; $P < 0,001$); dan HHF atau kematian (HR 0,54; CI 95%, 0,48-0,60; $P < 0,001$) (Kosiborod et al., 2017).

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penggunaan SGLT-2 inhibitor dibandingkan obat penurun glukosa lainnya dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih rendah (HR: 0,51; 95% CI: 0,37 hingga 0,70; $p < 0,001$), HHF (HR: 0,64; 95% CI: 0,50 hingga 0,82 ; $p = 0,001$), kematian atau HHF (HR: 0,60; 95% CI: 0,47 hingga 0,76; $p < 0,001$), MI (HR: 0,81; 95% CI: 0,74 hingga 0,88; $p < 0,001$), dan stroke (HR : 0,68; 95% CI: 0,55 hingga 0,84; $p < 0,001$) (Kosiborod et al., 2018). Sementara itu, penelitian oleh Verma et al (2018) pada peserta dengan riwayat operasi Coronary Artery Bypass Graft (CABG), didapatkan HR (95% CI) dengan empagliflozin vs plasebo adalah 0,52 (0,32, 0,84) untuk kematian kardiovaskular; 0,57 (0,39, 0,83) untuk semua penyebab kematian; 0,50 (0,32, 0,77) untuk HHR; dan 0,65 (0,50, 0,84) untuk insiden atau nefropati yang memburuk. Hasil tersebut konsisten

antara peserta dengan dan tanpa riwayat operasi CABG ($p > 0,05$). Pada peserta dengan diabetes tipe 2 dan riwayat operasi CABG, pengobatan dengan empagliflozin dikaitkan dengan penurunan yang signifikan pada semua penyebab mortalitas kardiovaskular, HHR, dan insiden atau perburukan nefropati (Verma et al., 2018).

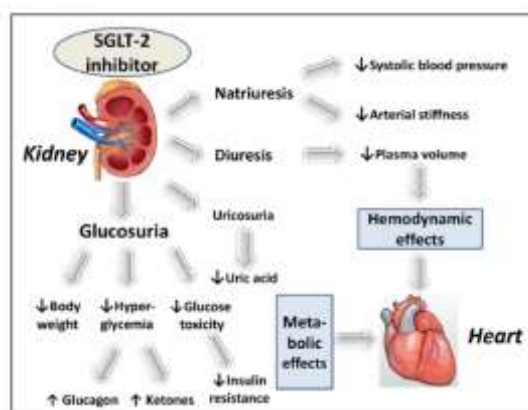
PEMBAHASAN

Sejumlah panduan seperti Konsensus PERKENI, *the American Diabetes Association* (ADA), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), ataupun oleh *The American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology* (AAACE/ACE) telah merekomendasikan SGLT-2 inhibitor sebagai terapi add-on terhadap metformin jika tujuan terapeutik tidak tercapai dengan monoterapi, terutama pada pasien yang ingin menghindari peningkatan berat badan atau hipoglikemia. Sejumlah SGLT-2 inhibitor tersedia global, yang beberapa di antaranya telah tersedia di Indonesia (Made & Pathni, 2019).

SGLT-2 inhibitor memberikan efek penurunan glukosa melalui kerja ginjal spesifik dengan meningkatkan glukosuria, terlepas dari insulin. Sebagai konsekuensinya, SGLT-2 inhibitor meningkatkan penurunan berat badan dan tidak menyebabkan hipoglikemia. Kemudian, dengan mengurangi glukotoksisitas, mereka secara tidak langsung meningkatkan fungsi sel β dan sensitivitas insulin SGLT-2 inhibitor juga dapat digunakan di semua tahap riwayat alami DM tipe 2, kecuali dengan adanya CKD sedang hingga berat (Scheen, 2018). Efek antihiperглиkemiknya secara klinis mirip dengan penurun glukosa darah lainnya. Namun, daya tahan efeknya lebih besar dari pada sulfonilurea, dan lebih efektif pada

individu dengan HbA1c > 8,0%, daripada

DPP-4 inhibitor (Woo et al., 2019).



Gambar 1. Ilustrasi mekanisme utama aksi SGLT-2 inhibitor serta efek hemodinamik dan metaboliknya menghasilkan peningkatan fungsi miokard dan penurunan risiko gagal jantung (Scheen, 2018)

Beberapa obat yang termasuk dalam kelompok SGLT-2 inhibitor antara lain empagliflozin, canagliflozin, dan dapagliflozin. Farmakokinetika dari SGLT-2 inhibitor secara umum menunjukkan bioavailabilitas yang baik saat diberikan melalui oral. SGLT-2 inhibitors memiliki waktu paruh yang lama, dan menghasilkan metabolit yang tidak aktif serta dalam jumlah yang limit diekskresi melalui ginjal (Amandari et al., 2018). Seperti yang diharapkan dari mekanismenya, SGLT-2 inhibitor tidak terkait dengan hipoglikemia bila digunakan dalam monoterapi atau bila dikombinasikan dengan agen lain yang memiliki risiko intrinsik rendah hipoglikemia. Selain itu, glukosuria yang terkait dengan penghambatan SGLT-2 menyebabkan serangkaian perubahan metabolisme, seperti kehilangan lemak tubuh total, penurunan berat badan secara keseluruhan, dan penurunan HbA1c dan asam urat yang signifikan. Perubahan metabolik ini dipercaya untuk mengurangi inflamasi, fibrosis, dan aterosklerosis, semua efek potensial kardioprotektif. Selain itu, penghambatan SGLT-2 memblokir reabsorpsi natrium, sehingga meningkatkan ekskresi natrium dan meningkatkan volume produksi urin.

