

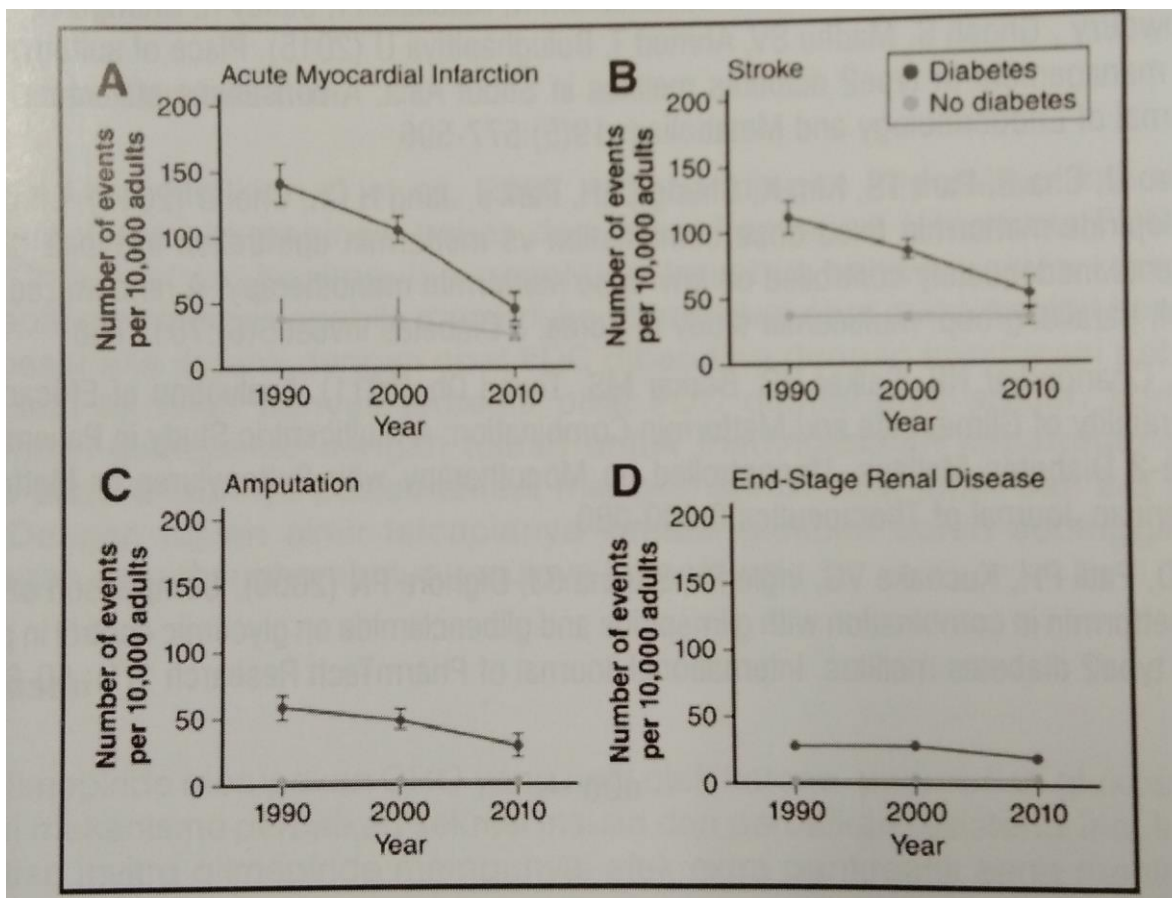
Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: the Unmet Needs

Soebagijo Adi Soelistijo
Surabaya Diabetes and Nutrition Center
Dr. Soetomo General Hospital - Faculty of Medicine Universitas Airlangga Surabaya

