

Penghambat SGLT-2 untuk Menurunkan Tekanan Darah dan Albuminuria pada Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Hipertensi: Sebuah Telaah Sistematis

Fatimah Azzahra¹, Annisa Farida Muti¹, Suzy Yusna Dewi², Ryan Herardi¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia

²Instalasi Kesehatan Jiwa Anak dan Remaja, RS Jiwa Soeharto Heerdjan, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Hipertensi pada pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 sebagai penyakit komorbid berpotensi meningkatkan risiko mortalitas, morbiditas, dan disabilitas. Penghambat SGLT-2 merupakan golongan obat antidiabetik lini ke-2 yang diindikasikan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, penyakit ginjal kronik dengan catatan laju filtrasi glomerulus (LFG) >60 ml/menit, risiko rentan hipoglikemia, serta masalah peningkatan berat badan. Penghambat SGLT-2 terbukti memiliki efek positif terhadap tekanan darah dan albuminuria. Studi ini bertujuan untuk menilai pengaruh penghambat SGLT-2 pada tekanan darah dan albuminuria pasien DM tipe 2 yang juga menderita hipertensi. Studi ini merupakan tinjauan pustaka sistematis dengan basis data yang digunakan untuk pencarian artikel adalah PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan EBSCOhost dengan tetap menyesuaikan kriteria eksklusi dan kriteria inklusi, yakni artikel penelitian dengan subjek pasien DM tipe 2 dengan hipertensi. Literatur yang diperoleh kemudian diseleksi menggunakan metode PRISMA 2020 dan dievaluasi kualitasnya menggunakan JBI Critical Appraisal Tools sesuai dengan desain penelitian studi yang ada. Dari hasil seleksi, ditemukan tujuh artikel yang memenuhi kriteria. Sebagian besar penelitian yang mengkaji pengaruh penghambat SGLT-2 terhadap tekanan darah menunjukkan hasil yang signifikan, dengan empat dari enam penelitian mendukung temuan tersebut. Di sisi lain, hanya satu dari dua penelitian yang mengkaji pengaruh SGLT-2 inhibitor terhadap albuminuria yang menunjukkan hasil signifikan. Jenis penghambat SGLT-2 yang digunakan dalam penelitian tersebut antara lain canagliflozin, empagliflozin, dan dapagliflozin dengan canagliflozin terbukti memberikan hasil yang paling signifikan baik pada albuminuria maupun tekanan darah. Secara keseluruhan, penghambat SGLT-2 terbukti dapat menurunkan tekanan darah dan albuminuria, yang dapat menjadi pertimbangan dalam terapi kombinasi untuk pasien DM tipe 2 dengan hipertensi.

Kata kunci: albuminuria, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, penghambat SGLT-2

SGLT-2 Inhibitors for Reducing Blood Pressure and Albuminuria in Type 2 Diabetes with Hypertension: a Systematic Review

Abstract

Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) as a comorbid condition may increase the risks of mortality, morbidity, and disability. SGLT-2 inhibitors are second-line antidiabetic medications recommended for patients with atherosclerotic cardiovascular disease, chronic kidney disease with a glomerular filtration rate (GFR) >60 ml/min, a high risk of hypoglycemia, and issue related to weight gain. SGLT-2 inhibitors have been proven to exert positive effects on blood pressure and albuminuria. This study aims to assess the positive effects of SGLT-2 inhibitors on blood pressure and albuminuria in type 2 DM patients with hypertension. This research is a systematic literature review, utilizing databases such as PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and EBSCOhost while adhering to specific inclusion and exclusion criteria. The selected literature will be further analyzed using the PRISMA 2020 method and assessed for quality using the JBI Critical Appraisal Tools in line with the research design. Following the selection process, seven articles met the inclusion criteria. Most studies examining the effect of SGLT-2 inhibitors on blood pressure reported significant findings, with four out of six studies supporting this outcome. In contrast, only one of two studies on the effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria yielded significant results. The SGLT-2 inhibitors studied included canagliflozin, empagliflozin, and dapagliflozin, with canagliflozin demonstrating the most pronounced effects on both albuminuria and blood pressure. Overall, SGLT-2 inhibitors have been shown to reduce blood pressure and albuminuria, suggesting their potential use as part of combination therapy in type 2 DM patients with hypertension.

