



**EFEK METFORMIN HCI LEPAS LAMBAT TERHADAP STATUS
KLINIK METABOLIK, STATUS RESISTENSI INSULIN DAN
KONSENTRASI VASPIN SERUM
PASIEN PREDIABETES
(Studi Epidemiologi di wilayah Kabupaten Pekalongan)**

Hasil Penelitian Disertasi

Disusun oleh :

**K. Heri Nugroho H.S
NIM : G5A008005**

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2013

**EFEK METFORMIN HCI LEPAS LAMBAT TERHADAP STATUS
KLINIK METABOLIK, STATUS RESISTENSI INSULIN DAN
KONSENTRASI VASPIN SERUM
PASIEN PREDIABETES**

(Studi Epidemiologi di wilayah Kabupaten Pekalongan)

**K. Heri Nugroho H.S
NIM : G5A008005**

**Telah disetujui oleh:
Promotor**

**Prof. Dr. dr. R. Djokomoeljanto, SpPD,K-EMD
Tanggal _____**

Ko Promotor

Prof. dr. Lisyani Suromo Sp.PK(K)	Prof. Dr.dr. Soeharyo HS, SpPD,K-PTI
Tanggal _____	Tanggal _____

**Mengetahui
Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan
Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang,
Ketua,**

**Prof. Dr. dr. Hardhono Susanto, PAK (K)
NIP 195505111981031004**

Allah sumber segala cinta, dua hukum utama yang memerdekakan,
yakni mencintai Allah dengan segenap akal budi, hati dan jiwa dan
dengan segala kekuatan yang ada serta mencintai manusia seperti
mencintai diri sendiri.

Berbuat kebajikan adalah sebagai salah satu wujud rasa syukur kepada
Allah bukan untuk menawar Allah untuk memberikan anugerahNya
karena Allah telah begitu mencintaimu apapun keadaanmu.

Di saat semua terasa tiada jalan kekuatan doa adalah jawabannya,
karena biarlah Allah sendiri yang memulai dan mengakhirinya.

Allah mengetahui apa yang paling tersembunyi di hati manusia bukan
yang terlihat di mata manusia.

Selalu bersabar dan bersyukur adalah kunci kebahagiaan hidup.

Dipersembahkan kepada para pasien prediabetes di dunia, kedua
orangtuaku, kedua mertuaku, keluarga besarku, istriku dan
anak-anakku tercinta, para guru dan sejawatku.

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : **K. Heri Nugroho H.S**
NIM : **G5A008005**
Alamat : **Jl. Bukit Cemara II/5 Komplek Bukitsari Semarang**
Mahasiswa : **Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang**

Dengan ini menyatakan bahwa

1. Disertasi yang berjudul “Efek metformin HCl lepas lambat terhadap status klinik metabolik, status resistensi insulin dan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes” adalah karya ilmiah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (doktor) di perguruan tinggi manapun.
2. Disertasi ini adalah murni ide, rumusan dan hasil penelitian saya serta dilakukan tanpa bantuan orang lain kecuali Tim Promotor dan Narasumber.
3. Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah saya peroleh dan sanksi lain sesuai dengan norma yang berlaku di Universitas Diponegoro.

Semarang, April 2013

Yang membuat pernyataan

K. Heri Nugroho H.S.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Sang Maha Pengasih , atas segala rahmat karunia dan anugerah Nya sehingga saya berkesempatan menempuh pendidikan Program Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang, menyelesaikan semua tugas, penelitian dan pada akhirnya penulisan disertasi, maka pada kesempatan yang berbahagia ini perkenankanlah saya menghaturkan ucapan terima kasih yang sebesar besarnya dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada:

Prof. Sudarto P Hadi, MES, PhD Rektor Universitas Diponegoro Semarang, Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS.Med, SpAnd, mantan Rektor Universitas Diponegoro Semarang, Prof. Drs. Warella, MPA, PhD mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, Prof. Dr. dr. Anies Mkes, PKK selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, Prof. Dr. Benny Riyanto, SH, MH, CN Asisten Direktur Bidang akademik Program Pascasarjana UNDIP, Prof. Dr. dr. Hardhono Susanto, PAK Ketua Program Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Pascasarjana Universitas Diponegoro, Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD KTI mantan ketua Program Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Pascasarjana Universitas Diponegoro dan Dr. dr. Ari Suwondo MsPH Sekretaris Program Doktor Ilmu Kedokteran /Kesehatan Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memperkenalkan saya mengikuti pendidikan Doktor di Program Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Pascasarjana UNDIP.

Prof. Dr. dr. RRJ Djokomoeljanto SpPD, K-EMD, atas kesediaan beliau sebagai promotor, yang telah memberikan bimbingan dan dukungan yang luar biasa dalam menempuh pendidikan doktor, hingga penyelesaian disertasi dan membuka cakrawala berpikir untuk menekuni dan menanamkan kebanggan atas pilihan bidang ilmu endokrinologi metabolik, senantiasa memberikan suri tauladan sebagai seorang guru dan bapak yang begitu bijaksana kepada saya, selalu menekankan kedisiplinan dalam masalah waktu, semangat pantang menyerah. Teladan kecintaan dan semangat beliau terhadap bidang ilmu yang ditekuninya tetap menjadi inspirasi saya agar tidak pernah berhenti menimba ilmu sampai kapanpun dan ikhlas berbagi ilmu dengan siapapun.

Prof. dr. Lisyani Suromo, SpPK(K) yang bersedia menjadi Ko-Promotor saya, memberikan arahan, bimbingan, dorongan dan semangat dengan penuh kesabaran selama

menempuh pendidikan doktor. Beliau telah begitu banyak membantu, memotivasi dan membimbing saya dari awal penyusunan proposal hingga terselesaikannya penyusunan karya akhir. Beliau telah menanamkan nilai kesabaran dan ketelatenan yang luar biasa dalam mendidik mahasiswa. Beliau tetap menjadi inspirasi saya untuk tetap menekuni dan mengembangkan ilmu secara konsisten dan berusaha menjadi pengajar yang telaten dan ikhlas berbagi ilmu.

Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD KTI, yang bersedia menjadi Ko-Promotor, yang memberikan bimbingan dan pengarahan selama masa pendidikan, memberikan konsep berpikir tentang metodologi penelitian dan analisis data. Beliau telah banyak membantu dalam mengatasi berbagai kesulitan yang saya hadapi di lapangan. Beliau tetap menjadi inspirasi saya untuk tetap meneliti sesuai tugas sebagai pengajar.

Seluruh Tim Penguji, Prof. Dr. dr. Djoko Hardiman, SpPD, K-EMD, Prof. Dr. dr. Darmono, SpPD, K-EMD, Prof. Dr. dr. Hardhono Susanto, PAK, Prof. Dr. dr. Djokomoeljanto, SpPD, K-EMD, Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KPTI, Prof. dr. Lisyani Suromo, SpPK(K), Prof. Dr. dr. JB Suparyatmo, SpPK(K).

Dr. Endang Ambarwati, SpRM, Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP dan dr. Suyoto, PAK, SpPK(K), mantan Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan ijin kepada saya untuk mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran di Program Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Pasca Sarjana UNDIP.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia yang telah memberikan beasiswa BPPS, dana penelitian melalui Hibah Doktor dan bantuan dana penyelesaian studi Doktor, sedikit banyak telah membantu kelancaran kebutuhan studi.

Dr. Bambang Wibowo, Sp. OG(K) selaku Direktur utama Rumah Sakit Dr. Kariadi atas berkenannya melakukan pemeriksaan sebagian parameter laboratorium penelitian di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi, juga kepada Kepala Laboratorium Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi, dr. Ria Triwardani, SpPK yang telah banyak membantu terselesaikannya pemeriksaan parameter laboratorium yang ada hingga berjalan dengan baik dan lancar.

Dr. Muh Hussein Gasem, PhD, SpPD, K-PTI, selaku Ketua SMF/Bagian Penyakit Dalam yang telah memberikan ijin dan segala bantuannya dalam rangka pendidikan program studi doktor di Universitas Diponegoro.

Prof. Dr. dr. Darmono, SpPD, K-EMD, selaku mantan ketua SMF/bagian Penyakit Dalam yang telah memberikan izin dan segala bantuannya dalam rangka pendidikan program studi doktor di Universitas Diponegoro.

Dr. MI. Tjahyati, SpPK(K) selaku ketua Laboratorium GAKI yang telah sudi membantu pelaksanaan pemeriksaan beberapa parameter laboratorium penelitian hingga berjalan dengan lancar.

dr. Dharminto, M.Kes selaku ahli statistik yang dengan penuh kesabaran dan ketulusan membantu analisis statistik penelitian dari awal hingga akhir penulisan naskah.

Ibu Yeni Eri Krisnawati selaku pimpinan Laboratorium CITO cabang Pekalongan yang telah begitu banyak membantu dengan segala ketulusan dan pengorbanannya dari awal penelitian hingga akhir penelitian sehingga penelitian dapat berjalan dengan lancar.

Bapak Asnan petugas Laboratorium entral rumah sakit Dr.Kariadi dan Ibu Farida petugas laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah begitu tulus ikhlas dan penuh pengorbanan membantu kelancaran dari pemeriksaan laboratorium sehingga dapat berjalan dengan baik dan lancar.

Bapak Kepala Desa Pekajangan Arif Nugroho S. STP,MM selaku pimpinan wilayah desa Pekajangan, beserta jajarannya yang telah memberikan izin dan ikut membantu serta memberikan perhatian yang cukup terhadap penelitian hingga berjalan dengan baik dan lancar.

Kepala Puskesmas Kedungwuni II dr. Ida Sulistiani dan Ibu Siti beserta seluruh jajarannya yang telah ikut membantu kelancaran jalannya penelitian dalam memobilisasi keikutsertaan para responden penelitian hingga berjalan dengan baik dan lancar.

Ibu Suhiroh, Ibu Susilowati, Ibu Iswari, yang telah banyak membantu memberikan spirit, membantu dengan tulus ikhlas dan pengorbanannya baik waktu, sarana, tenaga, dan bantuan lainnya dalam rangka memobilisasi responden penelitian hingga berjalan dengan baik dan lancar.

Terima kasih kepada teman-teman sejawat di bagian Penyakit Dalam/SMF yang ikut membantu motivasi dan dorongan saya untuk segera menyelesaikan program studi doktor.

Terima kasih kepada seluruh staf pengajar Program Doktor Ilmu Kedokteran, teman angkatan 2008, Program Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Terimakasih kepada anggota tim peneliti Pekajangan khususnya adik-adik residen atas nama dr.Salomon P, dr.Reski, dr.Intan S, dr.Nugroho AD, dr.Mamang B, dr.Veronika DP, serta para enumerator sarjana gizi atas nama adik Kirana, Anita, Santi, Anin, dan Ferry yang telah dengan tulus ikhlas dan penuh pengorbanan membantu terlaksananya kelancaran studi hingga berjalan dengan baik.

Yang tercinta Bapak Sonny Soenaryo Pringgokusumo (Alm) dan Ibunda tercinta Sadiana Liesdina yang telah membesarkan kami dengan penuh pengorbanan dan kasih sayang, mengajarkan nilai-nilai hidup yang sangat mulia serta memberikan pendidikan yang maksimal untuk menapaki hidup dan menyongsong masa depan demi keluarga, masyarakat dan bangsa tercinta. Bersama ini saya haturkan rasa hormat, terimakasih, cinta, yang setinggi-tingginya atas kasih sayang, doa dan dukungan yang luar biasa kepada saya. Kepada saudara-saudariku dalam keluarga besar Pringgokusumo saya sampaikan rasa terimakasih dan rasa sayang atas segala doa dan dorongannya kepada saya untuk segera menyelesaikan studi.

Yang tercinta Bapak Prof. Dr. dr. Djokomoeljanto, SpPD,K-EMD dan Ibunda tercinta Antonia Sartini yang telah memberikan saya cinta, kasih sayang, dan doa yang tulus ikhlas dan penuh pengorbanan dalam rangka menapaki keharmonisan hidup berumah tangga serta mendukung jenjang pendidikan yang lebih tinggi. Bersama ini saya haturkan rasa hormat, terimakasih, cinta, yang setinggi-tingginya atas kasih sayang, doa dan dukungan yang luar biasa kepada saya. Kepada saudara-saudariku dalam keluarga besar Djokomoeljanto saya sampaikan rasa terimakasih dan rasa sayang atas segala doa dan dorongannya dalam menempuh studi.

Pada kesempatan ini saya sampaikan rasa sayang dan cinta yang tulus dan terimakasih tak terhingga kepada istriku tercinta Elisabeth Tyas Andajani, SS yang penuh kesetiaan dan kepenuhan rasa cinta selalu mendampingi, mendorong, mengiringi dalam doa untuk menyelesaikan program studi yang saya tempuh. Anak-anakku tercinta Andressa Nugroho Wicaksono, Geraldi Nugroho Bagaskara, dan Ragil Nugroho Saputro yang begitu manis dan selalu memberikan semangat dan motivasi untuk menyelesaikan program studi.

Terimakasih kepada Ibu Tri Ambarwati, Ibu Yullya Cristinningrum, adik Rizki Fajar Kurniasih yang dengan tulus ikhlas dan penuh pengorbanan telah membantu kelancaran administratif dan kesiapan sarana prasarana penelitian saya dari awal hingga akhir program studi.

Semua pihak baik kerabat, teman, sahabat atau siapapun yang tak mungkin saya sebutkan satu persatu memberikan doa, spirit maupun segala bantuan dan upayanya untuk membantu kelancaran dan selesainya program studi yang saya tempuh.

Kesempatan yang berbahagia ini, saya ingin menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya, apabila selama menempuh studi pada Program Doktor Ilmu Kedokteran /Kesehatan Pascasarjana Universitas Diponegoro, melakukan kesalahan dan kekhilafan baik dalam tindakan ataupun ucapan yang saya sengaja maupun tidak yang mungkin membuat ketidaknyaman kepada semua pihak. Akhirnya semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat dan diamalkan bagi kesejahteraan manusia, khususnya pasien prediabetes dan keluarganya dan semoga berkat dan damai kasih sejahtera Tuhan senantiasa bersama kita semua. Amin, amin, amin. Berkah Dalem Gusti.

Penulis

Heri Nugroho HS

ABSTRAK
**EFEK METFORMIN HCL LEPAS LAMBAT TERHADAP
STATUS KLINIK METABOLIK, STATUS RESISTENSI INSULIN DAN
KONSENTRASI VASPIN SERUM
PASIEN PREDIABETES**

Latar Belakang : Prevalensi prediabetes di Indonesia diperkirakan 10,2%, dengan risiko komplikasi vaskuler terutama penyakit jantung. Modifikasi gaya hidup dan atau farmakologi (metformin HCl) mampu menurunkan insidensi diabetes. Tujuan penelitian untuk membuktikan efek metformin HCl lepas lambat (MLL) 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap status perbaikan status klinik metabolik (lingkar pinggang/LP, BMI, A1C, *visceral fat rating/VFR*), status resistensi insulin (HOMA-IR, indeks Tg/HDL) dan penurunan konsentrasi vaspin serum.

Metode : Rancangan eksperimental, *double blind, randomized controlled group pre-test and post-test design*. Subjek penelitian 47 pasien prediabetes Desa Pekajangan sesuai kriteria inklusi-eksklusi. Terbagi dalam tiga kelompok, kontrol (K) mendapat edukasi modifikasi gaya hidup dan kelompok kontrol, perlakuan 1 (P1) mendapat edukasi modifikasi gaya hidup dan MLL 500 mg/hari, perlakuan 2 (P2) yang mendapat edukasi modifikasi gaya hidup dan MLL 2000 mg/hari. Waktu perlakuan 3 bulan. Analisis statistik dengan uji Anova, Kruskal Wallis, Manova, Mann-Whitney dan Post Hoc.

Hasil : *pre-post test*, kelompok P1 dan P2 menunjukkan penurunan LP, BMI, A1C, VFR, HOMA-IR ($p > 0,05$), tidak didapatkan penurunan indeks TG/HDL dan vaspin serum. Pasca perlakuan, A1C kelompok P1 berbeda P2 ($p = 0,06$), indeks Tg/HDL ($p = 0,021$), LP, BMI, VFR, HOMA-IR, vaspin serum ($p > 0,05$). Delta BMI antara ketiga kelompok ($p = 0,034$), LP, A1C, VFR, HOMA-IR, indeks TG/HDL, vaspin serum ($p > 0,05$). Uji Mann-Whitney delta BMI, kelompok K dengan P2 ($p = 0,011$). Uji Manova, delta LP dipengaruhi macam kelompok perlakuan ($p = 0,020$). Uji analisis Post Hoc, kelompok K dengan P2 ($p = 0,006$).

Simpulan : MLL 500 mg/hari dan 2000 mg/hari bermakna menurunkan LP, didapatkan penurunan BMI, A1C, VFR, HOMA-IR yang secara statistik tidak bermakna. Kecenderungan menurunnya peningkatan konsentrasi vaspin serum juga didapatkan, sementara indeks Tg/HDL tidak didapatkan penurunan.

Kata kunci : metformin, klinik metabolik, RI, vaspin serum

ABSTRACT

THE EFFECT OF EXTENDED RELEASE HCL METFORMIN TOWARDS METABOLIC CLINICAL STATUS, INSULIN RESISTANCE STATUS AND CONCENTRATION OF VASPIN SERUM IN PREDIABETES PATIENTS

Background: Prediabetes prevalence in Indonesia is estimated around 10.2% with the risk of vascular complication especially cardiac disease. Lifestyle modification and/or pharmacological treatment (metformin HCl) can decrease diabetes incidents. The objective of the study is to prove the effect of extended release HCl metformin (ERM) 500 mg/day and 2000 mg/day towards the metabolic clinical status improvement (waist circumference/LP, BMI, A1C, visceral fat rating/VFR), insulin resistance status (HOMA-IR, Tg/HDL index) and the decrease of vaspin serum concentration.

Methods: Experimental, double blind, randomized controlled group pre test and post test designs. The subject of the study was 47 patients of prediabetes at Pekajangan Village suitable with inclusion-exclusion criteria. The subjects were divided into three groups : control (K) who was educated with lifestyle modification, P1 who was educated by lifestyle modification and an ERM of 500 mg/day, P2 who was educated by lifestyle modification and ERM of 2000 mg/day. Treatment were conducted for 3 months. The statistic analyses used were Anova, Kruskal Wallis and Manova test; Mann-Whitney and Post Hoc test if required.

Result: The pre-post test , the P1 and P2 groups showed a decrease of LP, BMI, A1C, VFR, HOMA-IR ($p > 0.05$), the index of Tg/HDL and vaspin serum was not found. The post treatment test, between P1 and P2, it was found that A1C ($p = 0.06$) and Tg/HDL index ($p = 0.021$), LP, BMI, VFR, HOMA-IR, and vaspin serum ($p > 0.05$). BMI delta among the three groups ($p = 0.034$), LP, A1C, VFR, HOMA-IR, Tg/HDL index, and vaspin serum ($p > 0.05$). The Mann-Whitney test of BMI delta, group K with P2 ($p = 0.011$). The Manova test, LP delta was influenced by the type of treatment group ($p = 0.020$). The Post Hoc test, group K with P2 ($p = 0.006$).

Conclusion: ERM 500 mg/day and 2000 mg/day significantly reduce LP mean while the reduction of BMI, A1C, VFR, HOMA-IR are not statistically significant. There is a lowering tendency of in the increasment of serum vaspin concentration, but Tg/HDL index are not reduce.

Keywords: metformin, metabolic clinic, RI, vaspin serum

RINGKASAN

A. PENDAHULUAN

Prevalensi prediabetes di dunia diperkirakan mencapai 344 juta orang. RISKESDAS DEPKES 2008, prevalensi prediabetes di Indonesia yakni mencapai 10,2% dengan diagnosis gangguan toleransi glukosa puasa, diperkirakan sekitar 24 juta penduduk Indonesia telah menderita kelainan ini.

Prediabetes meningkatkan risiko absolut DM sebesar 2-10 kali lipat, dan pada populasi tertentu kadang bisa lebih tinggi. Risiko komplikasi kardiovaskular sama besarnya dengan diabetes. Khususnya kelompok TGT, sesuai studi AusDiab 2005, STOP-NIDDM 2002, DREAM 2006, Honolulu Heart Program 1999, Funagata 1999, DECODA 2001, DECODE 2004 mendapatkan prediabetes mempunyai risiko 2-3 kali komplikasi penyakit kardiovaskular dibandingkan kelompok normoglikemia. Perlu tindakan dan program pencegahan dini DM baik melalui upaya non farmakologis khususnya modifikasi gaya hidup (olahraga dan diet) dan farmakologis dengan metformin

Vaspin (*Serpin A12, Visceral adipose-specific serpin, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor*) merupakan salah satu adipokin yang diperkirakan mempunyai peranan terhadap resistensi insulin pada obesitas. Vaspin salah satu dari sedikit adipokin yang mempunyai efek *insulin sensitizer*. Masih banyak hal yang harus dipelajari dari peran vaspin ini pada metabolisme glukosa. Mekanisme kerja vaspin melalui supresi ekspresi leptin, resistin dan TNF- α dan menstimulasi ekspresi adiponektin. Fungsi metabolik vaspin pada studi tikus terbukti mampu memperbaiki sensitifitas insulin, sedangkan pada manusia masih samar. Mekanisme regulasi pasti vaspin pada manusia juga belum jelas.

Satu penelitian tentang efek metformin terhadap kadar vaspin serum baru dilakukan pada pasien dengan PCOS (*Poly cystic ovarii syndrome*). Hasil penting pada penelitian ini adalah efek pemberian metformin selama 6 bulan terapi dengan dosis 2 x 850 mg, didapatkan penurunan kadar vaspin serum dan diikuti

penurunan WHR, glukosa, perbaikan HOMA-B dan HOMA-IR secara signifikan. Analisis multivariat regresi linier menyebutkan hanya glukosa yang merupakan faktor prediktif kadar serum vaspin.

Parameter untuk menilai status resistensi insulin yang menjadi baku standar adalah dengan menggunakan metoda *patch clamp*, namun ada cara praktis dan efektif serta lebih murah yakni dengan memeriksa HOMA-IR (*Homeostatic Model Assesment*) dalam penelitian berkaitan dengan vaspin serum. Pemeriksaan indeks Tg/HDL sebagai salah satu tolok ukur resistensi insulin mengacu pada penelitian Bertoluci. Penilaian status klinik metabolik diwakili pemeriksaan lingkaran pinggang, berat badan, BMI, A1C dan *visceral fat rating*.

Metformin merupakan obat golongan *insulin sensitizer* (meningkatkan sensitifitas insulin). Metformin mampu menekan produksi glukosa hati, memperbaiki ambilan glukosa di perifer (otot, jaringan lemak), efek terhadap membran sel khususnya stimulasi GLUT-4 (*glucose transporter-4*), aktivasi enzim *AMP-activated kinase*. Metformin juga dikenal mempunyai berbagai efek pleiotrofik yang luas yang terangkum pada faktor risiko kardiovaskular, metabolik dan kanker.

Studi epidemiologi yang ada seperti Malmö, DaQing, DPP dan IDPP, intervensi diet, olahraga dan atau metformin terbukti mampu menurunkan insiden DM2 pada kelompok TGT. Khusus mengenai intervensi metformin dari studi DPP (1700 mg/hari) dan IDPP (500 mg/hari), berturut-turut didapatkan penurunan insiden DM2 10,4% dan 23%.

Penelitian tentang efek metformin terhadap konsentrasi vaspin serum pada pasien prediabetes dari penelusuran pustaka yang ada belum dilakukan. Intervensi metformin yang diberikan pada pasien menggunakan jenis metformin lepas lambat. Hal ini dipilih karena metformin standar terkadang memberikan efek samping gastro intestinal yang kurang nyaman bagi pasien. Pilihan metformin lepas lambat ini diharapkan akan lebih memberikan tingkat kepatuhan dan

kenyamanan pada diri pasien. Efikasi klinik dari metformin lepas lambat ini juga sama dibandingkan dengan metformin standar.