Pendahuluan

Tingginya prevalensi diabetes melitus masih merupakan masalah di Indonesia. Dengan jumlah penderita sekitar 10 juta Indonesia menempati urutan ke 7 negara di dunia dengan jumlah penderita diabetes mellitus (DM) terbanyak. Penurunan beban komplikasi *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) merupakan tujuan utama pengelolaan DM, yang diutamakan pada penurunan kematian dini, perbaikan kualitas hidup, dan meminimalkan beban ekonomi yang diakibatkan oleh penurunan produktivitas penderita dan tingginya biaya perawatan. *Atherosclerotic cardiovascular disease* masih merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas. Dua pertiga kematian penderita DM adalah akibat penyakit kardiovaskuler dengan akibat penyakit jantung iskemik, 15% penyakit jantung lainnya terutama gagal jantung kongestif, dan sekitar 10% akibat stroke. Kematian yang tinggi akibat dari ASCVD ini lebih banyak pada penderita yang lebih muda, dengan glukosa yang tidak terkontrol, lebih banyak komplikasi ginjal.

Walaupun ada kecenderungan penurunan insidens komplikasi DM dalam 2 dekade terakhir ini, namun penderita DM masih menanggung beban risiko komplikasi vaskuler yang terus meningkat dibandingkan dengan individu yang bukan diabetes. Manifestasi utama dari ASCVD adalah penyakit jantung coroner, stroke iskemik, penyakit arteri perifer dan gagal jantung.



Gambar 1. Angka komplikasi vaskuler menurun pada penderita DM namun masih tetap lebih tinggi dibanding non DM (dikutip dari Wang et al, *Circulation*. 2016; 133:2459-2502)

Epidemiologi ASCVD pada penderita DM

Tingginya prevalensi penyakit arteri koroned dan perifer pada penderita DM telah diketahui sejak lebih dari satu abad lalu, namun keberhasilan kita dalam menurunkan kejadian kardiovaskuler dengan kendali glukosa darah saja masih jauh dari yang kita harapkan.

Framingham Heart Study, 1979, menunjukkan insiden yang penyakit kardiovaskuler penderita DM pada semua usia lebih tinggi dibanding non DM. Morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler akibat DM lebih besar pada wanita dibanding pria.

Peningkatan risiko ASCVD pada DM tidak sepenuhnya berkaitan dengan factor risiko kardiovaskuler tradisional, dan adanya DM bersama sama dengan faktor risiko yang lain lebih berdampak sinergistik, bukan additive.

Penderita DM yang tidak pernah mengalami infark miokard, insidens infark miokard 20.2% dalam 7 tahun lebih. Risiko infark miokard sama besar dengan individu non-DM yang sudah pernah mengalami infark miokard sebelumnya. Penelitian *East-West* dengan populasi Finlandia melaporkan penderita DM usia 30 tahun keatas yang memerlukan pengobatan farmakoterapi DM yang tidak pernah mengalami infark miokard sebelumnya mempunyai risiko untuk mengalami infark miokard yang sama besarnya dengan populasi di Denmark yang telah mengalami infark miokard tetapi tidak DM

Risiko kardiovaskuler pada obat-obatan antidiabetik

Pada penelitian UKPDS kita bisa melihat manfaat kardiovaskuler dari metformin, namun sempat juga terjadi perdebatan tentang beberapa bukti peningkatan risiko kardiovaskuler yang berkaitan dengan Sulfonilurea.

Sejak tahun 1995, HbA1C adalah satu satunya end point yang menunjukkan efektivitas obat sebagai dasar untuk disetujuinya peredaran obat antidiabetik.

FDA sangat memperhatikan hasil beberapa meta-analisis yang menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskuler dari Rosiglitazone, terutama analisis dari Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in oral agent combination therapy for type 2 Diabetes (RECORD) Trial. Namun PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) tidak menunjukkan adanya peningkatan risiko kardiovaskuler berkaitan dengan Pioglitazone

