



## **EMPAGLIFOZIN IN TYPE 2 DIABETES: FROM MECHANISMS TO CLINICAL PRACTICE – A COMPREHENSIVE REVIEW OF MONOTHERAPY, COMBINATIONS, AND THERAPEUTIC ADVANTAGES**

**Keysha Feiruzyan Rafeifadattis<sup>1</sup>, Nazwa Rizkillah<sup>2</sup>, Nandita Nuryanti Aulia<sup>3</sup>, Verka Apriani<sup>4</sup>, Hadi Sudarjat<sup>5</sup>**

<sup>1,2,3,4,5</sup>Departement of Pharmacy, Faculty of Health Science, University of Singaperbangsa Karawang  
rafeifadattiskeysha@gmail.com, sudarjathadi@gmail.com

### **Abstrak**

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan penyakit metabolismik kronis dengan prevalensi tinggi yang berdampak signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas global. Terapi konvensional sering kali belum optimal dalam memberikan perlindungan terhadap komplikasi kardiovaskular dan ginjal, sehingga diperlukan agen antidiabetik dengan manfaat terapeutik yang lebih luas. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau secara komprehensif efektivitas, mekanisme kerja, keamanan, dan keuntungan terapeutik empagliflozin sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi pada pasien T2DM. Artikel ini disusun menggunakan metode *systematic review* dengan analisis bibliometrik terhadap literatur dari tahun 2015–2025 yang diperoleh melalui PubMed dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa empagliflozin bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal, sehingga menurunkan kadar HbA1c, berat badan, dan tekanan darah tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia. Selain itu, empagliflozin memberikan efek kardioprotektif dan nefroprotektif yang bermakna. Meskipun efek samping seperti infeksi saluran kemih dan genital dapat terjadi, profil keamanan dan efikasinya tetap unggul dibandingkan beberapa agen antidiabetik lain. Dengan demikian, empagliflozin merupakan pilihan terapi yang efektif, aman, dan bermanfaat secara sistemik dalam pengelolaan pasien T2DM, khususnya yang memiliki komorbiditas kardiovaskular dan gangguan ginjal.

**Kata Kunci:** Empagliflozin, Diabetes Melitus Tipe 2, Monoterapi, Praktik Klinis, HbA1c, Manfaat Terapeutik

### **Abstract**

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent chronic metabolic disease that significantly impacts global morbidity and mortality. Conventional therapies often provide suboptimal protection against cardiovascular and renal complications, necessitating the need for antidiabetic agents with broader therapeutic benefits. This study aims to comprehensively review the effectiveness, mechanism of action, safety, and therapeutic benefits of empagliflozin as monotherapy and in combination in patients with T2DM. This article was compiled using a systematic review method with bibliometric analysis of literature from 2015–2025 obtained through PubMed and Google Scholar. The study results showed that empagliflozin works by inhibiting glucose reabsorption in the proximal renal tubule, thereby reducing HbA1c levels, body weight, and blood pressure without increasing the risk of hypoglycemia. Furthermore, empagliflozin exerts significant cardioprotective and nephroprotective effects. Although side effects such as urinary tract and genital infections can occur, its safety and efficacy profile remains superior to several other antidiabetic agents. Therefore, empagliflozin is an effective, safe, and systemically beneficial therapeutic option in the management of T2DM patients, particularly those with comorbid cardiovascular and renal impairment.

**Keywords:** Empagliflozin, Type 2 Diabetes Mellitus, Monotherapy, Clinical Practice, HbA1c, Therapeutic Benefit

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

\* Corresponding author :

Address : JL. Lingkar Tanjungpura, Desa Margasari, Kec. Karawang Timur, Kab. Karawang, Jawa Barat  
Email : rafeifadattiskeysha@gmail.com  
Phone : 0858-9218-2703

## PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan salah satu penyakit metabolismik kronis atau penyakit kronis yang terjadi menahun namun tidak menular yang dimana pada saat ini menjadi tantangan bagi kesehatan masyarakat global. Diabetes melitus menjadi salah satu masalah kesehatan global yang semakin mengkhawatirkan akibat prevalensinya yang tinggi serta biaya pengobatan yang dikeluarkan cukup besar. Kondisi ini tidak hanya menjadi beban pada sistem kesehatan global, tetapi berdampak juga pada aspek kehidupan sosial dan ekonomi masyarakat. Para penderita diabetes selalu mengalami penurunan kualitas hidup, keterbatasan dalam melakukan aktivitas dan produktivitas dalam bekerja. Hal tersebut pada akhirnya memberikan dampak penurunan kemampuan individu untuk beraktivitas secara optimal sehingga berdampak pada rendahnya pendapatan yang didapat hingga akhirnya menimbulkan masalah yang lebih luas bagi penderita.

Telah dilaporkan dari WHO (*World Health Organization*) yaitu pada tahun 2023 menyatakan bahwa jumlah penderita DM atau Diabetes Mellitus di seluruh dunia terus mengalami kenaikan dan diperkirakan telah mencapai sekitar 422 juta orang penderita. Penyakit Diabetes Mellitus menjadi salah satu penyebab dari sekitar 1,5 juta kematian setiap tahun serta menjadi faktor yang dapat memperburuk kualitas hidup pasien karena terjadinya komplikasi kesehatan, antara lain penyakit ginjal dan gangguan kardiovaskular (WHO, 2023).

Diabetes Mellitus terbagi menjadi dua tipe. DM tipe 1 merupakan diabetes dengan insulin yang berada di bawah garis normal (kekurangan insulin) dan untuk DM tipe 2 terjadi berkurangnya sel  $\beta$  pankreas secara progresif yang dilatarbelakangi dengan resistensi insulin dan DM tipe 2 lebih mengarah kepada diabetes yang terjadi akibat tubuh gagal dalam memanfaatkan insulin dengan baik sehingga penderita akan mengalami kenaikan berat badan dan kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Tingginya angka kejadian diabetes melitus dibuktikan dari berbagai macam hasil penelitian yang menunjukkan bahwa penyakit ini merupakan salah satu penyakit gangguan metabolismik kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah. Faktor gaya hidup penderita, terkhusus pola makan penderita yang tidak teratur dapat memengaruhi kestabilan kadar gula darah. Selain itu, kurangnya aktivitas fisik juga menjadi salah satu faktor risiko penting. Rendahnya tingkat aktivitas fisik terbukti dapat memicu resistensi insulin, sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat dan memperparah kondisi pasien (Widiyoga, 2020).

Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab kematian dan morbiditas paling umum pada penderita DM tipe 2 dan DM tipe 1. Pada orang dewasa yang menderita diabetes memiliki potensi kematian yang tinggi akibat penyakit jantung dan stroke dua hingga empat kali lebih tinggi daripada mereka yang tidak menderita diabetes mellitus (Matheus, 2013). Selama ini, terapi pengobatan pada pasien diabetes melitus lebih difokuskan pada pengendalian kadar glukosa darah untuk mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang. Meskipun strategi tersebut efektif dalam mengurangi hiperglikemia, namun berbagai penelitian menunjukkan bahwa terapi konvensional belum optimal dalam memberikan perlindungan terhadap organ target yaitu jantung dan ginjal. Namun, dengan seiringnya perkembangan penelitian golongan obat baru seperti SGLT2 inhibitor hadir tidak hanya untuk menurunkan kadar gula darah, tetapi juga memberikan manfaat tambahan berupa efek protektif terhadap sistem kardiovaskular dan ginjal. SGLT-2 inhibitor (*sodium glucose cotransporter 2 inhibitor*) merupakan salah satu pengobatan pada pasien diabetes mellitus yang memiliki kerja dengan menghambat ekskresi dan reabsorpsi glukosa dalam tubulus proksimal dan berfokus pada penghambatan SGLT2 sehingga glukosa akan ikut terbuang melalui urin dan tidak berada di dalam darah sehingga pada kondisi tersebut gula darah akan menurun (Kusuma, 2021). SGLT2 memiliki kemampuan protektif terhadap jantung dan ginjal. Pada ginjal, akibat terjadinya pengurangan reabsorbsi natrium dan glukosa di tubulus proksimal yang dapat menurunkan hiperfiltrasi glomerulus sehingga dapat mengurangi risiko kerusakan ginjal yang diakibatkan DM. Pada jantung, manfaat dari SGLT2 inhibitor juga dapat mengurangi tekanan darah (3–6 mmHg systolic/1–2 mmHg diastolic). Kadar glukosa dapat menurun dengan baik dibuktikan dengan HbA1c berkurang hingga sebesar 0,6–1%. Tak hanya itu, penurunan berat badan juga bisa mencapai 2–3 kg akibat hilangnya 280–320 kkal/hari yang hilang sebagai glukosa (70–80 g) (dimana setiap gram glukosa setara 4 kkal dalam urin) dan setelah 4–6 bulan tubuh akan menyeimbangkan kalori yang terbuang sehingga berat badan akan kembali stabil (Wilding, 2016).

