

EMPAGLIFLOZIN: TERAPI BARU UNTUK PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN KOMORBID DIABETES MELLITUS TIPE 2 (DMT2)

Maha Fitra ND

Program Studi Spesialis-1 Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Indonesia
maha.fitra@unsyiah.ac.id

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) and heart failure have a strong relationship and one clinical outcome affects the other. Recent studies have succeeded in proving the benefits of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor class drug (second-line drug for T2DM), on the cardiovascular system. In addition to the diuretic role, the cellular mechanism of empagliflozin that is known to play a role in animals is myocardial anti-fibrosis effect.

Keywords: Heart failure, dmt2, SGLT2, empagliflozin.

ABSTRAK

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dan gagal jantung memiliki keterkaitan yang kuat dan luaran klinis yang satu mempengaruhi lainnya. Studi terakhir berhasil membuktikan manfaat empagliflozin, obat golongan penghambat SGLT2 (obat lini kedua pada DMT2), terhadap sistem kardiovaskular. Selain peran diuresis, mekanisme seluler empagliflozin yang diketahui berperan pada hewan adalah efek antifibrosis miokard.

Kata Kunci: Gagal jantung, dmt2, SGLT2, empagliflozin.

KETERKAITAN DMT2 DENGAN GAGAL JANTUNG

Gagal jantung merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan gejala khas (seperti sesak napas, edema tungkai, dan mudah lelah) dan disertai dengan tanda (seperti peningkatan tekanan vena juguler, ronki paru, dan edema perifer) yang disebabkan oleh kelainan struktural dan atau fungsional pada jantung, menyebabkan penurunan curah jantung dan atau peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau aktivitas. Prevalensi gagal jantung pada pasien dewasa di negara-negara berkembang mencapai 1 – 2% dan meningkat hingga 10% pada usia di atas 70 tahun (Ponikowski, 2016)

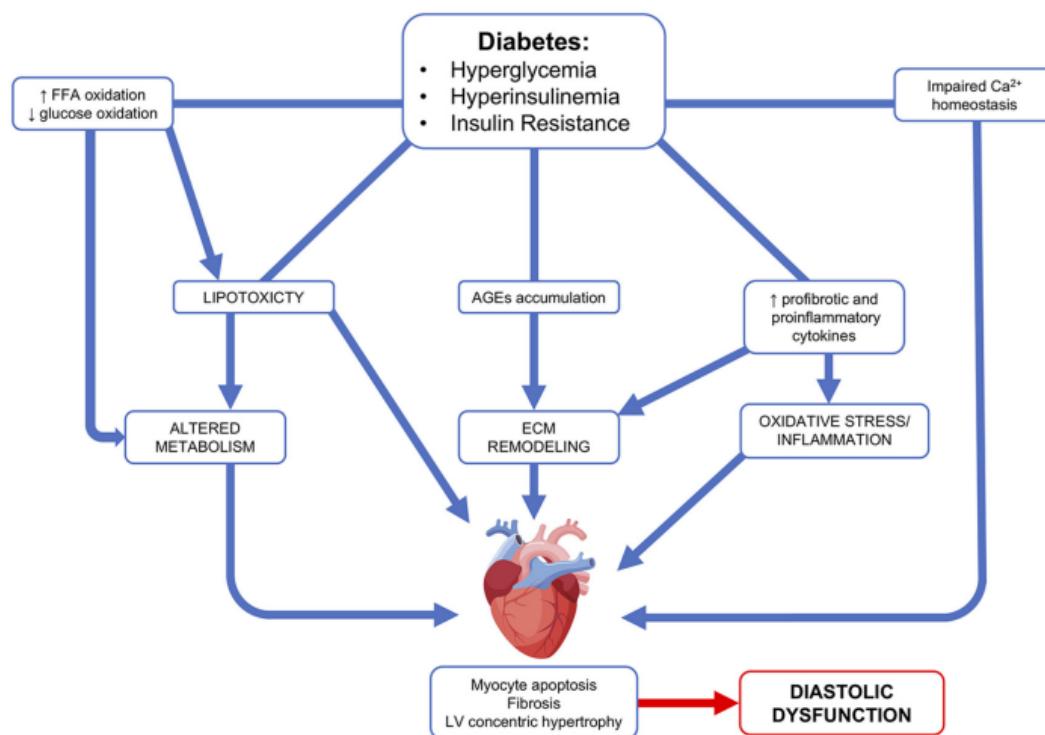
DMT2 beserta komplikasinya belakangan menjadi beban global pada aspek kesehatan dan ekonomi. Prevalensi DMT2 di seluruh dunia pada tahun 2010 mencapai 285 juta orang dan diperkirakan meningkat sampai 700 juta penderita pada tahun 2040 (Borghetti, 2018).