Efek natriuretik dan diuretik dari SGLT-2 inhibitor kemungkinan besar bertanggung jawab atas efek antihipertensi (Woo et al., 2019).

Selain efek utama antihiperглиkemik, SGLT-2 inhibitor memiliki sifat multidimensi yang dapat mempengaruhi prognosis kardiovaskular. SGLT-2 inhibitor mempengaruhi secara positif beberapa faktor risiko kardiovaskular antara lain penurunan berat badan hasil dari kehilangan kalori karena glukosuria, meskipun ada kompensasi peningkatan dalam nafsu makan dan asupan makanan; penurunan tekanan darah arteri oleh natriuresis dan efek diuretik; serta penurunan kadar asam urat serum yang dikaitkan dengan peningkatan ekskresi urin. Selain itu, peningkatan hematokrit diduga melibatkan peningkatan eritropoiesis selain hemokonsentrasi (karena diuresis osmotik) yang juga dapat memberikan efek positif. Ditemukan juga bahwa SGLT-2 inhibitor menginduksi sedikit peningkatan konsentrasi serum magnesium, kalium, dan fosfat, namun peran potensial dari peningkatan ini dalam kadar elektrolit serum dalam perlindungan kardiovaskular masih belum diketahui.

Sehingga, SGLT-2 inhibitor membuktikan kapasitasnya untuk meredam kerusakan fungsi dan renal outcome, suatu kondisi yang terkait dengan risiko kardiovaskular yang lebih tinggi (Scheen, 2018).

SGLT-2 inhibitor juga telah terbukti meningkatkan fungsi jantung pada model tikus kardiomiopati diabetes dan iskemik miokard. Pada tikus diabetes genetik, pengobatan 8 minggu dapaglifozin meningkatkan fraksi ejeksi (ejection fraction/ EF) dan pemendekan fraksional. Hal ini juga melemahkan peningkatan volume sistolik akhir (end-systolic volume/ ESV), volume diastolik akhir (end-diastolic volume/ EDV), dan ketebalan septum interventrikular sistol dan diastol. Dapaglifozin juga meningkatkan rasio diastolik awal-akhir), EF, waktu relaksasi isovolumik (isovolumic relaxation time/ IVRT), deceleration time (DT) dan ketebalan dinding diastolik akhir (end diastolic wall thickness/ EDWT) pada model tikus diabetes non-obesitas. Sehingga menunjukkan bahwa dapaglifozin dapat meningkatkan fungsi ventrikel kiri sistolik dan diastolik pada tikus diabetes. Untuk empaglifozin, sejumlah laporan juga telah menunjukkan manfaat fungsi diastolik yang lebih baik daripada fungsi sistolik.

Pada tikus diabetes genetik, empaglifozin meningkatkan fungsi diastolik dengan peningkatan gerakan dinding septum dan penurunan tekanan pengisian ventrikel kiri. Dalam model tikus kardiomiopati diabetik, empaglifozin juga meningkatkan fungsi ventrikel kiri dengan meningkatkan tekanan sistolik akhir (end-systolic pressure/ ESP), laju kenaikan maksimal dan laju penurunan maksimal tekanan ventrikel kiri, serta penurunan tekanan diastolik akhir (end-

diastolic pressure/ EDP) (Lahnwong et al., 2018).

Stres oksidatif dan peradangan sistemik kronis sangat erat kaitannya dan telah lama diketahui memainkan peran kunci dalam patogenesis penyakit kardiovaskular akibat diabetes. Hal tersebut adalah bagian dari lingkaran setan diabetes, yang juga termasuk hiperglikemia, resistensi insulin, dan dyslipidemia. Pada miokardium diabetik, stres oksidatif memainkan peran utama dalam meningkatkan peradangan jantung dan fibrosis (Kaplan et al., 2018). Penurunan stres oksidatif dan mediator inflamasi yang mengikuti kejadian kardiovaskular dapat meningkatkan pemulihan fungsional jantung dan menurunkan angka kematian. Kusaka et al (2018) menemukan bahwa empagliflozin dapat meningkatkan remodeling jantung terlepas dari efeknya pada tekanan darah, dan memperbaiki stres oksidatif jantung. Namun, mekanisme pasti bagaimana efek ini terjadi belum sepenuhnya dipahami, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih menjelaskan jalur mekanisme anti-oksidatif yang digunakan oleh SGLT-2 inhibitor untuk melindungi jantung (Kusaka et al., 2016 Ahmed et al., 2018).