Terdapat berbagai macam obat golongan SGLT2i yaitu Dapagliflozin, canaglifllozin, empagliflozin dan Ipragliflozin. Salah satu obat golongan ini yang memiliki perhatian karena efektivitasnya dalam melindungi ginjal dan jantung yaitu Empagliflozin. Empagliflozin merupakan inhibitor aktif natrium glukosa co-transporter 2 (SGLT2) digunakan secara oral. Inhibitor SGLT2 juga merupakan kelas farmakologis pertama dari obat antidiabetes yang memiliki target organ utama yaitu ginjal untuk menghilangkan kelebihan glukosa dari tubuh. Pasien DM tipe 2 memiliki risiko gagal jantung 2

hingga 5 kali lebih besar dibanding dengan faktor risiko penyebab gagal jantung lainnya (Abraham, 2019).

Selain efek kardiovaskular dan renoprotektifnya, efektivitas terapi antidiabetes juga umumnya dinilai melalui perubahan kadar HbA1c sebagai parameter klinis utama. HbA1c merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui kadar gula darah yang terikat pada hemoglobin A selama masa hidup sel darah merah. Kadar HbA1c yang tinggi pada penderita diabetes melitus menunjukkan risiko komplikasi yang lebih besar. Idealnya, kadar HbA1c pada pasien diabetes dijaga tetap di bawah 8%. Penurunan HbA1c sebesar 1% dapat menurunkan risiko gangguan pembuluh darah hingga 35%, menurunkan kemungkinan komplikasi diabetes sebesar 21%, serta mengurangi risiko kematian sebesar 21% menurut hasil penelitian. Kadar HbA1c yang normal mencerminkan kepatuhan pasien terhadap pengaturan pola makan, aktivitas fisik, serta konsumsi obat, sehingga kadar gula darah dapat terkendali selama tiga bulan terakhir (Sihombing & Margareta, 2019).

## METODE

*Review article* ini disusun dengan desain *systematic review* yang bertujuan untuk meninjau serta menganalisis penggunaan empagliflozin pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (T2DM), baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan obat antidiabetes lain. *Review article* ini berfokus pada populasi pasien T2DM dengan intervensi terapi farmakologi empagliflozin, sehingga diperoleh gambaran komprehensif mengenai mekanisme kerja, efektivitas klinis, keamanan, serta keuntungan terapeutik empagliflozin, termasuk manfaat kardiovaskular dan renoprotektif, sebagaimana dilaporkan dalam literatur ini.

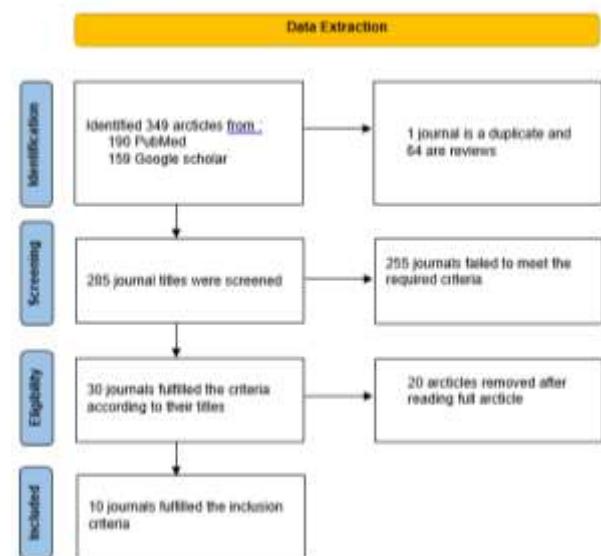
Tabel 1. Hasil PICO

<i>Population</i>	Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (T2DM)
<i>Intervention</i>	Pemberian Empagliflozin secara monoterapi maupun kombinasi
<i>Comparasion</i>	Terapi dengan agen antidiabetik lain
<i>Outcome</i>	Efektivitas klinis Empagliflozin dengan indikator HbA1c

Data pada penelitian menggunakan sumber publikasi ilmiah yang berasal dari jurnal yang dikumpulkan dari berbagai *database* yaitu PubMed dan Google Scholar dalam Publish or Perish menggunakan kata kunci “Empagliflozin”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, “Monotherapy”, “Clinical Practice” “HbA1c” dan “Therapeutic Advantages”. Pengumpulan data dilakukan dengan menentukan kriteria inklus dan ekslus. Kriteria inklusi dipilih berdasarkan pustaka yang telah

diterbitkan selama 10 tahun terakhir dari 2015-2025 berupa *research article*, *clinical trial*, *cohort study*, dan *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan menggunakan bahasa Inggris atau Indonesia pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (T2DM) serta membahas terapi farmakologi dengan baik sebagai monoterapi maupun kombinasi, sedangkan kriteria ekslusi berupa pustaka yang tidak berkaitan dengan isi topik pembahasan dalam artikel ini.

Gambar 1. *Data extraction*



Setelah dilakukan penelusuran sumber data yang digunakan, didapatkan 350 artikel yang kemudia dilakukan tahap seleksi untuk memilih data yang sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Hasil akhir didapatkan 10 artikel yang sesuai untuk analisis dalam artikel ini. 10 artikel tersebut memenuhi kriteria inklusi yaitu Empagliflozin/SGLT2 inhibitors pada pasien diabetes tipe 2 (T2DM). Data dianalisis dengan menggunakan pendekatan bibliometrik untuk menggambarkan tren penelitian serta topik-topik yang banyak dibahas. Pengumpulan data pustaka dilakukan melalui perangkat lunak Publish or Perish dengan kata kunci *Empagliflozin*, *Monotherapy*, *Combinations*, *Therapeutic Advantages* pada periode 2015-2025. Visualisasi hasil analisis dibuat menggunakan VOSviewer, menghasilkan tiga bentuk representasi, yaitu *network visualization*, *density visualization*, dan *overlay visualization*, yang masing-masing memberikan interpretasi berbeda terhadap data.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang telah dilaporkan, penggunaan empagliflozin menunjukkan adanya manfaat yang luas pada pasien diabetes tipe 2, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan obat antidiabetes lain. Dari beberapa penelitian, terdapat mekanisme yang mendasari

hubungan penggunaan empagliflozin dengan efek klinis yang ditimbulkan, seperti penurunan HbA1c, berat badan, dan tekanan darah, serta peningkatan profil kardiometabolik. Namun, tidak semua penelitian menunjukkan hasil yang konsisten, pada beberapa studi empagliflozin memberikan