Keywords: albuminuria, hypertension, SGLT-2 Inhibitor, type 2 diabetes mellitus

Korespondensi: Fatimah Azzahra, Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia, *email:* fatimah@upnvj.ac.id

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang dapat memicu komplikasi penyakit kardiovaskular seperti hipertensi.¹ Di Indonesia, prevalensi DM sangat tinggi dengan negara ini menempati peringkat ketujuh di dunia untuk jumlah penderita DM pada tahun 2019.² Sebanyak 68,4% dari 1,5 juta penduduk usia 18 tahun ke atas yang menderita DM juga mengalami hipertensi.³ Hipertensi pada DM dapat memperburuk kondisi ginjal, menyebabkan penyakit ginjal kronis, serta meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas.⁴ Salah satu indikator awal kerusakan ginjal pada DM adalah albuminuria, yaitu adanya protein albumin dalam urin. Albuminuria merupakan prediktor yang sangat kuat untuk gangguan ginjal dan kardiovaskular pada penderita DM, yang terjadi akibat disfungsi glomerulus yang mengarah pada ekskresi protein urin lebih dari 2 gram/24 jam.⁵

Hubungan yang erat antara DM, hipertensi, dan albuminuria, menyebabkan pengendalian ketiga kondisi ini sangat penting untuk mencegah komplikasi jangka panjang, khususnya penyakit ginjal. Oleh sebab itu, penting untuk mengkaji terapi kombinasi yang efektif dalam menurunkan kadar gula darah, tekanan darah, dan albuminuria pada DM dengan hipertensi. Salah satu terapi yang banyak dikaji adalah penggunaan penghambat *sodium glucose cotransporter-2* (SGLT-2). Penghambat SGLT-2 adalah antidiabetik lini ke-2 yang biasanya diresepkan sebagai terapi kombinasi bersama metformin dan diindikasikan pada pasien dengan risiko hipoglikemia, komorbiditas penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung, penyakit ginjal kronis dengan catatan, serta peningkatan berat badan.⁶ Selain manfaatnya dalam mengatur kadar gula darah, obat ini juga terbukti dapat menurunkan tekanan darah dan albuminuria pada DM.⁷ Telaah

sistematik ini bertujuan untuk menilai pengaruh penghambat SGLT-2 dalam menurunkan tekanan darah dan albuminuria pada DM dengan hipertensi.

Metode

Metode penelitian yang digunakan adalah telaah sistematik dengan berpedoman pada Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) 2020 yang menambahkan pelaporan kriteria kelayakan studi, strategi pencarian, metode pengumpulan data, dan analisis literatur. Artikel yang digunakan adalah artikel pada basis data terpilih yang sesuai dengan kata kunci yang berasal dari komponen PICO pada 3 Februari 2022.

Komponen PICO

PICO adalah akronim yang digunakan untuk mendeskripsikan komponen utama dalam pertanyaan penelitian sistematik dan meta-analisis. PICO dalam studi ini pada Tabel 1.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Telaah sistematik ini menggunakan artikel dengan desain penelitian eksperimental atau observasional yang menggunakan populasi manusia dan membahas pengaruh penghambat SGLT-2 terhadap tekanan darah dan albuminuria pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi yang dipublikasikan pada tahun 2012 hingga 2021 karena obat ini pertama kali disetujui untuk digunakan di Eropa pada tahun 2012, dan sejak saat itu penggunaannya semakin berkembang dalam terapi kombinasi DM. Bahasa yang digunakan pada setiap artikel merupakan bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Artikel yang dieksklusi adalah artikel yang termasuk *narrative review*, *systematic review*, *meta-analysis*, dan tidak tersedia secara *full text*.

