

## Efektivitas Penggunaan Empagliflozin terhadap Nilai HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

### Effectiveness of Empagliflozin on HbA1c Values in Type 2 Diabetic Patients

Tesalonika Rawung,<sup>1</sup> Jimmy Posangi,<sup>2</sup> Edward Nangoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: tesalonikarawung011@student.unsrat.ac.id

Received: January 10, 2023; Accepted: July 27, 2023; Published online: July 30, 2023

**Abstract:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common type of diabetes today. Lifestyle changes are one of the causes of DM problems. Patients with T2DM are usually treated with oral hypoglycemic drugs. The sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) group is a type of oral hypoglycemic drug groups that plays a role in reducing HbA1c level. Empagliflozin is a drug included in the SGLT-2 group. Previous clinical trials showed that empagliflozin could lead to a reduction in HbA1c level. This study aimed to determine the effectiveness of using empagliflozin on HbA1C values in T2DM patients. This was a literature review study with data searching using three databases namely, Pubmed, Google Scholar, and Science Direct. The results obtained 10 literatures to be reviewed. All literatures showed that there was a significant effect of empagliflozin on HbA1c value of T2DM patients. In conclusion, type 2 diabetes mellitus patients using empagliflozin show significant decreases in HbA1c values.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; empagliflozin; HbA1c; sodium glucose cotransporter 2

**Abstrak:** Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan jenis diabetes yang paling umum ditemukan saat ini. Perubahan gaya hidup menjadi salah satu penyebab timbulnya masalah DM. Penyandang DMT2 biasanya diterapi dengan obat hipoglikemik oral (OHO). Golongan obat *sodium glucose cotransporter 2* (SGLT-2) merupakan salah satu jenis golongan obat OHO yang berperan dalam menurunkan kadar HbA1c, salah satunya ialah empagliflozin. Penelitian sebelumnya menunjukkan peran empagliflozin dalam uji klinis dapat menyebabkan penurunan kadar HbA1c. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan empagliflozin terhadap nilai HbA1C pada pasien DMT2. Jenis penelitian ini ialah suatu *literature review* dengan pencarian data menggunakan tida sumber basis data yaitu, *Pubmed, Google Scholar dan Science Direct*. Hasil penelitian mendapatkan sebanyak 10 literatur yang dilakukan *review*. Kesepuluh artikel memperlihatkan adanya pengaruh bermakna dari penggunaan empagliflozin terhadap nilai HbA1c dari pasien DMT2. Simpulan penelitian ini ialah penggunaan empagliflozin pada pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan terjadinya penurunan nilai HbA1c yang bermakna.

**Kata kunci:** diabetes melitus tipe 2; empagliflozin; HbA1c; *sodium glucose cotransporter 2*

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai oleh adanya peningkatan kadar gula darah yang melebihi batas normal atau hiperglikemia.<sup>1</sup> Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ialah jenis diabetes yang paling umum ditemukan saat ini, dan merupakan kondisi hiperglikemia akibat resistensi insulin dan penurunan insulin.<sup>2</sup>

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF, 2021), prevalensi diabetes meningkat secara global dan menjadi salah satu ancaman kesehatan, populasi penyandang DM pada tahun 2021 diperkirakan sekitar 537 juta orang dewasa yang berusia 20-79 tahun. Jumlah penyandang diabetes, kemudian diprediksi akan mengalami peningkatan menjadi 783 juta pada tahun 2045, dan terhitung lebih dari 90% dari jumlah kasus tersebut merupakan DMT2. Pada tahun 2021, diperkirakan 6,7 juta orang dewasa meninggal akibat DM.<sup>3</sup> Tahun 2018, Indonesia menjadi negara dengan jumlah penyandang DM terbanyak ketujuh di dunia. Hal ini dibuktikan dengan data Riskesdas pada tahun tersebut, yaitu sekitar 20,4 juta orang atau 8,5% yang menderita DM.<sup>4</sup> Data tersebut juga menunjukkan hampir semua provinsi di Indonesia mengalami peningkatan prevalensi pada tahun 2018, kecuali provinsi Nusa Tenggara Timur. Sulawesi Utara termasuk salah satu dari empat provinsi dengan prevalensi diabetes tertinggi keempat.<sup>5</sup>