Tabel 2. Hasil

Penulis	Judul	Metode	Nama Obat + Golongan	Penurunan HbA1c	Hasil
Attaran et al., 2023	<i>Effect of Empagliflozin and Pioglitazone on LV Function in T2DM and NAFLD</i>	RCT, single-blind, 24 minggu, pasien T2DM+NAFLD	Empagliflozin (SGLT2i), Pioglitazone (TZD)	Empa: -1,4%; Pio: -1,4%	Keduanya memperbaiki GLS jantung, menurunkan fibrosis hati; empagliflozin lebih baik untuk steatosis
Khan et al., 2022	<i>Comparison of Empagliflozin and Vildagliptin for Efficacy and Safety in T2DM (Pakistan)</i>	RCT, open-label, 24 minggu, pasien T2DM pakai metformin	Empagliflozin (SGLT2i), Vildagliptin (DPP-4i)	Empa: -0,97%; Vilda: -0,82%	Kedua obat menurunkan HbA1c, gula darah puasa, tekanan darah, dan berat badan; tidak ada perbedaan signifikan
Caturano et al., 2023	<i>Effects of a Combination of Empagliflozin Plus Metformin vs. Metformin Monotherapy on NAFLD Progression in T2DM</i>	Prospective observational cohort, 6 bulan, 63 pasien T2DM+NAFLD, SGLT2i-naïve, 30 kombinasi vs 33 kontrol"	Empagliflozin (SGLT2i) + Metformin vs Metformin	Empa+Met: dari 8,2% → 7,2%; Kontrol: stabil (7,1→7,2%)	Kombinasi menurunkan HbA1c, BMI, ALT, CAP & steatosis lebih baik dibanding metformin saja.
Nakaguchi et al., 2020	<i>Effects of liraglutide and empagliflozin added to insulin therapy in T2DM</i>	RCT open-label, 24 minggu, pasien insulin-treated T2DM (n=61)	Empagliflozin (SGLT2i), Liraglutide (GLP-1RA)	Lira: -1,24%; Empa: -0,35%	Liraglutide + insulin lebih besar menurunkan HbA1c dibanding empagliflozin + insulin; BB turun serupa; tidak ada perbedaan signifikan AE
Rosenstock et al., 2015	<i>Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week RCT Clinical perspectives</i>	RCT, double-blind, placebo-controlled, 78 minggu, n=494	Empagliflozin (SGLT2i) + Basal Insulin	HbA1c + baseline 8,2%. Minggu 18: -0,6% (10 mg), -0,7% (25 mg) vs placebo 0%. Minggu 78: -0,5% (10 mg), -0,6% (25 mg) vs placebo 0%.	Penurunan FPG, berat badan (-2,0 hingga -2,2 kg), serta kebutuhan insulin berkurang. Risiko hipoglikemia serupa dengan placebo. AE khas: infeksi genitourinaria.
DeFronzo o et al., 2015	<i>Initial Combination of Empagliflozin and Linagliptin in T2DM</i>	RCT double-blind, 52 minggu, pasien naive T2DM (n=677)	Empagliflozin (SGLT2i), Linagliptin (DPP-4i)	-1,24% (kombinasi) vs -0,95% (Empa) vs -0,67% (Lina)	Kombinasi empagliflozin + linagliptin menurunkan HbA1c lebih besar vs masing-masing monoterapi, tanpa peningkatan hipoglikemia
Ridderstråle et al., 2018	<i>Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week outcomes (EMPA-REG H2H-SU)</i>	RCT, double-blind, 208 minggu, pasien T2DM tidak terkontrol dengan metformin	Empagliflozin (SGLT2i), Glimepiride (Sulfonilurea)	Empa -0,66%; Glimepiride -0,67%	Empagliflozin menurunkan HbA1c serupa dengan glimepiride, tetapi memberi keuntungan lebih pada berat badan dan risiko hipoglikemia lebih rendah

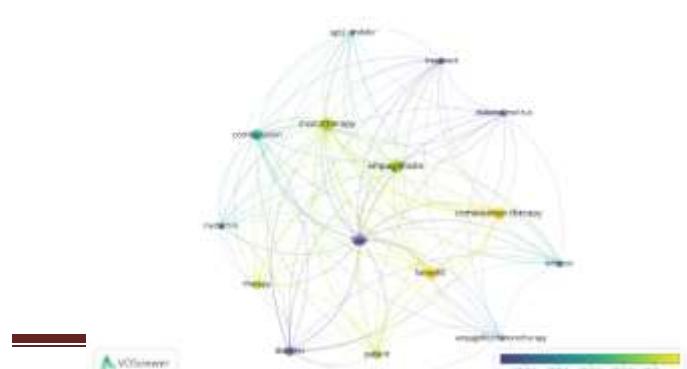
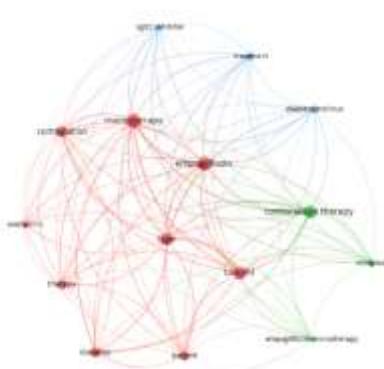
Terauci et al., 2019	<i>Empagliflozin vs liraglutide add-on to metformin in Japanese patients with T2DM</i>	RCT, open-label, 52 minggu	Empagliflozin (SGLT2i), Liraglutide (GLP-1RA)	Lira -1,2%; Empa -0,9%	Keduanya menurunkan HbA1c signifikan; liraglutide lebih besar efek HbA1c, empagliflozin lebih menurunkan berat badan
Hiruma et al., 2021	<i>Aprospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study</i>	RCT, open-label, 12 minggu, pasien T2DM awal tanpa CVD (n=44)	Empagliflozin (SGLT2i), Sitagliptin (DPP-4i)	mirip (sekitar -0,5% keduanya, tidak signifikan beda)	Tidak beda signifikan pada cardiac fat/fungsi; empagliflozin unggul pada biomarker metabolik (HDL, keton, sensitivitas insulin, uric acid ↓)
Ku et al., 2021	<i>Long-term effectiveness and safety of quadruple combination therapy with empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: 3-year prospective observational study</i>	Prospektif observasional terbuka selama 3 tahun pada 362 pasien T2DM yang tidak terkontrol dengan metformin, glimepiride, dan DPP-4 inhibitor	Empagliflozin (SGLT2i) 25 mg/hari + Dapagliflozin (SGLT2i) 10 mg/hari ditambahkan ke regimen metformin + glimepiride + DPP-4i	HbA1c: Empa -1,7%; Dapa -1,1%	Keduanya menurunkan HbA1c dan berat badan secara signifikan; Empagliflozin lebih unggul dalam penurunan HbA1c, berat badan (-4,5 kg vs -1,0 kg), serta peningkatan HDL dan penurunan LDL; kejadian efek samping mirip, tetapi volume depletion lebih sering pada Dapa.

## Pembahasan

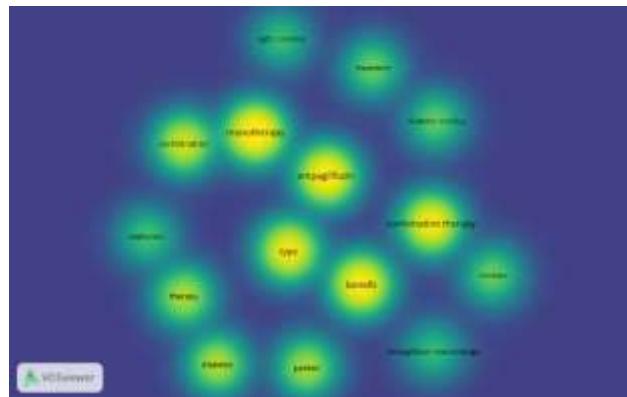
### Analisis Bibliometrik “Empagliflozin”

Analisis bibliometri adalah metode yang digunakan untuk menelaah perkembangan suatu bidang penelitian, meliputi topik dan penulis, dengan meninjau struktur sosial, intelektual, serta konseptual dari disiplin ilmu tersebut (Nurfauzan & Faizatunnisa, 2021). Dalam analisis bibliometrik, hasil pemetaan akan menghasilkan peta dan jaringan yang dapat divisualisasikan. Proses ini biasanya diawali dengan pengolahan data menggunakan Microsoft Excel dari hasil ekstraksi data, kemudian divisualisasikan melalui aplikasi VOSviewer. Melalui aplikasi tersebut, jaringan bibliometrik dapat ditampilkan, mencakup penulis atau peneliti, jurnal, publikasi, serta dapat dianalisis berdasarkan kutipan, bibliografi, maupun hubungan penulisan (Rahman, 2023). Dalam

review artikel ini, peneliti dapat mengetahui perkembangan penelitian mengenai “Empagliflozin” dengan topik lainnya. VOSviewer mempresentasikan tiga jenis hasil visualisasi, yaitu *network visualization*, *overlay visualization* dan *density visualization* (Sudarjat, 2023). Dalam analisis bibliometrik, setiap kata kunci direpresentasikan oleh lingkaran berwarna, dengan ukuran yang sebanding dengan frekuensi kemunculannya pada judul dan abstrak. Visualisasi *network* menampilkan keterkaitan antar kata kunci melalui garis penghubung, sedangkan *overlay* menambahkan dimensi waktu untuk menunjukkan perubahan fokus penelitian. Sementara itu, visualisasi *densitas* menyoroti area dengan konsentrasi penelitian tertinggi.