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian pada pasien DMT2. Pada studi Framingham tahun 1974, pasien dengan diabetes memiliki kecenderungan berkembang menjadi gagal jantung sebanyak 2 sampai 5 kali lipat dibandingkan dengan pasien non-diabetik. Pada studi lain disebutkan insidensi gagal jantung dua kali lipat lebih tinggi pada penderita DM pria dan lima kali lipat pada penderita DM wanita (Borghetti,

2018). Pada studi *EMPA-REG Outcome* prevalensi gagal jantung pada pasien DMT2 sebesar 10-15%.⁵ Pada data register pasien gagal jantung akut yang dilakukan di 5 rumah sakit besar di Indonesia didapati angka kejadian DMT2 pada pasien gagal jantung akut sebesar 31% (Siswanto, 2010).

DMT2 dan gagal jantung memiliki keterkaitan patogenesis yang kuat antara satu dan lainnya. DMT2 berhubungan dengan disfungsi makrovaskular dan mikrovaskular yang dapat berkontribusi terhadap aterosklerosis baik pada arteri koroner maupun perifer. Aterosklerosis ini kemudian dapat berujung pada infark miokard dan berakhir pada gangguan jantung (Krentz, 2007).

DMT2 juga dapat berkembang menjadi gagal jantung melalui mekanisme fibrosis yang diperantarai oleh hiperglikemia, hiperinsulinemia, perubahan metabolismik, dan stress oksidatif. Fibrosis reaktif interstisial yang terjadi pada DMT2 sifatnya masih bisa reversibel jika diberikan terapi spesifik dan berbeda dengan jenis fibrosis lain seperti fibrosis penggantian/jejas (*replacement/scarring fibrosis*) yang terjadi pada kasus infark miokard atau fibrosis infiltratif interstisial yang terjadi pada amiloidosis. Fibrosis miokard adalah cikal bakal gagal jantung bila tidak ditangani dengan baik. Kondisi gagal jantung yang kemudian disebut sebagai kardiomiopati diabetik ini terjadi tanpa adanya faktor risiko kardiak yang jelas seperti penyakit jantung koroner, hipertensi, dan kelainan katup yang signifikan (Jia, 2018). Patogenesis gagal jantung pada pasien DMT2 digambarkan secara skematis melalui gambar 1 dengan penjelasan sebagai berikut.



Gambar 1 Patogenesis kardiomiopati diabetik pada pasien dengan DMT2 meliputi lipotoksik, profibrotik, dan remodelling matriks ekstraseluler (ECM) yang berujung pada fibrosis, seluler apoptosis kemudian secara makro sebagai disfungsi diastolik
Disadur dari (Borghetti, 2018)

Pada pasien DMT2 terjadi hiperglikemia, hiperinsulinema, dan resistensi insulin yang pada prosesnya meningkatkan oksidasi asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*), sitokin profibrotik and proinflamasi, dan akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs). Peningkatan FFA menjadi dasar patogenesis lipotoksisitas pada miokard melalui mekanisme pro apoptosis. Pada jaringan miokard pada pasien diabetik, stres metabolik dan oksidatif dapat meningkatkan sensitivitas permeabilitas mitokondria terhadap ion kalsium yang dapat menyebabkan autofagi kardiomiosit dan nekrosis. Akumulasi AGEs pada pasien diabetes bersifat profibrotik dan antiproteolisis pada kolagen, keduanya menyebabkan akumulasi kolagen kemudian fibrosis miokard dan menyebabkan perubahan matriks ekstrasel. Perubahan ini menjadi awal patogenesis hiperetrofi ventrikel kiri. Kemudian gangguan homeostasis kalsium yang terjadi menyebabkan penurunan aktivitas *sarco/endoplasmatic reticulum Calcium ATPase 2* (SERCA2a), *sodium-Calcium exchanger* (NCX), dan fungsi *ryanodine receptor* (RyR2) yang berujung pada gangguan *excitation-contraction coupling* pada level aktin-miosin (Jia, 2018).