Interval dosis terapeutik metformin mulai 500 mg/hari hingga 3000mg/hari. Keluhan gastrointestinal lebih sering terjadi pada pemberian dosis antara 1000 mg/hari – 2500 mg/hari. Pemberian metformin lepas lambat pada penelitian ini diharapkan mampu mengurangi keluhan gastrointestinal pasien. Pemberian metformin lepas lambat direncanakan dalam 3 bulan dengan pilihan dosis 500 mg/hari dan 2000 mg/hari setelah ditetapkan sesuai kriteria inklusi- eksklusi serta dilakukan randomisasi. Pilihan perbedaan dosis yang besar ini untuk melihat besarnya efek pengaruhnya terhadap karakteristik klinik metabolik, parameter resistensi insulin serta konsentrasi vaspin serum.

B. Rumusan Masalah Umum :

Bagaimana efek metformin HCl lepas lambat dosis bertingkat terhadap status klinis metabolik, status resistensi insulin, serta penurunan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes ?

C. Tujuan Penelitian

Menjelaskan efek metformin HCl lepas lambat dosis bertingkat terhadap status klinis metabolik, status resistensi insulin dan penurunan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya untuk mengulas kemungkinan peran vaspin sebagai petanda respon terapi pengobatan metformin pasien prediabetes. Manfaat pada masyarakat diharapkan adalah memberikan informasi hasil kajian ilmiah tentang obat metformin HCl lepas lambat dengan dosis efektif tertentu apakah bermanfaat atau tidak pada tatalaksana pasien prediabetes.

E. Hipotesis

Metformin HCl lepas lambat dosis bertingkat dapat memberikan perbaikan status klinik metabolik (lingkar pinggang, BMI, A1C, visceral fat rating, vaspin serum, dan asupan kalori) status resistensi insulin (HOMA-IR dan index Tg/HDL) dan penurunan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes.

F. Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental, *double blind*, dengan rancangan *Randomized Control Group Pre and Post Test Design*. Populasi studi ini pasien prediabetes di desa pekajangan. Alasan desa pekajangan dipilih sebagai lokasi studi oleh karena desa pekajangan merupakan daerah kantong endemis diabetes melitus. Skrining populasi mengikut sertakan 1214 orang. Akhir tahapan didapatkan 47 subyek penelitian. Penelitian ini dibagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol (K): adalah subyek yang mendapatkan edukasi diit dan olahraga, kelompok perlakuan 1 (P1) : subyek yang mendapatkan edukasi diit dan olahraga plus metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari, kelompok perlakuan 2 (P2) : mereka yang mendapatkan edukasi diit dan olahraga plus metformin HCl lepas lambat 2000 mg/hari. Semua subyek membutuhkan waktu 3 bulan.

Uji statistik awal sebelum perlakuan dilakukan dengan uji homogenitas dan Anova atau Kruskal-Wallis. Efek masing-masing perlakuan dilakukan uji paired T test atau uji Wilcoxon Signed Rank. Keadaan pasca perlakuan juga dilakukan uji Anova atau Kruskal-Wallis. Perubahan nilai pra dan pasca perlakuan di antara kelompok diuji dengan Anova atau Kruskal_Wallis dan uji berikutnya karena didapatkan ketidaksetaraan data awal sebelum perlakuan.

Uji *Multivariate Analysis of Varians* (Manova) dilakukan untuk mengetahui peran perlakuan terhadap variabel terikat.

G. HASIL DAN BAHASAN

1. Hasil

Penelitian ini merekrut 47 subyek pasien prediabetes yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun ketiga kelompok tersebut, kelompok K adalah kelompok kontrol, kelompok P1 adalah kelompok perlakuan metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari, kelompok P2 adalah kelompok perlakuan metformin HCl lepas lambat 2000 mg/hari, dan ketiga kelompok mendapatkan edukasi diet dan olahraga.

Uji beda pra dan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok dengan menggunakan *Paired T Test* didapatkan hasil hanya pada kelompok kontrol didapati perbedaan bermakna rerata nilai lingkaran pinggang antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan ($p=0,04$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Uji Kruskal Wallis untuk melihat beda delta lingkaran pinggang di antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,81$).

Paired T test untuk mengetahui beda rerata nilai BMI antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan pada kelompok kontrol dan P1, didapatkan hasil yang signifikan ($p=0,038$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Uji Kruskal Wallis didapatkan perbedaan yang signifikan delta BMI pra perlakuan dengan pasca perlakuan di antara ketiga kelompok ($p=0,034$). Analisis perbedaan delta BMI untuk pasangan kelompok melalui uji Mann-Whitney. Hasil yang didapatkan bahwa nilai delta BMI berbeda bermakna untuk delta BMI kelompok kontrol dengan kelompok P2 ($p=0,011$).

Hasil *Paired T test* dan uji Wilcoxon tidak didapatkan perbedaan bermakna nilai A1C antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok, uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* didapatkan hasil bermakna ($p=0,06$) antara kelompok P1 dan P2. Uji Kruskal Wallis untuk melihat beda delta A1C di antara ketiga kelompok tidak didapatkan

perbedaan signifikan ($p=0,639$). Sub analisis nilai A1C pasca perlakuan, nilai A1C kelompok obes didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,027$).

Hasil *Paired T test* tidak didapatkan perbedaan signifikan nilai *visceral fat rating*. Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* juga tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Uji Kruskal Wallis untuk melihat beda delta *visceral fat rating* di antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p=0,766$).

Hasil *Paired T test* dan uji Wilcoxon terhadap nilai HOMA-IR pra perlakuan dan pasca perlakuan, didapatkan perbedaan bermakna ($p= 0,005$) hanya kelompok P2, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk kelompok K dan P1. Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* juga tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Uji Kruskal Wallis melihat perbedaan delta HOMA-IR di antara ketiga kelompok didapatkan hasil tidak bermakna ($p= 0,076$).

Uji T dan uji Wilcoxon untuk melihat perbedaan nilai indeks Tg/HDL pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p>0,05$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* juga tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Uji Kruskal Wallis tidak didapatkan perbedaan bermakna nilai delta indeks Tg/HDL ($p=0,986$) antara ketiga kelompok.

Uji Wilcoxon tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai konsentrasi vaspin serum antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok ($p>0,05$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Hasil uji Kruskal Wallis tidak didapatkan perbedaan bermakna delta konsentrasi vaspin serum di antara ketiga kelompok ($p>0,05$).

Nilai delta konsentrasi vaspin serum berkorelasi bermakna dengan delta asupan kalori pada kelompok K ($p=0,011$). Kelompok P1 didapatkan nilai delta konsentrasi vaspin serum berkorelasi bermakna dengan delta indeks Tg/HDL ($p=0,016$). Kelompok P2 didapatkan korelasi bermakna antara nilai delta

konsentrasi vaspin serum dengan delta HOMA-IR ($p=0,018$) dan delta asupan kalori ($p=0,009$).

Hasil uji Wilcoxon didapatkan perbedaan bermakna nilai asupan gizi antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk 3 kelompok ($p<0,05$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *Post Hoc Test* tidak didapatkan hasil yang bermakna ($p>0,05$). Hasil uji Anova tidak didapatkan perbedaan bermakna antara delta asupan gizi di antara ketiga kelompok ($p=0,916$).

Hasil uji manova didapatkan nilai delta lingkaran pinggang yang dipengaruhi oleh macam kelompok perlakuan ($p=0,020$). Uji analisis *Post Hoc* didapatkan bahwa nilai delta lingkaran pinggang berbeda bermakna pada perbandingan kelompok kontrol dengan kelompok P2 ($p = 0,006$).

2. Bahasan

Perbedaan lingkaran pinggang pra perlakuan dan pasca perlakuan antara kelompok K, P1 dan P2, didapatkan perbedaan bermakna pada kelompok kontrol. Uji beda hasil antara 2 kelompok pasca perlakuan tidak didapatkan hasil yang bermakna ($p<0,05$). Delta/selisih nilai pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Kecenderungan penurunan lingkaran pinggang dapat dilihat pada kelompok dengan pemberian metformin dibandingkan dengan kelompok kontrol. Data awal subyek yang perlu diingat bahwa kelompok perlakuan metformin mempunyai nilai lingkaran pinggang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol. Hasil uji Manova didapatkan bahwa delta lingkaran pinggang memberikan hasil bermakna. Uji *Post Hoc* didapatkan bahwa perbedaan yang bermakna antara kelompok K dan P2 paling bermakna. Perlakuan metformin HCl lepas lambat 2000 mg/ hari ternyata paling efektif dalam penurunan lingkaran pinggang pasien prediabetes. Grafik 5 memberikan bukti dosis metformin 2000 mg/hari paling efektif dalam penurunan lingkaran pinggang pasien prediabetes. Penelitian Srinivasan dan Mecca terapi metformin mampu menurunkan lingkaran pinggang. Edukasi yang diberikan pada subyek penelitian Pekajangan memang terbatas. Edukasi yang dapat diberikan,

rata-rata 2-3 kali selama penelitian sehingga efektifitasnya mungkin masih kurang untuk sebuah penelitian populasi lapangan.

Nilai BMI didapatkan perbedaan bermakna antara pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk kelompok kontrol dan kelompok P1. Hal ini mungkin dipengaruhi teknis waktu dan jumlah sampel. Hasil analisis uji beda 2 kelompok pasca perlakuan tidak bermakna ($p>0,05$). Uji perbedaan delta/selisih BMI di antara ketiga kelompok perlakuan, didapatkan perbedaan bermakna di antara ketiga kelompok. Hasil perubahan di atas bisa dinyatakan bahwa pasca perlakuan untuk kelompok P2 didapatkan penurunan BMI paling besar dibandingkan dengan kedua kelompok lainnya. Penelitian dari Salpeter, Srinivasan, Yanovski, serta Desilet mendukung efek metformin terhadap perbaikan BMI.

Nilai *visceral fat rating* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan dari masing-masing kelompok. Uji beda 2 kelompok pasca perlakuan tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Delta *visceral fat rating* juga tidak didapatkan bermakna dari ketiga kelompok ($p= 0,766$), namun ada kecenderungan penurunan rerata *visceral fat rating* pada ketiga kelompok. Ibanez L dan Casteels K mendapatkan terapi metformin mampu memperbaiki adipositas visceral. Hasil yang berbeda dibandingkan penelitian Ibanez dan Casteels, durasi terapi metformin yang diberikan pada subyek penelitian cukup pendek yakni dalam waktu 3 bulan dan dari karakteristik subyek penelitian pada kelompok P1 dan P2 didapatkan nilai lingkaran pinggang dan BMI yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol, meskipun tidak ada perbedaan bermakna namun dari data yang ada menunjukkan bahwa ada kecenderungan penurunan *delta visceral fat rating* paling besar pada kelompok P2.

Nilai A1C antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara ketiga kelompok ($p=0,714$). Uji beda 2 kelompok pasca perlakuan didapatkan berbeda bermakna antara kelompok P1 dengan kelompok P2. Delta selisih nilai A1C diantara ketiga kelompok tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Hal itu menunjukkan status kontrol glikemik 3 bulan terakhir pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok cukup baik. Perbedaan nilai A1C

pada pasca perlakuan mungkin akan lebih nyata terlihat apabila nilai A1C lebih dari 7 %.

Penelitian Hardiman terapi metformin mampu menurunkan A1C pasien prediabetes non obes. Penelitian Pekajangan mendapatkan perbedaan bermakna nilai A1C pasca perlakuan diantara ketiga kelompok. Uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan bermakna kelompok K dengan P2 dan kelompok P1 dengan P2. Faktor rerata BMI kategori obes dan faktor resistensi insulin mungkin berpengaruh terhadap hasil A1C selain ada 4 subyek yang tidak komplit perlakuan.

Nilai HOMA-IR antara pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk kelompok P2 ($p=0,005$) namun tidak bermakna untuk kelompok K dan P1. Uji beda 2 kelompok pasca perlakuan tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Uji delta HOMA-IR di antara ketiga kelompok juga tidak bermakna ($p=0,076$). Penelitian Libriansah juga tidak mendapatkan efek metformin terhadap perbaikan HOMA-IR. Kelompok perlakuan metformin didapatkan perubahan situasi resistensi insulin menjadi normal hingga 30 - 44,4%. Perubahan kondisi normal menjadi resistensi insulin mencapai 71,4% pada kelompok K.

Nilai indeks Tg/HDL tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan ($p=0,247$) untuk masing- masing kelompok. Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan didapatkan tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Delta indeks Tg/HDL tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok ($p=0,986$). Penelitian Sumner yang menyatakan indeks Tg/HDL bukan marker resistensi insulin sesuai dengan penelitian Pekajangan ini. Perbandingan nilai pra perlakuan dan pasca perlakuan HOMA-IR tidak berbanding lurus secara konsisten dengan indeks Tg/HDL.

Nilai konsentrasi vaspin serum tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pra perlakuan dan pasca perlakuan ($p>0,05$). Hasil uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan, konsentrasi vaspin serum juga tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Nilai delta konsentrasi vaspin serum pra perlakuan dengan pasca perlakuan antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,538$). Grafik 11 menunjukkan peningkatan nilai rerata konsentrasi

vaspin serum pada akhir perlakuan paling besar pada kelompok K dan terkecil kelompok P2. Hasil ini mungkin dapat menjadi dukungan bahwa vaspin serum lebih bersifat sebagai petanda resistensi insulin. Penurunan konsentrasi vaspin serum tidak terbukti kemungkinan dipengaruhi faktor durasi perlakuan yang hanya 3 bulan, belum sepenuhnya dipahami tentang regulasi dan sekresi vaspin di sirkulasi, gen vaspin.

Pengkayaan hasil penelitian ini didapatkan perubahan diagnosis prediabetes menjadi toleransi glukosa normal 40% (kelompok P2), 25% (kelompok P1), 12,5% (kelompok K). Indeks Tg/HDL tidak terbukti sebagai pemeriksaan alternatif penilaian status resistensi insulin. Pemeriksaan vaspin serum in dapat menjadi pertanda jangka panjang resistensi insulin, meski perlu konfirmasi lebih lanjut.

H. SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg/ hari dan 2000 mg/hari selama 3 bulan pada pasien prediabetes didapatkan hasil bahwa metformin HCl lepas lambat terbukti secara bermakna memperbaiki status klinik metabolik berupa penurunan lingkar pinggang pasien prediabetes. Metformin HCl lepas lambat terbukti memperbaiki status klinik metabolik berupa penurunan BMI, A1C, *visceral fat rating* pasien prediabetes meskipun secara statistik tidak bermakna. Metformin HCl lepas lambat terbukti memperbaiki status resistensi insulin berupa penurunan HOMA-IR pasien prediabetes meskipun secara statistik tidak bermakna. Metformin HCl lepas lambat tidak terbukti memperbaiki status resistensi insulin berupa penurunan indeks Tg/HDL pasien prediabetes. Metformin HCl lepas lambat tidak terbukti menurunkan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes, meskipun demikian didapatkan peningkatan nilai rerata

konsentrasi vaspin serum pada kelompok perlakuan P1 dan P2 lebih kecil dibandingkan kelompok K.

Durasi perlakuan metformin HCl lepas lambat ini dapat dilakukan dalam waktu lebih panjang (lebih dari 3 bulan) untuk mendapatkan efek jangka panjang metformin HCl lepas lambat terhadap status klinik metabolik, resistensi insulin dan penurunan konsentrasi vaspin serum. Edukasi yang intensif serta memperhatikan reaksi tolerabiliti subyek terhadap obat metformin tetap diperlukan. Penelitian ini diharapkan dapat diteruskan untuk penelitian selanjutnya, tentang efektifitas obat metformin HCl lepas lambat baik tunggal dan atau kombinasi modifikasi gaya hidup dalam merubah perjalanan prediabetes untuk kembali menjadi toleransi glukosa normal.

SUMMARY

A. INTRODUCTION

The world's prediabetes prevalence is estimated to reach 344 millions of people Based on the Basic Health Research of Indonesian Ministry of Health (RISKESDAS DEPKES) in 2008, the prediabetes prevalence in Indonesia reaches 10.2% with the diagnosis of fasting glucose tolerance failure. It is also estimated that 24 millions of people in Indonesia have been suffering from this disorder.

Prediabetes increases the absolute risk of DM as much as 2 to 10 times which can be higher in certain population. The risk of cardiovascular complications is equal to diabetes. For TGT group, suitable to the studies of AusDiab 2005, STOP-NIDDM 2002, DREAM 2006, DECODA 2004, DECODE 2001, Funagata 1999, Honolulu Heart Program 1999 found that prediabetes runs the risk of the complications of cardiovascular disease 2 to 3 times higher than normoglycemia. Preventive actions or programs of DM can either be conducted pharmacologically through metformin or lifestyle modifications like exercise or diet program.

Vaspin (Serpine A12, Visceral adipose-specific serpin, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor) is one of adipokines which is estimated to have a role of insulin resistance in obesity. Vaspin is one of adipokines which has the effect of insulin sensitizer. There are still many things which have to be learned from this vaspin's role in glucose metabolism. Vaspin mechanically works through the suppression of leptin, resistin and TNF- α expression and stimulates the expression of adiponectin. The metabolic function of vaspin on the rat proves to be able to improve insulin sensitivity, unlike vague result on humans. Regulatory mechanism of vaspin in human is also unclear.

A research on the effect of metformin on serum levels of vaspin has recently been conducted on patients with Polycystic Ovarian Syndrome. The important result of this study is that the effect of 6-month metformin treatment of 2 x 850 mg dose decreased the level of vaspin serum and significantly followed

by the decrease of WHR, glucose, HOMA-A and HOMA-IR repair. Multivariate analysis of linear regression resulted that only glucose became the predictive factor of vaspin's serum level.

Standardized parameter used to assess the status of insulin resistance is the use of patch clamp method, though more practical and effective as well as cheaper method has been found which is to examine HOMA-IR (Homeostatis Model Assessment) in the research of vaspin serum. Bertoluci research is used as a means to examine Tg/HDL index as the insulin resistance parameter. The clinical metabolism status examination can be conducted through waist circumference, weight, BMI, A1C, and visceral fat rating.

Metformin is an insulin sensitizer drug (*increasing insulin sensitivity*). Metformin is able to suppress hepatic glucose production, to improve the uptake glucose in peripheral (muscle, fat tissue), to give effects in cell membrane, especially stimulation of GLUT-4 (glucose transporter-4), activation of the enzyme AMP-activated kinase. Metformin is also known to have a wide variety of pleiotrophic effects which are summarized in the risk factors of cardiovascular and metabolism.

Epidemiologic studies such as Malmo, DaQing, the DPP and the IDPP, diet intervention, exercise and or metformin have been proven the capability in lowering the incidence of DMT2 in TGT group. The DPP study of metformin intervention (1700 mg/day) and the IDPP (500 mg/day) found a reduction in DMT2 of 10.4% and 23%.

Research on the effect of metformin towards serum concentration of vaspin in patients with prediabetes from existing library search has not been conducted. Extended release metformin is given to patients in the metformin intervention. This should be given in order to reduce the side effect of uncomfortable upper gastro intestinal. The choice of extended release metformin is expected to give a better level of compliance and convenience to the patients.

Clinical efficacy from the extended release metformin is also similar to the standard metformin.

Therapeutic metformin interval dose starts from 500 mg/day to 3000mg/day. Gastrointestinal complaint commonly happens on dosing between 1000 – 2500 mg/day. The giving of extended release metformin in this research is expected to reduce patients' gastrointestinal complaints. The giving of extended release metformin is planned within 3 months with the dosing options of 500 mg/day and 2000 mg/day after being set based on the inclusion-exclusion criteria as well as randomization. The options of this large dose differences is to see the amount of influence on the metabolic clinic characteristics, the insulin resistance parameter and the concentration of vaspin serum.

B. Problem Statement

How is the effect of extended release HCl metformin with different dose grade to the status of clinical metabolic, insulin resistance, as well as the decrease of vaspin serum concentration in prediabetes patients?

C. Research Objectives

The objectives of this research is to explain the effects of extended release HCl metformin with different dose grades to the status of clinical metabolic, insulin resistance and the decrease of vaspin serum concentration in prediabetes patients.

D. Benefits of Research Finding

The result of this research can be used as a basis of further research to review the vaspin possibility as metformin therapy respond in prediabetes patients. This research will also be beneficial to the community in a way that extended release HCl metformin with certain effective dose will either be an advantage to prediabetes patients or not.

E. HYPOTHESIS

The graded dose of extended release HCl metformin gives improvement the status of metabolic clinic (waist circumference, BMI, A1C, visceral fat rating, vaspin serum, and calorie intake), insulin resistance (HOMA-IR and Tg/HDL index), and reduction of vaspin serum concentration of prediabetes patients.

F. RESEARCH METHODOLOGY

The research is an experimental one, double blind, with Randomized Control Group Pre and Post Test Design. This study population was patients with prediabetes in the village of Pekajangan. The reason of the village pekajangan was chosen as the location of the study because the village is an area of endemic pockets of diabetes. Screening of population recruited 1214 subjects. End stages of the research subjects obtained 47 subjects who meet inclusion-exclusion criteria. The research is divided into three groups. The first is the K (control group) which is educated by diet and exercises. The second group is P1 (treatment group 1) which is educated by diet and exercises and given extended release metformin HC1 500 mg/day. The third group is P2 (treatment group 2) which is educated by diet and exercises and given extended release metformin HC1 2000 mg/day. Each group subject is treated for 3 months.

The initial statistic test of pretreatment is a homogeneity test and Anova or Kruskal-Wallis. The effect of each treatment is paired tested using Wilcoxon Signed Rank. Posttreatment condition is also using the Anova or Kruskal-Wallis test. The differences of pretreatment and posttreatment is tested using Anova or Kruskal-Wallis as well as the next test due to the imbalanced data gained at pretreatment condition.

The Multivariate Analysis of Varians (Manova) is conducted to identify the role of treatment to certain variables.

G. RESULT AND DISCUSSION

1. Result

This research recruited 47 prediabetes subjects of patients who met the criteria of inclusion and exclusion. There were three groups, i.e., K was the controlled groups, P1 was the group treated by metformin HCl extended release 500 mg/day, P2 was the group treated by metformin HCl extended release 2000 mg/day, and the three groups underwent diet education and exercise.

The comparative test of pretreatment and posttreatment to each group using Paired T Test indicated that it was the controlled group which showed a significant difference on the average waist circumference between pretreatment and posttreatment ($p=0.04$). The comparative test on the two groups using posttreatment with Post Hoc Test did not indicate significant change ($p>0.05$). Kruskal Wallis test to find the difference in the delta waist circumference did not show any significant result among the three groups ($p=0.81$).

Paired T Test to find out the difference of average in the BMI values between pretreatment and posttreatment in the controlled group and P1 group resulted in a significant indication ($p=0.038$). The Post Hoc Test conducted on the 2 posttreatment groups did not produce significant result ($p>0.05$). Kruskal Wallis Test indicated a significant change in the delta BMI between pretreatment and posttreatment among the three groups ($p>0.034$). The analysis on the differences in the delta BMI on the paired group was done through Mann Whitney Test, which resulted in significantly different delta BMI between the controlled group and the P2 group ($p=0.011$).

Paired T Test and Wilcoxon Test did not provide significant results in the difference of the A1C values between pretreatment and posttreatment groups. However, the Post Hoc Test conducted produced significant results ($p=0.06$) between P1 and P2 groups. Kruskal Wallis Test did not indicate significant results in the delta A1C among the three groups ($p=0.639$). The posttreatment subanalysis on the A1C values provided significant values in the A1C ($p=0.027$).

The Paired T Test did not result in the significant difference in the value of visceral fat rating. Post treatment Post Hoc Test conducted on the 2 groups did not produce significant difference either ($p>0.05$). Kruskal Wallis Test to find the delta difference in the visceral fat rating among the three groups also did not provide significant change ($p=0.766$).

Paired T Test and Wilcoxon Test on the HOMA-IR values between pre treatment and post treatment indicated a significant difference ($p=0.005$) only in the P2 group. However, this did not happen in the K group and P1 group. The comparative test using Post Hoc Test on the 2 groups did not result in significant difference as well ($p>0.05$). Kruskal Wallis Test to find the delta difference in the HOMA-IR value among the three groups did not pose significant difference ($p=0.076$).

