



Penggunaan SGLT2-i Sebagai Inovasi Terapi Preventif Stroke Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Arya Marganda Simanjuntak¹, Patricia Dean Ully Marbun¹, Putri Leony¹

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

*Correspondence: arya.marganda@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes merupakan faktor resiko stroke iskemik sebesar 2,5 kali dan 1,5 kali lipat menderita stroke hemoragik. Hal ini memicu meningkatnya angka mortalitas baik yang disebabkan oleh diabetes, stroke maupun diabetes yang berkomplikasi pada stroke. *Sodium Glucose cotransporter 2 inhibitor* (SGLT2-i) diketahui dapat mengurangi permasalahan kardiovaskular pada diabetes sehingga penulis akan menelaah lebih lanjut mengenai mekanisme SGLT2-i terhadap vaskular yang dihubungkan terhadap stroke. **Metode:** *Literature Review* ini dilakukan dengan menelusuri artikel penelitian yang terdapat pada mesin pencarian. Mesin pencarian jurnal yang digunakan berupa *PubMed* dan *Science Direct*. Dari 551 artikel diidentifikasi berdasarkan judul, duplikasi, abstrak dan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan dilaksanakan *review* untuk artikel terpilih. **Hasil:** SGLT2-i memiliki mekanisme untuk menghambat progresivitas atheroma. Mekanisme yang terjadi berupa penurunan reaksi inflamasi sistemik, penurunan stress oksidatif, pengurangan ukuran atheroma hingga menjaga kestabilan plak atheroma. Oleh karena itu SGLT2-i merupakan kandidat terapi yang potensial dalam mengurangi risiko stroke pada pasien DM2. SGLT2-i dapat digunakan sebagai inovasi terapi preventif untuk stroke pada pasien DM2.

Kata Kunci: Diabetes Mellitus Tipe 2; SGLT2 *inhibitor*; Stroke

ABSTRACT

Background: Diabetes is a risk factor for ischemic stroke by 2.5 times and 1.5 times suffering from hemorrhagic stroke. This triggers an increase in mortality rates both caused by diabetes, stroke and diabetes that has complications in stroke. *Sodium Glucose cotransporter 2 inhibitor* (SGLT2-i) is known to reduce cardiovascular problems in diabetes. **Objectives:** authors will analyze further on the vascular mechanism of SGLT2-i associated with stroke in T2DM. **Methods:** Literature Review conducted by research on articles found on search engines. Of the 551 articles identified based on title, duplication, abstract and eligibility with the inclusion criteria, a review was carried out for the selected articles. **Discussion:** SGLT2-i has a mechanism to inhibit atheroma progression. The mechanism that occurs is a decrease in systemic inflammatory reactions, a decrease in oxidative stress, a reduction in the size of the atheroma to maintain the stability of the atheroma plaque. Therefore, SGLT2-i is a potential therapeutic candidate in reducing the risk of stroke in T2DM patients. SGLT2-i can be used as an innovative preventive therapy for stroke in T2DM patients.

Keywords: SGLT 2 *inhibitor*; Stroke; Type 2 Diabetes Mellitus

Received [14 Feb2022] | Revised [9 June 2022] | Accepted [14 July 2022]

PENDAHULUAN

Stroke masih menjadi permasalahan kesehatan secara global dan di Indonesia. Data terbaru menunjukkan setiap tahun

terdapat 13,7 juta kasus baru stroke dan 5,5 juta kematian akibat stroke di dunia. Selama 15 tahun terakhir, angka insidens dan kematian stroke mengalami peningkatan terutama di negara dengan

pendapatan perkapita rendah dan menengah.^[1] Prevalensi stroke di Indonesia juga meningkat antara tahun 2013 hingga 2018, yaitu dari 7% menjadi 10.9%.^[2] Peningkatan angka mortalitas akibat stroke merupakan tantangan bagi pelayanan kesehatan yang memerlukan tatalaksana yang lebih komprehensif dan inovatif. Meta-analisis oleh Lau LH pada tahun 2019 (n= 359.783) melaporkan prevalensi diabetes pada 28% pasien stroke akut dan pada 33% pasien stroke iskemik.^[3] Hal ini menunjukkan bahwa pasien diabetes mellitus akan beresiko terkena stroke dikemudian hari. Terlebih di Indonesia juga terjadi peningkatan kasus diabetes mellitus dari 6,9% menjadi 8,5% dari tahun 2013 hingga 2018.^[2] Hal ini memicu kekhawatiran bahwa kombinasi antara diabetes mellitus dengan stroke akan menyebabkan angka mortalitas yang semakin tinggi di Indonesia.