Tabel 1 Komponen PICO

P (Population)	Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi
I (Intervention)	Penggunaan penghambat SGLT-2
C (Comparison)	Kelompok kontrol yang tidak menggunakan penghambat SGLT-2
O (Outcome)	Tekanan darah dan albuminuria

Identifikasi dan seleksi literatur

Terdapat empat basis data yang digunakan sebagai wilayah pencarian, di antaranya adalah PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar, dan EBSCOhost. Kata kunci yang digunakan dalam tahap pencarian artikel merupakan kombinasi antara kata kunci yang sesuai dan operator Boolean seperti “AND” untuk penggabungan dua kata kunci yang terdapat dalam artikel dan “OR” untuk pencarian salah satu kata kunci yang muncul dalam artikel. Kombinasi kata kunci ini digunakan untuk mencari artikel yang membahas pengaruh penghambat SGLT-2 pada tekanan darah dan albuminuria pada penderita DM dengan hipertensi. Kata kunci tersebut di antaranya adalah sebagai berikut:

1. PubMed: (((“SGLT-2 Inhibitor”[All Fields] AND “Blood Pressure”[All Fields]) OR “Albuminuria”[All Fields]) AND “Diabetes Mellitus Type 2”[All Fields] AND “Hypertension”[All Fields])
2. Basis data lainnya: (((“SGLT-2 Inhibitor”) AND (“Blood Pressure”)) OR (“Albuminuria”)) AND (“Diabetes Mellitus Type 2”)) AND (“Hypertension”)

Proses seleksi dilakukan oleh satu peneliti, yaitu penulis pertama dengan konflik keputusan ditangani melalui diskusi dengan peneliti lainnya.

Penilaian kualitas jurnal

Penilaian kualitas yang digunakan adalah Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tools. Instrumen yang digunakan

menyesuaikan dengan desain penelitian dari setiap artikel. Pada telaah sistematik ini, semua artikel menggunakan desain penelitian *randomized controlled trial* (RCT). Instrumen JBI dengan desain RCT memiliki 13 pertanyaan yang dapat dilihat di *supplementary materials*.

Analisis dan presentasi data

Artikel yang telah diseleksi akan diringkas dalam bentuk tabel setiap item yang dapat menjawab pertanyaan penelitian. Data kuantitatif yang diperoleh akan disajikan dalam tabel yang merangkum karakteristik sampel dan temuan utama dari masing-masing studi. Hasil sintesis data selanjutnya akan dibuat secara naratif, menggambarkan pengaruh penghambat SGLT-2 terhadap tekanan darah dan albuminuria pada DM dengan hipertensi. Meta-analisis atau metode statistik tidak digunakan dalam telaah ini karena heterogenitas yang tinggi antar studi, sehingga data disajikan secara naratif dan dalam bentuk tabel deskriptif untuk menjaga akurasi dan validitas temuan tanpa menambah bias.