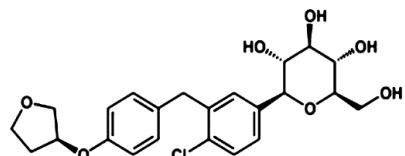
Hasil akhir proses-proses tersebut adalah apoptosis, fibrosis, perubahan matriks ekstraseluler dan hipertrofi ventrikel kiri yang merupakan ciri pada jantung diabetik, secara progresif menyebabkan gangguan hemodinamik pada level diastolik (disfungsi diastolik) dan dapat menjadi disfungsi sistolik di masa mendatang (Jia, 2018).

Gagal jantung sendiri dapat menjadi risiko DMT2 melalui mekanisme resistensi insulin pada sistemik dan kardiak. Pada suatu analisis multivariat 28% pasien usia tua dengan gagal jantung dapat berkembang menjadi DMT2 dalam periode tiga tahun (Aroor, 2012).

EMPAGLIFLOZIN SEBAGAI TERAPI DMT2 BARU DENGAN KEUNTUNGAN KARDIOVASKULAR

Empagliflozin adalah agen antihiperglikemik yang tergolong dalam kelompok penghambat kotransporter 2 Natrium-glukosa (*Sodium/Glucose cotransporter 2 (SGLT2 inhibitor)*) dengan struktur formula sesuai gambar 2. Empagliflozin secara cepat diabsorpsi setelah administrasi oral, mencapai konsentrasi plasma maksimum (*Cmax*) setelah 1,33-3 jam, dan mengalami penurunan bifasik dengan rerata $t_{1/2}$ dari 10.3-18.8 jam. Setelah beberapa kali dosis oral, konsentrasi menjadi konstan setelah 6 hari. Penghambat SGLT2 bekerja di ginjal, mencapai membran tubulus proksimal melalui filtrasi glomerular. Klirens

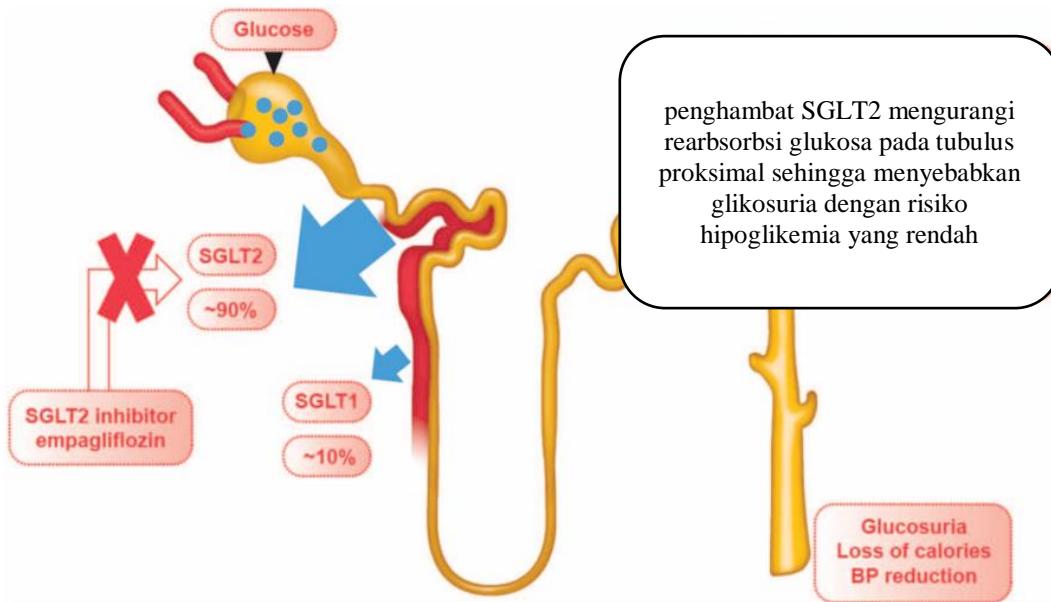
berjalan linear terhadap waktu, dan sekitar 18% obat diekskresi dalam bentuk tidak berubah di urin (Scheen, 2014).