Berbagai penelitian terus berlangsung untuk menyelesaikan masalah kesehatan global tersebut. Hingga berkembang obat *Sodium-Glucose cotransport 2 inhibitor* (SGLT2-i) yang menunjukkan hasil penurunan resiko hospitalisasi gagal jantung diikuti dengan diabetes mellitus serta sindroma koroner akut. SGLT2-i awalnya digunakan sebagai farmakoterapi pada DMT2. Penulis tertarik untuk menelaah literatur lebih lanjut keterkaitan SGLT2-i terhadap kejadian vaskular sehingga SGLT2-i menurut hipotesa dari penulis bahwa SGLT2-i dapat menjadi terapi inovasi preventif terhadap komplikasi stroke pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Literature Review*. Penelitian dilakukan menggunakan mesin pencarian jurnal yang digunakan meliputi *Pubmed*, dan *Science Direct* dengan kata kunci : (*SGLT2 Inhibitor* ATAU *Sodium Glucose Transpor Protein 2 Inhibitor*) DAN (*Stroke* ATAU *stroke complication*) DAN (*Type 2 Diabetes Mellitus* ATAU *T2DM*). Variabel inklusi dari literatur yang digunakan meliputi : (1) Terbit dalam 10 tahun terakhir; (2) Menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris; dan (3) *full text*.

Proses pemilihan artikel dilakukan dengan sistematis melalui beberapa langkah yaitu identifikasi, skrining, dan kesesuaian terhadap variabel inklusi. Total dari pencarian yang didapatkan dari mesin pencarian jurnal sebanyak 551 artikel. Artikel kemudian diidentifikasi berdasarkan judul, duplikasi, abstrak dan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan dilaksanakan *review* untuk artikel terpilih. Dari 551 artikel yang sesuai untuk *review* lebih lanjut sebanyak 7 buah artikel. Artikel yang secara spesifik membahas mengenai peran SGLT2-i terhadap endotel vaskular sebanyak lima buah.

PEMBAHASAN

Patogenesis Stroke pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes dapat berkembang dan menyebabkan perubahan mikrovaskular dan makrovaskular, hingga berkomplikasi menjadi stroke iskemik maupun hemoragik. Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) beresiko 2,5 kali

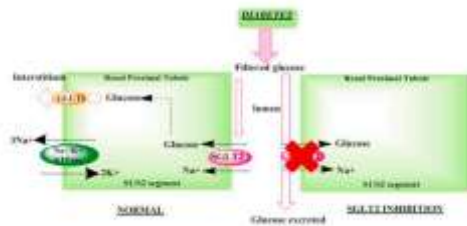
menderita stroke iskemik dan 1.5 kali beresiko menderita stroke hemoragik dibandingkan dengan populasi umum.^[4] Permasalahan serebrovaskular yang dapat ditemukan pada pasien diabetes dengan komplikasi stroke antara lain adalah disfungsi endotel vaskular, kekakuan arteri, inflamasi sistemik dan penebalan membran basal kapiler (gambar 1).^[5] Disfungsi endotel vaskular dipengaruhi oleh *Nitric Oxide* (NO) yang memediasi vasodilatasi. Availibilitas NO berkurang pada pasien diabetes sehingga memicu perkembangan aterosklerosis. Availibilitas NO yang terganggu disebabkan oleh inaktivasi NO atau berkurangnya reaktivitas pada otot polos terhadap NO.^[5] Pasien DMT2 memiliki kekakuan arteri dan berkurangnya elastisitas sehingga dapat memicu peningkatan tekanan darah yang berkorelasi secara kronis menyebabkan stroke. DMT2 juga memicu inflamasi sistemik yang berperan penting dalam perkembangan plak aterosklerosis.^[5] DMT2 juga dapat memengaruhi sawar darah melalui peningkatan permeabilitas sehingga banyak zat yang dapat mekewati BBB dengan penyaringan minimal, seperti albumin yang dapat dinilai melalui albumin *quotinent*.^[6] Dengan meningkatnya permeabilitas BBB dan kejadian mikrovaskular lainnya, pasien DMT2 menjadi sangat rentan terkena stroke dengan berbagai subtipenya yang dapat meningkatkan mortalitas pasien dikemudian hari.