Hasil

Proses seleksi artikel

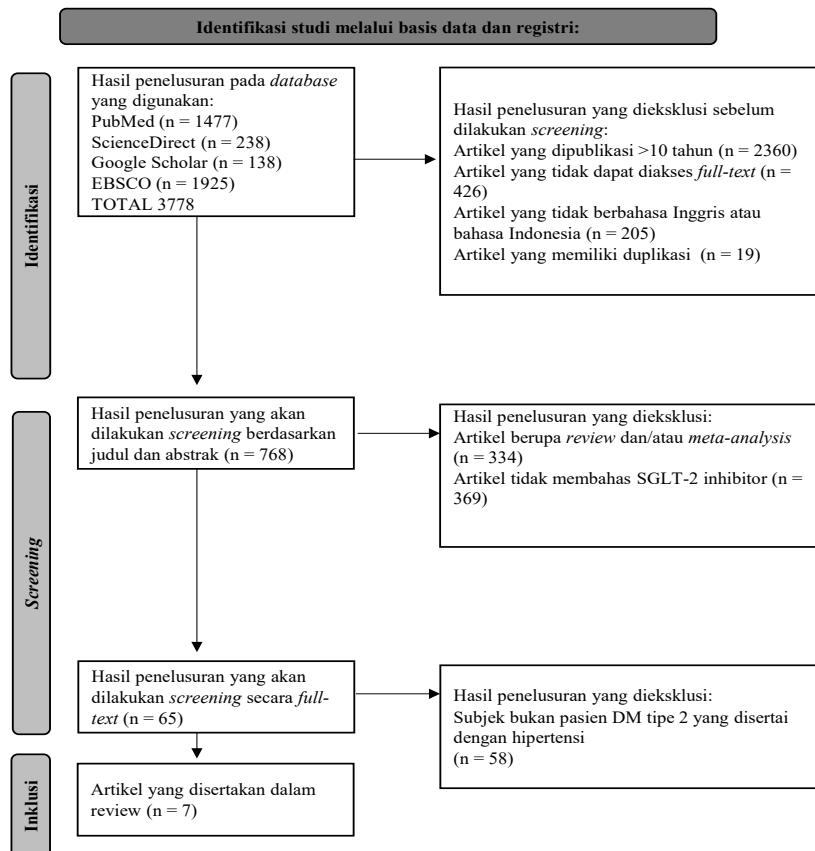
Dalam pencarian artikel menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan, ditemukan 1.477 artikel di PubMed, 238 artikel di Google Scholar, 138 artikel di ScienceDirect, dan 1.925 artikel di EBSCOhost, dengan total 3.778 artikel. Proses eksklusi dilakukan berdasarkan kriteria berikut:

1. 2.360 artikel dieksklusi karena tahun publikasi di luar rentang 2012 hingga 2021.
2. 426 artikel tidak dapat diakses secara penuh.
3. 205 artikel tidak berbahasa Inggris atau Indonesia.
4. 19 artikel dieksklusi karena duplikasi.

Setelah *screening*, berdasarkan judul dan abstrak, 334 artikel dieksklusi karena merupakan *systematic review* dan/atau meta-analisis, sementara 369 artikel lainnya dieksklusi karena tidak membahas penggunaan penghambat SGLT-2. Dari 768 artikel yang tersisa, dilakukan *screening* lebih lanjut, dan 58 artikel dieksklusi karena subjek penelitian bukan populasi manusia. Akhirnya, 7 artikel layak disertakan dalam telaah sistematik ini (Bagan 1)

Karakteristik penelitian

Semua artikel yang disertakan dalam telaah ini menggunakan desain penelitian *randomized controlled trial* (RCT). Total sampel dari seluruh artikel berjumlah 29.359 partisipan, dengan usia peserta berkisar antara 55 hingga ≥ 75 tahun, dan mayoritas adalah laki-laki (Tabel 3). Penelitian-penelitian ini dilakukan di berbagai negara, dengan enam di antaranya merupakan penelitian *multicenter* yang melibatkan 12 hingga 33 negara, termasuk Amerika Serikat sebagai salah satu negara peserta. Satu penelitian lainnya dilakukan hanya di Amerika Serikat. Populasi yang diteliti meliputi pasien DM dengan hipertensi atau yang mengonsumsi obat antihipertensi. Kelompok kontrol adalah subjek yang tidak menggunakan penghambat SGLT-2 (plasebo).



Gambar 1 Alur PRISMA

Tabel 2 Hasil Penilaian Kualitas Literatur

No.	Nama Peneliti dan Tahun Terbit	Judul Penelitian	Hasil Penilaian Kualitas Literatur
1	Wiviott <i>et al.</i> , 2019 ¹¹	<i>Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes</i>	100% (Baik)
2	Neal <i>et al.</i> , 2017 ¹²	<i>Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes</i>	100% (Baik)
3	Tikkanen <i>et al.</i> , 2015 ¹³	<i>Empagliflozin Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertension</i>	69% (Sedang)
4	Virstyuk <i>et al.</i> , 2018 ⁸	<i>Dapagliflozin Influence on the Clinical Course of Diabetes Mellitus Type 2 and Essential Hypertension in Patients</i>	54% (Sedang)
5	Weber <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	<i>Effects of Dapagliflozin on Blood Pressure in Hypertensive Diabetic Patients on Renin-Angiotensin System Blockade</i>	100% (Baik)
6	Weber <i>et al.</i> , 2016 ⁹	<i>Blood Pressure and Glycaemic Effects of Dapagliflozin Versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Combination Antihypertensive Therapy: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study</i>	100% (Baik)
7	Townsend <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵	<i>Reductions in Mean 24-Hour Ambulatory Blood Pressure After 6-Week Treatment With Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension</i>	100% (Baik)