Gambar 2 Struktur formula empagliflozin

Disadur dari (Scheen, 2014)

Glukosa akan mengalami filtrasi di glomerulus, masuk ke dalam lumen tubulus, dan akan menjalani reabsorpsi di membran tubulus proksimal oleh SGLT2 dan SGLT1. Inhibisi SGLT2 akan menghambat reabsorpsi glukosa sehingga menyebabkan glikosuria, menurunkan kadar glukosa darah, dan risiko rendah terhadap hipoglikemia. Gambar 3 menjelaskan secara skematis cara kerja empagliflozin sebagai antidiabet.



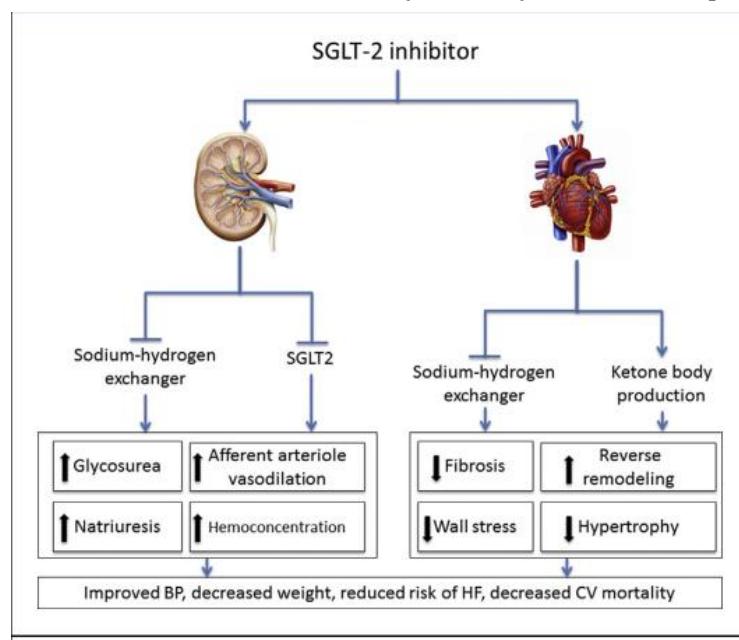
Gambar 3 Mekanisme Kerja Penghambat SGLT-2

Disadur dari (Butler, 2017)

Uji klinis menggunakan penghambat SGLT2 empagliflozin pada studi EMPA-REG menemukan bahwa pasien-pasien DMT2 dengan risiko kardiovaskular tinggi mendapat manfaat terhadap kejadian kardiovaskular, hospitalisasi akibat gagal jantung, dan kematian. Pada Studi tersebut, sebanyak 7020 pasien dengan DMT2 dirandomisasi dan mendapatkan baik empagliflozin 10mg atau 25mg setiap hari atau mendapat plasebo dalam periode tindak lanjut 3,1 tahun. Hasil penelitian tersebut, tidak ada perbedaan signifikan dalam kejadian infark miokard atau stroke pada masing-masing kelompok tetapi terdapat penurunan kematian kardiovaskular sebanyak 38% lebih rendah dan pengurangan risiko semua

penyebab kematian 32% (keduanya $P <0,001$) pada kelompok yang diberikan empagliliozin. Selain itu, pada kelompok empagliliozin terlihat penurunan risiko rawat ulang akibat gagal jantung sekitar 35% dan penurunan mortaltias akibatnya sebesar 39% (keduanya $P <0,001$) (Zinman, 2015)

Mekanisme proteksi kardiak oleh empagliflozin masih belum sepenuhnya dipahami. Sejumlah studi mengemukakan manfaat empagliflozin terhadap sistem kardiovaskular secara umum adalah karena manfaat sistemik (diuresis) dan terhadap miosit. Sharma dkk



menjelaskan potensi manfaat kardiovaskular penghambat SGLT-2 dalam gambar berikut.