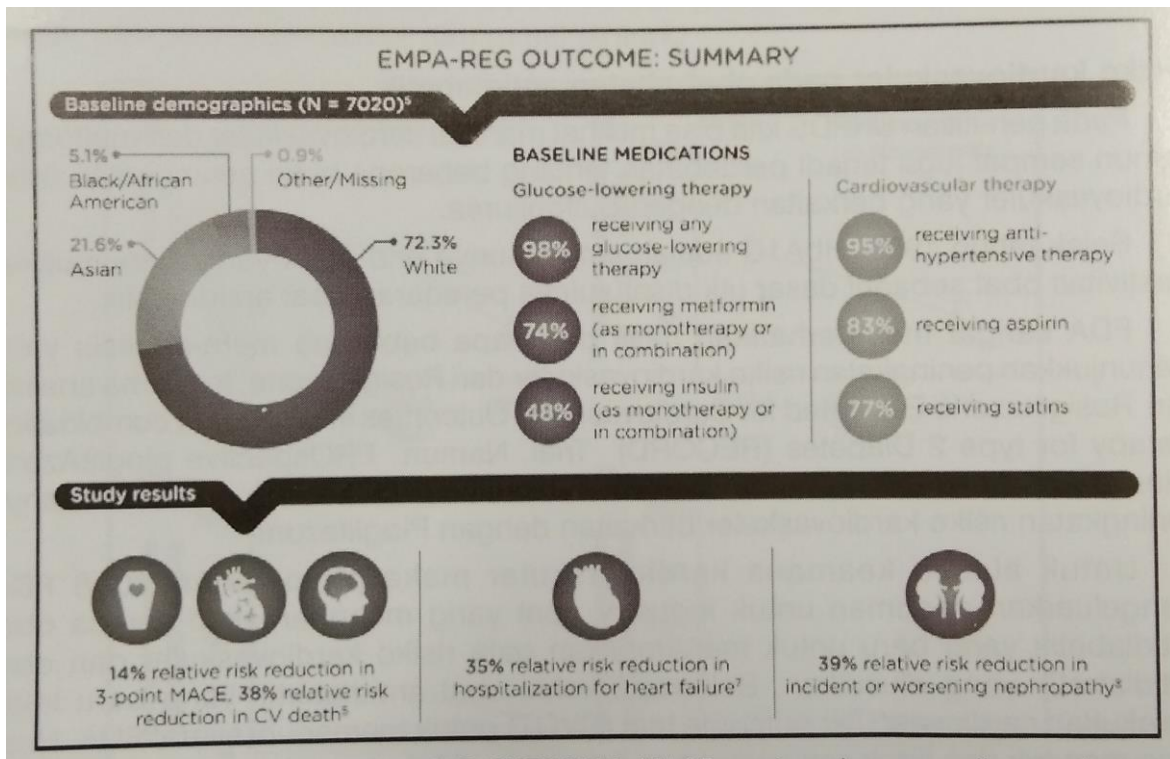
Untuk alasan keamanan kardiovaskuler maka pada tahun 2008 FDA mengeluarkan pedoman untuk industry obat yang mengharuskan semua obat antidiabetik yang baru untuk menampilkan data risiko kardiovaskuler dari obat antidiabetik yang baru telah melakukan cardiovascular outcome trial (CVOT) untuk memenuhi syarat FDA. Hasil yang menarik dan tidak sesuai dengan harapan adalah dari salah satu kelas DPP-4 inhibitor, Saxagliptin yang meningkatkan hospitalisasi dari gagal jantung. Sedang CVOT untuk Empagliflozin (EMPA-REG: Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes

Mellitus Patients-Removing Excess Glucose), suatu Sodium Glucose coTransporter inhibitor menunjukkan adanya *cardiovascular benefit* demikian juga dengan CVOT untuk Liraglutide (LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), suatu GLP-1 receptor agonist yang menunjukkan cardiovascular benefit.

Peran Empagliflozin dalam proteksi kardiovaskuler

Hasil dari CVOT untuk Empagliflozin, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME) telah dipublikasi. Hasilnya menjadi harapan bagi diabetologist yang mungkin bisa menutup unmet need yang selama ini kita hadapi dalam cardiovascular protection. EMPA-REG OUTCOME merupakan studi multinasional, multisenter, *double-blind, randomized, placebo-controlled* trial yang mengevaluasi efek dari SGLT2 inhibitor empagliflozin dibandingkan dengan placebo, bila ditambahkan pada terapi standar penderita DMT2 dewasa. Sebagai tambahan, penderita dengan eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m² saat *baseline*, dan penderita dengan gagal jantung diikutkan pada penelitian ini. Sebagian besar penderita adalah, penderita DMT2 yang lama (10% lebih dari 10 tahun), 98% mendapatkan paling tidak 1 macam obat penurun gula, dan 95% mendapatkan obat antihipertensi.