Perlakuan dan intervensi

Perlakuan yang diberikan dalam studi bervariasi, dengan dosis yang digunakan antara 10 mg per hari (dapagliflozin), 100–300 mg per hari (canagliflozin), dan 10–25 mg per hari (empagliflozin), dengan durasi perlakuan yang berkisar antara 6 minggu hingga 5 tahun. Dari sampel yang terlibat, 8.017 partisipan menerima dapagliflozin, 10.297 partisipan menerima canagliflozin, dan 823 partisipan menerima empagliflozin. Selain pengobatan dengan penghambat SGLT-2, beberapa studi juga menggunakan kombinasi terapi dengan antidiabetik lain seperti metformin⁸, serta obat antihipertensi seperti β -blocker, penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEi), *calcium channel blocker* (CCB), atau diuretik tiazid.^{8–10} Semua penelitian menggunakan kelompok plasebo, kecuali penelitian oleh Virstyuk⁸ yang membandingkan kelompok

perlakuan dengan obat kombinasi yang termasuk dapagliflozin dan kelompok yang tidak menerima dapagliflozin.

Hasil utama

Dari tujuh artikel yang disertakan dalam telaah ini, empat artikel menunjukkan hasil signifikan terkait pengaruh penggunaan SGLT-2 inhibitor terhadap tekanan darah, sementara satu artikel yang membahas pengaruhnya terhadap albuminuria juga menunjukkan hasil signifikan. Namun, dua artikel lainnya tidak menunjukkan hasil signifikan.

1. Weber *et al.*, 2016: Pada penelitian ini, penurunan tekanan darah sistolik pada kelompok dapagliflozin lebih besar dibandingkan dengan kelompok plasebo, namun penurunan tekanan darah diastolik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,0843$).

Tabel 3 Karakteristik Sampel

No.	Peneliti dan Tahun Terbit	Jumlah Sampel	Usia	Jenis Kelamin	
				Perempuan	Laki-laki
1	Wiviott <i>et al.</i> , 2019	17.160	≥65 tahun : 7.907 (46.1%) ≥75 tahun : 1.096 (6.4%)	6.422 (37,4%)	10.738 (62,6%)
2	Neal <i>et al.</i> , 2017	CANVAS: 4.330 CANVAS-R: 5.812	CANVAS: 62,4 (<i>mean</i>) CANVAS-R: 64 (<i>mean</i>)	CANVAS: 1.469 (33,9%) CANVAS-R: 2.164 (37,2%)	CANVAS: 2.861 (66,1%) CANVAS-R: 3.649 (62,8%)
3	Tikkanen <i>et al.</i> , 2015	823	60,2 (<i>mean</i>)	328 (39,9%)	495 (60,1%)
4	Virstyuk <i>et al.</i> , 2018	62	60,4 (<i>mean</i>)	29 (46,8%)	33 (53,2%)
5	Weber <i>et al.</i> , 2016	568	Dapagliflozin: 55,6 (<i>mean</i>) Plasebo: 56,2 (<i>mean</i>)	263 (46,3%)	305 (53,7%)
6	Weber <i>et al.</i> , 2016	449	56 (<i>median</i>)	247 (55,0%)	202 (45,0%)
7	Townsend <i>et al.</i> , 2016	155	58,6 (<i>mean</i>)	57 (36,8%)	98 (63,2%)

2. Virstyuk *et al.*, 2018: Penurunan kadar mikroalbuminuria hanya terjadi pada kelompok dapagliflozin, sedangkan kelompok yang menerima kombinasi obat tanpa dapagliflozin tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).
3. Townsend *et al.*, 2016: Penurunan tekanan darah sistolik pada kelompok canagliflozin 300 mg dan tekanan darah diastolik pada kelompok canagliflozin 100 mg tidak menunjukkan hasil yang signifikan ($p = 0,173$ dan $p = 0,633$, masing-masing). Selain itu, perubahan tekanan darah diastolik pada kelompok canagliflozin 100 mg dan kelompok plasebo juga tidak signifikan ($p = 0,604$ dan $p = 0,898$).