T Test and Wilcoxon Test to find the difference in the Tg/HDL values during the pretreatment and posttreatment for each group did not show any significant result ($p>0.05$). Posttreatment Post Hoc Test in the 2 groups did not result in significant difference ($p>0.05$). Kruskal Wallis Test also did not produce significant difference in the value of Tg/HDL in the three groups ($p=0.986$).

Wilcoxon Test did not show significant difference in the concentration values among each group between pretreatment and posttreatment ($p>0.05$). Posttreatment Post Hoc Test on the 2 groups did not indicate significant difference ($p>0.05$). Kruskal Wallis Test also did not produce a significant difference in the delta concentration of vaspin serum ($p>0.05$).

The delta concentration values of the vaspin serum correlated significantly to the delta intake of the calories in the K group ($p=0.011$). It was found that the delta concentration value of the vaspin serum correlated significantly to the Tg/HDL index in group P1 ($p=0.016$). In P2 group it was also found that the delta concentration value of the vaspin serum correlated significantly to the delta HOMA-IR ($p=0.018$) and delta calory intake ($p=0.009$).

Wilcoxon Test resulted in the significant difference of the nutrient intake between pretreatment and posttreatment for the three groups ($p < 0.05$). Post Hoc Test did not indicate significant difference in the 2 posttreatment groups ($p > 0.05$). The Anova Test did not show any significant difference in the delta nutrient intake among the three groups ($p = 0.916$).

The Manova test indicated that the value of delta waist circumference was affected by the different treatment groups ($p = 0.020$). Post Hoc test analysis showed that there was a significant difference between the controlled group and the P2 group ($p = 0.006$).

2. Discussion

The difference of the waist circumference between the pretreatment and post treatment in the controlled group K, P1, and P2 was significant. The comparative test between the 2 post treatment groups did not result significant difference ($p < 0.05$). The delta values between the pretreatment and posttreatment among the three groups did not show any significant difference. The trend of reducing waist circumference was more prevalent in the group treated by metformin than that of the controlled group. It was notable that the early data on the waist circumference of the subjects treated by metformin was bigger than the controlled group. The Manova test resulted in significant difference in the waist circumference. The Post Hoc Test also showed a most significant difference in the K group and P2 group. The treatment of metformin extended release 2000 mg/day was found to be the most effective in reducing the waist circumferences in the prediabetes patients. Graph 5 indicates that the treatment of 2000 mg/day of metformin is the most effective effective in reducing the waist circumferences in the prediabetes patients. The research conducted by Srinivasan ¹¹³ dan Mecca ³⁰ showed that metformin treatment could lower the waist circumference. The education provided for the subjects of Pekajangan research was limited, only 2-3

times during the research, which was considered inadequate for a field research population.

There is a difference in the values of BMI between the pretreatment and posttreatment for the controlled group and P1 group. This might have been affected by the techniques, time, and number of samples. The result of the analysis on the comparative test for the 2 posttreatment groups was not significant ($p>0.05$). The comparative test of the delta BMI among the three groups of treatment indicated significant difference. The resulted difference showed that the highest change in the decrease of BMI values occurred in the posttreatment of group P2 when compared to the two other groups. The research conducted by Salpeter, Srinivasan, Yanovski, and Desilet¹¹⁴ supported the effects of metformin in the improvement of BMI.

There is no significant difference in the values of visceral fat rating between the pretreatment and posttreatment of each group. The comparative test on the 2 posttreatment group does not indicate significant difference ($p>0.05$). The delta visceral fat rating was also not found significant among the three groups ($p=0.766$), however there is a reduction trend in the average visceral fat rating among the three groups. Ibanez L¹²⁷ and Casteels K¹²⁸ indicated that metformin treatment could treat the visceral adiposity. Compared to the research conducted by Ibanez and Casteels, there is a difference in the duration of the metformin treatment to the subjects, which was relatively short - only 3 month period. It was found among the subjects that P1 and P2 groups experienced bigger waist circumference and BMI than the controlled group. Although there is no significant difference, the data indicated the highest reduction in the delta visceral fat rating in P2 group.

Among the three groups, there is no significant difference in the A1C values between the pretreatment and posttreatment ($p=0.714$). The comparative test for the 2 posttreatment groups indicated significant difference between P1 group and P2 group. The delta A1C values among the three groups do not differ

significantly ($p > 0.05$). This indicates that the glycemic control status for the last 3 months of treatment in each group was adequate. The difference of A1C values in the posttreatment could possibly have been seen if the A1C had been more than 7%. The research by Hardiman¹²⁹ indicated that metformin treatment could lower the A1C of the non-obese prediabetes patients. The Pekajangan research showed a significant difference of A1C values in the posttreatment among the three groups. Mann-Whitney test indicated a significant difference between K group and P2 group and between P1 and P2 group. The factors of the average BMI for the category of obese and insulin resistant factors affected the results of A1C values. Additionally, there were 4 subjects experiencing incomplete treatment.

The values of HOMA-IR between pretreatment and posttreatment for the P2 group were significant ($p = 0.005$) but not significant in K group and P1 group. The comparative test on the 2 posttreatment groups did not result in significant difference ($p > 0.05$). The delta HOM-IR test among the three groups did not show significant difference either ($p = 0.076$). The research of Libriansah did not indicate the effect of metformin treatment on the improvement of HOMA-IR. Metformin treated group indicated a change in insulin resistance to normal level up to 30-44.4%. The change from normal condition to insulin resistance reached 71.4% in K group.

For each group, there is no significant difference in the Tg/HDL index between pretreatment and posttreatment ($p = 0.247$). The comparative test between the 2 posttreatment groups did not show any significant difference ($p > 0.05$). The delta index of Tg/HDL did not show any significant difference among the three groups ($p = 0.986$). The research of Sumner¹³² which indicated that the Tg/HDL index is not the marker of insulin resistance is in line with the research of Pekajangan. The comparison of HOMA-IR values between pretreatment and posttreatment is not consistently proportional to the Tg/HDL index.

There is no significant difference in the values of vaspin serum concentration between the pretreatment and posttreatment groups ($p > 0.05$). The

result of comparative test in the 2 posttreatment groups did not show any significant difference in the vaspin serum concentration values ($p>0.05$). The delta vaspin serum concentration values did not indicate significant difference between pretreatment and posttreatment among the three groups ($p>0.538$). Graph 10 shows the highest increase in the average vaspin serum concentration in the end of treatment in K group and the lowest in P2 group. This result supports the notion that vaspin serum was more of a marker for insulin resistance. The decrease in the vaspin serum concentration is not proved to be caused by the factor of duration which is only 3 months. It is not known yet about the regulation and secretion of vaspin in the circulation of vaspin gene.

The enrichment of this research indicates the change of diagnosis from prediabetes to the normal glucose tolerance of 40% (P2 group), 25% (P1group), 12,5% (Kgroup). The Tg/HDL index is not proven to be an alternative to the assessment of insulin resistance status. The examination of vaspin serum could be, in the long term, an indicator of insulin resistance. However this result requires further confirmation.

2. CONCLUSION AND SUGGESTION

The treatment of extended release HCl metformin 500 mg/day and 2000 mg/day for 3 months in the prediabetes patients is significantly improve the metabolic clinical status (waist circumference) but is not proven to improve other metabolic clinical status such as BMI, A1C, visceral fat rating among the pre-diabetes patients. The treatment of extended release HCl metformin 500 mg/day and 2000 mg/day is not proven significantly to improve insulin resistance status (HOMA-IR and Tg/HDL index) as well as the reduction of vaspin serum concentration in prediabetes patients.

The duration of extended release HCl metformin HCl could be done in the longer period of time (more than 3 months) to find out the long term effect of extended release HCl metformin HCl on the metabolic clinical status, insulin resistance status, and the reduction of vaspin serum concentration . Intensive

education and care for the subject's tolerability reaction of metformin treatment are still required. It is expectable that this research could be continued to be carried out further to find out the efficacy of extended release HCl metformin HCl either singularly or combined with a modified life style to make a change in the lives of prediabetes patients to be normal glucose tolerance.

DAFTAR ISI

Halaman judul	I
Halaman pengesahan	II
Kata Mutiara	III
Pernyataan Orisinalitas	IV
Ucapan Terima Kasih	V
Abstrak	X
<i>Abstract</i>	XI
Ringkasan	XII
<i>Summary</i>	XXIII
Daftar isi	XXXIV
Daftar gambar	XXXVII
Daftar tabel	XXXVIII
Daftar grafik	XXXIX
Daftar Lampiran	XL
Daftar Singkatan	XLI
Daftar Glossary	XLIII

Bab I . Pendahuluan

A. Latar belakang	1
B. Perumusan permasalahan	5
C. Orisinalitas penelitian	8
D. Tujuan penelitian	11
E. Manfaat hasil penelitian	12

Bab II. Tinjauan Pustaka

A. Prediabetes	13
1. Konsep prediabetes	13
2. Patogenesis prediabetes	14
3. Faktor risiko prediabetes	15
4. Manajemen prediabetes	16
a. Non Farmakologis : nutrisi medik	20
b. Non Farmakologis : latihan/olah raga	22
c. Farmakologis : khusus obat oral hipoglikemik (<i>Insulin sensitizer</i>)	22
B. Status klinik metabolik pada prediabetes	22
1. Definisi status klinik metabolik	22
2. Tolak ukur untuk menilai status klinik metabolik	23
a. <i>Body Mass Index</i>	23
b. Lingkar pinggang	23
c. A1C	25
d. <i>Visceral fat rating</i>	26
3. Faktor -faktor yang mempengaruhi status klinik metabolik	28

C.	Status Resistensi Insulin	28
1.	Definisi	28
2.	Patofisiologi Resistensi Insulin	28
a.	Resistensi insulin di hati	28
b.	Resistensi insulin pada otot	30
c.	Peranan asam lemak bebas pada resistensi insulin	30
d.	Siklus Randle: dasar biokimia / molekuler ALB menginduksi resistensi insulin	32
e.	Peranan mitokondria dalam patofisiologi resistensi insulin otot skeletal	33
3.	Status resistensi insulin (RI) dinilai menggunakan tolak ukur ...	37
a.	HOMA-IR	37
b.	Indek trigliserida Tg/HDL	38
D.	Faktor -faktor yang mempengaruhi status resistensi insulin	38
1.	Obesitas dan resistensi insulin	38
2.	Sindroma metabolik dan resistensi insulin	39
3.	Stress oksidatif dan resistensi insulin	40
4.	Status diet	43
5.	Status olah raga	43
6.	Obat <i>insulin sensitizer</i> metformin	43
7.	Adipokin dan resistensi insulin	43
E.	Vaspin serum pada prediabetes	49
1.	Eksresi gen vaspin di jaringan lemak dan produksi vaspin	51
2.	Faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi vaspin serum ...	52
3.	Mekanisme kerja vaspin	58
4.	Konsentrasi serum vaspin dan status patologik	59
5.	Vaspin : suatu molekul kausatif atau protektif	61
6.	Regulasi dan keterkaitan antar adipokin	61
F.	Metformin HCl lepas lambat	63
1.	Struktur biokimiawi dan farmakologi klinik metformin HCl	64
2.	Interaksi metformin	65
3.	Mekanisme aksi metformin	66
4.	Keamanan, efek samping dan tolerabiliti metformin	68
G.	Efek metformin HCl terhadap status klinik metabolik dan status resistensi insulin	69
1.	Efek metformin HCl terhadap status klinik metabolik pasien prediabetes	69
2.	Efek metformin terhadap status resistensi insulin pasien prediabetes	71
3.	Efek metformin terhadap konsentrasi vaspin serum	76
H.	Efek pleiotropik metformin HCl terhadap faktor risiko kardio metabolik dan kanker	78
I.	Studi-studi intervensi modifikasi gaya hidup dan atau metformin pada pasien prediabetes	79
	Bab III . Kerangka Teori, Kerangka Konsep dan Hipotesis Penelitian	81

A.	Kerangka Teori	81
B.	Kerangka Konsep	84
C.	Hipotesis	86
1.	Hipotesis mayor	86
2.	Hipotesis minor	86
Bab IV. Metode penelitian		87
A.	Jenis dan rancangan penelitian	87
B.	Populasi dan sampel	88
1.	Populasi	88
2.	Sampel	89
3.	Besar sampel	90
4.	Cara pengambilan sampel	90
5.	Alat dan bahan	91
6.	Variabel penelitian	92
7.	Definisi operasional	93
8.	Alur penelitian	97
9.	Teknik pengumpulan data	98
10.	Pengolahan data	99
11.	Analisis data	99
Bab V. Hasil Penelitian dan Bahasan.....		101
A.	Hasil penelitian	101
1.	Demografi Desa Pekajangan	101
2.	Consolidated report of trial (Consort)	102
3.	Gambaran umum karakteristik subjek penelitian	105
4.	Homogenitas subjek penelitian pra perlakuan berdasarkan kelompok	109
5.	Analisis Inferensial	111
B.	Bahasan	124
1.	Gambaran umum Desa Pekajangan	124
2.	Efek metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap perbaikan status klinik metabolik	125
3.	Efek metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap perbaikan status resistensi insulin	132
4.	Efek metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap penurunan konsentrasi vaspin serum	134
C.	Keterbatasan penelitian	139
Bab VI. Simpulan dan Saran.....		141
A.	Simpulan	141
B.	Saran	142
Daftar Pustaka		143
Lampiran-lampiran		152

DAFTAR GAMBAR

1	Gambaran klinis dan laboratorium perkembangan DMT-2	15
2	Hasil <i>energi balance</i> yang positif melebihi kapasitas buffer jaringan lemak akan menyebabkan glukolipotoksiti	32
3	Peranan mitokondria pada perkembangan resistensi insulin dan DMT2 akibat defek primer mitokondria maupun defek mitokondria dapatan	35
4	Adaptif dan maladaptif mengakibatkan modulasi molekuler biologi mitokondria otot skeletal terkait resistensi insulin	36
5	<i>RR and 95% CI for Metabolic Syndrome and Incident Cardiovascular Event and Death</i>	40
6	Stress oksidatif mengaktifasi berbagai jalur signaling stress sensitif hingga timbul komplikasi diabetik	42
7	Disfungsi adiposit berakibat DMT-2, peningkatan secara kronik ALB, penghambatan sekresi insulin	45
8	Struktur asam amino vaspin tikus dan manusia	51
9	Keterkaitan antara adipokin satu dengan yang lainnya baik bersifat stimulasi	62
10	Struktur biokimiawi metformin , phenformin, buformin	65
11	Aktifasi jalur AMK di hati dan otot oleh aksi metformin	75
12	Aksi metformin terhadap berbagai penurunan faktor risiko Metabolic-Cardiovascular-Cancer	79
13	Kerangka teori penelitian	83
14	Kerangka konsep penelitian	85
15	Rancangan penelitian	87
16	Skema alur penelitian	98
17	Rangkuman tahap-tahap pelaksanaan penelitian terangkai dalam skema penelitian consolidated report of trial /consort	104

DAFTAR TABEL

1	Daftar artikel yang sudah dipublikasi berkaitan dengan penelitian metformin.....	8
2	Obesitas dan distribusi lemak tubuh	24
3	Korelasi antara parameter antropometrik dan biokimiawi dan ekspresi mRNA vaspin dan kosentrasi serum vaspin di manusia	60
4	Gambaran umum karakteristik subyek penelitian menurut kategori kelompok	108
5	Uji normalitas Shapiro Wilk	109
6	Homogenitas subjek penelitian pra perlakuan berdasarkan kelompok	110
7	Uji beda delta BMI antara 2 kelompok berpasangan	114
8	Uji multivariat MANOVA antara ketiga kelompok terhadap delta lingkar pinggang, delta BMI, dan delta HOMA-IR	123
9	Uji Post Hoc antara delta lingkar pinggang dengan dua kelompok berpasangan	124

DAFTAR GRAFIK

GRAFIK

1.	A. Distribusi responden menurut menurut kategori jenis kelamin	105
	B. Distribusi responden menurut kategori umur.....	105
2.	A. Distribusi responden menurut kategori strata pendidikan.....	105
	B. Distribusi responden menurut kategori pekerjaan.....	105
3	A. Distribusi responden menurut riwayat keluarga kencing manis.....	106
	B. Distribusi responden menurut penyakit darah tinggi.....	106
4	A. Distribusi responden menurut kategori frekwensi olahraga.....	106
	B. Distribusi responden menurut jenis olahraga.....	106
5	Nilai lingkar pinggang pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok	112
6	Nilai BMI pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok	113
7	A1C pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok	115
8	Nilai <i>visceral fat rating</i> pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok	116
9	Nilai HOMA-IR pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.....	118
10	Nilai indeks Tg/HDL pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok	119
11	Nilai konsentrasi vaspin serum pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok	120
12	Nilai asupan gizi pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.....	122

DAFTAR LAMPIRAN

1	Penjelasan prosedur pengambilan sampling darah kepada responden	152
2	Kuesioner Penelitian Studi S3	154
3	Prosedur Pemeriksaan Vaspin	160
4	Log Book Obat	162
5	Alat Bio Rad D-10 Dual Program	165
6	Siemens Dimension clinical chemistry system Flex reagent cartridge	167
7	Siemens (Flex reagent cartridge) Dimension Trigliceride	169
8	Foto kegiatan	170
9	Analisis Statistik	174
10	Pemeriksaan viscan AB 140	176

DAFTAR SINGKATAN / ISTILAH

AA	: African America
ACC	: Acetyl coA carboxylase
ADA	: American Diabetes Association
ADMA	: Asymmetric dimethylarginine
ALB	: Asam lemak bebas
AMPK	: adenosine monophosphate-activated protein kinase
ASP	: Acylation-stimulating protein
A1C	: Glycosylated hemoglobin
BBLR	: Berat badan lahir rendah
BIGPRO	: Biguanides and the prevention of the risk of obesity
BMI	: Body mass index
CETP	: Cholesteryl ester transfer protein
CRP	: C-reactive protein
CVD	: Cardiovascular disease
DAG	: Diasilgliserol
DHEA-S	: Dehydroepiandrosteron
DMT-2	: Diabetes melitus tipe-2
DPP IV inhibitor	: Dipeptide peptidase IV inhibitor
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
EHC	: Euglycemic-hyperinsulinemic clamps
FABP	: Fatty acid binding protein
FFA	: Free fatty acid
GFR	: Glomerulus filtration rate
GH	: Growth hormone
GIP	: Glucose – dependent insulinotropic peptide
GLUT-4	: Glucose transporter-4
GPP	: Glukosa plasma puasa
GPT	: Glukosa puasa terganggu
HbA1C	: Glycosylated hemoglobin
HDL	: High density lipoprotein
HGP	: Hepatic glucose production
HNF	: Hepatocyte nuclear factor
HOMA	: Homeostasis model assessment
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment-insulin resistance
IL	: Interleukin
IPF-1	: Insulin promoter factor-1
IRS-1	: Insulin receptor substrate-1
LDL	: Low density lipoprotein
LETO	: Long-evans tokushima Otsuka

LPL	: Lipoprotein lipase
MAPK	: Mitogen – activated protein kinase
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAFLD	: Non alcoholic fatty liver disease
NASH	: Non alcoholic steatohepatitis
NBDs	: Nucleotide binding domain
NCEP-ATP III	: National cholesterol education program-adult treatment panel III
NHAES	: National Health And Nutrition Examination Survey
NO	: Nitric oxide
OHO	: Obat hipoglikemik oral
OLETF	: Otsuka long evans tokushima fatty
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1
PARP	: Poly ADP-ribose polymerase
PCOS	: Poly cystic ovarii syndrome
PDS	: Pekajangan Diabetes Study
PDX-1	: Pancreatic duodenum homeobox factor-1
PP	: Post prandial
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
PPAR- γ	: Peroxisome proliferator-activated receptor γ
PPV	: Positive predictive value
RBP-4	: Retinol binding protein-4
RCT	: Randomized controlled trial
ROS	: Reactive oxygen species
RRR	: Relative risk reduction
SGLT-2 inhibitor	: Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor
SHBG	: Sex hormone binding globulin
SR	: Sustained release
SWAN	: Study of Woman's Health Across the Nation
TGF- β	: Transforming growth factor- β
TGT	: Toleransi glukosa terganggu
TNF- α	: Tumor necrosis factor α
tPA	: tissue plasminogen activator
UGDP	: University Group Diabetes Program
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
Vaspin	: Visceral adipose tissue derived serpin
VLDL	: Very low density lipoprotein
WAT	: White adipose tissue
WC	: Waist circumference
WHR	: Waist to hip ratio
XR	: Extended release

GLOSSARY

A1C	: sebuah glikoprotein stabil yang dibentuk saat glukosa berikatan dengan hemoglobin. Nilai A1C untuk menentukan rerata konsentrasi glukosa darah dalam 2 – 3 bulan terakhir.
Adipokin	: adalah sitokin-sitokin yang dihasilkan jaringan adiposa antara lain vaspin, visfatin, leptin, adiponektin, TNF-alfa, interleukin-6, PAI-1.
AMPK	: <i>adenosine monophosphate-activated protein kinase</i> , sesuatu enzim yang berperan pada homeostatis energi tingkat sel.
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay , cara mendeteksi adanya substance pada sampel yang berbentuk cair atau basah dengan prinsip ikatan antigen antibodi.
Diabetes Melitus	: merupakan sindroma hiperglikemia kronik dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak serta protein akibat penurunan sekresi atau aksi insulin atau keduanya yang bermanifestasi hiperglikemia.
Diabetes Melitus Tipe-1 (DMT-1)	: atau <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), Type 1 Diabetes, Juvenile-onset</i> diabetes merupakan diabetes melitus tergantung insulin. Tipe ini berhubungan dengan proses destruksi sel β pankreas yang memproduksi insulin, berlanjut ke diabetes mellitus tergantung insulin.
Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT-2)	: atau <i>Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), Adult-onset</i> disebabkan gangguan insulin memasukkan glukosa ke jaringan. Insulin berperan penting dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Kerusakan aksi dan sekresi insulin menyebabkan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas, pengecilan organ Langerhans, deposit <i>fibrosa</i> dan <i>amiloid</i> , penurunan volume sel β pankreas sebesar 60% dari normal, serta hilangnya sekresi granula insulin.
EDTA	: <i>Ethylene diamine tetra acetic acid</i> Senyawa yang mengandung ion logam atau senyawa yang digunakan untuk mengikat logam bervalensi dua. EDTA merupakan

penghambat penyerapan zat besi di dalam bahan tambahan makanan.

Enzim	: protein yang mempercepat reaksi-reaksi biokimia pada manusia, hewan, tumbuhan dan mikroorganisme tanpa terlibat langsung dalam reaksi tersebut.
GDPT	: gula darah puasa terganggu, satu keadaan bila seseorang dilakukan tes toleransi glukosa oral didapatkan glukosa plasma puasa antara 100 – 125 mg/dL dan gula darah 2 jam pasca tes toleransi glukosa oral < 140 mg/dL.
GLUT-4	: <i>Glucose transporter tipe-4</i> , juga dikenal sebagai GLUT-4, adalah protein yang ada pada manusia dikode oleh gen GLUT-4. GLUT-4 adalah transporter glukosa insulin-diatur ditemukan dalam jaringan adiposa skeletal dan jantung yang bertanggung jawab untuk translokasi glukosa insulin-diatur ke dalam sel. Protein ini dinyatakan hanya dalam sel otot dan lemak, jaringan utama dalam tubuh yang merespon insulin.
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assesment</i> satu metode untuk mengukur resistensi insulin dari konsentrasi glukosa puasa dan konsentrasi insulin puasa.
Indeks Tg/HDL	: suatu rasio antara kadar trigliserida plasma dengan <i>High Density Lipoprotein</i> plasma untuk menilai resistensi insulin.
Inflamasi	: kompleks reaksi sistem imun nonspesifik di jaringan berpembuluh darah yang melibatkan akumulasi dan aktivasi leukosit dan protein plasma di tempat infeksi, pajanan dengan toksin atau kerusakan sel. Inflamasi didahului perubahan dalam pembuluh darah yang memacu pengerahan leukosit . Respon imun spesifik lokal dapat meningkatkan inflamasi. Meskipun inflamasi bertujuan protektif dalam mengontrol infeksi dan memacu penyembuhan jaringan, namun sebaliknya dapat menimbulkan kerusakan dan penyakit.
Insulin	: hormon polipeptida yang diproduksi oleh pankreas dan berfungsi untuk mengatur metabolisme karbohidrat, terutama konversi glukosa menjadi glikogen. Insulin juga

berperan dalam metabolisme lemak (trigliserida) dan protein.