Perubahan gaya hidup menjadi salah satu penyebab timbulnya masalah DM. Sebuah pedoman terbaru dan konsensus tentang pengelolaan penyakit diabetes mengungkapkan pengobatan DM meliputi terapi non farmakologis dan terapi farmakologis. Penyandang DMT2 biasanya diberi obat hipoglikemik oral (OHO) seperti sulfonilurea, tiazolidindionin, penghambat alfa glukosidase, penghambat DPP-4, dan penghambat *Sodium Glucose Cotransporter 2* (SGLT-2).<sup>6</sup>

Golongan obat SGLT-2 merupakan jenis obat antidiabetes oral baru dengan kurangnya efek samping. SGLT-2 berperan dalam menurunkan kadar HbA1c, tekanan darah, dan berat badan pada penyandang DMT2. Empagliflozin merupakan salah satu obat yang termasuk dalam golongan inhibitor SGLT-2.<sup>7</sup> Mekanisme kerja empagliflozin menyebabkan penurunan reabsorpsi glukosa di ginjal, yang mengakibatkan peningkatan ekskresi glukosa urin bersamaan dengan penurunan glukosa plasma. Menurut penelitian, pemberian empagliflozin dapat memberikan efek terhadap kadar HbA1c dalam darah.<sup>8</sup>

Hemoglobin terglikasi (HbA1c) merupakan zat yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dengan hemoglobin. HbA1c yang terbentuk akan tersimpan dan tetap bertahan di dalam sel darah merah selama kurang lebih tiga bulan. Dengan demikian, nilai HbA1c mencerminkan rerata kadar glukosa darah seseorang selama tiga bulan terakhir. Semakin tinggi persentase HbA1c seseorang maka kadar glukosa darahnya akan semakin tinggi. Peningkatan nilai HbA1c melebihi batas normal mengindikasikan DM yang tidak terkontrol dan pasien berisiko tinggi mengalami komplikasi jangka panjang. Hasil penelitian melaporkan mengenai peran empagliflozin dalam uji klinis yang dapat mengakibatkan pengurangan kadar HbA1c, berat badan dan tekanan darah sistolik.<sup>9</sup>

Berdasarkan uraian mengenai meningkatnya prevalensi penyandang DM dewasa ini dan efek empagliflozin, maka peneliti tertarik untuk mengetahui efektivitas penggunaan empagliflozin terhadap nilai HbA1c pada pasien DMT2 melalui suatu *literature review*.

## METODE PENELITIAN

Studi ini menggunakan metode *literature review* penelusuran literatur menggunakan tiga *databases journal online*, yaitu *PubMed*, *Google Scholar* dan *ScienceDirect*, dengan kata kunci "empagliflozin" OR "EMPA" OR "SGLT-2" OR "Sodium Glucose Cotransporter-2" AND "Diabetes mellitus type 2" OR "DMT2" AND "HBA1C". Untuk menentukan kriteria inklusi dan eksklusi digunakan strategi *Population, Intervention, Comparison, Outcomes*, dan *Study* (PICOS) untuk mencari artikel.

## HASIL PENELITIAN

Dalam pencarian literatur ditemukan 326 artikel yang sesuai kata kunci, seleksi tahun, bahasa, *fulltext* dan duplikasi artikel yang kemudian dilakukan skrining berdasarkan relevansi

judul dan abstrak menjadi 240 buah. Setelah evaluasi data berdasarkan pembacaan judul dan abstrak artikel tersisa menjadi 47 buah. Berdasarkan jumlah artikel yang diperoleh, peneliti melakukan skrining kedua berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan membaca artikel secara keseluruhan dan mengambil 10 artikel untuk di analisis. Tabel 1 memperlihatkan hasil kajian kesepuluh artikel pada penelitian ini.

## BAHASAN

Hasil penelitian terhadap 10 artikel yang di *review* menunjukkan bahwa penggunaan obat golongan SGLT-2 khususnya empagliflozin dapat menghasilkan penurunan nilai HbA1c pada pasien DMT2 dengan lama pengobatan 18 bulan, 28 minggu dan 52 minggu, serta 24 minggu, 12 minggu. Beberapa orang diberhentikan mengonsumsi empagliflozin karena terjadi efek samping.