Gambar 2. Network Visualization



Gambar 3. Overlay Visualization

Gambar 4. Density Visualization

Hasil pemetaan pada *network visualization* menunjukkan kluster yang memiliki warna yang berbeda dan saling berikatan satu sama lain dengan masing-masing kata kunci. Penggunaan kata kunci empagliflozin, monotherapy, serta combination berada pada kluster yang sama pada area berwarna merah, untuk penggunaan kata kunci *SGLT2 inhibitor* dan *diabetes mellitus* berada pada kluster berwarna biru dan kluster hijau yang diisi dengan kata kunci *combination therapy*. Ukuran lingkaran dan pembentukan kluster ditentukan oleh jumlah kemunculan kata kunci, di mana frekuensi yang lebih tinggi menghasilkan lingkaran lebih besar (Nadiantari et al., 2024). Berdasarkan hasil pemetaan, topik mengenai *SGLT2 inhibitor*, *diabetes mellitus*, *empagliflozin monotherapy*, *inhibitor*, *therapy* masih belum banyak dibahas namun pada topik *empagliflozin*, *monotherapy* *combination therapy* dan *benefit* sudah banyak dibahas.

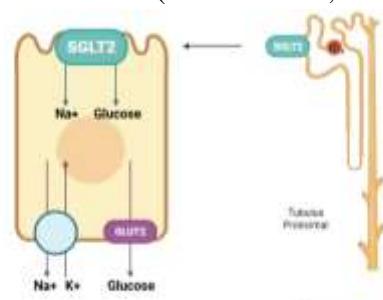
Pada hasil *overlay visualization* menunjukkan kecenderungan penelitian dari masa ke masa. Rentang warna yang dihasilkan memberikan arti periode waktu penelitian yang dilakukan (Nadiantari et al., 2024). Rentang warna yang dihasilkan berupa bentuk gradien warna ungu hingga kuning yang menunjukkan bahwa penelitian banyak dilakukan dengan hasil berwarna kuning dan sebaliknya penelitian yang sudah lampau berwarna ungu. Hasil *overlay visualization* diukur dalam rentang waktu 2015-2025 dan dihasilkan topik *combination therapy* dan *benefit* merupakan penelitian terbaru.

Hasil *density visualization* menginterpretasikan semakin gelap warna kuning yang dihasilkan dan semakin besar diameter lingkaran, maka semakin rapat kata kuncinya. Hal ini mengindikasikan penelitian yang paling sering dilakukan. Jika warnanya memudar, menyatu dengan latar belakang hijau, maka jumlah studi akan berkurang (Rohmayanti & Astuti, 2023). Pada hasil visualisasi menunjukkan bahwa topik penelitian *empagliflozin*, *monotherapy*,

*combination therapy*, *benefit* dan *type* memiliki jumlah penelitian yang paling banyak. Sedangkan, *empagliflozin monotherapy*, *SGLT2 inhibitor* dan *metformin* belum banyak dilakukan penelitian.

#### Farmakologi & Mekanisme aksi SGLT2i

*Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors* (SGLT2i) merupakan kelas obat antidiabetik oral yang bekerja dengan menghambat protein transporter SGLT2 di tubulus proksimal ginjal (Tentolouris, 2019). Dalam penggunaannya, obat golongan ini kompatibel dengan hampir semua agen antidiabetes lainnya dan dapat digunakan untuk pasien yang memiliki berbagai macam penyakit seperti pada pasien gagal jantung dan gagal ginjal (Besmaya, 2023). SGLT2 inhibitor memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat proses reabsorpsi glukosa dan bekerja sebagai fasilitator pada saat proses pengeluaran melalui air seni yang menghambat Natrium-glucose co-transporter 2 di tubulus proksimal, sehingga menyebabkan kadar glukosa dalam darah menurun (Kusuma et al., 2021).



Gambar 5. Sodium Glucose Cotransporter System

*Sodium Glucose Cotransporter 2* (SGLT2) sebagai protein transpor di tubulus proksimal ginjal yang bertanggung jawab atas reabsorpsi sekitar 90% glukosa hasil filtrasi glomerulus melalui mekanisme kotranspor dengan natrium. Setelah masuk ke sel epitel, glukosa akan dialirkkan ke sirkulasi oleh GLUT2, sedangkan natrium dipompa keluar melalui pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (Fonseca-correa, 2021). SGLT2i memiliki

kemampuan protektif pada organ dengan menurunkan insulin dan mengurangi hiperinsulinemia yang sering terjadi pada obesitas maupun pada pasien diabetes mellitus 2. Risiko terjadinya hipoglikemia akan rendah karena pada saat kadar glukosa mendekati batas bawah ( $\pm 60$ – $70$  mg/dL) proses reabsorpsi glukosa akan diambil alih oleh SGLT1, sehingga mencegah terjadinya kehilangan glukosa lebih lanjut. Selain itu, terjadi peningkatan glukoneogenesis di hati dan ginjal untuk menjaga suplai glukosa bagi organ vital termasuk otak. Dengan mekanisme tersebut, SGLT2i juga membantu menjaga kadar glukosa tetap stabil sehingga memberi perlindungan pada ginjal dan sistem kardiovaskular (Vailon, 2024).

### **Empagliflozin sebagai Monoterapi**

Obat antidiabetik golongan *Sodium Glucose Cotransporter-2 inhibitors* (SGLT2i) merupakan terapi oral antidiabetik yang berfokus pada penghambatan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal. Saat ini terdapat beberapa jenis SGLT2i yang telah digunakan secara klinis, antara lain dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, dan tofogliflozin. Masing-masing jenis obat tersebut memiliki profil farmakokinetik dan efektivitas dalam penghambatan SGLT2 yang berbeda, namun secara umum obat-obat tersebut memberikan efek yang serupa seperti peningkatan ekskresi glukosa di urin, penurunan kadar glukosa darah, serta manfaat tambahan pada berat badan dan tekanan darah. Di antara golongan ini, empagliflozin merupakan salah satu agen yang paling banyak diteliti dalam bentuk monoterapi. Sebagai monoterapi, empagliflozin dapat menurunkan kadar HbA1c yang baik, menurunkan berat badan dan tekanan darah, serta menunjukkan manfaat kardioprotektif dan nefroprotektif dengan risiko hipoglikemia yang rendah (Scheen, 2015). Empagliflozin dapat menurunkan kadar HbA1c rata-rata sekitar 1,5-1,9% pada pasien yang memiliki kadar HbA1c baseline tinggi yaitu HbA1c >9% namun jika pasien memiliki kadar HbA1c rendah <9% penurunan hanya akan terjadi 0,5%. Nilai eGFR juga akan mempengaruhi efektivitas obat empagliflozin sebagai obat antidiabetik. Namun, manfaat seperti proteksi jantung dan ginjal tetap aktif (Cho, 2019).