Gambar 1. Mekanisme Stroke pada Pasien dengan Diabetes.^[5]

SGLT2-i dan Peranannya

Berbagai terapi untuk DMT2 sudah dikembangkan hingga saat ini, terutama golongan *Sodium-Gluucose cotransporter 2 inhibitor* (SGLT2-i) seperti Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin dan lainnya. SGLT2-i bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa pada tubulus kontortus proksimal dan terjadi ekskresi glukosa (gambar 2) melalui urin hingga 80gr/hari.^[7,8] Peningkatan ekskresi glukosa urin ini menyebabkan penurunan glukosa plasma darah.^[9] Mekanisme obat ini membantu untuk mengontrol kadar gula darah termasuk penurunan HbA1c melalui mekanisme glukosuria pada pasien. Penelitian terhadap SGLT2-i juga memberikan efek penurunan berat badan, tekanan darah dan resiko komplikasi kardiovaskular.^[7,9] Melalui studi *The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) menunjukkan penurunan resiko kematian akibat kardiovaskular, infark miokard atau *non fatal stroke* sebesar 14% dibandingkan plasebo.^[10] Penggunaan SGLT2-i juga ditemukan dapat meningkatkan kadar HDL dan diikuti penurunan kadar LDL.^[10]



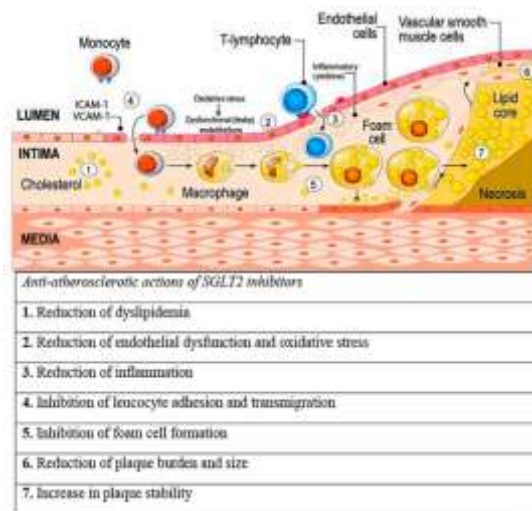
Gambar 2. Reabsorpsi Glukosa melalui SGLT2 pada kondisi normal dan Kondisi adanya SGLT-2 inhibitor.^[8]

Mekanisme SGLT2-i terhadap preventif Stroke

Penggunaan SGLT2-i dapat mengurangi kadar glukosa plasma dengan baik diikuti dengan penurunan resiko kardiovaskular.^[7,10] Dengan terjadinya penurunan glukosa darah plasma, hal ini akan mengurangi reaksi inflamasi sistemik yang terjadi di dalam tubuh pasien DMT2.^[11] Reaksi inflamasi sistemik yang semakin berkurang, akan menginduksi availabilitas NO sehingga fungsi vaskular perifer khususnya yang menuju otak akan lebih baik sehingga dapat mengurangi disfungsi endotel yang menjadi salah satu faktor terjadinya stroke. Hal ini dapat terjadi karena hiperglikemia dapat meningkatkan mekanisme hexosamine yang dapat mengubah glikosilasi dari sintesa NO sehingga berkembang menjadi disfungsi endotel.^[12] SGLT2-i juga dapat mengurangi tekanan darah secara signifikan, yang akan memberikan efek baik pada pasien karena tekanan darah tinggi dapat menjadi resiko terjadinya stroke hemoragik. Dengan demikian, penggunaan SGLT2-i pada pasien DMT2 dapat menjadi solusi untuk terapi preventif komplikasi stroke

berdasarkan mekanisme yang telah dipaparkan.

Penggunaan SGLT2-i turut dapat mencegah perkembangan atheroma pada pembuluh darah.^[13] Mekanisme ini terjadi melalui restorasi fungsi endotel, pengurangan stress oksidatif, pengurangan reaksi inflamasi dan terhambatnya evolusi *foam* dari monosit-makrofag (gambar 3).^[13] SGLT2-i dapat mengurangi disfungsi endotel dengan mengurangi stress oksidatif dan aktivasi simpatik. Pada percobaan tikus diabetik, pemberian SGLT2-i berimplikasi dengan peningkatan antioksidan melalui pengurangan *reactive oxygen species* (ROS).^[13] SGLT2-i turut mengurangi atheroma, ukuran plak atheroma dan luas permukaannya pada hewan coba diabetes.^[13] Dengan mekanisme yang ditimbulkan dari SGLT2-i yang telah dipaparkan, hal tersebut tentunya berpotensi untuk mengurangi kemungkinan komplikasi stroke pada pasien DMT2. Dengan berkurangnya perkembangan dari aterosklerosis, maka kemungkinan stroke emboli akibat plak yang ruptur akan berkurang pula karena SGLT2-i dapat membantu menstabilkan plak atheroma.^[13] SGLT2-i juga dapat mengurangi kemungkinan stroke lainnya dengan mekanisme yang terjadi pada pembuluh darah.