Studi ini menunjukkan bahwa empagliflozon 10mg atau 25mg, menurunkan risiko *3-point MACE* (kematian kardiovaskuler, infark miokard nonfatal, stroke nonfatal), menurunkan *all-cause mortality*, menurunkan risiko hospitalisasi akibat gagal jantung, dan menurunkan risiko insiden atau perburukan nefropati (gambar 1).



Gambar 2. Ringkasan hasil EMPA-REG OUTCOME. MACE: major adverse cardiovascular event (3-point MACE, composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke). (editorial, The American Journal of Medicine, Vol 130, No 6S, June 2017)

Ringkasan

Diabetes mellitus semakin meningkat prevalensinya diseluruh dunia. Di Indonesia masih merupakan masalah karena Indonesia termasuk 10 besar Negara dengan jumlah penderita terbanyak didunia.

Penderita DM menghadapi komplikasi kardiovaskuler, dan lebih dari 60% penderita DM akan mengalami kematian akibat kardiovaskuler. Dengan perawatan yang baik risiko komplikasi kardiovaskuler memang berhasil diturunkan namun data menunjukkan bahwa risiko kardiovaskuler penderita DM yang terawat baik masih lebih tinggi daripada individu non DM.

Pengobatan DM sendiri dengan menggunakan obat-obat kelas tertentu dan capaian target sesuai dengan guidelines ternyata pada populasi yang risiko tinggi malah meningkatkan kematian kardiovaskuler, sehingga FDA pada tahun 2008 menerapkan panduan untuk obat-obat baru. Diperlukan CVOT untuk obat-obat baru untuk memenuhi syarat edar obat tersebut.

Empagliflozin salah satu obat golongan SGLT2 inhibitor telah mempublikasi hasil CVOT (EMPA-REG OUTCOME) dan hasilnya memberikan harapan bagi diabetolog karena telah menunjukkan penurunan risiko *3-point MACE*, *all-cause mortality*, menurunkan risiko hospitalisasi akibat gagal jantung, dan menurunkan risiko insiden atau perburukan nefropati.

Empagliflozin bisa merupakan jawaban untuk mengatasi unmet need perawatan penderita DM2 yang berorientasi terhadap proteksi terhadap kardiovaskuler.

DAFTAR PUSTAKA

- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with nondiabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8.
- Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II, *Eur Heart J*. 2013;34:2444-2452. doi: 10.1093/eurheartj/eh142
- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet No 317. Internet 2015 January. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbj.rnsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1504347.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-1523. doi: 10.1056/NEJMoa1310799.

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137-149. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- Levine S. Angina pectoris: Some clinical considerations. *JAMA.* 1922;79:928-933.
- Joslin E. Arteriosclerosis and diabetes. *Annals of Clinical Medicine.* 1927;5:1061.
- Marble A. Coronary artery disease in the diabetic. *Diabetes.* 1955;4:290-297.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care.* 1979;2:120-126.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokni M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet.* 2009;373:2125-2135. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-853. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6).
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-2471. doi: 10.1056/NEJMoa072761.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Novo Nordisk. Victoza significantly reduces the risk of major adverse cardiovascular events in the LEADER trial. Updated March 4, 2016. Accessed April 7, 2016.
- Stamatouli AM, Inzucchi SE. Implications of the EMPA-REG Trial for clinical care and research. *Curr Diab Rep.* 2016;16(12):131.

Nainggolan L, Diabetes drug empagliflozin cuts CV Deaths in landmark EMPA-REG trial. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/851114>. Accessed March 27, 2017.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375: 311-322.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.

Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;37:1526-1534.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334.