Pembahasan

Karakteristik sampel

Karakteristik usia pada seluruh sampel berkisar antara 55 hingga ≥75 tahun. Pada usia lanjut, terdapat berbagai perubahan fisiologis yang dapat memengaruhi kondisi kesehatan, seperti gangguan proses remodeling pembuluh darah, disfungsi endotel, serta kekakuan pembuluh darah. Selain itu, pada pasien dengan DM, penuaan dapat memperburuk gangguan pada sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), yang berperan secara signifikan dalam regulasi tekanan darah, terutama pada penderita DM dengan hipertensi.^{16,17} Hal ini dapat menjelaskan tingginya prevalensi hipertensi pada penderita DM lanjut usia. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa gangguan makrosirkuler yang berhubungan

Tabel 4 Pengaruh Penghambat SGLT-2

No.	Peneliti dan Tahun Terbit	Kelompok Subjek	Tekanan Darah (mmHg)		Albuminuria/ Mikroalbuminuria
			Sistolik	Diastolik	
1	Wiviott <i>et al.</i> , 2019 ¹¹	Dapagliflozin	-3,0 mmHg	-2,0 mmHg	-
		Plasebo	-0,3 mmHg	-1,0 mmHg	-
		P value (CI 95%)	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan	
2	Neal <i>et al.</i> , 2017 ¹²	Canagliflozin	-5,0 mmHg	-5,0 mmHg	Progresi: 89,4 partisipan/1000 pasien-tahun Regresi: 293,4 partisipan/1000 pasien-tahun
		Plasebo	-2,0 mmHg	-4,0 mmHg	Progresi: 128,7 partisipan/1000 pasien-tahun Regresi: 187,5 partisipan/1000 pasien-tahun
		P value (CI 95%)	<0,001	<0,001	0,018
3	Tikkanen <i>et al.</i> , 2015 ¹³	Empagliflozin (25 mg)	-5,47 mmHg	-3,02 mmHg	-
		Empagliflozin (10 mg)	-4,60 mmHg	-3,06 mmHg	-
		Plasebo	-0,67 mmHg	-1,13 mmHg	-
		P value (CI 95%)	<0,001	<0,001	-
4	Virstyuk <i>et al.</i> , 2018 ⁸	Kombinasi obat dan Dapagliflozin	-	-	Penurunan sebesar 14,8 mg/L pada 70,7% sampel
		P value (CI 95%)	-	-	<0,05
		Kombinasi obat	-	-	Peningkatan sebesar 2,1 mg/L pada 19,2% sampel
		P value (CI 95%)	-	-	>0,05

Tabel 4 Pengaruh Penghambat SGLT-2 (tabel lanjutan)

No.	Peneliti dan Tahun Terbit	Kelompok Subjek	Tekanan Darah (mmHg)		Albuminuria/ Mikroalbuminuria
			Sistolik	Diastolik	
5	Weber <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	Dapagliflozin dan ACEi/ARB	-10,4 mmHg	-5,8 mmHg	-
		Plasebo dan ACEi/ARB	-7,3 mmHg	-4,8 mmHg	-
		P value (CI 95%)	<0,001	0,0843	-
6	Weber <i>et al.</i> , 2016 ⁹	Dapagliflozin	-11,90 mmHg	-6,30 mmHg	-
		Plasebo	-7,62 mmHg	-5,33 mmHg	-
		P value (CI 95%)	0,0002	0,16	-
7	Townsend <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵	Canagliflozin (300 mg)	-7,5 mmHg	-2,8 mmHg	-
		P value (CI 95%)	0,173	0,633	-
		Canagliflozin (100 mg)	-5,3 mmHg	-2,1 mmHg	-
		P value (CI 95%)	0,604	0,898	-
		Plasebo	-3,9 mmHg	-2,2 mmHg	-