SIMPULAN

SGLT-2 inhibitor memiliki mekanisme yang lebih spesifik dan bersinergi dengan perbaikan sistemik, antara lain kontrol glikemik, berat badan, diuresis, dan kontrol tekanan darah. Berbagai penelitian menyelidiki dampak langsung SGLT-2 inhibitor pada sistem kardiovaskular. Penurunan mortalitas dan rawat inap gagal jantung (hospitalization for heart failure/ HHF), tekanan darah dan renal outcome yang lebih baik, peningkatan fungsi jantung pada kardiomiopati diabetes dan

iskemik miokard merupakan beberapa efek yang signifikan dari SGLT-2 inhibitor pada kesehatan kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, H. M., Khraishah, H., & Cho, L. (2018). Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *European Heart Journal*, *39*(25), 2368c-2375c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx668>
- Amandari, I. G. A. A. E., Sarasmita, M. A., Dewi, N. P. U. S., & Krisnayanti, M. W. (2018). SGLT-2 inhibitor: pilihan terapi baru untuk penderita DM tipe 2. *Hang Tuah Medical Journal*, *16*(1), 28–36.
- Aziz, W. A., Muriman, L. Y., & Burhan, S. R. (2020). Hubungan antara tingkat pengetahuan dengan gaya hidup pada penderita diabetes melitus. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, *2*(1), 105–114.
- Bullard, K. M., Cowie, C. C., Lessem, S. E., Saydah, S. H., Menke, A., Geiss, L. S., Orchard, T. J., Rolka, D. B., & Imperatore, G. (2016). Morbidity and Mortality Weekly Report Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type-United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *67*(12), 2016–2018. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31829ef01a>
- Chamberlain, J. J., Herman, W. H., Leal, S., Rhinehart, A. S., Shubrook, J. H., Skolnik, N., & Kalyani, R. R. (2017). Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: Synopsis of the 2017 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Annals of Internal Medicine*, *166*(8), 572–578. <https://doi.org/10.7326/M16-2937>
- Filippas-Ntekouan, S., Tsimihodimos, V., Filippatos, T., Dimitriou, T., & Elisaf, M. (2018). SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, *14*(11), 1113–1121. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1541348>
- Kaplan, A., Abidi, E., El-Yazbi, A., Eid, A., Booz, G. W., & Zouein, F. A. (2018). Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Failure Reviews*, *23*(3), 419–437. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9665-9>
- Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Holl, R. W., Norhammar, A., Birkeland, K. I., Jørgensen, M. E., Thuresson, M., Arya, N., Bodegård, J., Hammar, N., & Fenici, P. (2017). Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotranspo. *Circulation*, *136*(3), 249–259. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>
- Kosiborod, M., Lam, C. S. P., Kohsaka, S., Kim, D. J., Karasik, A., Shaw, J., Tangri, N., Goh, S. Y.,

- Thuresson, M., Chen, H., Surmont, F., Hammar, N., Fenici, P., Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Norhammar, A., ... Magliano, D. (2018). Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(23), 2628–2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>
- Kusaka, H., Koibuchi, N., Hasegawa, Y., Ogawa, H., & Kim-Mitsuyama, S. (2016). Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, *15*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0473-7>
- Lahnwong, S., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2018). Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovascular Diabetology*, *17*(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0745-5>
- Made, P., & Pathni, S. D. (2019). Terapi Diabetes dengan SGLT-2 Inhibitor. *Cdk-277*, *46*(6), 452–456.
- Monami, M., Dicembrini, I., & Mannucci, E. (2017). Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica*, *54*(1), 19–36. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0892-7>
- Sarafidis, P., Ferro, C. J., Morales, E., Ortiz, A., Malyszko, J., Hojs, R., Khazim, K., Ekart, R., Valdivielso, J., Fouque, D., London, G. M., Massy, Z., Ruggenenti, P., Porrini, E., Wiecek, A., Zoccali, C., Mallamaci, F., & Hornum, M. (2019). SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *34*(2), 208–230. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy407>
- Scheen, A. J. (2018). Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circulation Research*, *122*(10), 1439–1459. <https://doi.org/10.1161/CIRCRES.AHA.117.311588>
- Striepe, K., Jumar, A., Ott, C., Karg, M. V., Schneider, M. P., Kannenkeril, D., & Schmieder, R. E. (2017). Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, *136*(12), 1167–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.AHA.117.029529>
- Verma, S., Mazer, C. D., Fitchett, D., Inzucchi, S. E., Pfarr, E., George, J. T., & Zinman, B. (2018). Empagliflozin reduces

cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia*, 61(8), 1712–1723.
<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4644-9>

Woo, V., Connelly, K., Lin, P., & McFarlane, P. (2019). The role of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in heart failure and chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 35(7), 1283–1295.
<https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1576479>

Zinman, B., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Wanner, C., Ferrari, R., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Kempthorne-Rawson, J., Newman, J., Johansen, O. E., Woerle, H. J., & Broedl, U. C. (2014). Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovascular Diabetology*, 13(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-102>

Zou, C. Y., Liu, X. K., Sang, Y. Q., Wang, B., & Liang, J. (2019). Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (United States)*, 98(49).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018245>