Farmakokinetik dari obat empagliflozin memiliki nilai yang baik dibandingkan dengan golongan lainnya seperti dapagliflozin dan canagliflozin. Empagliflozin memiliki nilai OBA (oral bioavailability) 78% obat berada di dalam sirkulasi sistemik, Tmax berada di waktu 1,5 jam, Vd (volume distribusi) 118 L distribusi obat cukup luas ke jaringan, T $\frac{1}{2}$  selama 12,4 jam yang artinya cukup dikonsumsi sekali dalam sehari. Farmakodinamik yang dimiliki selain dapat menurunkan kadar HbA1c yang baik dapat obat ini

dapat menurunkan kadar glukosa dalam kondisi puasa sehingga FPG (*Fasting Plasma Glucose*) akan ikut berkurang, Meningkatkan UGE (*Urinary Glucose Excretion*) sehingga glukosa dalam darah akan ikut terbuang dalam urin. Efek farmakodinamik lainnya yang dimiliki yaitu dapat menurunkan berat badan dan tekanan darah sistolik (SBP) sehingga dapat digunakan pada pasien obesitas dan pasien gagal jantung (Kaur, 2021). Pada pasien yang sedang mengkonsumsi obat antihipertensi, empagliflozin tetap efektif menurunkan tekanan darah terlepas dari berapa banyak obat antihipertensi yang sudah dipakai pasien dan empagliflozin tidak memengaruhi denyut nadi secara signifikan, berbeda dengan beberapa obat antihipertensi lain yang bisa menurunkan atau menaikkan nadi (Mancia, 2016).

Pada asil uji klinis pasca-pemasaran EMPA-REG OUTCOME yang dipublikasikan pada tahun 2015 dan diperbarui pada 2019 menunjukkan bahwa empagliflozin secara signifikan menurunkan risiko stroke dan kematian akibat penyakit kardiovaskular sehingga empagliflozin tidak hanya berperan sebagai agen antihiperglikemik, tetapi juga memiliki manfaat kardioprotektif yang kuat. Meskipun demikian, empagliflozin memiliki efek samping yang sering terjadi yaitu infeksi urogenital yang terjadi akibat terjadinya peningkatan glukosuria (pengeluaran urin) sehingga mendukung pertumbuhan mikroorganisme pada saluran kemih maupun genital (Vallon, 2024).

### **Efektivitas relatif dan keterbatasan Empagliflozin**

Empagliflozin sebagai salah satu agen dari golongan *sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor* telah menunjukkan manfaat signifikan dalam pengendalian gula darah dan proteksi kardiovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2. Meskipun demikian, efektivitas obat ini perlu ditinjau kembali dengan membandingkannya dengan agen antidiabetik lainnya seperti insulin, biguanid, sulfonilurea, thiazolidinedione, inhibitor DPP-4, maupun agonis GLP-1. Setiap golongan memiliki profil efektivitas dan keamanan yang berbeda, baik dalam menurunkan kadar glukosa, memengaruhi berat badan, risiko hipoglikemia, maupun dampak pada kardiometaboliknya.

#### **○ Dengan Insulin**

Tabel 3. Dengan insulin

Regimen terapi	Nilai HbA1c	Efek
Empagliflozin	0,5%	Penurunan kadar HbA1c rendah namun efektif dalam menurunkan berat badan
Insulin	1-2%	Menurunkan kadar HbA1c lebih baik

Empagliflozin + Insulin	+ 0,5-0,7%	dibandingkan empagliflozin Dapat memperbaiki kekurangan insulin yaitu dalam menurunkan berat badan	Empagliflozin + Metformin	1,0%	HbA1c pasien rendah Menurunkan kadar HbA1c lebih tinggi dan mengeksresi glukosa langsung lewat urin
-------------------------	------------	--	---------------------------	------	---

Insulin merupakan hormon peptida yang diproduksi sel  $\beta$  pankreas dan berperan penting dalam regulasi metabolisme. Memberikan efek pada konsentrasi plasma, mulai dari menghambat produksi keton, menekan glukoneogenesis hati, meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel, hingga merangsang sintesis glikogen serta bertindak sebagai hormon anabolik. Kekurangan insulin akan menyebabkan keadaan katabolik dan produksi keton berlebih, sedangkan resistensi insulin menurunkan sensitivitas sel sehingga memicu hiperglikemia kronis. Obat insulin bekerja untuk mencegah terjadinya hiperglikemia yang diakibatkan resistensinya insulin. Obat ini akan berperan dalam mengendalikan metabolisme hati dan jaringan adiposa selama keadaan puasa. Beberapa bukti juga menunjukkan bahwa penggunaan insulin dalam waktu yang panjang dengan durasi ekstra dapat memberikan variabilitas glukosa harian yang lebih rendah serta menurunkan kadar hipoglikemia (Dhatariya, 2025).

Dalam kemampuannya untuk menurunkan kadar HbA1c, insulin dapat menurunkan kadar HbA1c pada pasien 1-1,5% bahkan jika kadar baseline HbA1c  $>9\%$  akan dapat menurunkan hingga 2%. Menurut Rosenstock et al., (2015) pada tabel 2. Kombinasi insulin dengan empagliflozin akan menambah presentase kadar HbA1c yang turun sebesar 0,5-0,7%. Dalam kemampuannya untuk menurunkan kadar HbA1c empagliflozin memiliki nilai yang rendah dibandingkan dengan insulin. Namun, empagliflozin memiliki kemampuan dalam menurunkan berat badan, menurunkan tekanan darah dan risiko hipoglikemia lebih rendah. Kombinasi yang terjadi akan dapat memperbaiki kekurangan kemampuan yang dimiliki insulin tersebut sehingga penurunan kadar HbA1c dapat turun dengan baik dan risiko lainnya dapat berkurang. Kombinasi kedua obat tersebut juga tetap memiliki efek samping yang dimiliki empagliflozin yaitu infeksi genitourinaria (Rosenstock, 2015).

#### ○ Dengan Biguanid

Tabel 4. Dengan biguanid

Regimen terapi	Nilai HbA1c	Efek
Metformin	1-2% dan bisa terjadi peningkatan 0,1%	Dapat menurunkan kadar HbA1c namun dapat meningkat jika profil baseline

Salah satu obat golongan biguanid yang umum digunakan adalah metformin. Metformin bekerja melalui mekanisme di luar pankreas dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin serta menghambat pembentukan glukosa baru di hati (*gluconeogenesis hepatic*). Jalur utama aksi obat ini melibatkan aktivasi enzim AMP-activated protein kinase (AMPK), yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan energi sel. Aktivasi AMPK oleh metformin tidak berlangsung secara langsung, melainkan akibat penghambatan kompleks I pada rantai transpor elektron mitokondria. Hambatan tersebut menurunkan produksi ATP dan meningkatkan rasio AMP terhadap ATP di dalam sel, sehingga memicu aktivasi AMPK baik melalui mekanisme alosterik maupun melalui fosforilasi oleh enzim hulu LKB1 (Amin, 2025).

Metformin dalam penggunaannya sebagai monoterapi mampu menurunkan HbA1c sekitar 1-2% (Aloufi, 2023). Namun, berdasarkan tabel 1. menurut Caturano et al., (2023), penggunaan metformin sebagai monoterapi, HbA1c justru mengalami sedikit peningkatan sebesar sekitar 0,1 % relatif (7,1% menjadi 7,2%) dan apabila dikombinasikan dengan empagliflozin + metformin memberikan penurunan HbA1c yang signifikan, yaitu sebesar sekitar 1,0 % relatif dari nilai awal (8,2% menjadi 7,2% dalam 6 bulan). Hal ini menunjukkan bahwa penambahan empagliflozin pada pasien dengan T2DM memberikan kontrol glikemik yang jauh lebih baik dibandingkan penggunaan metformin saja. Pada kasus tersebut metformin sebagai monoterapi tidak menunjukkan kemampuannya dalam menurunkan kadar HbA1c dikarenakan respons tiap pasien berbeda. Pada pasien diabetes mellitus tipe 2, fungsi sel  $\beta$  pankreas terus menurun dari waktu ke waktu dan jika hanya menggunakan metformin saja pada pasien glikemik akan dapat memburuk secara perlahan. Jika dikombinasikan dengan empagliflozin dapat mengeksresi glukosa melalui urin yang langsung menurunkan glukosa darah terlepas dari resistensi insulin (Damanhoury, 2023). Pada pasien dengan berat lebih, tidak dianjurkan untuk menggunakan obat antidiabetes oral tunggal karena kurangnya efektifitas kerjanya, pasien obesitas mengalami resistensi insulin lebih tinggi, terutama di jaringan otot, hati, dan adiposa. Jika hanya menggunakan metformin saja sering kali tidak cukup untuk mengatasi gangguan metabolismik kompleks (Palupi, 2016).