ACEi: penghambat enzim pengubah angiotensin (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB: penghambat reseptor angiotensin (*angiotensin-receptor blocker*)

dengan penuaan, seperti berkurangnya kepadatan arteriolar dan kapiler serta meningkatnya resistensi pembuluh darah perifer, dapat memperburuk kondisi hipertensi pada pasien tersebut.^{20,21,22}

Karakteristik sampel menunjukkan mayoritas laki-laki. Perbedaan jenis kelamin memengaruhi metabolisme, di mana perempuan menyimpan lemak di jaringan subkutan dan coklat, sedangkan laki-laki di jaringan viseral dan putih, yang berperan dalam produksi adipokin dan sitokin. Pada pria lanjut usia atau obesitas, peningkatan estrogen dapat memengaruhi gangguan kardiometabolik, seperti hipertensi, yang lebih sering terjadi pada pria.¹⁷

Mekanisme kerja penghambat SGLT-2

Penghambat SGLT-2 menunjukkan efek positif terhadap tekanan darah dan albuminuria pada DM dengan hipertensi. Mekanisme penurunan tekanan darah oleh penghambat SGLT-2 dapat dijelaskan melalui beberapa jalur, termasuk peningkatan diuresis osmotik, pengurangan volume intravaskular, serta penurunan kekakuan arteri.¹² Selain itu, penghambat SGLT-2 berperan dalam penurunan berat badan dan remodeling sel nefron ginjal yang turut berkontribusi pada penurunan tekanan darah.^{15,16} Efek-efek ini mendukung penggunaan penghambat SGLT-2 sebagai pilihan terapi pada penderita dengan DM dan hipertensi, untuk mengontrol tekanan darah.^{23,24}

Hasil dan relevansi klinis

Penghambat SGLT-2 terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah serta albuminuria pada pasien DM dengan hipertensi.^{15,16} Penurunan tekanan darah yang signifikan dapat dicapai melalui mekanisme diuresis dan penurunan volume intravaskular yang terkait dengan ekskresi glukosa.¹² Selain itu, efek protektif terhadap ginjal juga terlihat dalam pengurangan albuminuria pada sebagian besar pasien. Temuan ini sejalan dengan pedoman internasional seperti yang dikeluarkan oleh American Diabetes Association (ADA) dan European Society of Cardiology (ESC), yang merekomendasikan penggunaan penghambat SGLT-2 pada DM yang berisiko tinggi mengalami penyakit kardiovaskular dan ginjal.^{25,26}

Namun, meskipun hasil secara keseluruhan menunjukkan dampak positif, penting untuk mempertimbangkan keterbatasan dalam penelitian ini. Variasi dalam dosis, durasi intervensi, serta karakteristik populasi yang diteliti dapat memengaruhi generalisasi hasil temuan ini. Selain itu, keterbatasan lainnya termasuk kurangnya informasi lebih lanjut terkait mekanisme biologis yang mendasari efek pleiotropik penghambat SGLT-2. Penelitian lebih lanjut dengan kontrol yang lebih ketat dan pengujian berbagai dosis dapat memberikan wawasan lebih lanjut mengenai efikasi dan keamanan penggunaan penghambat SGLT-2.^{1,12}

Keterbatasan dan perspektif masa depan

Beberapa keterbatasan dalam studi ini perlu diperhatikan, seperti variasi dalam desain penelitian, dosis yang digunakan, serta durasi intervensi. Hal ini dapat memengaruhi interpretasi dan generalisasi temuan yang ada. Selain itu, meskipun penghambat SGLT-2 menunjukkan manfaat yang signifikan dalam mengontrol tekanan darah dan albuminuria, efek jangka panjang terhadap fungsi ginjal dan kejadian

kardiovaskular pada pasien dengan DM dan hipertensi masih perlu dikaji lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian lanjutan yang mempertimbangkan faktor-faktor ini akan sangat penting untuk menentukan peran penghambat SGLT-2 dalam pengelolaan pasien DM dengan hipertensi dan penyakit ginjal kronis.^{27,28}