- Langerhans (sel) : sel dendritik ditemukan sebagai jala lapisan epidermis kulit yang fungsi utamanya menangkap dan mengangkut antigen protein ke kelenjar getah bening terdekat. Sel Langerhans matang menjadi sel dendritik dalam kelenjar getah bening yang dapat mempresentasikan antigen ke sel T naif.
- Leptin : merupakan suatu hormon yang dihasilkan sel adiposa, mempunyai fungsi regulasi asupan makanan dan metabolisme bahan bakar sistemik. Protein berbentuk heliks yang disekresikan jaringan lemak dan bekerja terhadap reseptor permukaan nukleus ventromedial hipotalamus untuk mengekang nafsu makan dan meningkatkan penggunaan energi bila penimbunan lemak meningkat. Kadar pada wanita 40% lebih tinggi dan meningkat sampai 50% pada menstruasi pertama kali. Kadar menurun bila puasa dan meningkat pada inflamasi.
- Lipoprotein : partikel dengan struktur biokimia yang berisi protein dan lemak yang terikat protein sebagai pengemulsi lemak. Fungsi lipoprotein untuk mengangkut lipid darah triasilgliserol. Berdasarkan massa jenisnya dikenal beberapa lipoprotein seperti *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), kilomikron.
- Pankreas : adalah organ pada sistem pencernaan yang memiliki dua fungsi utama menghasilkan enzim pencernaan serta beberapa hormon penting, seperti: insulin, *ghrelin*, *growth hormone secretagogue (GHS)* dan *growth hormone-inhibiting hormone (GHIH)*, *somatotropin release-inhibiting factor (SRIF)*. Organ ini terletak retroperitoneal dan terbagi 3 segmen, yaitu utama kaput, korpus, dan kauda.
- Prediabetes : satu keadaan seseorang dengan kadar glukosa darah di atas normal namun masih di bawah kadar glukosa darah untuk orang dengan diabetes melitus.
- Oksidan : Senyawa penerima elektron (*electron acceptor*)

- Radikal bebas : molekul yang tidak berpasangan atau molekul yang kehilangan elektron, sehingga molekul tersebut menjadi tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul atau sel lain. Radikal bebas dapat dihasilkan dari hasil metabolisme tubuh dan faktor eksternal seperti asap rokok, hasil penyinaran ultra violet, zat kimiawi dalam makanan dan polutan lain.
- ROS : (*Reactive oxygen species*) adalah molekul berisi oksigen yang secara kimia reaktif. Ros terbentuk dari produk alami metabolisme oksigen normal dan mempunyai peran penting pada cell signaling and homeostatis. ROS meningkat secara dramatik pada stress akibat lingkungan dan akan menyebabkan kerusakan sel secara bermakna. Secara kumulatif disebut sebagai stress oksidatif.
- Sindroma metabolik : faktor risiko multipel untuk kejadian penyakit kardiovaskuler dan diabetes melitus tipe-2. Beberapa faktor risiko tersebut antara lain obesitas sentral/perut, dislipidemia, hipertensi, resistensi insulin, intoleransi glukosa, status proinflamatori, status protrombosis
- Sitokin : Protein yang diproduksi banyak jenis sel yang berperan dalam inflamasi dan reaksi imun. Sitokin merupakan mediator utama dalam komunikasi antar sel sistem imun.
- Sindroma kardio-metabolik : sekumpulan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dengan faktor-faktor yang sama dengan sindroma metabolik.
- Status klinik metabolik: segala perubahan baik gejala atau keluhan, perubahan fisik yang terjadi dan perubahan yang terjadi pada tingkat sel hingga organ, baik secara molekuler, genetik, biokimiawi, faali serta anatomi dapat mencerminkan status klinik metabolik yang diwakili variabel lingkaran pinggang, berat badan, BMI, A1C dan *visceral fat rating* sebagai variabel status klinik metabolik.
- Status resistensi insulin: Status keadaan klinik di mana kadar insulin yang normal atau meningkat menghasilkan respon biologis yang kurang, dalam hal ini dilakukan pengukuran HOMA-IR dan indeks Tg/HDL kolesterol.
- Stres oksidatif : Sebuah kondisi ketidakseimbangan produksi radikal bebas dalam tubuh manusia melebihi kemampuan tubuh untuk menetralkan dan menghilangkannya. Stres oksidatif dapat

disebabkan kurangnya antioksidan atau peningkatan radikal bebas. Radikal bebas dapat bereaksi dari komponen dari sel, termasuk DNA, lipid, dan protein, mengakibatkan kerusakan sel. Merupakan ketidakseimbangan antara produksi dan manifestasi dari spesies oksigen reaktif (ROS) dan kemampuan sistem biologis untuk menetralkan dan menghilangkan intermediat reaktif atau untuk memperbaiki kerusakan yang dihasilkan. Gangguan redoks normal jaringan dapat menimbulkan efek toksik melalui produksi peroksida dan radikal bebas yang dapat bereaksi dan merusak semua komponen sel, termasuk protein, lipid, dan DNA. Beberapa spesies oksidatif reaktif bahkan dapat bertindak sebagai utusan melalui fenomena yang disebut redoks sinyal.

TGT : toleransi glukosa terganggu, suatu keadaan apabila seseorang dilakukan tes toleransi glukosa oral didapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140 – 199 mg/dL

Vaspin : *visceral adipose tissue-derived serpin*; *visceral adipose tissue- derived serine protease inhibitor* yang merupakan adipokin yang diduga mempunyai efek sensitisasi insulin.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Prevalensi prediabetes di dunia diperkirakan mencapai 344 juta orang.¹ Prevalensi GDPT (glukosa darah puasa terganggu) di Amerika Serikat diperkirakan 26% dan TGT (toleransi glukosa terganggu) 15%, 57 juta individu dinyatakan penyandang prediabetes. Hasil RISKESDAS DEPKES 2008² prevalensi prediabetes di Indonesia 10,2% dengan diagnosis glukosa darah puasa, diperkirakan sekitar 24 juta penduduk telah menderita kelainan ini. Satu survei di Desa Pekajangan Kabupaten Pekalongan Jawa Tengah didapatkan prevalensi gangguan toleransi glukosa 9,4%.³

Prediabetes meningkatkan risiko absolut menjadi DM (diabetes melitus) sebesar 2-10 kali lipat, pada populasi tertentu, kadang lebih tinggi. Risiko komplikasi kardiovaskular sama besarnya dengan diabetes. Khususnya kelompok TGT, sesuai studi AusDiab 2005, STOP-NIDDM 2002, DREAM 2006 mendapatkan data bahwa kelompok prediabetes mempunyai risiko lebih besar 2-3 kali mengalami komplikasi penyakit kardiovaskular dibandingkan kelompok normoglikemia.^{4,6} Hasil yang sama didapatkan pada studi Honolulu Heart Program 1999, Funagata 1999, DECODA 2001, DECODE 2004.⁷⁻¹⁰ Masalah tersebut menyadarkan kita untuk melakukan upaya dan program pencegahan dini DM baik melalui cara farmakologis khususnya modifikasi gaya hidup (olahraga dan diet) dan atau farmakologis dengan metformin.^{2,11,12}

Pembahasan tentang prediabetes seringkali tidak dapat dipisahkan dengan permasalahan resistensi insulin. Resistensi insulin berkontribusi terhadap berbagai proses penyakit seperti DM-2 dan berbagai faktor risiko kardiovaskular yang dikenal sebagai sindroma metabolik dan atau sindroma kardiometabolik. Beberapa faktor tersebut di antaranya intoleransi glukosa (prediabetes), hipertensi, dislipidemia, obesitas, hiperurikemia, peningkatan faktor protrombotik, mikroalbuminuria, NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) / NASH (*non alcoholic steatohepatitis*), selain itu juga faktor umur, jenis kelamin, merokok.¹³

Vaspin (*Serpin A12, visceral adipose-specific serpin, visceral adipose tissue- derived serine protease inhibitor*) merupakan salah satu adipokin yang diperkirakan mempunyai peranan terhadap resistensi insulin pada obesitas. Vaspin menarik untuk dipelajari oleh karena vaspin tergolong adipokin baru yang masih luas untuk di teliti. Adipokin vaspin merupakan salah satu *insulin sensitizer adipokin*. Percobaan tikus, ekspresi vaspin menurun dengan perburukan dari diabetes melitus dan penurunan berat badan pada minggu ke 50. mRNA vaspin manusia dilaporkan diekspresikan pada jaringan lemak visceral dan subkutan. Hal ini menunjukkan adanya suatu mekanisme spesifik pada depot lemak dalam kaitannya dengan obesitas dan parameter resistensi insulin. Masih banyak hal yang harus dipelajari dari peran vaspin ini pada metabolisme glukosa. Diketahui bahwa mekanisme kerja vaspin melalui supresi ekspresi leptin, resistin dan TNF- α dan menstimulasi ekspresi adiponektin.¹⁴ Fungsi metabolik vaspin pada studi tikus terbukti mampu memperbaiki sensitivitas insulin, sedangkan pada manusia masih samar.¹⁵ Percobaan pada tikus regulasi vaspin dipengaruhi oleh status

nutrisi, umur, jenis kelamin dan status fungsi hipofise, bagaimana regulasi vaspin pada manusia juga belum jelas.¹⁶

Satu penelitian tentang efek metformin terhadap kadar vaspin serum, baru dilakukan pada pasien dengan PCOS (*poly cystic ovarii syndrome*). Hasil yang didapatkan adalah : (1) kadar vaspin serum secara signifikan lebih tinggi pada subyek PCOS dibandingkan kontrol, (2) ekspresi vaspin mRNA meningkat signifikan pada jaringan lemak omental dibandingkan subkutan, namun tidak didapatkan perbedaan kadar vaspin antara subkutan wanita PCOS dan subyek kontrol normal, (3) produksi vaspin dan sekresinya ke suatu media khusus tertentu meningkat signifikan terhadap peningkatan dosis D-glukosa pada jaringan lemak omental kontrol, (4) vaspin serum juga berasosiasi positif secara signifikan terhadap BMI (*body mass index*), WHR (*waist hip ratio*) dan glukosa ($p < 0,05$) namun tidak signifikan terhadap HOMA (*homeostasis model assesment*) dan DHEA-S (*dehidroepiandrostenedion*), (5) efek metformin selama 6 bulan terapi dengan dosis harian 2 x 850 mg terhadap vaspin serum, didapatkan penurunan kadar vaspin serum, juga diikuti penurunan WHR, glukosa, perbaikan sensitivitas insulin (HOMA-B) dan penurunan resistensi insulin (HOMA-IR) secara signifikan. Hasil analisis multivariat regresi linier, glukosa merupakan faktor prediktif kadar serum vaspin.¹⁷

Parameter untuk menilai resistensi insulin yang menjadi baku standar adalah dengan menggunakan metoda *patch clamp*, namun ada cara praktis dan efektif serta lebih murah yakni dengan memeriksa HOMA-IR (*homeostasis model assesment-insulin resistance*) dalam penelitian berkaitan dengan vaspin serum.¹⁸

Pemeriksaan indeks Tg/HDL dapat sebagai salah satu tolok ukur status resistensi insulin dan secara pembiayaan lebih murah dibandingkan dengan pemeriksaan HOMA-IR.¹⁹ Penilaian status klinik metabolik yang ada akan diwakili pemeriksaan lingkar pinggang, berat badan, BMI, A1C dan *visceral fat rating*. Variabel ini dipilih dalam kaitannya efek dengan metformin lepas lambat terhadap beberapa perubahan klinik metabolik yang ada.

Metformin merupakan obat golongan *insulin sensitizer* (meningkatkan sensitivitas insulin). Metformin mampu menghambat produksi glukosa hati, memperbaiki ambilan glukosa di perifer (otot, jaringan lemak), efek terhadap membran sel khususnya stimulasi GLUT-4 (*glucose transporter-4*), aktivasi enzim *AMP-activated kinase*. Metformin juga dikenal mempunyai berbagai efek pleiotrofik yang luas yang terangkum pada faktor risiko kardiovaskular, metabolik dan kanker.^{20,21} Studi epidemiologi yang ada seperti Malmo, DaQing, DPP dan IDPP, intervensi diet, olahraga dan atau metformin terbukti mampu menurunkan insiden DMT2 pada kelompok TGT. Khusus mengenai intervensi metformin dari studi DPP (1700 mg/hari) dan IDPP (500 mg/hari), berturut-turut didapatkan penurunan insiden DMT2 10,4% dan 23%.^{22,23}

Penelitian tentang efek metformin terhadap konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes pada studi populasi di Indonesia dari penelusuran pustaka yang ada belum pernah dilakukan. Metformin standar terkadang memberikan efek samping gastrointestinal yang kurang nyaman bagi pasien. Pilihan metformin lepas lambat diharapkan akan lebih memberikan tingkat kepatuhan dan

kenyamanan pada diri pasien. Efikasi klinik dari metformin lepas lambat juga sama dibandingkan dengan metformin standar.

Interval dosis terapeutik metformin mulai 500 mg/hari hingga 3000mg/hari. Efek samping metformin standar yang sering dikeluhkan pasien adalah keluhan gastrointestinal. Efek samping tersebut lebih sering terjadi pada pemberian dosis metformin standar antara 1000 mg/hari – 2500 mg/hari. Hal khusus perlakuan pada subyek penelitian diberikan metformin jenis lepas lambat selama 3 bulan, dosis 500 mg/hari atau 2000 mg/hari setelah ditetapkan sesuai kriteria inklusi-eksklusi serta dilakukan randomisasi. Pilihan perbedaan dosis yang besar berdasarkan keinginan untuk mendapatkan lebih jelas perbedaan besaran efek obat terhadap status klinik metabolik, status resistensi insulin dan konsentrasi vaspin serum.

B. Perumusan Permasalahan :

Uraian di atas memberikan beberapa pokok perumusan permasalahan sebagai berikut :

- 1) Prevalensi prediabetes baik di negara maju (contoh US GDPT 26% , TGT 15%) dan berkembang termasuk di negara Indonesia cukup tinggi (10.2%).²
- 2) Prediabetes merupakan satu tahapan perkembangan diabetes melitus tipe-2 di kemudian hari. Dampak yang timbul bila tidak tertangani dengan baik, insiden DMT2 akan semakin meningkat (2-10 kali), juga risiko penyakit kardiovaskular (2-3 kali) sudah bisa timbul pada kelompok prediabetes.⁴⁻¹⁰

- 3) Prediabetes terkait erat dengan masalah resistensi insulin dan sindroma metabolik.¹³
- 4) Prediabetes memerlukan tatalaksana yang benar, baik dengan non medikamentosa yaitu diet dan olahraga dan atau medikamentosa dengan metformin.
- 5) Vaspin merupakan adipokin *insulin sensitizer*. Percobaan binatang, pemberian rekombinan vaspin memberikan perbaikan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin, namun pada manusia masih belum jelas. Beberapa faktor yang diduga berpengaruh terhadap konsentrasi vaspin serum adalah usia, jenis kelamin, status glikemia, metformin, olahraga, diet, BMI, hipertiroidisme, defisiensi hormon pertumbuhan (GH= *Growth hormone*), HOMA-IR, kontrasepsi oral.
15,16,18
- 6) Metformin merupakan obat insulin sensitizer yang mempunyai efek utama menekan produksi glukosa hati, meningkatkan ambilan glukosa di otot dan jaringan lemak dan mempunyai efek pleiotrofik menguntungkan terhadap faktor risiko kardiovaskular, metabolik dan cancer.^{20,21}
- 7) Penelitian metformin terhadap konsentrasi vaspin serum masih terbatas pada studi binatang. Belum ada penelitian tentang efek metformin lepas lambat terhadap konsentrasi vaspin serum pada pasien prediabetes.

Hasil uraian di atas mendorong peneliti untuk mencari penjelasan tentang efek metformin HCl lepas lambat dengan dosis bertingkat terhadap status klinik metabolik, status resistensi insulin dan penurunan konsentrasi vaspin serum pada pasien prediabetes .

1. Rumusan Masalah Umum :

Bagaimana efek metformin HCl lepas lambat dosis bertingkat terhadap status klinis metabolik, status resistensi insulin , serta penurunan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes ?

2. Rumusan Masalah Khusus :

- 1) Apakah metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg akan memperbaiki status klinis metabolik pasien prediabetes, yang diukur dengan :
 - (a) lingkaran pinggang
 - (b) BMI
 - (c) A1C
 - (d) *visceral fat rating*
- 2) Apakah metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg akan memperbaiki status resistensi insulin pasien prediabetes, yang diukur dengan :
 - (a) HOMA-IR
 - (b) indeks Tg/HDL
- 3) Apakah metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg akan menurunkan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes ?

C. Orisinalitas penelitian

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka sampai saat ini, belum ada peneliti yang melaporkan penelitian serupa. Daftar artikel ini dengan penelitian yang sudah dipublikasikan tersaji pada tabel berikut.

Tabel 1. Daftar artikel yang sudah dipublikasi berkaitan dengan peneliitian metformin

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1	Hida K et al, 2005 Proc Natl Acad Sci USA 2005 Juli;26102(30):1061 0-5. ¹⁵	Viseral adipose tissue-derived serine protease inhibitor:a unique insulin-sensitizing adipocytaine in obesity	Eksperimental pada tikus model	Vaspin mempunyai efek sensitizing insulin dengan target jaringan lemak putih pada keadaan obesitas
2	Youn BS et al, 2008 Diabetes 2008;57:372-7. ²⁴	Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes	deskriptifl	-Perbedaan jenis kelamin berpengaruh vaspin sirkulasi - Peningkatan serum vaspin berasosiasi dengan obesitas dan gangguan sensitifitas insulin, namun hal ini tidak berlaku pada diabetes mellitus - Kadar vaspin sirkulasi yang rendah berkorelasi dengan tingkat kebugaran yang tinggi. Efek diit dan metformin belum dieksklusi
3	Tan BK et al, 2008 Diabetes 2008;57: 1501-7. ¹⁷	Metfromin decreases the adipokine vaspin in overweight women with PCOS syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance	Sudi 1 : deskriptif Studi 2 : eksperimental	- Peningkatan vaspin serum dan jaringan lemak omental pada PCOS dengan obesitas. - Regulasi vaspin ex vivo dominan oleh glukosa
4	Seeger et al, 2008 J Clin Endocrin Metab 2008 93:247-51. ²⁵	Serum level of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameter	Deskriptif	Vaspins sirkulasi tak berhubungan secara independent dengan marker glukosa dan metabolisme lipid
5	Yin et al, 2009 Chin Med J 2009;122(21):2530- 2533. ²⁶	Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes.	Deskriptif	Vaspin serum pasien diabetes lebih tinggi dibandingkan dengan subyek toleransi glukosa normal. Umur memprediksi vaspin serum pada subyek toleransi glukosa normal, sementara 2j-PP berhubungan secara independen dengan vaspin pada pasien diabetes.
6	von Loeffeholds C 2010 European Journal of Endocrinology 2010 (162): 507-513. ²⁷	Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans.	Eksperimental	Dimorfisme seksual berhubungan dengan vaspin sirkulasi. Ada asosiasi meskipun lemah antara vaspin serum dengan HOMA-IR dan ambilan

				glukosa, meskipun tak ada peran vaspin dalam kaitan dengan sensitifitas insulin
No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
				pada pasien non-diabetes.
7	Ramachandran A et al Diabetologia (2006) 49: 289–297. ²⁸	Cost effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians (IDPP)	Eksperimental	Modifikasi gaya hidup dan metformin efektif untuk pencegahan diabetes pada individu resiko tinggi di India.
8	Diabetes Prevention Program Research Group N Engl J Med 2002; vol.346, No.6 : 393–402. ²⁹	Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.	Eksperimental	Modifikasi gaya hidup dan terapi metformin keduanya menurunkan insiden diabetes pada individu resiko tinggi. Modifikasi gaya hidup lebih efektif dibandingkan metformin.
9	Mecca MS et al Diabetology & metabolic syndrome 2012, 4:1. ³⁰	Ten-week lifestyle changing program reduces several indicators for metabolic syndrome in overweight adults.	Eksperimental	Modifikasi gaya hidup untuk jangka pendek termasuk diet tinggi serat pada individu obesitas memperbaiki indeks makanan sehat dan komposisi lemak tubuh dan konsentrasi lipid plasma yang akan mengurangi insiden sindroma metabolik.

Beberapa hal yang membedakan serta kekhususan penelitian ini adalah :

- 1). Populasi sampel adalah kelompok prediabetes (TGT dan atau GDPT) dari populasi lapangan di satu daerah di Indonesia.
- 2). Perlakuan pada kelompok prediabetes menggunakan preparat metformin HCl lepas lambat, bukan metformin standar yang biasa digunakan penelitian lain.
- 3). Efek metformin adalah *dose dependent*, hanya penentuan dosis terapi yang secara klinis efektif untuk pasien prediabetes seperti yang belum ada penelitian pada studi populasi. Dosis metformin HCl lepas lambat dipilih 500mg/ hari dan 2000 mg/hari untuk melihat lebih jelas perbedaan efek dosis obat yang diharapkan namun masih dapat ditoleransi dari aspek efek samping gastrointestinal yang mungkin terjadi pada pasien prediabetes.

- 4) Parameter yang diperiksa untuk menilai efek metformin HCl lepas lambat cukup banyak meliputi pemeriksaan antropometri (lingkar pinggang, BMI), A1C, *visceral fat rating*, HOMA-IR, indeks Tg/HDL, vaspin serum. Parameter *visceral fat rating* terkait perlakuan metformin HCl lepas lambat dengan studi populasi lapangan belum pernah dilakukan di Indonesia.
- 5) Viscan AB merupakan salah satu alat terbaru untuk mengukur *visceral fat rating*, hingga saat ini dari penelusuran pustaka yang sudah dilakukan, belum pernah Viscan AB digunakan pada penelitian lapangan di Indonesia.
- 6) Indeks Tg/HDL dipergunakan sebagai salah satu parameter untuk pengukuran status resistensi insulin selain pengukuran HOMA-IR yang sudah ada.
- 7) Adipokin vaspin serum manusia yang diduga mempunyai sifat sebagai *insulin sensitizer adipokine* merupakan adipokin yang cukup baru untuk diteliti terkait perlakuan metformin pada subyek, namun pada studi populasi dengan subyek prediabetes, dari penelusuran pustaka sampai saat ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

D. Tujuan Penelitian :

1. Tujuan Umum :

Menjelaskan efek metformin HCl lepas lambat dosis bertingkat terhadap status klinik metabolik, status resistensi, penurunan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes.

2. Tujuan Khusus :

- 1) Membuktikan efek metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap perbaikan status klinik metabolik pasien prediabetes :
 - (a) lingkaran pinggang
 - (b) BMI
 - (c) A1C
 - (d) *visceral fat rating*
- 2) Membuktikan efek metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap perbaikan status resistensi insulin pasien prediabetes :
 - (a) HOMA-IR
 - (b) indeks Tg/HDL
- 3) Membuktikan efek metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg terhadap penurunan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes.

E. Manfaat Hasil Penelitian

1. Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi tambahan wawasan ilmu pengetahuan tentang peran metformin HCL lepas lambat sebagai terapi tunggal dan atau kombinasi modifikasi gaya hidup untuk pasien prediabetes dengan melihat efikasi perubahan status klinik metabolik, status resistensi insulin dan penurunan konsentrasi vaspin serum.

2. Pelayanan kesehatan masyarakat

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi hasil kajian ilmiah tentang manfaat obat metformin HCl lepas lambat dosis efektif tertentu pada tatalaksana pasien prediabetes, dengan melihat perbaikan status klinik metabolik, status resistensi insulin serta penurunan konsentrasi vaspin serum.

3. Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya terkait adipokin vaspin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Prediabetes

1. Konsep prediabetes

Prediabetes merupakan keadaan *continuous spectrum* dari satu tahapan perkembangan sebelum seseorang terdiagnosis diabetes melitus. Seseorang dikatakan prediabetes apabila kadar glukosa darah di atas normal tetapi masih di bawah kadar glukosa darah untuk orang diabetes. Diagnosis prediabetes (glukosa puasa terganggu (GPT)) dan atau toleransi glukosa terganggu (TGT)) ditegakkan sesuai rekomendasi WHO. Kriteria diagnosis prediabetes untuk glukosa puasa terganggu apabila kadar puasa 100-125 mg/dl dan kadar glukosa darah 2 jam sesudah beban <140 mg/dl, sedangkan toleransi glukosa terganggu apabila kadar puasa normal <100 mg/dl dan kadar glukosa 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram adalah 140-199 mg/dl. Seyogyanya tes 2 jam dengan beban perlu dilakukan oleh karena pasien prediabetes dengan glukosa puasa normal bisa memberikan hasil negatif palsu oleh karena TGT tak akan terdeteksi.^{2,31}

Deteksi TGT penting mengingat kecenderungan menjadi DM2 dan risiko terjadinya komplikasi kardiovaskuler lebih tinggi pada kelompok TGT dibandingkan dengan GPT. Beberapa faktor risiko penyakit kardiovaskuler dan diabetes sering dijumpai dalam satu individu, di antaranya obesitas, hipertensi, HDL yang rendah, trigliserida yang meningkat dan gangguan metabolisme glukosa yang kesemuanya itu dikenal sebagai sindroma

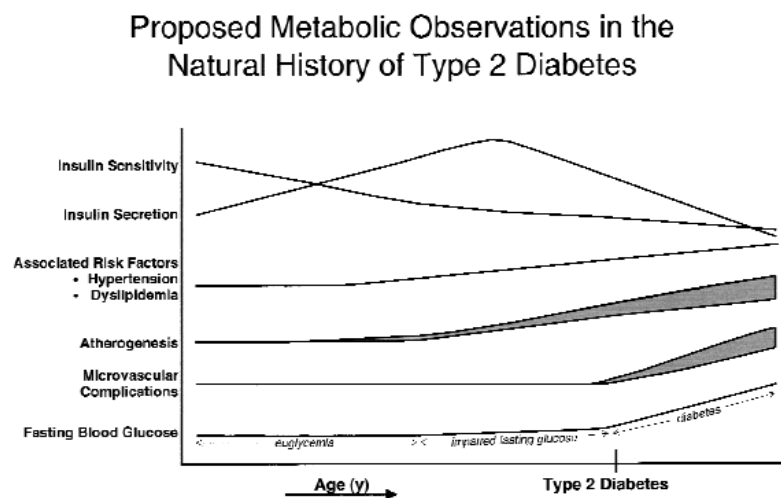
metabolik. Sindroma metabolik dianggap setara dengan prediabetes. Sekitar 50% pasien dengan TGT memenuhi kriteria diagnosis sindrom metabolik menurut *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*.^{22,32}

2. Patogenesis prediabetes

Prediabetes sebenarnya merupakan satu tahap perkembangan sebelum seseorang didiagnosis DMT2 (diabetes melitus tipe-2). DMT2 sebenarnya merupakan akhir tahapan suatu proses kemunduran progresif dari fungsi sel β . Tahap awal terjadi kompensasi normal terhadap keadaan resistensi insulin adalah peningkatan sekresi insulin dan hiperinsulinemia kompensasi. Situasi hiperinsulinemia yang terjadi masih mampu mengatasi resistensi insulin, kadar gula puasa dan *post prandial* masih normal. Seseorang dengan predisposisi genetik DMT2, abnormalitas sel β pankreas akan menyebabkan hilangnya secara progresif fungsi sekresi dan hilangnya fase pertama sekresi insulin. Awalnya akan terjadi gangguan toleransi glukosa (dikenal sebagai prediabetes). Keadaan prediabetes dapat terjadi gangguan toleransi glukosa puasa maupun toleransi glukosa *post prandial*.²

Keadaan yang kurang baik ini berlangsung terus hingga terjadi DMT2. Fungsi sekresi insulin akan terus menurun dalam beberapa tahun hingga terjadi defisiensi insulin dimana koreksi insulin eksogen mutlak diperlukan.² Perkembangan penyakit DMT-2 digambarkan secara skematis pada Gambar 1. Secara singkat pada DMT2 ada gangguan metabolisme yang

kompleks yang diakibatkan oleh defek sekresi insulin dari sel β pankreas (penurunan relatif sekresi insulin) juga berbagai penurunan aksi insulin (resistensi insulin) pada jaringan target sasaran, utamanya otot dan hepar dan jaringan lemak.



Gambar 1 : Skema yang menggambarkan situasi klinis dan gambaran laboratorium perkembangan DMT-2 yang dimulai dari euglikemia menjadi gangguan *fasting* glukosa dan akhirnya menjadi DMT-2.

Sumber : Cefalu.³³

3. Faktor risiko prediabetes

Faktor risiko prediabetes sama dengan faktor risiko DMT-2. Faktor risiko dibedakan menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tak bisa dimodifikasi. Faktor yang penting adalah obesitas (sentral) dan kurangnya aktivitas jasmani. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi di antaranya faktor genetik, usia dan diabetes gestasional, sedangkan faktor risiko yang bisa dimodifikasi adalah obesitas, aktivitas jasmani, nutrisi serta beberapa

faktor risiko lain seperti berat badan lahir rendah (BBLR), paparan terhadap lingkungan diabetes saat dalam rahim dan beberapa komponen inflamasi.^{2,34}

BBLR berhubungan dengan risiko DMT2 di kemudian hari dan risiko ini meningkat setelah anak berumur 7 tahun.³⁵ Kombinasi BBLR dan percepatan peningkatan berat badan umur 3-11 tahun juga merupakan prediktor untuk insiden penyakit koroner dan DMT2 juga hipertensi.³⁶ Sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-6 berasosiasi positif dengan prediabetes dan mungkin mempunyai hubungan kausal dengan defek sekresi insulin pada prediabetes.³⁷

4. **Manajemen prediabetes**

Hal yang sangat penting dalam penanganan metabolisme glukosa yang abnormal adalah memikirkan tahapan gangguan yang terjadi pada diri pasien tanpa mengabaikan penyakit lain yang mendasari serta keterlibatan organ yang terganggu pada diri pasien. Prinsip tatalaksana pasien dengan prediabetes adalah kurang lebih sama dengan pasien dengan DMT-2 tanpa komplikasi. Berbeda dengan DMT-2 yang cukup kompleks dalam tatalaksana farmakologis dan non farmakologis, pada prediabetes ini tatalaksana yang diberikan meliputi modifikasi gaya hidup (pengaturan diet dan aktivitas olahraga) dan bisa dikombinasikan dengan obat hipoglikemik oral, khususnya golongan *insulin sensitizer* yaitu metformin, karena di sini ditekankan pada perbaikan situasi resistensi insulin yang merupakan dasar patogenesis prediabetes yang merupakan tahap perkembangan sebelum terjadinya

DMT-2. Manajemen nutrisi medik pasien prediabetes dan diabetes melitus tanpa komplikasi diperlakukan sama. Manajemen nutrisi pasien prediabetes hendaknya diberikan secara per individu.³¹ Harapannya dengan mendapat tatalaksana yang baik dan benar, kondisi prediabetes ini masih bisa kembali menjadi normal.

a. Non Farmakologis : nutrisi medik ³⁸

Setiap individu yang mengidap prediabetes hendaknya memperoleh edukasi terapi nutrisi medis perorangan/ individu oleh dokter atau bila dimungkinkan oleh seorang ahli diit guna tercapainya tujuan terapi. Terapi nutrisi merupakan komponen integral pencegahan, manajemen, edukasi pribadi sehingga diperlukan konseling nutrisi yang bersifat kebutuhan personal, kerelaan untuk berubah dan kemampuan untuk berubah secara individu.

Nutrisi merupakan komponen esensial pada gaya hidup sehat secara keseluruhan. Upaya mencapai tujuan terapi nutrisi memerlukan koordinasi tim yang melibatkan partisipasi aktif seseorang dengan prediabetes atau diabetes. Keteraturan makan penting untuk ditekankan dalam hal jadwal, jenis dan jumlah makanan terutama mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari :

- Karbohidrat : dengan proporsi 45-65% total asupan kalori. Pembatasan karbohidrat total < 130 gram/hari tidak dianjurkan. Makanan seyogyanya mengandung serat tinggi. Gula dalam bumbu diperbolehkan sehingga pengidap diabetes dapat makan sama dengan makan keluarga yang lain.

Sukrosa tidak boleh $> 5\%$ total asupan energi. Pemanis alternatif boleh digunakan tanpa melebihi batas aman dosis harian. Makanan selingan buah dapat diberikan dalam pemenuhan kebutuhan kalori harian.

- Lemak : dianjurkan 20-25% kebutuhan kalori, komposisi lemak jenuh $< 7\%$ kebutuhan kalori, lemak tidak jenuh ganda $< 10\%$, selebihnya dari lemak tidak jenuh tunggal. Konsumsi kolesterol < 300 mg/hari.
- Protein : dibutuhkan 10-20% total asupan energi. Sumber protein dari makanan laut, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang- kacangan, tahu, tempe. Pasien dengan nefropati perlu pembatasan protein menjadi $0,8\%/kgBB/hari$ atau 10% dari kebutuhan energi dan 65% hendaknya bernilai biologik tinggi.
- Natrium : dianjurkan tak lebih 3 gram/hari atau sama 6-7 gram (1 sendok teh) garam dapur. Penderita hipertensi lebih ketat hingga sampai 2400 mg/hari garam dapur. Sumber natrium adalah garam dapur, vetsin, soda dan bahan pengawet seperti natrium benzoat dan natrium nitrit.
- Serat : dianjurkan mengkonsumsi cukup serat dari kacang-kacangan, buah, sayuran serta sumber karbohidrat tinggi serat, karena banyak mengandung vitamin, mineral dan bahan lain yang baik untuk kesehatan. Anjuran konsumsi serat 25 gram/ 1000 Kkal/hari
- Pemanis alternatif : dibedakan pemanis bergizi dan tak bergizi. Pemanis bergizi antara lain gula alkohol (*isomalt*, *lactitol*, *maltitol*, *mannitol*, *sorbitol* dan *xylitol*) dan ini diperlukan perhitungan kalori.³⁹

Individu dengan berat badan berlebih (*overweight*) dan resistensi insulin dengan obesitas, penurunan badan akan memperbaiki resistensi insulin. Program yang terstruktur diperlukan untuk merubah gaya hidup, meliputi edukasi, pengurangan energi dan lemak (30% dari total asupan). Pembatasan kalori hingga kurang dari 130 gram/hari sudah tidak direkomendasikan untuk terapi *overweight* atau obesitas karena efek jangka panjangnya tak diketahui secara pasti. Aktivitas fisik dan modifikasi perilaku merupakan komponen penting program penurunan berat badan dan sangat membantu menjaga stabilitas berat badan. Rekomendasi ADA, 2008 tentang nutrisi ini dibahas secara lebih spesifik tergantung situasi dari pasien, apakah pasien dalam keadaan untuk pencegahan primer, sekunder ataukah tersier (di mana di sini pasien sudah mengalami komplikasi organ target).³⁹ Hal ini sesuai rekomendasi secara umum buku konsensus Perkeni, 2011.³⁸

ADA mengeluarkan rekomendasi yang baru tentang terapi nutrisi medik ini. Tujuan dari terapi nutrisi medik adalah untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal, memberikan kecukupan kalori sesuai kebutuhan metabolik yang dibutuhkan dan perencanaan ke depan. Perencanaan diit pasien lebih bersifat dinamis tidak tunggal atau tak selalu mengikuti persentase spesifik makronutrien. Perencanaan diit juga lebih bersifat individual, berdasarkan tujuan terapi, parameter fisiologis dan pengobatan yang diberikan.²²

b. Non Farmakologis : latihan/ olahraga

Pengetahuan tentang latihan/ olahraga perlu diberikan dan dianjurkan pada setiap pasien diabetes melitus tipe-2 dengan mempertimbangkan kondisi pasien saat itu. Tujuan pelatihan akan memberikan manfaat pada kontrol glikemik, membantu menjaga stabilitas berat badan dan bisa mengurangi risiko kardiovaskuler. Pelatihan yang paling baik tentulah secara individual, dengan demikian hasil tersebut optimal untuk hidup keseharian dan keberhasilan dalam kontrol metabolik. ADA merekomendasikan pasien diabetes untuk melakukan aktivitas fisik aerobik dengan intensitas moderat (50-70 % detak jantung maksimal) minimal 150 menit/minggu dan atau 90 menit per minggu (lebih dari 70% denyut jantung maksimum) dengan latihan aerobik yang giat. Hal tersebut didukung studi *Diabetes Prevention Program* yang menyatakan bahwa pelatihan seperti itu akan memberikan efek keberuntungan pada kontrol glikemik pada pasien prediabetes, jika tidak ada kontra indikasi bisa melakukan latihan ketahanan 3 kali per-minggu.^{22,29,31,40}

Latihan yang teratur akan meningkatkan kontrol glukosa darah, mengurangi faktor risiko kardiovaskuler, penurunan berat badan, kenyamanan hidup. Latihan yang terstruktur paling sedikit 8 minggu mampu menurunkan A1C kira-kira 0,66%, sedangkan latihan dengan intensitas yang lebih tinggi akan menunjukkan perbaikan A1C dan kebugaran yang lebih baik. Pasien tanpa kontra indikasi tertentu dimotivasi untuk melakukan latihan ketahanan 3 kali per minggu, pada semua otot-otot utama. Latihan dikembangkan hingga 3 set pada 8-10 repetisi pada beban yang tidak dapat diangkat lebih dari 8-10 kali. Latihan ketahanan akan memperbaiki sensitivitas insulin

seperti latihan aerobik. Kombinasi latihan aerobik dan ketahanan akan memberikan penurunan A1C yang lebih baik. Pasien dengan hipertensi yang tak terkontrol, neuropati perifer berat, riwayat lesi pada kaki, retinopati lanjut merupakan kontra indikasi untuk latihan tipe tertentu.^{22,38}

Satu studi yang membandingkan *acute exercise* dan *exercise training*, pada percobaan tikus Zucker obes sebagai binatang model mendapatkan hasil bahwa *acute exercise* memberikan sedikit perubahan pada *signaling* insulin otot. *Exercise training* pada kondisi resistensi insulin memberikan perbaikan toleransi glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin otot skeletal dari transpor glukosa. Pelatihan akan meningkatkan aksi insulin melalui upregulasi komponen spesifik sistem transportasi glukosa dari otot yang mengalami resistensi insulin dan meliputi peningkatan ekspresi protein GLUT-4 dan insulin reseptor substrat.⁴¹

Satu penelitian mencoba membandingkan pengaruh 10 minggu latihan resistensi dengan latihan aerobik dalam penilaian kontrol A1C. Latihan resistensi memberikan perbaikan glikemik kontrol secara signifikan yang lebih baik pada subyek diabetes melitus tipe-2 dibandingkan dengan latihan aerobik/ *treadmill*. Kadar plasma glukosa dan A1C pasca perlakuan didapatkan perubahan signifikan yang lebih baik dibandingkan pra perlakuan meskipun tidak didapatkan perubahan denyut jantung dan tekanan darah.⁴²

Latihan fisik memberikan efek menguntungkan terhadap berbagai faktor risiko kardiovaskuler seperti dislipidemia, hipertensi, diabetes dan kardiovaskuler, perbaikan fungsi endotel, vasodilatasi dependen NO (*Nitric*

oxide) baik pada arteri besar dan kecil. Aktivitas fisik juga mempunyai efek yang menguntungkan terhadap inflamasi vaskular yang kronik, dan penurunan petanda inflamasi biokimiawi. Stewart menyampaikan bahwa terjadi penurunan depot lemak regional oleh karena keuntungan dari aktivitas fisik yang teratur. Aerobik dan latihan beban dianjurkan untuk pasien diabetes untuk memberikan komposisi tubuh yang maksimal.^{43,44}

c. Farmakologis : khusus obat oral hipoglikemik (*Insulin sensitizer*)

Kelompok Biguanide : khusus fokus metformin HCl

Metformin sudah dikenal sejak 1922 sebagai obat oral antidiabetik yang berasal dari tumbuhan *Galega officinalis*. Telah banyak penelitian obat metformin baik di Eropa maupun Amerika dalam kurun waktu yang cukup lama sekitar 30–50 tahun. Efek metformin ditandai dengan kemampuannya menurunkan glukosa plasma puasa dan insulin meskipun tidak efektif bila insulin tak ada

B. Status klinik metabolik pada prediabetes

1. Definisi status klinik metabolik

Status klinik metabolik bukan/ belum merupakan istilah yang sudah dibakukan secara definitif. Hal ini terkait dengan makna klinik aspek metabolik yang luas. Segala perubahan baik gejala atau keluhan, perubahan fisik yang terjadi dan perubahan yang terjadi pada tingkat sel hingga organ, baik secara molekuler, genetik, biokimiawi, faali serta anatomi bisa

mencerminkan status klinik metabolik. Status klinik metabolik dapat dinilai menggunakan beberapa tolok ukur seperti lingkaran pinggang, BMI (*body mass index*), A1C, *visceral fat rating*.

2. Tolok ukur untuk menilai status klinik metabolik

a. *Body Mass Index (BMI)*

Obesitas pada dewasa didefinisikan bila seseorang mempunyai indeks massa tubuh ($BMI = \text{body mass index}$) lebih dari 30 kg/m^2 . Obesitas bisa ditetapkan dengan pengukuran BMI atau IMT (indeks massa tubuh) yang menggunakan formula berat badan (kg) dibagi tinggi badan dalam meter kuadrat (m^2). Satu penelitian mendapatkan bahwa pada seorang obes (dengan BMI) didapatkan hasil bahwa laki-laki dengan obes tanpa sindroma metabolik mempunyai peningkatan risiko DMT2 dengan *odd ratio* (3,49 (2,26-5,42)).⁴⁵ Penelitian lain mendukung bahwa pada subyek dengan $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, insiden kumulatif untuk terjadinya DMT2 di kemudian hari mencapai 3%.⁴⁶

b. *Lingkar pinggang*

Beberapa studi menunjukkan bahwa lingkaran pinggang (LP) atau rasio lingkaran pinggang terhadap panggul/ WHR (*waist to hip ratio*) yang merefleksikan lemak viseral merupakan indikator risiko perkembangan DMT2 yang lebih baik dibandingkan indeks massa tubuh (IMT).⁴⁷

WHR sering digunakan untuk mengukur distribusi lemak tubuh pada studi-studi klinik. Rasio yang tinggi dianggap sebagai obesitas sentral. WHR tak mencerminkan perbedaan ras pada distribusi lemak tubuh dalam hubungannya dengan derajat adipositas secara umum yang direfleksikan pada BMI.⁴⁸ Selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2 : Obesitas dan distribusi lemak tubuh wanita AA (*Asian African*) dan kulit putih. (Rose et al , 2007).⁴⁸

First author (Ref.)	AA women			White women		
	BMI	WHR	WC (cm)	BMI	WHR	WC (cm)
Berman (16)	35.5 ± 3.5	0.83 ± 0.06	100.6 ± 10.6	32.2 ± 4.4 ¹	0.83 ± 0.07	96.1 ± 14.8 ¹
Hill (17)	29.6 ± 5.6	0.79 ± 0.07	86.6 ± 21.1	24.7 ± 5.2	0.74 ± 0.05 ¹	76.1 ± 10.4 ¹
Perry (18)	34.9 ± 4.4	0.87 ± 0.07	101.0 ± 11.3	35.1 ± 5.4	0.87 ± 0.07	107.3 ± 14.5
Despres (19)	28.0 ± 6.4	0.84 ± 0.08	90.0 ± 15.7	24.8 ± 4.8 ¹	0.84 ± 0.08	85.7 ± 14.4 ¹
Stevens (20)	30.1 ± 6.4	0.89 ± 0.08	98.3 ± 16.0	26.2 ± 5.1	0.89 ± 0.08	91.8 ± 13.9 ¹
Ryan (21)	35.0 ± 1.1	0.84 ± 0.02	101.3 ± 2.1	32.0 ± 0.9	0.82 ± 0.01	94.1 ± 2.1 ¹
Torrens (22)	30.8 ± 7.0		91 ± 15	27.3 ± 6.5 ¹		84 ± 15 ¹
Hoffman (23)	28.4 ± 5.2	0.80 ± 0.07	106.5 ± 12.1	24.6 ± 5.0 ¹	0.85 ± 0.67 ¹	98.7 ± 14.8 ¹
Araneta (24)	29.7	0.82	88.1	26.0 ¹	0.78 ¹	80.7 ¹
Matthews (25)			90.4			81.5 ¹

BMI = *Body Mass Index*; WHR = *Waist Hip Ratio*; WC = *Waist Circumference*

Kebalikan dengan WHR, pengukuran lingkaran pinggang (WC= *waist circumference*) tidak membedakan distribusi lemak tubuh pada kelompok AA (*Asian African*) dari kelompok lainnya. Lingkaran pinggang merupakan indikator yang lebih baik untuk jaringan lemak visceral daripada WHR baik pada AA dan wanita kulit putih. *Study of Woman's Health Across the*

Nation (SWAN) yang meneliti berbagai faktor risiko kardiovaskuler pada 2834 wanita berumur 42-52 tahun dengan mengikut sertakan 729 wanita AA, menunjukkan perbedaan lingkaran pinggang dengan rerata WC 90,4 cm untuk wanita AA dan 81,5 cm untuk wanita kulit putih. Kelompok wanita AA didapatkan lingkaran pinggang disertai akumulasi jaringan lemak sub-kutan serta lemak viseral lebih besar dibanding kelompok wanita kulit putih. Data yang berbeda diperoleh dari CT (*computed tomography*) scan atau MRI (*magnetic resonance imaging*) guna mengukur komposisi tubuh, pada wanita AA tak didapatkan perbedaan pada deposit lemak viseral meskipun mempunyai lingkaran pinggang yang lebih besar dan insiden serta derajat resistensi insulin yang lebih besar.⁴⁸

c. **A1C**

ADA 2012 menyatakan satu studi prospektif, A1C merupakan prediktor yang kuat untuk progresifitas ke arah DMT2. Hubungan yang konsisten didapatkan antara A1C dan DMT2 di kemudian hari. Sebuah *systematic review* dari 16 kohor studi menyatakan bahwa A1C antara 5,5-6 % meningkatkan risiko DMT2 dalam kurun 5 tahun dengan insiden berkisar 9-25%, sedangkan A1C 6-6,5 antara 25-50% dan risiko relatif 20 kali dibandingkan A1C 5%. Hal ini menjadi alasan pertimbangan bahwa A1C 5,7- 6,4% sebagai identifikasi individu risiko tinggi untuk kejadian DMT2 di kemudian hari yang dikenal sebagai kelompok prediabetes. Satu penelitian pada populasi umum, kadar A1C normal tinggi (6-6,49%)

merupakan faktor risiko independen untuk DMT2 di kemudian hari.⁴⁹ Penelitian yang bertujuan mengidentifikasi pasien TGT, A1C merupakan satu cara yang lebih baik dibandingkan pemeriksaan GDPT.⁵⁰

Pemeriksaan A1C digunakan untuk kepentingan mendeteksi peningkatan risiko penyakit diabetes²², selain itu A1C juga untuk menilai status kontrol glikemik jangka panjang dalam 3 bulan. A1C sering dihubungkan untuk penilaian risiko komplikasi kronik diabetes.^{51,52} Prediabetes sendiri sudah dapat meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskuler. Status glikemik merupakan salah satu bagian dari metabolisme tubuh. A1C dimasukkan sebagai salah satu parameter status klinik metabolik merujuk pengertian metabolisme sendiri. Metabolisme adalah jumlah keseluruhan reaksi yang dikatalisis enzim yang terjadi di dalam sel. Beberapa jalur terkait dengan metabolisme yaitu jalur glukosa, asam trikarbosit, fosfat pentosa, beta oksidasi asam lemak. Hal ini secara tak langsung mendasari pemikiran A1C dapat dibagi sebagai salah satu tolok ukur metabolisme.⁵³

d. *Visceral fat rating (VFR)*

Istilah *visceral fat rating* digunakan untuk menilai persentase dan derajat lemak visceral di dalam tubuh. Sumber jaringan adiposa visceral lebih dekat serta paling besar di omentum dan lemak mesenterik plus beberapa depot retroperitoneum. Peningkatan total lemak tubuh, jaringan lemak visceral (VAT = *visceral adipose tissue*) dan deposisi lemak di otot

yang terjadi seiring umur sering dihubungkan dengan keadaan resistensi insulin, dislipidemia, dan risiko penyakit arteri koroner dan DMT-2. Lemak tubuh berlokasi secara tipikal di bagian abdomen bagian atas atau lokasi lebih bawah sekitar pinggul dan paha. Adipositas abdominal dibedakan dalam tiga bagian terpisah yakni superfisial sub-kutan, *deep* sub-kutan dan komponen viseral. Masing-masing aktivitas metabolik lemak abdominal berbeda dan berkontribusi dengan berbagai derajat/tingkatan pada lingkup hormonal.⁴⁸

Distribusi lemak tubuh juga mempunyai aspek lebih penting daripada jumlah total lemak tubuh.³⁴ Akumulasi lemak tubuh yang sentral berhubungan dengan sensitivitas insulin. Distribusi lemak tubuh yang di perifer secara metabolik kurang penting dalam mengganggu aksi insulin. Adipositas sentral secara metabolik lebih penting khususnya depot lemak intra abdominal (viseral). Penelitian dengan memakai *CT scan* menyatakan bahwa subyek dengan lemak viseral yang meningkat lebih resisten insulin daripada mereka dengan sub kutan yang meningkat.⁴⁷

CT scan merupakan *gold standard* pemeriksaan lemak viseral tubuh, namun pemeriksaan ini cukup mahal. Sekarang ini dikembangkan beberapa alat yang lebih sederhana praktis dan akurat seperti yang dikembangkan oleh perusahaan Tanita. Salah satunya adalah Viscan AB 140 yang mampu mengukur lemak viseral tubuh dan lingkar pinggang dengan menggunakan teknologi BIA (*Bio Impedance Analyzer*) dengan

akurasi sama dengan *CT scan* metode DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*).⁵⁴

3. Faktor- faktor yang mempengaruhi status klinik metabolik

Status klinik metabolik meliputi lingkar pinggang, BMI, A1C dan *visceral fat rating*. Ketiga variabel tersebut terkait dengan status berat badan seseorang, bisa dikatakan kurang berat badan, normal, berat badan berlebih dan obesitas. Status berat badan seseorang terutama dipengaruhi status diet dan status olahraga. Faktor lain seperti penyakit kronik menahun, kanker, malabsorpsi juga akan berpengaruh terhadap situasi berat badan.