### ○ Dengan Sulfonilurea

Tabel 5. Dengan sulfonilurea

Regimen terapi	Nilai HbA1c	Efek
Empaglifozin	0,66%	Menurunkan kadar HbA1c lebih rendah dibandingkan glimepiride
Glimepiride	0,67%	Dapat menurunkan kadar HbA1c lebih baik dari empaglifozin namun memiliki efek samping hipoglikemia

Sulfonilurea bekerja dengan berikan pada reseptor spesifik saluran kalium ATP-dependent di membran sel  $\beta$  pankreas. Ikatan ini menutup saluran kalium sehingga terjadi depolarisasi membran, yang memicu masuknya ion kalsium ke dalam sitosol. Peningkatan kalsium intraseluler merangsang eksositosis granul insulin melalui kontraksi filamen aktin–miosin. Sekresi insulin terjadi dalam dua fase, yaitu fase pertama (sekitar 10 menit setelah stimulasi glukosa intravena) dan fase kedua (berlangsung hingga  $\pm 120$  menit selama hiperglikemia). Selain berperan pada pelepasan insulin fase awal, sulfonilurea juga mendukung pembentukan granul insulin baru pada fase kedua (Lina, 2023).

Salah satu obat sulfonilurea yang umum digunakan yaitu glimepiride. Glimepiride termasuk sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki onset kerja cepat serta durasi kerja lebih panjang. Dibandingkan sulfonilurea lain, glimepiride menunjukkan keunggulan dalam menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular melalui mekanisme *ischemic preconditioning* dan mampu menyesuaikan sekresi insulin dengan kadar glukosa darah, khususnya pada fase postprandial. Oleh karena itu, risiko hipoglikemia dengan glimepiride relatif lebih rendah dibandingkan glibenklamid (Lina, 2023).

Berdasarkan tabel 2. Ridderstråle et al., (2018) menyatakan penurunan kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan menggunakan glimepiride dapat menurunkan hingga 0,67% dibandingkan dengan empaglifozin hanya 0,66%. Meskipun glimepiride dapat menurunkan kadar HbA1c sedikit lebih baik dibandingkan empaglifozin. Tetapi, sulfonilurea dapat menyebabkan lebih banyak hipoglikemia dari pada agen oral lain yang digunakan untuk mengobati diabetes (Maranigat, 2024). Empaglifozin juga memiliki kelebihan pada berat badan dan risiko hipoglikemia lebih rendah.

### ○ Dengan Thiazolidinedione

Tabel 6. Dengan thiazolidinedione

Regimen terapi	Nilai HbA1c	Efek
----------------	-------------	------

Empaglifozin	1,4%	Menurunkan kadar HbA1c sama dengan pioglitazone namun dapat memperbaiki steatosis
Pioglitazone	1,4%	Menurunkan kadar HbA1c sama dengan empaglifozin

Obat golongan thiazolidinedione memiliki efektivitas yang sama dengan agen penurun glukosa oral lainnya dalam mencapai kontrol glikemik dengan risiko hipoglikemia yang rendah. Efek pengendalian glikemik thiazolidinediones juga cenderung lebih bertahan lama karena obat ini dapat memperlambat penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas dibandingkan obat oral lainnya. Selain itu, thiazolidinediones menunjukkan dampak positif terhadap penyakit kardiovaskular dan juga thiazolidinediones dapat menurunkan risiko stroke dan infark miokard pada pasien dengan risiko tinggi (Arnold, 2019).

Salah satu golongan thiazolidinedione yang umum digunakan adalah pioglitazone. Pada tabel 2. Attaran et al., (2023) menyatakan bahwa masing-masing monoterapi empaglifozin dan pioglitazone dapat menurunkan kadar HbA1c yang sama yaitu 1,4% dan memiliki kemampuan dalam memperbaiki fungsi jantung dan menurunkan fibrosis hati. Tetapi empaglifozin lebih unggul dibandingkan dengan pioglitazone dalam memperbaiki steatosis (Attaran, 2023).

### ○ Dengan DPP-4 inhibitor

Tabel 7. Dengan DPP-4 inhibitor

Regimen terapi	Nilai HbA1c	Efek
Empaglifozin	0,5%	empaglifozin memiliki keunggulan dalam menurunkan kadar HbA1c, pada biomarker metabolik (menaikkan HDL dan menurunkan uric acid )
Sitagliptin	0,5%	Dapat menurunkan kadar HbA1c namun dalam efeknya pada biomarker metabolik masih belum baik
Empaglifozin add on	1,4%	HbA1c turun secara signifikan, turunkan gula puasa & postprandial, menurunkan berat badan dengan baik, menurunkan tekanan darah,
Sitagliptin + Metformin		

		efek samping seperti infeksi genital ringan
Empaglifozin	0,97%	Dapat menurunkan HbA1c, gula darah puasa, tekanan darah, dan berat badan, tidak ada perbedaan yang signifikan
Vildagliptin	0,82%	Sama seperti empaglifozin, dapat menurunkan HbA1c, gula darah puasa, tekanan darah, dan berat badan, tidak ada perbedaan yang signifikan
Empaglifozin	0,95%	Menurunkan nilai HbA1c seperti kerja monoterapinya
Linagliptin	0,67%	Menurunkan nilai HbA1c seperti kerja monoterapinya
Linagliptin + Empaglifozin	1,24%.	Dapat menurunkan HbA1c lebih besar dibandingkan masing-masing monoterapi dan tanpa adanya peningkatan hipoglikemia.

Obat antidiabetes oral penghambat DPP-4 memiliki profil keamanan yang sangat baik seperti resiko terjadinya hipoglikemia yang rendah dan juga cukup efektif dalam menurunkan kadar HbA1c pada pasien gangguan ginjal yang kronis (Prasetyo, 2023). Obat golongan ini bekerja dengan cara menghambat inaktivasi hormon *incretin*, yaitu glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) sehingga akan meningkatkan regulasi glikemik melalui beberapa mekanisme, antara lain merangsang sekresi insulin tergantung glukosa, memperlambat laju pengosongan lambung, serta menekan glukagon postprandial dan nafsu makan (Makrilakis, 2019).

Terdapat beberapa obat golongan DPP-4i yang ditinjau yaitu sitagliptin, vildagliptin, linagliptin. Berdasarkan tabel 2. Hiruma et al., 2021 menyatakan empaglifozin dapat menurunkan kadar HbA1c tidak beda jauh dengan sitagliptin yaitu 0,5% dan keduanya dapat menurunkan kadar HbA1c dengan baik dan tidak beda signifikan pada *cardiac fat/fungsi* namun empaglifozin memiliki keunggulan pada biomarker metabolism (menaikkan HDL, keton, sensitivitas insulin, menurunkan *uric acid*). Sedangkan jika dikombinasikan dan dengan penambahan metformin dapat menurunkan hingga

1,4%. HbA1c turun secara signifikan, turunkan gula puasa & postprandial, menurunkan berat badan dengan baik, menurunkan tekanan darah, efek samping seperti infeksi genital ringan (Zakaria 2023).

Pada tabel 2. Khan et al., (2022) menyatakan empaglifozin menurunkan kadar HbA1c lebih baik dibandingkan dengan vildagliptin dengan perbandingan penurunan 0,97% dan 0,82%. Keduanya sama-sama dapat menurunkan HbA1c, gula darah puasa, tekanan darah, dan berat badan, tidak ada perbedaan yang signifikan. Lalu, perbedaan pada linagliptin telah dicantumkan pada tabel 2. DeFronzo et al., (2015) menyatakan penurunan nilai HbA1c pada empaglifozin 0,95% dan linagliptin 0,67%. Jika dikombinasikan akan dapat menurunkan hingga 1,24%. Kombinasi kedua obat tersebut dapat menurunkan HbA1c lebih besar dibandingkan masing-masing monoterapi dan tanpa adanya peningkatan hipoglikemia. Sehingga berdasarkan perbandingan dan kombinasi empaglifozin dengan obat golongan DPP4i, empaglifozin masih mengungguli dalam perbaikan profil kardiovaskular pasien hingga penurunan berat badan dan kombinasi terbaik dengan golongan ini yaitu dengan obat linagliptin.