Hasil penelitian Cho et al<sup>10</sup> terhadap 374 pasien DMT2 berusia antara 20 tahun dan 75 tahun yang menggunakan obat empagliflozin dengan dosis 10 mg dan 25 mg menunjukkan adanya penurunan bermakna pada nilai HbA1c. Pada pasien dengan nilai HbA1c awal <7,5% (=119) terjadi penurunan hanya 0,1%, sedangkan penurunan HbA1c sebesar 0,5% terjadi pada pasien yang nilai HbA1c awal 7,5-9,0% (n=149) dan penurunan paling banyak terjadi pada pasien yang nilai HbA1c awal >9% (n=106) yaitu sebanyak 1,9%. Ketika dilakukan analisis berdasarkan waktu sejak terdiagnosis DMT2, pasien dengan durasi DMT2 yang lebih pendek (<10 tahun, n = 213) mengalami penurunan HbA1c secara bermakna lebih besar (0,9%) dibandingkan mereka yang memiliki durasi DMT2 yang lebih lama (0,6%, ≥10 tahun, n=159, p=0,028). Jika dikelompokkan berdasarkan usia, penurunan kadar HbA1c cenderung lebih besar pada pasien yang lebih muda daripada pasien yang lebih tua. Kadar HbA1c turun 1,1% pada pasien berusia <50 tahun (n=118), 0,7% pada pasien berusia 51-60 tahun (n=153), dan 0,5% pada pasien berusia >60 tahun (n=185). Analisis regresi tunggal menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c berhubungan dengan usia yang lebih muda, durasi DMT2 yang lebih pendek, dan kadar HbA1c awal yang lebih tinggi. Kadar HbA1c awal yang lebih tinggi dan durasi DMT2 yang lebih pendek merupakan penanda prediktif untuk penurunan kadar glukosa yang efektif menggunakan empagliflozin. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa durasi DMT2 yang lebih pendek secara bermakna berkaitan dengan lebih banyak penurunan HbA1c pada dosis empagliflozin 25 mg. Penelitian tersebut sejalan dengan sebuah studi ASSIGN-K menyatakan bahwa inhibitor SGLT-2 lebih efektif pada pasien dengan durasi diabetes yang lebih pendek dan pada mereka dengan nilai HbA1c awal yang tinggi. Seperti yang dijelaskan dalam studi ASSIGN-K, salah satu penjelasan yang mungkin untuk ini ialah bahwa kemanjuran inhibitor SGLT-2 dapat berkurang pada pasien dengan durasi penyakit yang lebih lama karena peningkatan regulasi ekspresi SGLT-2 atau peningkatan ambang glukosa ginjal. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi peran prediktif dan mekanisme yang mendasari durasi penyakit pada efek inhibitor SGLT-2 pada pasien DMT2. Pada tujuh pasien dilakukan pemberhentian mengonsumsi obat empagliflozin karena terjadinya efek samping yang tersering ialah infeksi genital, infeksi saluran kemih dan hipoglikemia.<sup>10</sup>

Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Kaku et al<sup>11</sup> terhadap 8145 pasien Jepang dengan DMT2. Sekitar 62% pasien memiliki komorbid gangguan ginjal yang berusia rerata 58,7 tahun dengan dosis yang digunakan 10 mg dan 25 mg. Lebih dari sepertiga pasien (34,8%) menderita DMT2 selama lebih dari 5 tahun. Selama penelitian, empagliflozin efektif dalam menurunkan kadar HbA1c dan secara umum dapat ditoleransi dengan baik pada pasien di Jepang. Perubahan rerata keseluruhan dari rerata awal nilai HbA1c 8,03% ialah -0,75% (95% CI: -0,78, -0,72) pada pengamatan terakhir. Pasien yang melakukan peningkatan dosis dari 10 mg menjadi 25 mg selama penelitian mengalami penurunan rerata tambahan dalam HbA1c sebesar -0,21% (95% CI: -0,30, -0,11) untuk total perubahan rerata dari *baseline* sebesar -0,64% (-0,77, -0,52). Selain itu, profil keamanan secara keseluruhan tampak konsisten dengan uji klinis empagliflozin sebelumnya yang dilakukan di Asia Timur termasuk Jepang. Durasi pengobatan, keamanan dan tolerabilitas semuanya serupa di seluruh kelompok usia. Namun demikian, pasien yang diobati dengan empagliflozin dalam praktik klinis mungkin memiliki karakteristik yang berbeda dengan

yang dipelajari dalam uji klinis, seperti usia yang lebih tua, yang membuat mereka lebih rentan terhadap kejadian buruk serta berpotensi memengaruhi respons glikemik sehingga, besarnya penurunan HbA1c selama penelitian lebih rendah dengan bertambahnya usia.<sup>11</sup>