Gambar 4. Mekanisme potensial penghambat SGLT2 terhadap sistem renal dan kardiovaskular

Disadur dari (Sharma, 2018)

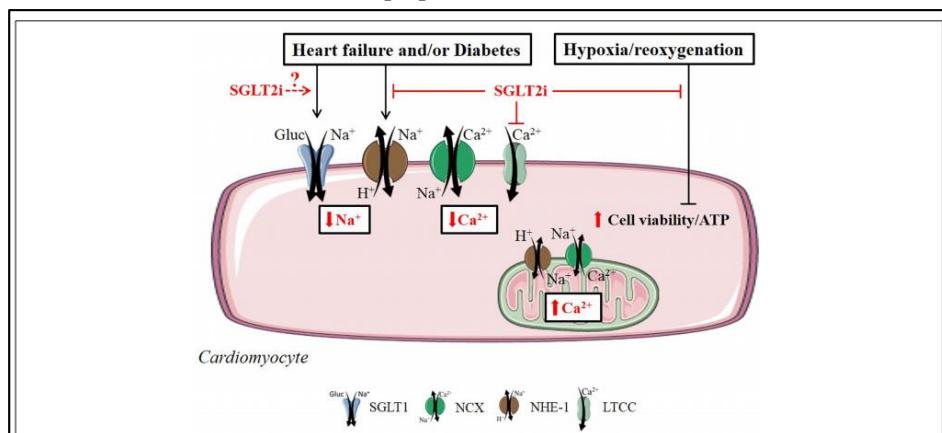
Pada gambar di atas dijelaskan potensi manfaat kardiovaskular penghambat SGLT-2 sebagai diuretik dan kardioprotektif yang menurunkan fibrosis dengan menginhibisi reseptor *Sodium-Hydrogen Exchanger-1* (NHE-1) dan hipertrofi miokard. Sejumlah penelitian lain secara spesifik menyebutkan manfaat penghambat SGLT-2 terhadap sistem renokardiovaskular sebagaimana disebut berikut.

- Empagliflozin dapat menurunkan aktivasi simpatis pada gagal jantung, menurunkan rearbsorsi natrium di renal, menurunkan kadar aldosteron dan angiotensin II (sharma, 2018).
- Penuruan *preload* melalui diuresis osmotik yang menurunkan volume cairan pada pasien gagal jantung, hal ini memperbaiki mekanisme peregangan dan kontraktilitas miokard (Cherney, 2014).

- Penurunan tekanan darah, kekakuan arteri, dan resistensi vaskular pada pasien DMT2, hal ini akan menurunkan *afterload* dan memperbaiki curah jantung pasien gagal jantung (Chilton, 2015).
- Empagliflozin menurunkan albuminuria dan hiperfiltrasi glomerular akibat hiperglikemia menyebabkan penurunan hipertensi intraglomerular. Hal ini akan menurunkan kerja jantung dan memperbaiki fungsi jantung (Chilton, 2015).

EFEK EMPAGLIFLOZIN TERHADAP FIBROSIS MIOKARD

Salah satu keuntungan empagliflozin pada miokard yang mungkin dapat menjelaskan keuntungan penurunan kejadian kardiovaskular pada pasien gagal jantung adalah manfaatnya terhadap fibrosis miokard. Uthman dkk menjelaskan manfaat ini berkaitan dari cara kerjanya menghambat reseptor NHE-1 di permukaan sel yang menurunkan kadar kalsium intraseluler sebab kadar kalsium intraseluler yang berlebih telah diketahui bersama dapat memicu edema seluler dan apoptosis miosit.



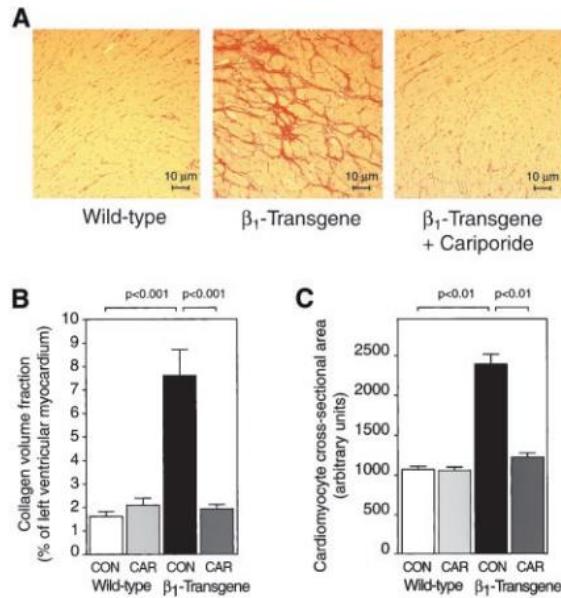
Gambar 5. Efek penghambat SGLT-2 terhadap miosit dengan meregulasi homeostasis ion, respirasi mitokondria, dan viabilitas sel. Manfaat SGLT-2 yang telah diteliti ditandai dengan simbol parah merah; menurunkan kadar ion natrium dan kasium intrasel, mingkatkan kadar kalsium mitokondria.