#### ○ Dengan SGLT2 inhibitor

Tabel 8. Dengan SGLT2 inhibitor

Regimen terapi	Nilai HbA1c	Efek
Empaglifozin	1,7%	Empaglifozin unggul dalam penurunan HbA1c, berat badan dan menaikkan kadar HDL. Efek samping menaikkan LDL dan infeksi urogenital
Dapaglifozin	1,1%	Dapat menurunkan kadar HbA1c namun efek pada biomarker metabolismik masih belum baik

Empagliflozin dan dapagliflozin merupakan dua obat dari kelas SGLT2 inhibitor yang saat ini banyak digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Keduanya bekerja dengan mekanisme yang serupa, yaitu meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal. Pada tabel 2. Ku et al., (2021) menyatakan empaglifozin dapat menurunkan kadar HbA1c lebih baik dibandingkan dengan dapaglifozin dengan perbandingan nilai 1,7% dan 1,1%. Empaglifozin unggul dalam penurunan HbA1c, berat badan dan menaikkan kadar HDL.

Dapagliflozin selain dapat menurunkan kadar HbA1c dapat menimbulkan efek samping seperti glikosuria dalam jumlah besar yang menyebabkan kelelahan, dan risiko dehidrasi. Selain itu, adanya peningkatan glukosa dalam urin dapat memperburuk infeksi yang sudah ada, terutama infeksi saluran kemih dan kandidiasis. Empagliflozin dapat menurunkan risiko kardiovaskular mayor termasuk stroke, infark miokard, dan kematian akibat penyakit jantung dan memiliki efek samping yaitu peningkatan ringan kadar kolesterol LDL dan HDL dan infeksi urogenital (Kshirsagar, 2019).

#### ○ Dengan GLP-1 Receptor Agonist

Tabel 9. Dengan GLP-1 receptor agonist

Regimen terapi	Nilai HbA1c	Efek
Empagliflozin	0,9%	Dapat menurunkan kadar HbA1c tetapi tidak sebaik liraglutid dan efektif dalam menurunkan berat badan
Liraglutide	1,2%	Dapat menurunkan kadar HbA1c lebih baik dibandingkan dengan empagliflozin
Empagliflozin + Liraglutide	1,6%	Kombinasi dapat menurunkan kadar HbA1c lebih baik dibandingkan dengan monoterapi namun bersifat subaditif

Obat golongan ini bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas secara glucose-dependent dan menekan sekresi glukagon dari sel  $\alpha$  pankreas. Salah satu obat dari golongan GLP-1 RA yaitu liraglutide yang bekerja secara short-acting sehingga pengosongan lambung akan melambat dan menekan glukagon postprandial, sehingga efektif dalam mengontrol hiperglikemia postprandial. Selain itu, dapat menurunkan tekanan darah dan berat badan (Van Baar, 2018). Berdasarkan tabel 2. Terauci et al., (2021) menyatakan liraglutide dapat menurunkan kadar HbA1c 1,2% dibandingkan empagliflozin 0,9% dan Nakaguchi et al., (2020) kombinasi liraglutide dengan insulin menurunkan lebih besar yaitu 1,24% dibandingkan empagliflozin dengan insulin 0,35% yang artinya empagliflozin masih belum bisa menurunkan nilai HbA1c lebih baik dari liraglutide. Namun, dalam penurunan berat badan empagliflozin lebih efektif dibandingkan dengan liraglutide. Jika kedua obat tersebut dikombinasikan, penurunan kadar HbA1c dapat turun lebih tinggi yaitu 1,6% dibandingkan

monoterapi. Namun, penurunan tersebut bersifat subaditif yaitu efek yang diberikan saling mengimbangi sehingga tidak mencapai efek sinergi pada penurunan glukosa (Katogiannis, 2024).

#### Pertimbangan klinis pasien

Pemilihan pasien yang tepat menjadi kunci utama dalam memaksimalkan manfaat dari terapi obat empagliflozin. Tidak semua pasien akan memberikan respons yang sama, sehingga penting untuk mengetahui kelompok pasien yang paling membutuhkan dan memeberikan efek terapi yang baik, serta kondisi yang memerlukan kehati-hatian. Obat empagliflozin dapat menurunkan kadar HbA1c baik digunakan sebagai monoterapi maupun sebagai tambahan pada terapi lain, termasuk pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) stadium 2–3a. Hasil EMPA-KIDNEY trial menunjukkan bahwa empagliflozin menurunkan risiko progresi penyakit ginjal atau kematian akibat penyakit kardiovaskular sebesar 28% dibandingkan placebo. Sehingga, empagliflozin dapat memperlambat progresi CKD serta menurunkan risiko kematian kardiovaskular, bahkan pada pasien tanpa diabetes dan dengan fungsi ginjal yang sangat rendah (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2022).

Selain dapat menurunkan glukosa darah, empagliflozin juga dapat menurunkan berat badan, tekanan darah, dan memperbaiki fungsi pembuluh darah dan resistensi vaskular. Efek positif yang diberikan juga dapat menurunkan kadar albuminuria dan asam urat. Meskipun penggunaan obat ini dapat menyebabkan sedikit peningkatan kadar kolesterol LDL dan HDL. Berdasarkan hasil penelitian besar EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin terbukti mampu mengurangi risiko kejadian dan kematian akibat penyakit kardiovaskular pada pasien diabetes tipe 2 dengan risiko tinggi, sehingga menjadikannya salah satu terapi yang memberikan manfaat kardiovaskular dan ginjal yang signifikan di samping kontrol glikemik (Zinman et al., 2015). Empagliflozin cocok untuk pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang memiliki penyakit kardiovaskular (CVD), gagal jantung (HFrEF), atau penyakit ginjal kronis (CKD), serta bagi pasien dengan obesitas atau sindrom metabolik karena dapat menurunkan berat badan, tekanan darah, serta memperbaiki fungsi pembuluh darah dan resistensi vaskular (Abdelgani et al., 2024).

#### SIMPULAN

Empagliflozin merupakan obat antidiabetik golongan SGLT2 inhibitor yang efektif menurunkan kadar glukosa darah, HbA1c, berat badan, dan tekanan darah, serta memberikan efek kardioprotektif dan nefroprotektif pada pasien diabetes melitus tipe 2. Meskipun dapat menimbulkan efek samping seperti infeksi saluran kemih dan genital, obat ini tetap aman dan efektif,