Moon et al<sup>13</sup> melakukan penelitian terhadap 3368 pasien Korea dengan dosis empagliflozin 10 mg dan 25 mg. Pengobatan empagliflozin secara bermakna mengurangi tingkat HbA1c rerata selama masa studi sebesar  $-0,68\% \pm 1,39\%$  ( $P < 0,0001$ ). Selain itu, 44,10% pasien mencapai target kontrol glikemik (HbA1c  $< 7\%$ ) dan lebih dari setengahnya (51,23%) menunjukkan penurunan HbA1c lebih besar dari 0,5%. Penelitian ini mendapatkan faktor klinis yang terkait dengan pasien terhadap pengobatan empagliflozin. Dalam analisis regresi berganda, durasi penyakit, dislipidemia, dan kadar HbA1c awal berkorelasi secara independen dengan perubahan kadar HbA1c. Usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT) awal dan eGFR awal tidak bermakna setelah penyesuaian. Akibatnya, durasi diabetes yang lebih pendek, tingkat HbA1c awal yang lebih tinggi, dan tidak adanya dislipidemia merupakan faktor klinis yang terkait dengan penurunan kadar HbA1c yang lebih besar dan secara bermakna terkait dengan kemanjuran glikemik empagliflozin pada pasien Korea, sehingga empagliflozin akan lebih menguntungkan pada pasien di Korea dengan DMT2 yang tidak terkontrol dengan baik pada fase awal diagnosis.<sup>13</sup>

Berdasarkan penelitian Okada et al<sup>14</sup> pada 131 pasien DMT2 dengan hipertensi nokturnal yang berusia  $< 75$  dan  $\geq 75$  tahun dan kontrol glikemik rerata HbA1c 6,6%. Pada awal penelitian, 44 peserta berusia  $\geq 75$  tahun dan 87 peserta berusia  $< 75$  tahun. Empagliflozin menurunkan nilai HbA1c pada tingkat yang sama pada kelompok usia  $< 75$  dan  $\geq 75$  tahun ( $-0,24\%$  vs  $-0,28\%$  pada minggu ke-12, masing-masing). Selain itu, tidak ada hipoglikemia serius yang terjadi selama pengobatan empagliflozin. Penggunaan inhibitor SGLT-2, empagliflozin pada pasien lansia memberikan manfaat klinis yang jelas, termasuk pengurangan dalam nilai HbA1c dan dapat ditoleransi dengan baik, aman dan efektif, dengan tingkat efek samping dan kejadian hipoglikemik yang rendah dilaporkan pada pasien lansia.<sup>14</sup>

Aamir et al<sup>15</sup> melakukan penelitian terhadap 745 pasien Muslim Pakistan dengan DMT2 yang berusia 18-75 tahun dan HbA1c 7-10%. Dosis yang diberikan bervariasi yaitu 10 dan 25 mg. Empagliflozin tergolong baik dalam hal keamanan obat, kualitas hidup yang sebanding, dan kepuasan dengan kontrol DMT2. Namun, pengurangan HbA1c pada pasien DMT2 lebih rendah daripada pasien DM tipe 1 (DMT1). Penurunan HbA1c rerata 6 bulan bermakna pada kedua kelompok; (Kelompok-A:  $0,91 \pm 0,15$ ;  $p < 0,001$  vs Kelompok-B2:  $0,79 \pm 0,14$ ;  $p < 0,001$ ). Perbaikan bermakna dalam HbA1c, kadar glikemik, dan berat badan secara keseluruhan menunjukkan efek glikemik berkelanjutan dari empagliflozin, yang secara bermakna mengurangi HbA1c dan glukosa plasma puasa, sebuah fenomena yang sebelumnya dilaporkan pada populasi lokal. Terdapat juga persentase pasien yang jauh lebih tinggi yang mencapai target glikemik HbA1c  $< 7\%$  (53 mmol/mol) dibandingkan dengan plasebo, mirip dengan yang diamati dalam penelitian sebelumnya.<sup>15</sup>