C. Status Resistensi Insulin

1. Definisi

Status resistensi insulin pada penelitian ini merupakan satu keadaan resistensi insulin yang diukur pada sampel penelitian. Resistensi insulin sendiri didefinisikan sebagai satu keadaan klinik di mana kadar yang normal atau meningkat menghasilkan respon biologis yang kurang.³³

2. Patofisiologi Resistensi Insulin

a. Resistensi insulin di hati

Organ hepar memainkan peranan penting pada metabolisme substrat. Peningkatan asam lemak bebas menunjukkan gangguan aksi insulin hepatik. Terdapat peningkatan produksi glukosa hepar, sintesis

sitokin proinflamasi, serta perubahan metabolisme lipoprotein. Peningkatan influk asam lemak bebas harus dioksidasi dan disimpan.⁵³

Insulin pada kondisi fisiologis meningkatkan ekspresi gen sejumlah enzim yang diperlukan untuk biosintesis trigliserida tetapi juga menurunkan produksi dan sekresi trigliserida VLDL (*very low density lipoprotein*) dan Apo-B. Hal ini berperan terhadap penurunan lipolisis jaringan lemak. Efek intra hepatic lain dari insulin adalah meningkatkan degradasi Apo-B.⁵⁵

Kondisi resistensi hepar terjadi influk tinggi asam lemak bebas, sintesis dan penyimpanan trigliserida ditingkatkan. Trigliserida yang berlebih disekresikan sebagai VLDL. Overproduksi VLDL dan adanya polimorfisme gen lipoprotein lipase (LPL) diduga berhubungan dengan aspek glukoregulatori aksi insulin. Hipertrigliseridemia sering disertai dengan penurunan kadar HDL. Hal ini terjadi oleh karena transfer kolesterol ester dari lipoprotein kaya trigliserid ke HDL melalui katalisator CETP (*cholesteryl ester transfer protein*). *Small dense HDL* kaya trigliserid yang terbentuk merupakan substrat yang lebih baik untuk lipase hepatic dan bersihan ginjal. Obesitas sentral dan beberapa keadaan sindroma resistensi insulin sering dihubungkan dengan adanya polimorfisme gen CETP yang berperan terhadap aktivitas CETP dan konsentrasi HDL plasma.⁵⁵

b. Resistensi insulin pada otot

Peningkatan asam lemak bebas di otot akan mengganggu siklus asam lemak-glukosa. Defek utama aksi insulin di otot berkaitan dengan efek penghambatan asam lemak bebas terhadap transpor glukosa yang diperantarai insulin. Akumulasi trigliserida di otot diduga berperan langsung pada etiologi resistensi insulin. Bukti-bukti mendukung bahwa sensitivitas insulin tubuh berkorelasi terbalik dengan trigliserida intra muskular. Trigliserida otot mungkin menjadi salah satu petanda resistensi insulin otot, contohnya *ceramide*. Sensitivitas insulin membaik dengan olahraga atau menurunkan berat badan, isi trigliserida otot mengalami perubahan sedikit.⁵⁵

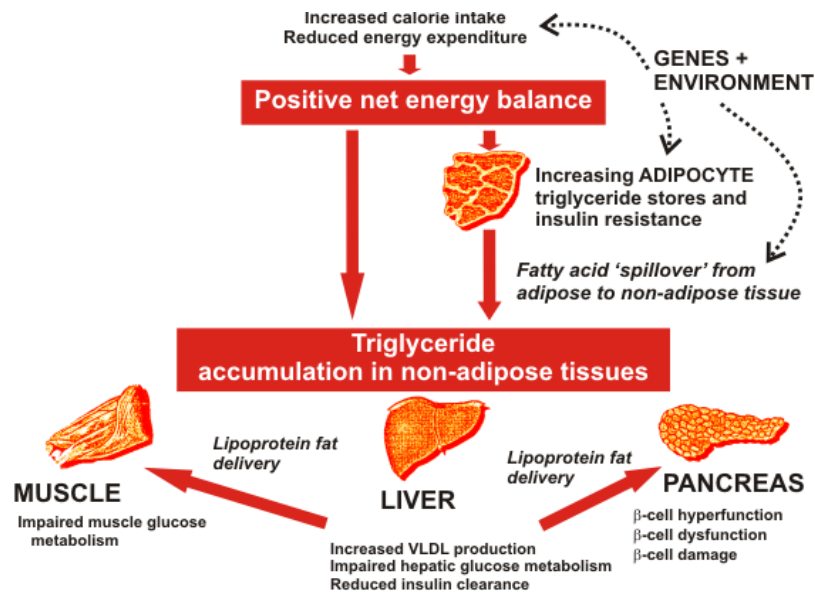
c. Peranan asam lemak bebas (ALB) pada resistensi insulin

Peningkatan ALB terjadi pada individu dengan TGT (toleransi glukosa terganggu) dan non diabetes, individu obesitas dengan resistensi insulin. ALB disimpan sebagai trigliserida di jaringan adiposit dan bertindak sebagai cadangan energi selama masa puasa. Insulin merupakan inhibitor potensial lipolisis dan mencegah pelepasan ALB dari adiposit dengan menghambat hormon sensitif lipase.⁵⁶

Kemampuan insulin untuk menghambat lipolisis (dicerminkan sebagai supresi *turn over* palmitat secara radio aktif) dan berkurangnya konsentrasi plasma ALB terganggu pada keadaan resistensi insulin. Konsentrasi ALB plasma yang meningkat secara kronis menyebabkan

resistensi insulin di otot dan hati dan gangguan sekresi insulin, kemudian dikenal sebagai *triumvirate*. Trigliserida di hati dan otot dalam keadaan *turnover* konstan dan metabolit dari (*fatty acyl coenzymes A (CoAs)*, *ceramides*, *diacylglycerol*) lipolisis trigliserida intraseluler akan mengganggu aksi insulin di hati maupun otot. Hal ini yang dikenal sebagai lipotoksitas yang akan menjadi penyebab penting disfungsi sel β .⁵⁶

Individu dengan lipodistrofi dan obesitas berat diperkirakan mempunyai latar belakang genetik. Resistensi insulin jaringan lemak adaptif membatasi lebih jauh akumulasi *fat* jaringan lemak, dengan akibat lemak berlebih di jaringan non lemak. Akumulasi trigliserida di jaringan lemak akan meningkatkan lipolisis oleh suatu *mass effect*. Hal ini berhubungan dengan berkembangnya resistensi insulin, berakibat berlebihnya asam lemak di jaringan non lemak, dan akan meningkatkan cadangan trigliserida di luar jaringan lemak, yang menyebabkan berbagai gambaran yang khas dalam situasi resistensi insulin dan DMT-2.⁵⁷ Selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 : Hasil *energy balance* yang positif melebihi kapasitas buffer jaringan lemak akan menyebabkan glukolipotoksitas. Hasil akhir energi balance yang positif mengakibatkan peningkatan asupan kalori dan menurunnya energi ekpenditur, terjadi akumulasi trigliserida di berbagai jaringan khususnya di jaringan lemak.
Sumber : Lewis⁵⁷

d. Siklus Randle : dasar biokimiawi / molekuler ALB menginduksi resistensi insulin

Siklus Randle didasarkan atas eksperimental otot diafragma dan jantung tikus. Penelitian baru pada otot skelet manusia Randle menyampaikan istilah ALB menginduksi resistensi insulin. Beberapa peneliti gagal mendapatkan peningkatan G-6-P di otot, peningkatan kadar asam sitrat otot atau penghambatan fosfofruktokinase. Hasil penelitian didapatkan bahwa metabolisme glukosa yang distimulasi insulin dihambat oleh infus lipid. Hasil akhir berupa peningkatan ALB plasma. Peningkatan ALB atau oksidasi lipid berkaitan dengan penurunan oksidasi glukosa. Penghambatan produk peningkatan G-6-P (*glucose-6-phosphate*)

menjelaskan adanya defek transpor glukosa, fosforilasi glukosa, sintesis glukosa. Studi pada binatang dan manusia didapatkan korelasi negatif antara metabolisme glukosa yang distimulasi insulin dan peningkatan cadangan lipid intramuskuler. Lipid intramuskuler antara lain trigliserida, diasilgliserol (DAG), *fatty acyl CoA* rantai panjang (FA-CoA). Peningkatan akut konsentrasi ALB plasma mengakibatkan peningkatan konsentrasi FA-CoA dan DAG. Keduanya akan mengaktifasi protein kinase C yang nantinya akan meningkatkan fosforilase serin. Penghambatan fosforilasi tirosin *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) selanjutnya akan terjadi. Peningkatan akut maupun kronik ALB akan menghambat fosforilasi tirosin yang distimulasi insulin dari IRS-1. Aktivitas ini berhubungan dengan sub unit p85 dari PI-3 kinase IRS-1, dan aktivasi PI-3 kinase di otot skelet manusia. Pengaruh langsung rantai panjang FA-CoAs pada transpor glukosa, fosforilasi glukosa, sintesis glukosa juga ditunjukkan pada otot. Peningkatan konsentrasi *ceramide* (akibat sekunder peningkatan rantai panjang FA-CoAs) berinterferensi dengan transpor glukosa dan penghambatan sintesis glukosa di otot melalui aktivasi protein kinase B.⁵⁶

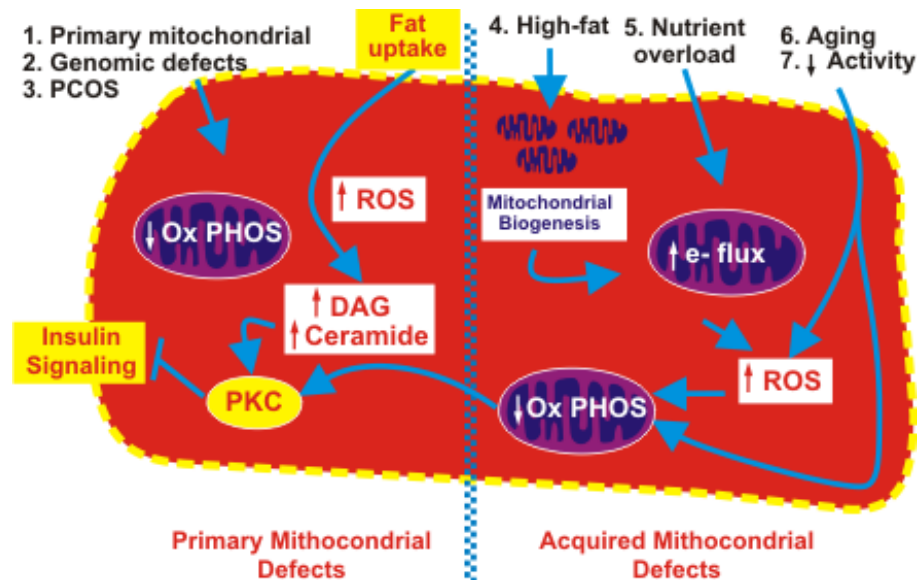
e. Peranan mitokondria dalam patofisiologi resistensi insulin otot skeletal

Dua hal yang perlu dipahami tentang peranan mitokondria dalam perkembangan resistensi insulin di otot karena dibedakan dalam dua

keadaan yang menyebabkan defek pada mitokondria yaitu defek primer mitokondria primer dan defek mitokondria *acquired*/dapat. Defek primer bisa didapatkan oleh karena adanya risiko hereditas DMT-2, defek genomik mitokondria primer dan PCOS. Defek mitokondria dapat disebabkan oleh karena diet tinggi lemak, nutrisi berlebih, usia dan kurangnya aktivitas. Defek primer dari kapasitas metabolik mitokondria, β oksidasi asam lemak (FAO) akan berkurang. Lemak *intermediate* akan berakumulasi dan diikuti peningkatan DAG (*diacylglycerol*) yang akan mengaktifkan isoform dari protein kinase-C (PKC). Fosforilasi akan terjadi dan akan menginaktivasi sejumlah substrat kinase pada jalur *signaling* insulin. Sensitivitas insulin yang menurun akan mengeksaserbasi gangguan metabolik seperti penurunan ambilan glukosa. Gangguan metabolik lain yang terjadi berupa *down regulation* dari program biogenesis mitokondria.⁵⁸

Diet tinggi lemak dapat meningkatkan biogenesis mitokondria. Nutrisi yang berlebih baik glukosa maupun lemak, akan meningkatkan lemak *intermediate* dan berakibat kerusakan oksidatif dan gangguan *signaling* insulin. Nutrisi yang berlebih akan menurunkan rantai transfer elektron (ETC = *electron transfer chain*) yang akan meningkatkan pembentukan ROS (*reactive oxygen species*). Kerusakan oksidatif akan merusak kapasitas oksidatif mitokondria. Defek ini bersama dengan defek mitokondria primer akan meningkatkan resistensi insulin.^{58,59,60}

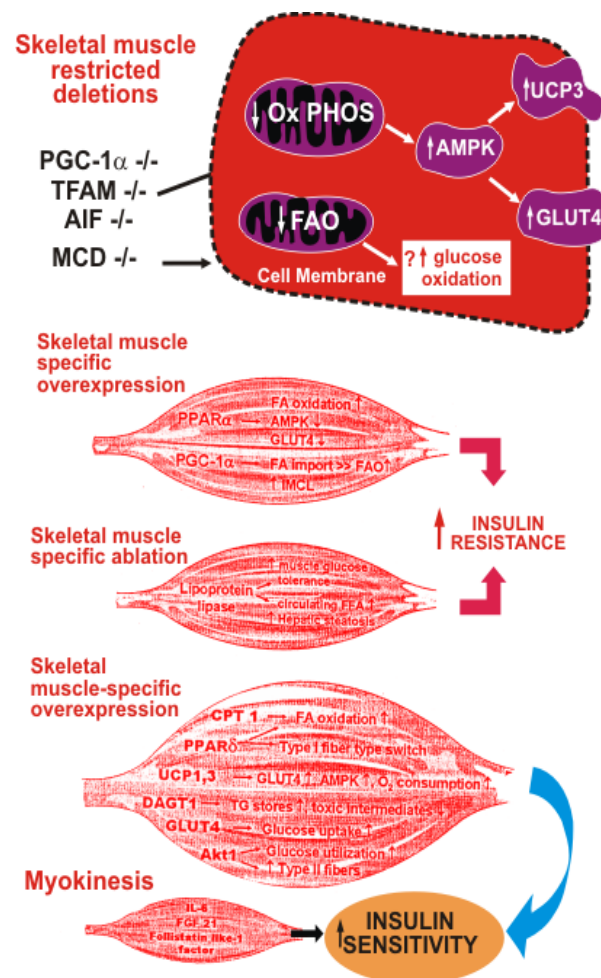
Beberapa faktor internal dan eksternal berpengaruh terhadap defek di mitokondria yang penting pada perkembangan resistensi insulin dan DMT-2. Selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3 : Peranan mitokondria pada perkembangan resistensi insulin dan DMT-2 akibat defek primer mitokondria maupun defek mitokondria didapat. Etiologi defek primer mitokondria adalah yang di label 1-3, sedangkan etiologi defek didapat atau sekunder dilabel 4-7. Diet tinggi lemak akan menstimulasi biogenesis mitokondria.
Sumber : Pagel- Langenickel.⁵⁸

Mekanisme adaptif dan maladaptif modulasi molekuler dari biologi otot skeletal mitokondria menentukan resistensi insulin secara keseluruhan. *Skeletal muscle-restricted knockdown protein-protein regulatori mitokondria* menunjukkan penguatan adaptif glikolisis, oksidasi glukosa, dan *uncouple respiration*, perbaikan sensitivitas insulin dan perbaikan *fat-induced lipid accumulation*. *Skeletal muscle-restricted overexpression* dari protein- protein regulatori dan *skeletal muscle- restricted knockdown*

dari *fatty acid transporter* akan menginduksi resistensi insulin. Induksi berbagai protein regulatori dan fungsional mitokondria akan memperbaiki sensitivitas insulin. Miokin disekresi otot skeletal sebagai respon terhadap skeletal *muscle-restricted deletion* dari PGC-1 α dan induksi Akt-1. Miokin yang bertambah di jaringan metabolik perifer akan meningkatkan sensitivitas insulin.⁵⁸



Gambar 4 : Adaptif dan maladaptif mengakibatkan modulasi molekuler biologi mitokondria otot skeletal yang berkaitan dengan resistensi insulin secara keseluruhan.

Sumber : Pajel-Langenickel I.⁵⁸

3. Status resistensi insulin (RI) dinilai menggunakan tolak ukur

a. HOMA-IR

Teknik standar yang dipakai untuk menilai indeks resistensi insulin adalah dengan teknik *euglycemic-hyperinsulinemic clamp*. Cara ini memerlukan biaya dan rumit. Keperluan praktis sehari-hari sering digunakan beberapa cara yang lebih murah dan sederhana untuk menilai resistensi insulin pada manusia. Cara praktis tersebut dengan mengukur kadar insulin plasma puasa dan glukosa puasa. Hasil yang ada dimasukkan pada formula khusus yang dikenal dengan istilah HOMA, tes toleransi insulin, tes supresi insulin. Pemeriksaan gula darah puasa dan indeks resistensi insulin dengan HOMA merupakan cara yang sederhana dan cukup akurat. Satu penelitian mencoba mengkorelasikan teknik HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*) dengan klem RI (resistensi insulin) pada pasien diabetes melitus tipe-2 yang mendapatkan sulfonilurea dan diet. Hasil yang didapatkan bahwa HOMA-IR berkorelasi kuat dengan klem RI.⁶¹ Satu kajian tentang HOMA *modelling*, telah menjadi perangkat klinis dan epidemiologi yang bila digunakan secara tepat akan memberikan data yang bermanfaat. HOMA-IR merupakan salah satu metode untuk menilai resistensi insulin.⁶²

Rumus Homa-IR:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin Puasa (U/L)} \times \text{Gula Puasa (mg/dL)}}{405}$$

Nilai Normal < 1,8

Sumber: Esteghamati⁶³

b. Indeks Tg/ HDL

Satu penelitian menilai manfaat penggunaan indeks trigliserida (Tg)/HDL kolesterol dalam kaitannya dengan resistensi insulin. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa rasio Tg/HDL-C ini berkorelasi positif dengan resistensi insulin pada individu non diabetik dengan obesitas berat.⁶⁴ Hasil dari analisis regresi multipel rasio Tg/HDL berhubungan dengan risiko koroner ($r^2 = 0,227$).⁶⁵ Resistensi insulin juga berkaitan dengan penyakit arteri koroner. Peningkatan rasio Tg/HDL $> 8,5$ mempunyai *adjusted relative risk* 1,46 (95%CI:1,07-1,98) dalam hubungannya dengan penyakit arteri koroner.¹⁹

D. Faktor faktor yang mempengaruhi status resistensi insulin

Beberapa faktor yang mempengaruhi adalah obesitas (dalam kaitan ini BMI dan lingkar pinggang sebagai salah satu tolok ukur), stres oksidatif, sindroma metabolik, beberapa adipokin tertentu terkait RI, status diet dan olahraga.

1. Obesitas dan resistensi insulin

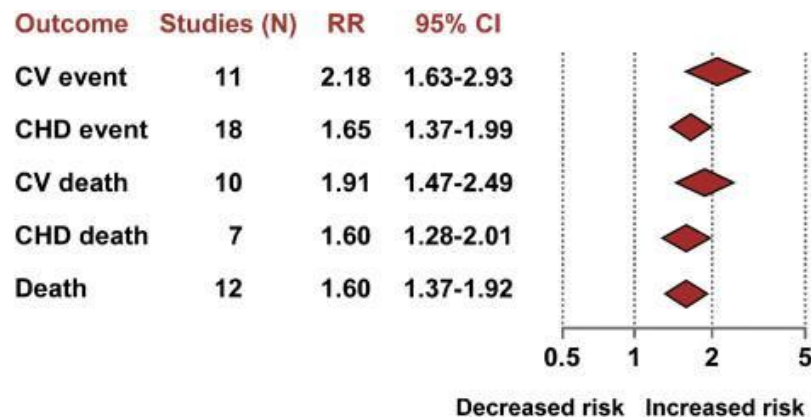
Obesitas telah mencapai perkembangan yang begitu dramatis, hampir 1 milyar penduduk dewasa dunia mengidap obesitas. Faktor lingkungan seperti gaya hidup sedentari, asupan kalori berlebih, dan kombinasi dengan faktor genetik merupakan faktor yang bertanggung jawab terhadap epidemik obesitas. Obesitas dewasa ini banyak dihubungkan dengan problem kesehatan baik pada populasi dewasa dan anak- anak. Obesitas sering dihubungkan

dengan resistensi insulin, diabetes melitus tipe-2, dislipidemia dan hipertensi.^{4,8} Tidak semua obesitas secara metabolik tidak sehat, namun sebagian besar adalah resistensi insulin. Kombinasi obesitas, inaktivitas dan konsumsi diet atherogenik mengakibatkan resistensi insulin.^{55,66,67,68}

2. Sindroma metabolik dan resistensi insulin

Sindroma metabolik adalah sebuah konsep yang memberikan perhatian terhadap problem kesehatan multifaktorial yang kompleks. Sindroma metabolik didefinisikan sebagai sekelompok/cluster abnormalitas biokimiawi yang berhubungan dengan berbagai kondisi klinis. Semua abnormalitas meskipun tidak dibutuhkan namun melibatkan gangguan metabolisme glukosa dan insulin dan memberikan risiko progresifitas DM2 dan penyakit kardiovaskuler. Beberapa komponen yang ada di antaranya obesitas sentral, dislipidemia, hiperkoagulabilitas, gangguan toleransi glukosa dan hipertensi.⁶⁹ Sindroma metabolik berhubungan dengan risiko relatif kejadian mortalitas dan morbiditas kardiovaskuler.⁷⁰ Selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 5.