terutama bagi pasien dengan penyakit jantung atau ginjal. Setiap obat antidiabetik memiliki kelebihan dan efek yang berbeda, sehingga pemilihan terapi harus disesuaikan dengan kondisi dan kebutuhan masing-masing pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelgani, S., Khattab, A., Adams, J., Baskoy, G., Brown, M., Clarke, G. (2024). Empagliflozin Reduces Liver Fat in Individuals With and Without Diabetes. *Diabetes Care* (47):668–675. <https://doi.org/10.2337/dc23-1646>
- Abraham, Simatupang. (2019). Monografi. Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2. Jakarta : FK UKI
- Amin, S., Saraswati, E., Ilhami, D., Muliadi, P., Anggraeni, Y., Pratama, A. (2025). Mekanisme Kerja Obat Anti Diabetes Golongan Biguanid Dan Sulfonilurea Tinjauan Kimia Medisinal. *Jurnal Ners* 9(2): 2981 – 2986
- Arnold, S., Inzucchi, S., Echouffo-Tcheugui, J., Tang, F., Carolyn., Sperling, L., Kosiborod, M. (2019). Understanding Contemporary Use Of Thiazolidinediones An Analysis From The Diabetes Collaborative Registry. *American Heart Association*. 12(6):1-5. doi: /circheartfailure.118.0.05855 10.1161/
- Besmaya, B., Laksono, S. (2023). Mekanisme Penghambat Sodium-Glukosa Transport Protein-2 (SGLT2-i) pada Penyakit Kardiovaskular: Sebuah Tinjauan. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)* 5(1):71-85
- Cho, Y., Lee, J., Kang, Y., Yoo, J., Park, J., Jung, C., Lee, W. (2019). Clinical parameters affecting the therapeutic efficacy of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *PLOS ONE* 14(8):1-12.
- Damanhouri, Z., Alkreaty, H., Alharbi, F., Abualhamail, H., Ahmad, M. (2023). A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. *International Journal of Medical Sciences* 20(1):142-150. doi: 10.7150/ijms.77206
- Dhatariya, K., Levy, N., Stubbs, D., Frank, C., Tinsley, S., Knaggs, R. (2025). Development of insulin and its pharmacology and perioperative use: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia* 135(2):309-321. doi: 10.1016/j.bja.2025.05.006
- Fitchett D, Butler J, Van De Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C., Woerle, H. J., Hantel, S., George, J. T., Johansen, O. E., Inzuncchi, S. E. 2018. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME VR trial. *Eur Heart J*. 2018;39(5):363–70.
- Fonseca-Correa, J., Correa-Rotter, R. (2021) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *MINI RIVIEW: Frontiers In Medicine* 8: 1-7.
- Katogiannis, K., Thymis, J., Kousathana, F., Pavlidis, G., Korakas, E., Kountouri, A., Balampanis, K., Prentza, V., Kostelli, G., Michalopoulou, H., Tsilivarakis, D., Lambadiari, V., Ikonomidis, I. (2024). Effects of Liraglutide, Empagliflozin and Their Combination on Left Atrial Strain and Arterial Function. *Medicina* 60: 395. <https://doi.org/10.3390/medicina60030395>
- Kaur, P., Behera, B., Singh, S., Munshi, A. (2021). The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *European Journal of Pharmacology*. 904: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174169>
- Kshirsagar, R. P., Kulkarni, A. A., Chouthe, R. S., Pathan, S. K., Une, H. D., Reddy, G. B., Diwan, P. V., Ansari, S. A., Sangshetti, J. N. (2019). SGLT inhibitors as antidiabetic agents: a comprehensive review. *The Royal Society of Chemistry*. 10:1733-1756. doi: 10.1039/c9ra08706k
- Kusuma, I., Samodra, G., Komala, Y., Apriliansa, E., Piri, J., Fauqina, A. (2022). Glucose Lowering Agent Effect Dapaglifozine Adds On Metformin Therapy In Mice. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari* 13(1):72-80
- Lina, R., Nuringtyas, A. (2023). Evaluasi Persepsi Obat Antidiabetik Oral Tipe II Dengan Penyakit Penyerta Pada Pasien BPJS Rawat Jalan Di RSUD RAA Soewondo Pati. *Journal of Pharmacy ITEKES Cendekia Utama Kudus* 7(2): 165-175.
- Makrilakis, K. (2019). The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. *International Journal Of Environmental Research and Public Health* 16(2720): 1-20. doi:10.3390/ijerph16152720
- Mancia, G., Cannon, C., Tikkanen, I., Zeller, C., Ley, L., Woerle, H., Broedl, U., Johansen, O. (2016). Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. 1355-1365. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07703
- Mardaningsrat, G., Pramart, D. (2024). Sulfonilurea Menyebabkan Hipoglikemia Berat Pada Pasien Lanjut Usia Dengan DM Tipe 2: Laporan Kasus. *Jurnal Kedokteran Unram* 13(1): 1-5. doi: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i1.4142>

- Matheus, A. S. D. M., Tannus, L. R. M., Cobas, R. A., Palma, C. C. S., Negrato, C. A., Gomes, M. D. B. (2013). Review Article : Impact Of Diabetes On Cardiovascular Disease: An Update. *International Journal of Hypertension.* 1-15. doi: 10.1155/2013/653789
- Nadiantari, K., Yantini, K., Permadi, G., Devi, N. W. A. S., Shaharani, A. R., Pramesti, P. A. A., Putri, A. M. V., Adi, I. M. A. K., Trisnadewi, N. L. P. W. (2024). Analisis Bibliometrik Kaptopril untuk Penelitian Antihipertensi menggunakan VOSviewer. *Jurnal Ilmu Farmasi Nusantara.* 1(1): 29-35. doi: <https://doi.org/10.24843/JIFN.2024.v01.i01.p05>
- Nurfauzan, M., Faizatunnisa, H. (2021). Analisis Bibliometrik Trend Penelitian COVID-19 Din Indonesia Pada Bidang Bisnis Dan Manejemen. *Jurnal Bisnis STRATEGI* 30(2): 90-100. doi: <https://doi.org/10.14710/jbs.30.2.90-100>
- Palup, D., Musyafaah, N. (2016). Analisis Presepan Obat Antidiabetik Oral Pada Resep BPJS Di Apotek Husada Farma Kabupaten Kudus Februari 2016. *CENDEKIA UTAMA Jurnal Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat STIKES Cendekia Utama Kudus* 1(5): 55-64. doi: <https://doi.org/10.31596/jcu.v1i5.149>
- Prasetyo, A., Kumala, S., Mumpuni, E., Tjandrawinata, R., Sulastri, L. (2023). Uji Aktivitas Penghambatan Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) Senyawa dari Lima Tanaman Indonesia secara In-silico. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia.* 10(1): 1-10. doi:10.33096/jffi.v10i1.884
- Rahman, H. (2023). Analisis Bibliometrik Perkembangan Penelitian Inovasi Kebijakan di Indonesia. *Jurnal Inovasi Kebijakan.* 2023; 7(1): 37-48. doi: <https://doi.org/10.21787/mp.7.1.2023.37-48>
- Rohmayanti., Astuti, R. (2023). Analisis bibliometrik promosi kesehatan selama masa pandemi COVID-19 menggunakan VOSviewer. *BACA: Jurnal Dokumentasi dan Informasi* 44(1): 1-15. doi: 10.55981/j.baca.2023.308
- Scheen, A. (2015). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet* 54: 691–708. DOI 10.1007/s40262-015-0264-4
- Sihombing, J. R & Margareta, E. (2019). Analisa Kadar HbA1c Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di RSU Martha Friska Multatuli Medan. *Jurnal Kesehatan Masyarakat dan Lingkungan Hidup* 2(2): 422-433
- Simatupang, A. *Monografi Farmakologi klinik obat-obat Diabetes Mellitus Tipe 2.* Jakarta: Penerbit FK UKI. 2019
- Sudarjat, H. Computing Bibliometric Analysis with Mapping Visualization using VOSviewer on “Pharmacy” and “Special Needs” Research Data in 2017-2021. *ASEAN J Community Spec Needs Educ* 2(1):1-8. doi:p- ISSN 2828-3236
- Tentolouris, A., Vlachakis, P., Tzeravini, E., Eleeftheriadou, I., Tentolouris, N. (2019). SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16(2965):1-127 doi: 10.3390/ijerph16162965
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. (2022). Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The new england journal o f medicine* 388(2): 117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233
- Vallon, V. (2024). State-of-the-Art-Review: Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors and Clinical Implications. *American Journal of Hypertension* 37: 841-852. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpa092>
- Van Baar, M., Van Ruiten, C., Muskiet, M., Bloemendool, L., Uzerman, R., Van Raalte ,D. (2018). SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care* 41: 1543-1556. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-058>
- WHO. World Health Organization. (2023). Diabetes. Available from: [https://www.who.int/healthtopics/diabetes#tab\\_1](https://www.who.int/healthtopics/diabetes#tab_1)
- Widiyoga. (2020). Hubungan tingkat pengetahuan tentang penyakit diabetes melitus pada penderita terhadap pengaturan pola makan dan physical activity. *Jurnal Sport Science and Health* 2(2). 152-153
- Wilding, J. P. H., Rajeev, S. P., DeFronzo, R. A. (2016). Positioning SGLT2 Inhibitors/Incretin-Based Therapies In The Treatment Algorithm. *Diabetes Care* 39(2). 154-164. doi: 10.2337/dcS15-3005
- Zakaria, H. G., Salem, H. F., Mostafa, M. A. A., Ali, A. M., Rabea, H. (2023). Adding empagliflozin to sitagliptin plus metformin vs. adding sitagliptin to empagliflozin plus metformin as triple therapy in Egyptian patients with type 2 diabetes: a 12-week open trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 27: 7289-7298 doi: 10.26355/eurrev\_202308\_33300
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes,

and Mortality in Type 2 Diabetes. *The new england journal of medicine* 2118-2128