Penelitian Mirabelli et al<sup>16</sup> dilakukan pada 408 pasien yang menggunakan obat penghambat SGLT-2. Dari pasien-pasien tersebut, 246 (60,3%) diobati dengan empagliflozin dan mengalami penurunan HbA1c. Pengobatan dengan penghambat SGLT-2 menghasilkan penurunan median HbA1c sebesar 0,9%, dengan persentase penurunan sebesar 12 dalam kaitannya dengan nilai awal, diikuti dengan penurunan bermakna ( $P < 0,001$ ) dalam glukosa plasma puasa. Penurunan HbA1c yang bermakna diamati selama masa studi, dengan penurunan HbA1c yang lebih jelas selama 16 bulan pertama penggunaan obat. Terdapat sedikit kecenderungan peningkatan kadar HbA1c tercatat setelah 18 bulan pengobatan. Secara keseluruhan, HbA1c menurun dari 8,4% (7,7-9,4) menjadi 7,5% (6,9-8,2) ( $p < 0,001$ ). Secara rinci, diamati penurunan 0,9% (0,3-1,7), dengan persentase penurunan 12% (3,5-20,1) sehubungan dengan nilai awal.<sup>16</sup>

Dalam penelitian Cherney et al<sup>8</sup> yang dilakukan dalam data gabungan dari lima uji coba 24 minggu pada 2286 pasien DMT2. Efek empagliflozin pada HbA1c dalam uji coba Fase III yang dikumpulkan selama 24 minggu menunjukkan bahwa terjadi penurunan HbA1c dengan dosis empagliflozin 25 mg. Kemudian efek empagliflozin pada HbA1c terhadap *ambulatory blood*

pressure monitoring (ABPM) 12 minggu pada pasien dengan DMT2 dan hipertensi menunjukkan juga terjadinya penurunan HbA1c dengan empagliflozin 10 mg dan 25 mg.<sup>8</sup>

Ceriello et al<sup>17</sup> meneliti 7020 pasien DMT2 yang memiliki penyakit kardiovaskular. Dalam penelitian ini didapatkan bahwa empagliflozin secara bermakna mengurangi variabilitas HbA1c dibandingkan plasebo. Sejalan dengan penelitian ini, Vaduganathan et al<sup>18</sup> melakukan penelitian pada 7020 pasien DMT2 disertai penyakit kardiovaskular dengan pemberian empagliflozin 10 mg dan 25 mg. Empagliflozin menurunkan rerata HbA1c sebesar 0,57% (95% CI: 0,60% sampai 0,53%) dibandingkan dengan plasebo pada 12 minggu, selama periode ketika terapi antihiperlipidemik tidak diubah.

Keterbatasan penelitian ini ialah tidak adanya penjelasan secara rinci mengenai mekanisme penurunan nilai HbA1c pada penggunaan obat empagliflozin untuk pasien DMT2.

## SIMPULAN

Penggunaan empagliflozin pada pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan terjadinya penurunan nilai HbA1c yang bermakna.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dudi H. A comprehensive review of diabetes mellitus: classification, symptoms, diagnosis, prevention, and treatment. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia (JBBI)*. 2021;7(2):304-17. Doi:10.29122/jbbi.v7i2.4209.
2. Unai GG, Vicente BA, Jebari S, Asier S, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
3. Magliano DJ, Boyko EJ, Balkau B, Barengo N. *IDF Diabetes Atlas (10th ed)*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
4. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
5. Infodatin diabetes melitus. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2020.
6. Decroli E. *Diabetes Melitus Tipe 2 (1st ed)*. Kam A, Efendi Y P, Decroli G P, Rahmadi A, editors. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang; 2019.
7. Amandari E. SGLT-2 Inhibitor: pilihan terapi baru untuk penderita diabetes melitus tipe 2. *Hang Tuah Medical journal*. 2018;16(1):28. Doi: 10.30649/htmj.v16i1.77
8. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018;93(1):231-44.
9. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S10-5. Doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003
10. Cho YK, Lee J, Kang YM, Yoo JH, Park JY, Jung CH, et al. Clinical parameters affecting the therapeutic efficacy of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220667.
11. Kaku K, Yamamoto K, Fukushima Y, Lliev H, Yasui A. Safety and effectiveness of empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: final results of a 3-year post-marketing surveillance study. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(10):1315-28.
12. Wu Q, Liu M, Fang Z, Li C, Zou F, Hu L, et al. Efficacy and safety of empagliflozin at different doses in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(3):270-86.
13. Moon JS, Kim NH, Na JO, Cho JH, Jeong IK, Lee SH, et al. Safety and effectiveness of empagliflozin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: results from a nationwide post marketing surveillance. *Diabetes Metab J*. 2023;47(2):82-91. doi: 10.4093/dmj.2021.0356.
14. Okada K, Hoshida S, Kato M, Kanegae H, Ishibashi S, Kario K. Safety and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of data from the SACRA study. *J Clin Hypertens*. 2021;23(4):860-9.