Faktor risiko utama sindroma metabolik adalah obesitas dan resistensi insulin, meskipun bukan patogenesis tunggal. Hiperinsulinemia sebagai *biomarker* resistensi insulin menggambarkan sindroma metabolik dan prekursor DM2. Peningkatan konsentrasi insulin plasma berkorelasi dengan peningkatan WHR (*waist hip ratio*) dan lingkar pinggang serta jaringan lemak visceral dan berkebalikan dengan kadar HDL. Penurunan berat badan dan secara spesifik regio abdominal penting untuk tatalaksana sindroma metabolik yang akan mengurangi risiko sindroma metabolik.⁷¹⁻⁷³



Gambar 5 : RR and 95% CI for *Metabolic Syndrome and Incident Cardiovascular Event and Death, by Specific Outcomes*.
Sumber : Gami.⁷⁰

Ada banyak kriteria yang diajukan oleh beberapa institusi seperti di antaranya WHO, IDF, EGIR, NCEP-ATP III, AHA-NHLBI untuk menjangking kasus sindroma metabolik. Belum adanya konsensus yang disepakati bersama tentang sindroma metabolik ini mengakibatkan hasil yang berbeda-beda dalam memberikan kesimpulan.

3. Stres oksidatif dan resistensi insulin

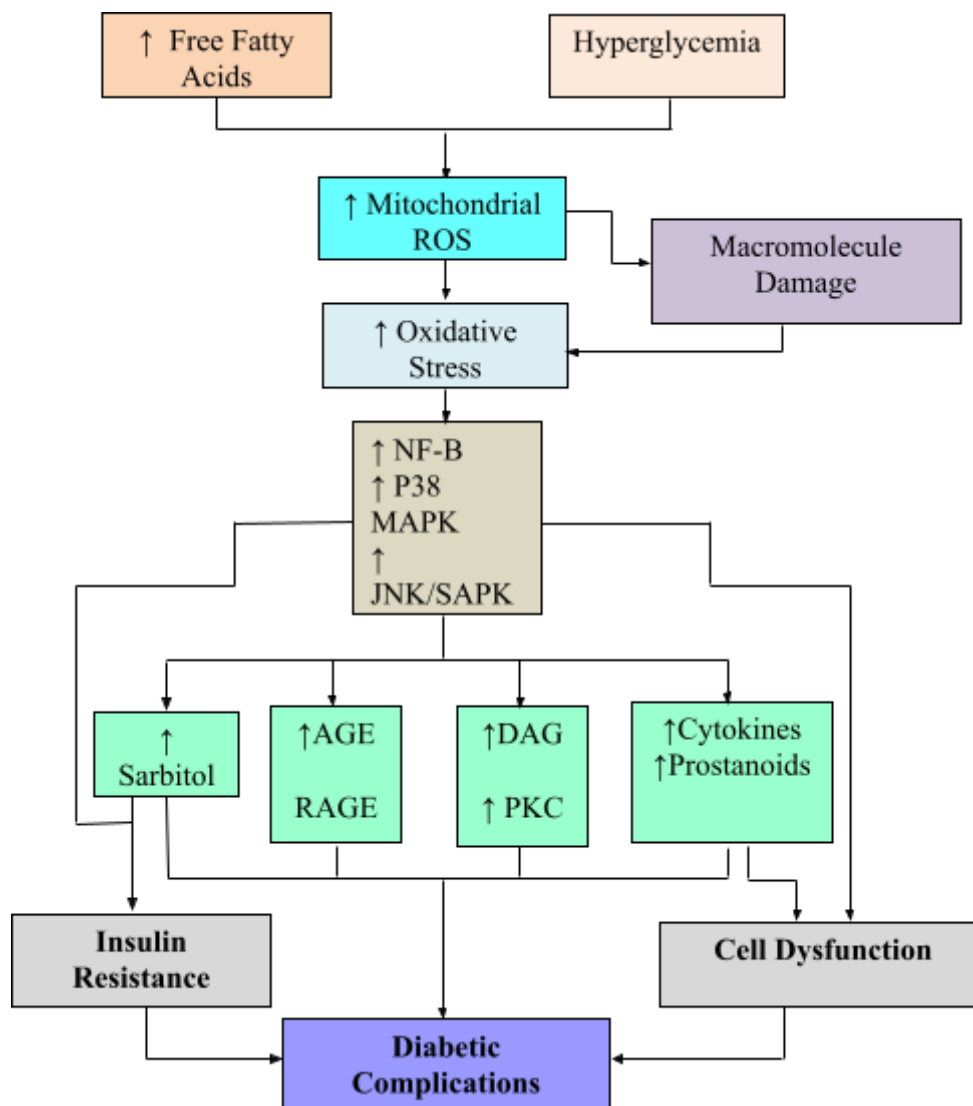
Stres oksidatif merupakan akibat peningkatan produksi atau ketidakmampuan mengeliminasi *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan penting pada patogenesis komplikasi kronik diabetik. Diabetes melitus yang tidak terkontrol, *superoxide dismutase* merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap inaktivasi radikal superoksida ketika kadar antioksidan vitamin E dan asam lipoik menurun. Beberapa bukti menyatakan bahwa defisiensi katalase eritrosit, suatu enzim yang bertanggung jawab terhadap eliminasi

H₂O₂ berperan terhadap penanggulangan stress oksidatif. Pemahaman bagaimana hiperglikemia menginduksi stress oksidatif dan kerusakan jaringan, strategi terapeutik yang efektif untuk mencegah atau memperlambat kerusakan masih terbatas.⁷⁴

Glukosa yang tinggi akan mengganggu fungsi sel-sel endotel. Pembentukan ROS yang berlebihan pada endotelium dan organ target (retina, ginjal dan jantung) menjelaskan hubungan kausatif antara tingginya glukosa dan komplikasi diabetik. Disfungsi endotel yang terjadi pada diabetes melitus diperantarai adanya kondisi yang berlebihan ROS (*reactive oxygen species*) seluler. ROS melalui *respiratory chain uncoupling* akan mengaktifasi jalur PKC, aktifasi NADPH oxidase (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oksidase*) pembentukan *single strand DNA breaks*, aktifasi PARP (*poly ADP-ribose polymerase*), penebalan membran basal, aktifasi protein pro-apoptosis. Disfungsi endotel berhubungan erat dengan biologi nitrik oksid dan *signaling* yang biasanya sensitif terhadap stress oksidatif.⁷⁵

Hiperglikemi akan menyebabkan peningkatan superoksid sel-sel endotel pada tingkatan mitokondria.⁷⁴ Hal ini sesuai dengan empat jalur terkait yang meningkat (poliol, AGE, PKC dan *hexosamine*) yang ditengarai berperan untuk perkembangan komplikasi diabetes. Satu model untuk menganalisis respon vaskuler dengan subyek sel endotel yang dipapar hiperglikemia, *non insulin dependent glucose transporter* GLUT-1 akan memfasilitasi difusi glukosa ke dalam endotel. Kadar glukosa yang tinggi akan meningkatkan ROS khususnya anion superoksida. Beberapa jalur yang terlibat pembentukan radikal bebas

oksigen dari sel adalah NAD(P)H oksidase, rantai respirasi mitokondria, *xanthine oxidase*, kaskade asam arakidonat (lipooksigenase dan siklooksigenase) dan beberapa enzim mikrosomal. Sumber radikal bebas adalah pada sel endotel yang dipapar glukosa kadar tinggi.⁷⁴



Gambar 6 : Stress oksidatif mengaktifasi berbagai jalur signaling stress sensitif terhadap timbulnya resistensi dan disfungsi sel beta hingga timbul komplikasi diabetik. Sumber : Evans.⁷⁵

4. Status diit

Pengaruh diet yang berlebih (asupan kalori) terhadap resistensi insulin melalui keseimbangan energi yang positif. Akumulasi trigliserida di jaringan lemak akan meningkatkan lipolisis oleh suatu *mass effect*. Hal ini berhubungan dengan berkembangnya resistensi insulin. Pengaturan diet yang baik dan benar akan berpengaruh terhadap situasi resistensi yang ada.⁷⁵

5. **Status olahraga**

Pengaruh olahraga terhadap perbaikan resistensi insulin diperantarai dengan menstimulasi translokasi GLUT-4 ke membran sel otot yang akan memacu ambilan glukosa oleh insulin. Bentuk latihan aerobik dan bila kombinasi dengan latihan ketahanan akan memperbaiki keadaan resistensi insulin yang ada.²²

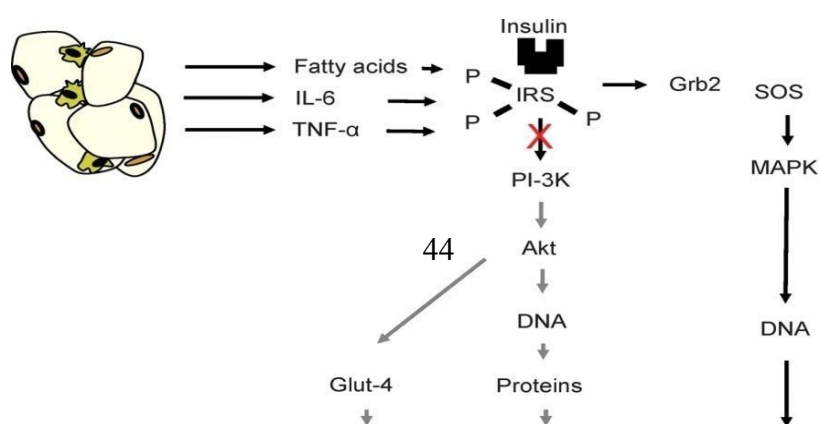
6. **Obat *insulin sensitizer* metformin**

Obat metformin HCl baik reguler maupun tipe lepas lambat mempunyai efikasi klinis yang sama terhadap perbaikan resistensi insulin yang ada.

7. **Adipokin dan resistensi insulin**

Jaringan lemak terdiri atas adiposit-adiposit yang melekat pada jaringan penunjang bebas yang terkandung di dalamnya prekursor adiposit, fibroblast, sel imun, berbagai macam sel lain. Beberapa adipokin yang banyak kita kenal di antaranya adiponektin, *chemerin*, leptin, omentin, resistin, *retinol binding protein 4*, *tumor necrosis factor-α*, vaspin dan visfatin berkaitan dengan resistensi insulin. Adipokin diduga sebagai mediator penghubung antara obesitas dengan resistensi insulin, inflamasi, regulasi fungsi vaskuler.⁷⁶⁻⁷⁹

Jaringan lemak putih merupakan organ endokrin penting yang mensekresi peptida biologi aktif dan protein yang telah kita kenal sebagai adipokin. Adipokin banyak berperan terhadap berbagai proses di dalam tubuh, di antaranya berperan penting terhadap berbagai homeostasis proses biologi dan fisiologi tubuh. TNF- α , IL-6, FFAs akan menginduksi fosforilasi serin dari IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) dan IRS-2 (*insulin receptor substrate-2*) yang akan mengurangi kapasitas protein substrat reseptor insulin untuk fosforilasi oleh reseptor insulin pada percobaan *in vitro* dan menghambat aktivitas autofosforilasi reseptor insulin, akan mengurangi kaskade *signaling* insulin. FFAs mungkin bekerja melalui aktivasi isoform protein kinase-c (PKC) setelah pembentukan diasilgliserol, sementara TNF- α bekerja melalui aktivasi c-Jun N-terminal kinase-1. Di otot, *FFA-related generation of acyl-coA derivatives* (contoh: *ceramide*) mampu mengurangi aktivitas Akt1 dan aksi insulin. Di organ hati, IRS-2 yang terlibat dalam penghambatan glukoneogenesis seringkali semakin kuat pada keadaan resistensi insulin, melalui aktivasi PKC dan C-Jun N-terminal kinase-1 oleh FFA dan TNF- α .



Gambar 7 : Disfungsi adiposit berakibat terhadap kejadian resistensi insulin. $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, FFAs akan menginduksi fosforilasi serin dari IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) dan IRS-2 (*insulin receptor substrate-2*) yang akan mengganggu kaskade *signaling* insulin.
Sumber : Hajer et al.⁸⁰

Jaringan lemak putih yang berlebih sering dihubungkan dengan keadaan problem kesehatan dalam kaitannya dengan obesitas dan satu keadaan peradangan kronik intensitas rendah (*chronic low-grade inflammation*). Inflamasi sendiri sering dihubungkan dengan perkembangan resistensi insulin dan sindroma metabolik. Resistensi insulin sering dihubungkan dengan sindroma metabolik dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler. Jaringan lemak putih mensekresi berbagai adipokin yang terlibat dalam proses aterosklerosis. Banyak adipokin yang diproduksi oleh sel dan jaringan lain, hanya adiponektin dan leptin yang secara khusus diproduksi oleh jaringan lemak putih. Keadaan peradangan kronik intensitas rendah ini ditandai dengan peningkatan kadar sirkulasi dari *C-reactive protein* (CRP), $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 dan marker inflamasi lainnya. Pengetahuan tentang adipokin ini memberikan wawasan tentang kemungkinan pilihan terapi yang ada dengan menormalkan kadar adipokin.⁸¹

Beberapa intervensi dalam kaitannya dengan adipokin, sebagai contoh adalah adiponektin, konsentrasi adiponektin sirkulasi dipengaruhi penurunan berat badan baik dengan diet, latihan dan obat obesitas (orlistat, sibutramin, rimonabant), obat hipolipidemik (statin, niasin, fibrat), *insulin sensitizer* thiazolidindion dan metformin, obat anti hipertensi β bloker, ARB dan ACE-inhibitor. Pengaruh leptin, penurunan berat badan, *insulin sensitizer* dan anti hipertensi terhadap adiponektin belum menunjukkan hasil yang konsisten. Resistin berkontribusi pada aterosklerosis, upaya untuk menurunkan konsentrasi resistin dilakukan dengan pemberian atorvastatin, pioglitazon dan fibrat.^{81,82}

Begitu banyak macam adipokin yang disekresi dari sel lemak, dan belum semua fungsi atau peran dari masing-masing adipokin diketahui secara lengkap. Berbagai adipokin dicoba dikembangkan sebagai adipofarmakologi untuk suatu penyakit.⁸³ Distribusi jaringan lemak juga merupakan faktor penting selain jumlah total lemak tubuh dalam kaitannya dengan resistensi insulin. Lemak visceral (*visceral fat*) lebih bersifat resisten insulin dibandingkan lemak sub kutan (*subcutaneous fat*).⁸⁴

- TNF- α dan IL-6 :

TNF- α dan IL-6 berpengaruh terhadap faktor pro-inflamasi kronik yang berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin. TNF- α melalui IKK beta (*inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta*) dan JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) akan meningkatkan fosforilasi serin dari protein IRS yang akan menyebabkan induksi dari *suppressor of cytokine signalling-3*

yang memungkinkan ikatan pada reseptor insulin sub-unit B dan akan mengganggu TKA (*tyrosine kinase activity*). TNF- α meningkatkan konsentrasi *ceramide* yang menurunkan aktivasi Akt. IL-6 menyebabkan resistensi insulin hepatic dengan cara mengaktifasi mTOR (*mammalian-target-of-rapamycin*) dan mungkin menginduksi SOC-3 (*Suppressor of cytokine signaling 3*). IL-6 tidak konsisten mengganggu aksi insulin di jaringan lain dan memberikan variasi pengaruh baik akut dan kronik. Pada awal terjadi peningkatan dan pada akhir terjadi supresi *signaling* insulin.^{76,82}

- Leptin

Hormon leptin mempunyai pengaruh nyata terhadap rasa lapar baik lewat sentral dan termogenik, memodulasi metabolisme nutrisi melalui peningkatan oksidasi lemak tanpa penghambatan metabolisme glukosa. Bukti kultur sel otot dinyatakan adanya efek *post receptor leptin signalling pathway*, meskipun belum jelas apakah ini dapat diaplikasikan dalam terapi. Pemberian leptin pada individu dengan berat badan berlebih dan obesitas, mengakibatkan sedikit penurunan berat badan tetapi pada dosis sangat tinggi justru terjadi pembentukan antibodi. Leptin juga memperbaiki aksi insulin melalui penurunan kadar trigliserida di hati, otot tikus dan pasien-pasien dengan lipodistrofi berat. Analog leptin dan agonis reseptor non peptida dipikirkan sebagai mekanisme pendekatan untuk melawan resistensi insulin.^{79,85}

- Resistin

Hormon adiposit yang lain resistin (F1ZZ3) mengurangi resistensi insulin di otot, hati dan jaringan lemak. Percobaan tikus didapatkan perbaikan sensitivitas insulin yang membaik dengan imunoneutralisasi resistin. Adiposit manusia mengekspresikan resistin dalam kadar yang rendah. Belum jelas apakah sebuah agen yang ditargetkan melawan produksi atau aksi resistensi insulin dapat menjadi pendekatan yang berguna melawan resistensi insulin manusia. Kadar mRNA resistin disupresi oleh makrofag yang berkontribusi terhadap perkembangan diabetes melalui pengaruh inflamasi.^{14,78}

- Adiponektin

Adiponektin (Acrp 30) diproduksi dan disekresi oleh adiposit dan bertindak untuk memperbaiki sensitivitas insulin pada jaringan hati dan otot. Konsentrasi yang rendah adiponektin bersamaan dengan massa jaringan lemak yang lebih besar. Reseptor adiponektin ada 2 yakni Adipo-R1 yang terdapat banyak pada otot, sedangkan Adipo-R2 terutama pada hati. Adiponektin mampu meningkatkan reseptor tirosin fosforilasi insulin, aktivasi jalur AMPK dan perlindungan terhadap aterosklerosis. Pemikiran itu mendasari untuk dikembangkan suatu analog atau agonis reseptor non peptida adiponektin. Thiazolidindion mampu meningkatkan kadar adiponektin meski disertai peningkatan berat badan.^{86,87} Pelatihan fisik selama 4 minggu pada subyek TGT dan DM tipe 2 mampu memperbaiki konsentrasi adiponektin dan CRP (*C-reactive protein*) yang terkait perbaikan sensitivitas insulin.⁸⁸

- Visfatin

Visfatin saat ini dikenal sebagai *adipocyte peptide* yang utamanya disekresi dari depot viseral yang akan berikatan dan mengaktifasi reseptor insulin, memberikan peningkatan efek mimetik insulin. Tak ada korelasi antara konsentrasi visfatin plasma dan sensitivitas insulin atau adipositas pada manusia.^{14,79}

- *Retinoid binding protein-4* (RBP-4)

RBP-4 diproduksi oleh adiposit dan hati, mengontrol transpor plasma dan ketersediaan retinoid di jaringan. RBP-4 berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin. KO (*knock out*) gen RBP-4 meningkatkan sensitivitas insulin, sementara itu RBP-4 didapatkan keadaan resistensi insulin. Penjelasan bagaimana RBP-4 mempengaruhi *signaling* insulin belum jelas.^{14,76}

- Omentin

Omentin meningkatkan glukosa yang distimulasi insulin di jaringan adiposit dan peningkatan fosforilasi Akt (Protein Kinase B) dalam keadaan ada maupun tiada insulin.⁷⁶

E. Vaspin serum pada prediabetes

Vaspin (*viseral adipose tissue derived serpin*) adalah anggota dari keluarga inhibitor protease serin, sebuah adipositokin yang diisolasi dari jaringan lemak viseral tikus *Otsuka Long Evans Tokushima Fatty* (OLETF). Tikus OLETF adalah binatang model diabetes melitus tipe-2 yang ditandai dengan obesitas abdominal, resistensi insulin, hipertension dan dislipidemia. Vaspin merupakan bagian dari

Vaspin merupakan anggota dari famili inhibitor protease serin dan menunjukkan homologi hingga 40% dengan $\alpha 1$ -antitripsin. Aktivitas penghambatan vaspin tak diketahui, namun keberadaan *reactive site loop* disamping β sheet dan α helices, menunjukkan bahwa vaspin mungkin menjadi bagian keluarga serpin. cDNAs (*complementary deoxyribonucleic acid*) rat, mouse dan manusia mempunyai *open reading frames* 1236, 1242 dan 1245 nukleotida dan *putative protein* yang terdiri dari 412, 414, dan 415 asam amino. Susunan asam amino, homologi pemodelan struktur protein dan analisis *northern blot* vaspin bisa dilihat pada Gambar 8.^{82,90}

```

rVaspin      1  MNLVLGLGLFLAGLLTVKGLLQDRDAPDTYESPVRVQEWGRKKDARELTRHNMEFGKLL
mVaspin      1  -TRM-D-GL---G-----QDRDA-DM-DSPVR--E-RGKKD-RQ-A-H--EF-----
hVaspin      1  -NPT-G-AI---V-----KPSFS-RN-KALSE--G-KQMA-KE-A-Q--DL-----
rVaspin     61  QRLASNSRQGNIFLSPLSISTAFSMLSLGAQNSTLEEIREGFNFKEMSDRDMHMGFHYLL
mVaspin     61  QR--SNSPRG-----S---N---E--RE----KE-SNR-V-AA---LL
hVaspin     61  KK--FYNPGR-----C---D---D--KQ----RK-PEK-L-EG---II
rVaspin    121  QKLNRETQDVKMSIGNALFMDQRLRPQQRFLKLAKNLYDADMILTNFQDLENTQKNINKY
mVaspin    121  HK-NQE-EDT-MNL--A-M--K-R--QR--NL---V-D-DMV-----D--NT--D--RY
hVaspin    121  HE-TQK-QDL-LSI--T-I--R-Q--RK--ED--F-S-ETI-----N-MA--Q-QDF
rVaspin    181  ISRKTHNRIENMKVKNIDPGTVMLLTNYIYFQGRWQYEFDPKQTKCEEDFFIEEGKTVKVP
mVaspin    181  --R---SR-K-MVKS-----I-T---Y-RG--QY----KQ----E--I-KGKT-----
hVaspin    181  --Q---GK-N-LIEN-----L-A--F-RA--KH-----NV---D--L-KNSS-----
rVaspin    241  MFQQRMYDMAYDSQLSCTILEMPYRGNITATFVLPDSGKLRLLLEQGLQADIFAKWKSLLS
mVaspin    241  --QR-L-DMA--SQ-----I--RG-----V---N---KL--Q---A-I-AK--S---
hVaspin    241  --RS-I-QVG--DK-----I--QK-----I---E---KH--K---V-T-SR--T---
rVaspin    301  KRVVDVWVPRLHISATYNMKKVLSRLGISKIFEHGDLTRISSHRSLKVGEAVHKAELRM
mVaspin    301  K-----W--K-RISS-YNM--V--RL-I-----N---R-SS-----K-
hVaspin    301  R-----S--R-HMTG-FDL--T--YI-V-----H---K-AP-----K-
rVaspin    361  NE  KGTEGAAGSQATLPM  ETPRRMKLNAPFLMMIYENLMPMSIFLARIYNP
mVaspin    361  D-  K-M-----S-----  ---RHM-LDR-F-MM--ENFM--MI--AR-YD-SG
hVaspin    361  D-  R-T-----T-----  ---LVV-IDK-Y-LL--SEKI--VL--GK-VN-IGK

```



Gambar 8 :

Urutan asam amino, homologi pemodelan struktur protein, analisis Northern blot vaspin tikus (r), mouse (m), manusia (h).