Gambar 3. Mekanisme Dari SGLT2-i untuk menghambat progresivitas atherosclerosis.^[13]

Beberapa penelitian lain juga mendukung penggunaan SGLT2-i untuk mengurangi resiko stroke dengan pada pasien DMT2. Meta-analisis oleh Annamaria menunjukkan penurunan resiko stroke sebesar 23% pada pasien yang menerima terapi SGLT2-i . Uji SCORED secara statistik menunjukkan signifikansi pengurangan resiko fatal dan stroke tidak fatal sebesar 34%.^[14] Meta-analisis oleh Fotios Barkas menilai dari studi EMPA-REG, CREDENCE, dan CANVAS, didapati bahwa resiko stroke pada pasien DMT2 dengan penggunaan SGLT2-i berkurang hingga 23%.^[15]

Dalam pencarian literatur, data penggunaan SGLT2-i di Indonesia masih terbatas. Padahal prevalensi DMT2 di Indonesia semakin meningkat dan belum ada terapi yang efektif untuk menurunkan angka kejadian stroke diakibatkan oleh DMT2 di Indonesia.

SGLT2-i pada saat ini memang belum menjadi pilihan terapi DMT2

di Indonesia seperti pada berbagai belahan dunia lainnya. Studi oleh Tien-Hsing Chen (n = 41.020) mencoba untuk membandingkan SGLT2-i dan metformin sebagai terapi lini pertama pada DMT2. Tampak bahwa penggunaan SGLT2-i dapat mengurangi lama rawatan pasien DMT2 dengan gagal jantung, sindroma koroner akut, dan mortalitas lainnya dalam 1 tahun *follow up*. Akan tetapi SGLT2-i tidak dapat menggantikan metformin sebagai tatalaksana lini pertama karena penggunaan SGLT2-I sebagai terapi utama justru meningkatkan kejadian stroke iskemik akibat hipovolemia dan hipotensi.^[16] Oleh karena itu SGLT2-i dapat digunakan pada pasien DMT2 sebagai terapi rekombinan obat anti diabetes sebagai inovasi terapi preventif stroke.

KESIMPULAN

SGLT2-i dapat digunakan sebagai inovasi terapi preventif stroke pada pasien DMT2. walaupun SGLT2-i tidak dapat menggantikan terapi lini pertama diabetes, tetapi terapi rekombinan obat anti diabetes dan SGLT2-i dapat dipertimbangkan untuk membantu menurunkan resiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular yang ditimbulkan oleh DMT2. Pemberian SGLT2-i diharapkan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas stroke sebagai komplikasi dari DMT2.

SARAN

Berdasarkan tinjauan literatur ini, sangat direkomendasikan untuk

dikembangkan uji SGLT2-i terhadap populasi di Indonesia. Hal ini mengingat bahwa angka diabetes mellitus tipe 2 dan stroke masih membebani kesehatan nasional sehingga perlu pengembangan yang progresif untuk menanggulangi permasalahan tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: A global response is needed. *Bull World Health Organ* 2016;94(9):634A-635A.
- [2] Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan Nasional RISKESDAS 2018 [Internet]. Badan Penelit. dan Pengemb. Kesehat.2018;198. Available from: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
- [3] Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. 2019.
- [4] Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* [Internet] 2010;375(9733):2215–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- [5] Chen R, Oviagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci* [Internet] 2016;351(4):380–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>
- [6] van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet] 2020;8(4):325–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30405-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30405-X)
- [7] Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet] 2018;14(12):1287–302. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1551877>
- [8] Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. “The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics.” *Eur J Pharmacol* [Internet] 2021;904(January):174169. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174169>
- [9] Deeks ED, Scheen AJ. Canagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 2017;77(14):1577–92.
- [10] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–57.

- [11] Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* 2018;20(8):1977–82.
- [12] Yang Q. *Harrison's Endocrinology*. 3rd ed. 2011.
- [13] Pahud de Mortanges A, Salvador Jr. D, Laimer M, Muka T, Wilhelm M, Bano A. The Role of SGLT2 Inhibitors in Atherosclerosis: A Narrative Mini-Review. *Front Pharmacol* 2021;12(November):1–11.
- [14] Mascolo A, Scavone C, Scisciola L, Chiodini P, Capuano A, Paolisso G. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: A systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *Pharmacol Res* [Internet] 2021;172:105836. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105836>
- [15] Barkas F, Ntekouan SF, Liberopoulos E, Filippatos T, Millionis H. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet] 2021;30(5):105708. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105708>
- [16] Chen TH, Li YR, Chen SW, Lin YS, Sun CC, Chen DY, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor versus metformin as first-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-institution database study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet] 2020;19(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01169-3>