15. Aamir AH, Raja UY, Qureshi FM, Asghar A, Mahar SA, Ahmed I, et al. Safety and efficacy of empagliflozin in Pakistani Muslim patients with type 2 diabetes (SAFE-PAK); a randomized clinical trial. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):295.
16. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Vero R, Brunetti FS, Corigliano DM, et al. Long term effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors in an Italian cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2019;2019:3971060. Doi: 10.1155/2019/3971060
17. Ceriello A, Ofstad AP, Zwiener I, Kaspers S, George J, Nicolucci A. Empagliflozin reduced long-term HbA1c variability and cardiovascular death: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):176.
18. Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, Fitchett DH, Ofstad AP, Brueckmann M, et al. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(12):2775-84.

**Tabel 1.** Hasil kajian 10 artikel penelitian

No	Peneliti (Tahun)	Metode penelitian	Lokasi penelitian	Sample penelitian	Hasil penelitian
1	Cho et al, 2019 <sup>10</sup>	Retrospektif	<i>South Korea</i>	374	Penelitian ini meninjau 374 pasien yang dirawat karena DM tipe 2 di Asan Medical Center dan dinilai untuk perubahan tingkat HbA1c dan berat badannya. Terdapat penurunan HbA1c. Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar HbA1c awal yang lebih tinggi, fungsi ginjal yang lebih baik, dan durasi DMT2 yang lebih pendek merupakan penanda prediktif untuk penurunan kadar glukosa yang lebih efektif menggunakan empagliflozin. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c pada pasien yang menggunakan empagliflozin dikaitkan dengan kadar HbA1c awal yang tinggi.
2	Kaku et al, 2022 <sup>11</sup>	RCT	<i>Japan</i>	8145	Dilaksanakan selama 3 tahun tentang keamanan dan efektivitas empagliflozin pada pasien DM tipe 2 dalam praktik klinis di Jepang yang sebelumnya belum pernah menerima obat ini. Penelitian ini mendapatkan bahwa empagliflozin dapat ditoleransi dengan baik dan efektif dalam jangka panjang dalam praktik klinis rutin. Didapatkan hasil penurunan kadar HbA1c yang berkelanjutan dan bermakna secara klinis terjadi pada semua kelompok usia. Secara keseluruhan, gambaran keamanannya konsisten ditinjau dari studi observasional dan uji klinis sebelumnya, dan tidak ada masalah keamanan baru yang muncul.
3	Dogruel et al, 2022 <sup>12</sup>	<i>Prospective Observational Study</i>	<i>China</i>	1403	Dosis 10 mg atau 25 mg. Peningkatan dosis secara bermakna memperbaiki kontrol glikemik HbA1c. Pada kedua dosis mengalami penurunan HbA1c
4	Moon et al, 2022 <sup>13</sup>	RCT	<i>South Korea</i>	3368	Dosis empagliflozin 10 dan 25 mg. Dalam penelitian ini didapatkan pengobatan empagliflozin secara bermakna mengurangi nilai rerata HbA1c selama masa studi sebesar $-0,68\% \pm 1,39\%$ ( $p < 0,0001$ ). Sebesar 44,10% pasien mencapai target kontrol glikemik (HbA1c $< 7\%$ ) dan lebih dari setengahnya (51,23%) menunjukkan penurunan A1c lebih besar dari 0,5%.
5	Okada et al, 2020 <sup>14</sup>	<i>Prospective Observational Study</i>	<i>Bangladesh</i>	131	Studi ini melakukan sebuah sub-analisis terhadap data dari studi <i>SGLT2 inhibitor and angiotensin receptor blocker combination therapy in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension</i> (SACRA), sebuah studi paralel multisenter, <i>double blind</i> , acak, dari pasien DMT2 yang diobati dengan empagliflozin selama 12 minggu. Nilai HbA1c menurun dengan mengkonsumsi empagliflozin dengan tingkat yang sama pada kelompok usia $< 75$ tahun dan $\geq 75$ tahun ( $-0,24\%$ vs $-0,28\%$ pada minggu ke-12, masing-masing), dan terdapat sedikit perbedaan bermakna antara kelompok-kelompok yang disub-traktat plasebo ( $-0,26\%$ vs $-0,54\%$ pada minggu ke-12, masing-masing, $p=0,078$ ). Hasil akhir studi ini menyatakan bahwa terdapat penurunan bermakna dalam hemoglobin terglikasi, berat badan, dan asam urat selama 12 minggu pengobatan empagliflozin.
6	Aamir et al, 2022 <sup>15</sup>	RCT	<i>Pakistan</i>	745	Efikasi obat dibandingkan pada titik waktu 24 minggu. Terjadi penurunan rerata HbA1c yang bermakna pada kedua kelompok, tetapi efek keseluruhan dalam mengurangi kadar glikemik dari awal secara bermakna lebih tinggi pada Kelompok A dibandingkan dengan Kelompok B. Hasil akhir studi ini menyatakan bahwa empagliflozin ialah obat yang aman dibandingkan dengan perawatan standar pada pasien Muslim Pakistan dengan DMT2
7	Mirabelli et al, 2019 <sup>16</sup>	<i>Cohort study</i>	<i>Italy</i>	408	Sebanyak 408 pasien diabetes melakukan pengobatan dengan inhibitor SGLT-2. Terdapat 246 (60,3%) diobati dengan empagliflozin. Sebanyak 27 pasien tereksklusi karena hilang kontak dan sebanyak 98 pasien yang menghentikan pengobatan karena terjadi efek samping. Hasil penelitian selama 18 bulan menunjukkan penurunan HbA1c yang bermakna pada pasien DMT2 selama 18 bulan dari 8,4% menjadi 7,5% dan sedikit kecenderungan terjadi peningkatan kadar HbA1c.