Simpulan

Berdasarkan bukti yang ditemukan dalam telaah ini, penghambat SGLT-2 terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah dan albuminuria pada DM dengan hipertensi. Temuan ini mendukung penggunaan penghambat SGLT-2 sebagai terapi tambahan pada pasien dengan DM tipe 2 dan hipertensi, sesuai dengan pedoman internasional ADA dan ESC tahun 2023.^{25,26} Namun, pemberian terapi harus tetap mempertimbangkan faktor keamanan, kenyamanan, dan kebutuhan individual pasien. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengeksplorasi efek penghambat SGLT-2 terbaru, seperti ertugliflozin, serta menentukan dosis dan jenis obat yang paling efektif dalam menurunkan tekanan darah dan albuminuria pada penderita DM dengan hipertensi.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Tidak ada potensi adanya konflik yang dapat memengaruhi penelitian, penulisan, dan/atau publikasi dari artikel ini.

Materi Tambahan

Materi tambahan (*supplementary material*) untuk artikel ini tersedia daring pada tautan <https://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/view/40982>

Daftar Pustaka

1. IDF. Diabetes Complications. 2020. [diunduh 10 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/complications.html>.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. 2020.
4. Akalu Y, Belsti Y. Hypertension and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:1621–31.
5. Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL, Mann JFE, Pratley R, et al. Changes in Albuminuria Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(4):1020–6.
6. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. PB PERKENI; 2019.
7. Piperidou A, Sarafidis P, Boutou A, Thomopoulos C, Loutradis C, Alexandrou ME, et al. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37(7):1334–43.
8. Virstyuk NH, Ikwuka AO. Dapagliflozin Influence on the Clinical Course of Diabetes Mellitus Type 2 and Essential Hypertension in Patients. *Adv Sci Technol Innov*. 2018;2007–8.
9. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):211–20.
10. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press*. 2016 Mar 3;25(2):93–103.
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
13. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420–8.
14. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood*

- Press. 2016;25(2):93–103.
15. Townsend RR, Machin I, Ren J, Trujillo A, Kawaguchi M, Vijapurkar U, et al. Reductions in Mean 24-Hour Ambulatory Blood Pressure After 6-Week Treatment With Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(1):43–52.
 16. Abdelbagi O, Musa IR, Musa SM, ALTigani SA, Adam I. Prevalence and associated factors of hypertension among adults with diabetes mellitus in northern Sudan: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):1–7.
 17. Gerdtz E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med*. 2019;25(11):1657–66.
 18. Lakkis J, Weir MR. Chapter 52 - Diabetes Mellitus and the Cardiovascular Metabolic Syndrome: Reducing Cardiovascular and Renal Events. In: OPARIL S, WEBER MA, editors. *Hypertension (Second Edition)*. Second Edi. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 543–56.
 19. Association AD. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement_1):S111–34.
 20. Zhao L, Liu J, Liu H, et al. Aging and hypertension: Pathophysiology and clinical implications. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(5):57.
 21. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Hypertension in the elderly: Understanding the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in aging. *J Clin Hypertens*. 2019;21(5):756–62.
 22. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):533–44.
 23. Heerspink HJL, Perkovic V, Jongs N, et al. The effect of SGLT-2 inhibition on blood pressure and albuminuria: The EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1450–6.
 24. Perkovic V, Jardine MJ, Neuen BL, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2347–58.
 25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S66–76.
 26. European Society of Cardiology. 2020 ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2020;41(1):19–94.
 27. Perkovic V, de Zeeuw D, Zannad F, et al. Kidney outcomes and cardiovascular events with canagliflozin in type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2020;98(1):25–33.
 28. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett D, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: The CREDENCE trial. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(5):1021–30.