Disadur dari (Uthman, 2018)

Bukti bahwa inhibisi NHE-1 dapat menurunkan fibrosis telah cukup lama diketahui. Penelitian Eengelhardt dkk pada tahun 2002 telah menunjukkan bahwa pada pasien dengan gagal jantung, aktivasi NHE1 oleh stimulasi kronik reseptor $\beta 1$ menyebabkan fibrosis miokard pada model tikus. Pada penelitian tersebut, inhibisi reseptor NHE1 dengan caporide menurunkan fibrosis miokard dan deposisi kolagen secara bermakna (**gambar 6**).

Pada model hewan, Lin dkk menunjukkan peran empagliflozin terhadap fibrosis miokard pada model tikus yang diabetik. Pada model tersebut, fibrosis interstitial kardiak, fibrosis arteri perikoroner, dan penebalan arteri koroner, dan infiltrasi makrofag interstitial secara signifikan lebih besar dibandingkan tikus nondiabetik. Pemberian empagliflozin

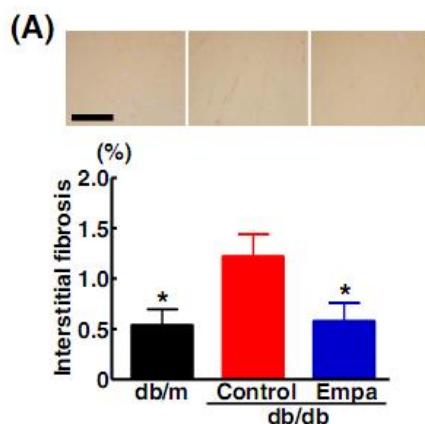
selama 10 minggu pada model menunjukkan penurunan fibrosis yang bermakna, ditunjukkan dengan stain *Sirius red* yang kurang lebih sama dengan model tikus nondiabet (**gambar 7**).



Gambar 6. Inhibisi NHE oleh cariporide pada hewan coba dengan stimulasi kronik adrenergik β_1 secara signifikan menurunkan hipertrofi/fibrosis miokard.

A. Potongan parafin dari jantung tikus yang dipotong tegak lurus terhadap sumbu panjang dan diwarnai dengan asam pikrat/sirius merah untuk menilai konten kolagen ventrikel kiri. Pada usia 5 bulan, hewan β_1 -transgenik menunjukkan fibrosis di seluruh ventrikel kiri. Perkembangan fibrosis dapat dihambat sepenuhnya di bawah terapi dengan perjalanan cariporide. B. Fraksi volume kolagen (dalam %) terhadap volume LV yang diukur menggunakan perangkat analisis gambar C. Area potong lintang kardiomosit dalam satuan.

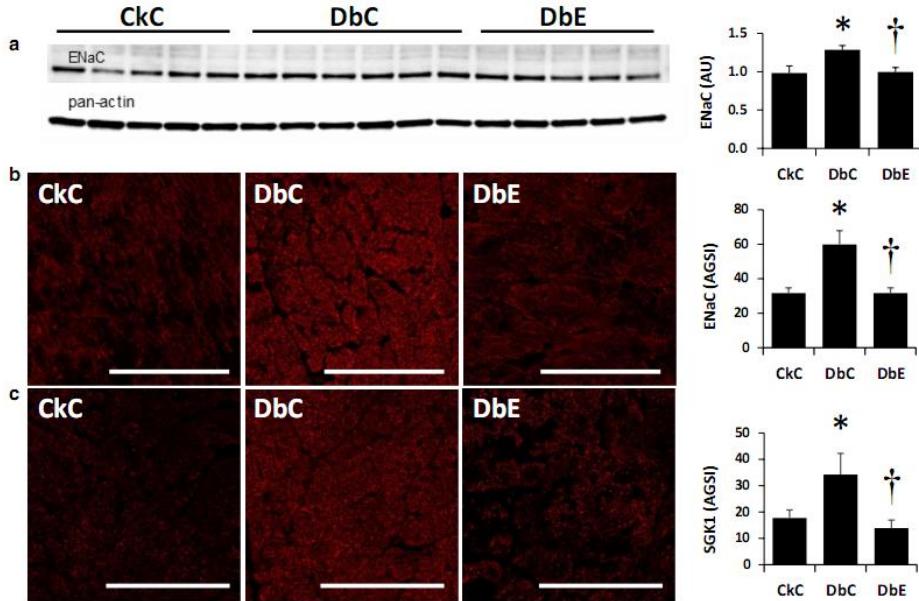
Disadur dari (Eengelhardt, 2002)