No	Peneliti (Tahun)	Metode penelitian	Lokasi penelitian	Sampel penelitian	Hasil penelitian
8	Cherney et al, 2017 <sup>8</sup>	RCT	Canada	2286	Penelitian selama 24 minggu dilakukan penilaian terhadap perubahan dari awal pada minggu ke-24 dalam HbA1c. Penelitian tersebut menunjukkan terjadi penurunan HbA1c dengan empagliflozin dibandingkan plasebo secara bermakna berkurang.
9	Ceriello et al, 2020 <sup>17</sup>	RCT	Italy	7020	Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa empagliflozin mengurangi variabilitas HbA1c dibandingkan dengan standar perawatan pada pasien DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Variabilitas HbA1c yang tinggi selanjutnya dikaitkan dengan risiko kematian kardiovaskular yang lebih tinggi, tetapi pengurangan variabilitas HbA1c tidak secara khusus memediasi efek pengobatan empagliflozin dalam mengurangi kematian kardiovaskular.
10	Vaduganathan et al, 2021 <sup>18</sup>	RCT	United Kingdom	7020	Penelitian ini menyimpulkan bahwa pada 3633 (52%) pasien yang tidak diobati insulin di awal, empagliflozin mengurangi penggunaan insulin baru versus plasebo sebesar 60%. Pada 3387 (48%) pasien yang diobati insulin di awal, empagliflozin mengurangi kebutuhan peningkatan dosis insulin lebih dari 20% sebesar 58% dan meningkatkan proporsi yang mencapai pengurangan dosis insulin berkelanjutan lebih dari 20% tanpa peningkatan selanjutnya pada HbA1c dibandingkan dengan plasebo. Pada pasien dengan DM2 dan penyakit kardiovaskular, empagliflozin secara nyata dan tahan lama menunda inisiasi insulin dan peningkatan dosis insulin yang substansial, sambil memfasilitasi pengurangan kebutuhan insulin yang berkelanjutan dari waktu ke waktu.

Keterangan: RCT, *Randomized Controlled Trial*