Gambar 7. Efek jangka pangjang empagliflozin terhadap fibrosis miokard menggunakan potongan kardiak dengan sirius merah. Empagliflozin menurunkan fibrosis mioakard secara signifikan pada hewan coba

Disadur dari (Lin, 2014)

Penelitian oleh Habibi dkk (**gambar 8**) pada tikus diabetik menunjukkan peran empagliflozin menurunkan ekspresi protein profibrotik pada miokard, seperti *serum/glucocorticoid regulated kinase 1* (SGK1) dan *epithelial sodium channel* (ENaC).



Gambar 8. Empagliflozin mengurangi sinyal profibrotik miokard. Lima minggu pengobatan empagliflozin mengurangi ekspresi protein profibrotik a, b ENaC dan c SGK1

Disadur dari (Habibi, 2017)

KESIMPULAN

Pada pasien dengan gagal jantung, DMT2 sering menjadi komorbid dan mempengaruhi luaran yang lebih buruk. Terdapat korelasi yang kuat antara DMT2 dan gagal jantung. Penghambat sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) merupakan agen antihiperglikemia baru untuk DMT2 yang bekerja menghambat reabsorpsi glukosa renal sehingga meningkatkan ekskresi glukosa urin (efek diuresis). Selain itu SGLT2 juga memiliki efek antifibrotik yang terbukti pada studi hewan. Kombinasi efek diuretik dan antifibrotik ini membuat penghambat SGLT2 kini menjadi salah satu terapi baru untuk gagal jantung dengan komorbid DMT2 yang diunggulkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin Resistance and Heart Failure: Molecular Mechanisms. *Heart Fail Clin.* 2012 October ; 8(4): 609–617.
- Borghetti G, Lewinski D, Eaton D, Sourij H, Houser R, Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front. Physiol.* 9:1514. doi: 10.3389/fphys.2018.01514.
- Butler J, Hamo C, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19, 1390–1400.
- Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, Von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129:587–597.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17:1180–1193
- Engelhart S, Hein L, Keller U, Klammt K, Lohse M. Inhibition of Na-H Exchange Prevents Hypertrophy, Fibrosis, and Heart Failure in 1-Adrenergic Receptor Transgenic Mice. *Circ Res.* 2002;90:814–819.
- Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, Barron B, Mayoux E, Rector RS, Whaley-Connell A, DeMarco VG. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:1–15.
- Jia, G., Hill, M. A., Sowers, J. R. (2018). Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ. Res.* 122, 624–638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
- Krentz, A. J., Clough, G., Byrne, C. D. (2007). Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes.Metab.* 9, 781–791. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00670.x
- Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:148.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016.
- Scheen AJ. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Empagliflozin , a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014;213–225.
- Sharma, A., Cooper, L. B., Fiuzat, M., Mentz, R. J., Ferreira, J. P., Butler, J. Zannad, F et al. Antihyperglycemic Therapies to Treat Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus. *JACC: Heart Failure.* 2018. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.020
- Siswanto B, Radi B, Kalim H, Santoso A. Heart Failure in NCVC Jakarta and 5 hospitals in Indonesia. *CVD Prev Control.* 2010;5:35–38.
- Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, Fiolet JWT, Kuschma MC, Hollmann MW, Coronel R, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front. Physiol.* 2018. 9:1575. doi: 10.3389/fphys.2018.01575

Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.