Sumber : Hida.¹⁵

1. Ekspresi gen vaspin di jaringan lemak dan produksi vaspin

Tipe utama jaringan lemak yang disebut lemak pada mamalia adalah jaringan lemak putih (*white adipose tissue* = WAT). Ekspresi mRNA vaspin telah diketahui terekspresi paling banyak pada WAT dari tikus OLETF pada keadaan puncak obesitas, berat badan dan resistensi insulin yakni pada minggu ke 30 dan menurun dengan memburuknya diabetes yakni pada minggu ke 50. Pemberian pioglitazon akan meningkatkan mRNA vaspin dan tetap terjaga hingga minggu ke 50. Ekspresi mRNA vaspin tidak didapatkan pada umur 6 minggu non-obes tikus *Long-Evans Tokushima Otsuka* (LETO) baik di sub dermal, jaringan lemak coklat dan jaringan non lemak lainnya. Vaspin mungkin mempunyai efek *insulin sensitizing* utamanya pada jaringan lemak putih.⁹⁰

Ekspresi mRNA vaspin manusia telah terdeteksi baik di visceral maupun jaringan lemak putih sub kutan pada sub populasi obesitas, tidak kurus, subyek dengan normal toleransi glukosa. Ekspresi vaspin visceral berkorelasi secara signifikan dengan *body mass index* (BMI), prosentase

lemak tubuh, kadar glukosa darah 2 jam pasca beban.⁹¹ Ekspresi mRNA vaspin terdeteksi hanya 23% di jaringan lemak visceral, 15% di jaringan lemak sub kutan. Ekspresi mRNA vaspin subkutan berkorelasi positif dengan *waist-hip ratio (WHR)*, konsentrasi insulin plasma puasa, dan kecepatan infus glukosa pada keadaan *steady state* dari klem euglikemik-hiperinsulinemik. Hasil analisis multipel regresi linier menyatakan bahwa persen *body fat* sebagai prediktor terkuat vaspin visceral dan sensitivitas insulin sebagai determinan utama ekspresi mRNA vaspin subkutan. Beberapa studi menyimpulkan bahwa induksi ekspresi mRNA vaspin di jaringan lemak manusia merupakan mekanisme kompensasi dalam hubungannya dengan obesitas dan resistensi insulin yang berat.^{76,90}

2. Faktor- faktor yang mempengaruhi konsentrasi vaspin serum

Mekanisme regulasi yang mengatur kadar vaspin sendiri belum sepenuhnya bisa dijelaskan baik itu di jaringan maupun di sirkulasi. Beberapa penelitian binatang khususnya tikus dan pada manusia, diduga bahwa kadar serum vaspin dipengaruhi oleh beberapa hal berikut ini :

□ Usia

Penelitian Seeger dkk mendapatkan hasil bahwa kadar vaspin berkorelasi positif dengan usia, usia secara independen memprediksi vaspin pada pasien kontrol.²⁵ Penelitian Yin dkk mendapatkan hasil yang sama bahwa usia lebih tua meningkatkan konsentrasi vaspin pada subjek toleransi glukosa normal.²⁶ Penelitian Gonzalez dkk pada tikus

mendukung temuan diatas didapatkan hasil bahwa kadar terbesar ekspresi vaspin diamati pada usia 45 hari ($P < 0,01$, 25 hari vs 45 hari) pada kedua jenis kelamin, dan menurun setelah itu (45 hari vs 60 hari, $P < 0,001$; 45 hari vs 90 hari, $P < 0,01$). Hasil ini menunjukkan bahwa kadar mRNA vaspin tergantung usia.¹⁶

□ Jenis kelamin

Youn dkk mendapatkan hasil bahwa, pada subyek dengan toleransi glukosa normal, kadar vaspin serum lebih besar pada wanita dibanding pria (2,5 kali), namun tidak ada perbedaan yang bermakna antara pria dan wanita pada subyek dengan DM tipe 2.²⁴ Penelitian Seeger dkk mendapatkan hasil bahwa kadar vaspin lebih tinggi pada wanita, dan jenis kelamin merupakan prediktor independen vaspin yang beredar pada kelompok kontrol dan kelompok hemodialisis kronik.²⁵ Hasil yang berbeda dengan penelitian Youn dan Seeger, Yin dkk menyimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam konsentrasi vaspin serum antara laki-laki dan perempuan baik dalam kelompok NGT atau dalam kelompok diabetes.

□ Status glikemia/ kadar glukosa darah

Penelitian Yin dkk tahun 2009 mendapatkan hasil bahwa, konsentrasi vaspin serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes dari pada subjek penelitian dengan NGT (toleransi glukosa normal) pada wanita.²⁶

Penelitian Loeffelholz dkk menemukan bahwa tidak didapatkan adanya hubungan antara kadar vaspin serum dengan HbA1c. TGT tidak berdampak signifikan terhadap konsentrasi vaspin sirkulasi.²⁷

Penelitian oleh Tonjes dkk menemukan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar vaspin serum pada TGT dan kelompok GDPT.⁹²

□ Obat-obatan

a) Insulin dan *insulin sensitizing agent* (Pioglitazon)

Ekspresi mRNA vaspin terlihat banyak diekspresikan pada jaringan adiposa putih dari tikus OLETF pada puncak obesitas, berat badan dan resistensi insulin, misalnya saat 30 minggu. Ekspresi mRNA vaspin menurun bersamaan dengan memburuknya diabetes, misal pada saat 50 minggu. Pemberian insulin dan *insulin sensitizing agent* (pioglitazon) secara signifikan mengakibatkan *up-regulation* kadar mRNA vaspin dan bertahan hingga tikus mencapai usia 50 minggu.¹⁵

b) Metformin

Efek metformin terhadap konsentrasi vaspin serum disajikan pada bahasan selanjutnya.

□ Aktivitas fisik/olahraga

Kadar vaspin serum meningkat secara signifikan kira-kira 2 kali lipat pada kelompok yang melakukan pelatihan (*training program*) selama

4 minggu baik pada subyek penelitian dengan toleransi glukosa normal, toleransi glukosa terganggu maupun diabetes melitus tipe-2. Akhir pelatihan ini, didapatkan korelasi yang signifikan antara perubahan kadar vaspin serum dan perubahan pada VO₂ max. Analisa regresi linier multivariat didapatkan penurunan BMI, perbaikan sensitivitas insulin, dan peningkatan kebugaran (VO₂ max) merupakan prediktor peningkatan kadar vaspin serum setelah pelatihan 4 minggu.²⁴

Pelatihan fisik intensif jangka panjang pada subyek manusia didapatkan kadar vaspin serum yang rendah. Penjelasan tentang hal ini adalah bahwa konsentrasi vaspin serum diregulasi secara berbeda dalam keadaan istirahat dan keadaan setelah latihan. Adipositokin lain seperti IL-6 juga meningkat selama dan setelah latihan. Saat subyek istirahat, peningkatan kadar vaspin berkaitan dengan peningkatan BMI dan penurunan sensitivitas insulin. Peningkatan kadar vaspin serum setelah pelatihan intensif 4 minggu mungkin menyajikan mekanisme adaptif sementara. Atlet dengan pelatihan fisik jangka panjang didapatkan kadar vaspin serum secara signifikan lebih rendah dibandingkan subyek kontrol tanpa pelatihan, sesudah diperbandingkan faktor usia dan BMI.^{24,90}

□ *Body mass index (BMI)*

Kadar vaspin serum secara signifikan lebih rendah pada subyek kurus (BMI <25 Kg/ m²) dibandingkan subyek dengan berat badan lebih atau obesitas, baik pada pria maupun wanita dengan toleransi glukosa

normal. Korelasi antara vaspin serum yang bersirkulasi dan BMI tidak terbukti pada subyek dengan DM tipe 2. Hal ini diduga karena adanya disregulasi sekresi vaspin pada subyek dengan diabetes tipe 2. Perubahan metabolik pada diabetes melitus tipe-2 meliputi hiperglikemia kronis dan penurunan sensitivitas insulin mungkin ikut mengatur kadar vaspin serum.²⁴

Berbeda dengan dua penelitian sebelumnya, penelitian oleh Loeffelholz dkk menemukan bahwa kadar vaspin serum tertinggi pada subyek dengan berat badan normal (kurus: 0.58 ± 0.18 ng / ml; berat badan normal: 0.76 ± 0.14 ng / ml; *overweight*: 0.29 ± 0.81 ng /ml; obesitas: 0.34 ± 0.05 ng / ml).²⁷

□ Diet

Setelah 24 dan 48 jam puasa terdapat penurunan yang signifikan kadar mRNA vaspin WAT (masing-masing $P < 0,01$ dan $P < 0,001$). Injeksi intraperitoneal leptin pada dosis $0,5$ mg kg^{-1} setiap 6 jam selama 3 hari gagal untuk memodifikasi berat tubuh pada tikus yang berpuasa. Terapi leptin membalikkan sebagian ekspresi mRNA vaspin WAT yang rendah setelah puasa ($P < 0,01$). Satu penjelasan bahwa penurunan ekspresi mRNA vaspin setelah berpuasa mungkin dimediasi oleh kadar leptin serum. Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi mRNA vaspin WAT diatur oleh status gizi, dan leptin tampaknya menjadi sinyal gizi yang bertanggung jawab atas perubahan tersebut.¹⁶

□ Status tiroid

Kadar mRNA vaspin secara signifikan turun pada tikus hipertiroid ($P < 0,01$) dan meningkat secara signifikan pada tikus hipotiroid ($P < 0,05$) dibandingkan dengan tikus *euthyroid*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi mRNA vaspin WAT dipengaruhi oleh status tiroid. Status tiroid memainkan peran penting dalam pengaturan vaspin.¹⁶

□ Growth hormone

Defisiensi GH biasanya berhubungan dengan peningkatan adipositas dan penurunan sensitivitas insulin. Keadaan GH berlebih biasanya terkait dengan kekurusan, resistensi insulin dan hyperinsulinaemia baik pada manusia dan hewan. *Down-regulated* ekspresi mRNA vaspin WAT didapatkan signifikan pada percobaan tikus kekurangan GH dibandingkan dengan tikus kontrol pada usia yang sama ($P < 0,05$). Situasi kekurangan GH menurunkan kadar vaspin.¹⁶

□ Lain-lain

(a) Satu penelitian dari Gulcelik didapatkan ada suatu korelasi negatif antara konsentrasi vaspin serum dengan HOMA-IR. Hasil lain yang didapatkan bahwa konsentrasi vaspin serum berkorelasi positif dengan A1C dan berkorelasi negatif dengan konsentrasi insulin.¹⁸

(b) Hasil penelitian Loeffelholz didapatkan bahwa konsentrasi vaspin serum tidak dipengaruhi oleh resistensi insulin dan status toleransi glukosa. HOMA-IR sebagai variabel dependen dan jenis kelamin, umur, BMI, dan metabolisme glukosa (NGM versus IGT) sebagai variabel independen, didapatkan hubungan yang signifikan dengan vaspin serum ($B=0.218$, $P=0.009$) menjadi jelas ($R^2=0.452$, $P< 0.001$ untuk total model). Log HOMA-IR berhubungan secara signifikan hanya dengan BMI ($B=0.649$, $P< 0,001$), sesudah pengguna kontrasepsi oral dieksklusi. Korelasi dengan vaspin dalam sirkulasi juga tidak didapatkan ($B=0.135$, $P=0.10$; $R^2=0.416$, $P< 0,001$ untuk model keseluruhan). Hal ini menunjukkan besarnya pengaruh penggunaan kontrasepsi oral terhadap kadar vaspin yang beredar. Kadar vaspin yang beredar secara signifikan meningkat pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral (OC), baik dibandingkan dengan wanita tanpa kontrasepsi oral ($(1.17 \pm 0.26$ vs 0.52 ± 0.09 ng / ml, $P=0.02$) maupun dengan laki laki (1.17 ± 0.26 vs 0.29 ± 0.04 ng / ml, $P=0.01$)).²⁷

3. Mekanisme kerja vaspin

Produksi vaspin berkurang sejalan dengan memburuknya diabetes dan penurunan berat badan pada tikus OLETF yang tidak diobati, namun kadar vaspin serum dapat kembali normal dengan pengobatan dengan insulin atau dengan pioglitazon. Hal ini menunjukkan bahwa upregulasi vaspin memiliki aksi bertahan melawan resistensi insulin. Sebuah penelitian oleh Hida dkk

menunjukkan bahwa pemberian vaspin manusia rekombinan secara signifikan memperbaiki sensitivitas insulin dan toleransi glukosa, dan membalikkan ekspresi gen yang meningkatkan resistensi insulin pada tikus obes terinduksi diet.¹⁵ Hal ini menjadi pertimbangan bahwa produksi vaspin bisa jadi berlawanan dengan aksi protease yang belum diketahui yang mengganggu aksi insulin.^{24,90} Studi awal menunjukkan vaspin mungkin juga memiliki efek anti-inflamasi, seperti menekan produksi TNF, leptin dan resistin.⁹³

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi mRNA vaspin lebih sering terdeteksi dalam lemak visceral manusia dibandingkan dengan lemak subkutan. Hipotesis yang ada disebutkan bahwa peningkatan sekresi vaspin mungkin merupakan mekanisme kompensasi sebagai respons terhadap sensitivitas insulin yang menurun atau penurunan metabolisme glukosa. Studi tersebut menunjukkan bahwa adipokin vaspin merupakan kandidat baru untuk menghubungkan obesitas manusia dengan perubahan metabolisme yang terkait.²⁴

4. Konsentrasi serum vaspin dan status patologik :

Insulin dan pioglitazon mampu meningkatkan kadar serum vaspin tikus OLETF. Studi pada manusia, korelasi antara kadar vaspin serum dan petanda sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa masih belum jelas. Youn dkk mengembangkan metode ELISA untuk mengukur konsentrasi vaspin serum dan mendapatkan dimorfisme seksual pada konsentrasi vaspin sirkulasi.

Selengkapnya disajikan pada tabel 3 yang merupakan modifikasi Li bersama penelitian lain tentang ekspresi gen mRNA vaspin.²⁴

Tabel 3: Korelasi antara parameter antropometrik dan biokimiawi dan ekspresi mRNA vaspin dan konsentrasi serum vaspin di manusia.

	Vaspin mRNA gene expression		Vaspin serum concentration	
	Visceral tissue	Subcutaneous tissue	NGT group	T2D group
Gender	No correlation	No correlation	Female > male	No correlation
BMI	Positive correlation	No correlation	Positive correlation	No correlation
Percentage body fat	Positive correlation	No correlation	ND	ND
WHR	No Correlation	Negative correlation	ND	ND
FPG	Negative correlation	No correlation	ND	ND
FPI	No Correlation	Negative correlation	ND	ND
GIR	No Correlation	Negative correlation	Negative correlation	No correlation

Sumber : Modifikasi Youn 2008 oleh Li.⁹⁰

Peningkatan konsentrasi vaspin serum diasosiasikan dengan obesitas dan gangguan sensitivitas insulin. Asosiasi ini tidak didapatkan pada situasi diabetes melitus. Wanita didapatkan kadar yang lebih tinggi dan jenis kelamin merupakan prediktor independen vaspin sirkulasi pada studi populasi. Regulasi yang bergantung faktor jenis kelamin (Gender dependen regulation) juga ditunjukkan untuk adiponektin dan leptin. Konsentrasi serum vaspin juga ditemukan lebih rendah pada subyek kurus dan olahragawan kompetitif (untuk prestasi kejuaraan) dengan training fisik jangka panjang. Konsentrasi

vaspin serum ditingkatkan dengan penurunan berat badan serta dihubungkan dengan program pelatihan fisik.²⁵

Konsentrasi serum vaspin diregulasi secara berbeda baik pada keadaan istirahat dan sesudah latihan. Hal ini ada kemiripan dengan adipositokin yang lain seperti IL-6. IL-6 meningkat selama dan setelah latihan.²⁴

5. Vaspin: suatu molekul kausatif atau protektif

Belum diketahui apakah peranan vaspin sebagai faktor kausatif atau protektif pada perkembangan obesitas dan gangguan metabolik. Penelitian yang ada masih belum bisa menjawab pertanyaan ini. Masih terbatas pada percobaan tikus, pemberian rekombinan vaspin memberikan perbaikan pada sensitivitas insulin namun pada manusia hasilnya belum konsisten.¹⁵

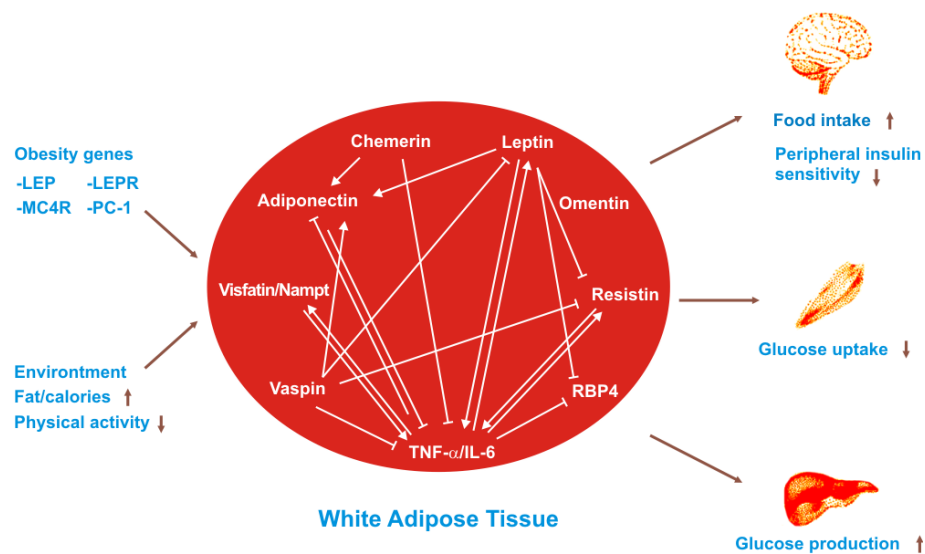
Vaspin mungkin memainkan sebuah peran kausatif pada perkembangan obesitas dan gangguan metabolik, atau paling sedikit sebagai biomarker penyakit ini.²⁴ Identifikasi substrat protease vaspin penting untuk dipahami, keterkaitan vaspin memodulasi resistensi insulin.¹⁴ Mekanisme potensial dari vaspin masih memerlukan penelitian lebih jauh dan metode yang lebih memuaskan.

6. Regulasi dan keterkaitan antar adipokin

Resistensi insulin melibatkan berbagai faktor yang saling berinteraksi antara nutrisi, glukosa, insulin dan adipokin pada berbagai kepentingan metabolisme jaringan. Interaksi antara berbagai adipokin yang berbeda

menambah kompleksitas yang ada. Satu contoh, bagaimana adiponektin dan TNF- α saling berinteraksi dalam sintesis dan aktivitas sehingga terbentuklah keseimbangan fisiologis. Nutrisi berlebih akan mengaktifasi jalur inflamatori yang menyebabkan ketidakseimbangan. Penurunan ekspresi adiponektin akan terjadi. TNF- α dan IL-6 mempunyai peran penting pada regulasi berbagai adipokin. TNF- α akan memberikan *down regulation* dari produksi RBP-4 pada adiposit manusia.¹⁴

Gambar di bawah ini menunjukkan keterkaitan antara adipokin satu dengan yang lainnya bersifat stimulasi dan inhibisi disajikan pada gambar 9.



Gambar 9 : Keterkaitan antar adipokin.
Sumber : Rabe.¹⁴

Beberapa penelitian tentang vaspin baru menjawab tentang struktur kimiawi vaspin, ekspresi vaspin jaringan, efek insulin *sensitizer*, metoda pemeriksaan vaspin sirkulasi.

Beberapa pokok penting terkait dengan penelitian vaspin, peningkatan konsentrasi vaspin serum sering dihubungkan dengan obesitas, meskipun hal ini tidak berlaku pada diabetes.¹⁵ Metformin berefek baik pada lemak omental dan menurunkan vaspin, namun kemungkinan pengaruh metformin merupakan satu keterbatasan pada penelitian Youn.^{17,24}

Metformin memberikan efek penurunan lemak sentral lebih besar daripada penurunan lemak subkutan.⁹⁴ Konsentrasi vaspin serum didapatkan lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan toleransi glukosa normal.²⁶

Kontroversi oleh peneliti lain didapatkan kadar vaspin tidak berasosiasi secara independen dengan parameter metabolik glukosa dan lipid.²⁵ Kontroversi lain oleh Loeffeholds didapatkan bahwa kadar vaspin tidak berkorelasi dengan sensitivitas insulin pada kelompok kasus non diabetes.²⁷

F. Metformin HCl lepas lambat

Metformin HCl lepas lambat (*XR= extended release*) secara struktur biokimiawi dan efikasi klinik tidak berbeda dengan dengan metformin tipe standar / reguler. Hal yang membedakan adalah metformin HCl lepas lambat dibuat untuk mendapatkan efek lepasnya (*release*) metformin di dalam sirkulasi secara perlahan. Teknologi yang digunakan adalah *GelShield diffusion system*. Teknologi ini membuat obat metformin HCl akan dibungkus dengan dobel polimer hidrofilik. Farmakokinetik konsentrasi plasma metformin lebih tinggi dan pencapaian konsentrasi maksimal plasma metformin lebih panjang dibandingkan dengan metformin standar. Sisi efikasi farmakodinamik antihiperglikemik metformin HCl lepas lambat sama dengan standar. Insidensi keluhan saluran cerna

dan tolerabilitas metformin HCl lepas lambat lebih baik dibandingkan standar. Efek metformin HCl adalah *dose dependent*. Aspek konsentrasi maksimal dalam sirkulasi dan melihat hasil AUC (*area under curve*), semakin tinggi dosis metformin HCl yang diberikan, efek anti hiperglikemik metformin makin tinggi. Pemberian metformin HCl jenis standard dengan rentang dosis 500 mg/hari-2000 mg/hari didapatkan efek samping gastrointestinal yang kurang lebih sama.⁹⁵

1. **Struktur Biokimiawi dan Farmakologi Klinik Metformin HCl**

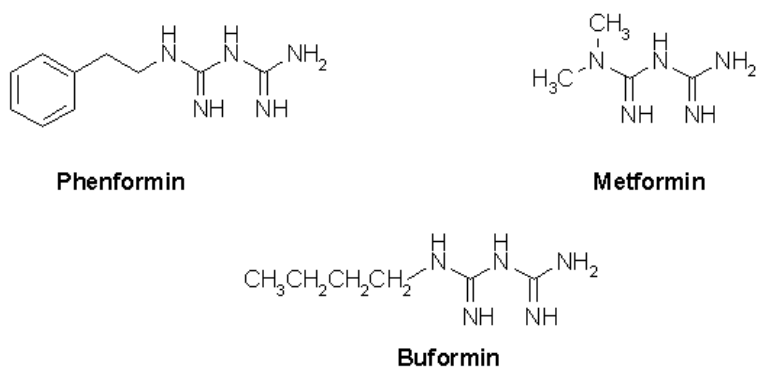
Ikatan rantai samping karbon metformin lebih pendek dibandingkan dengan rantai buformin dan phenformin. Implikasi farmakokinetik dan farmakodinamik berbeda antara ketiganya. Absorpsi metformin utamanya pada segmen atas usus halus meskipun tetap berlanjut pada bagian yang lain. Metformin terkonsentrasi pada sel-sel usus, dimana ini akan mempunyai arti penting dalam hubungannya dengan mekanisme aksinya. Kurang dari 20-30% dari dosis dieksresikan secara utuh lewat feses. Kadar serum puncak dicapai dalam waktu 1,5 dan 2 jam dan absorpsi secara lengkap dicapai dalam waktu 6 jam. Bioavailabilitas di dalam darah sesudah metformin 500 mg oral adalah 50-60%. Metformin tidak terikat protein plasma dan kadar paruh plasmanya antara 2-5 jam. Distribusinya meliputi kompartemen sentral (eliminasi lebih cepat $\pm$ 2 jam) dan kompartemen "dalam" (eliminasi $\pm$ 12-14 jam). Ekskresi metformin melalui ginjal pada orang sehat 4-7 jam, akan terjadi perlambatan klirens pada gangguan fungsi ginjal. Secara teoritis

”kompartemen dalam” ini penting pada kasus-kasus dengan penurunan klirens ginjal.⁹⁶

Metformin bersifat kurang lipofilik, tidak diakumulasi di hepar dan dieliminasi tanpa perubahan bentuk oleh filtrasi glomerulus. Sekresi utama di tubulus proksimal melalui urin. Pasien diabetes dengan insufisiensi renal ada akumulasi yang signifikan sebanding dengan derajat gangguan fungsi ginjal. Belum ada data tentang metformin dalam kaitannya dengan air susu ibu dan sawar plasenta.⁹⁷

2. Interaksi Metformin

Acarbose mempengaruhi bioavailabilitas metformin. *Acarbose* 100 mg akan menurunkan kadar puncak metformin dalam plasma sebesar 35%. Lama pencapaian kadar puncak metformin dalam plasma tidak terpengaruh.⁹⁷ Pemberian bersama penyekat H₂ (cimetidin) akan menghambat eksresi metformin di ginjal.⁹⁸



Gambar 10 : Struktur Biokimiawi Metformin, Phenformin, Buformin.
Sumber : Cusi.⁹⁶

Satu penelitian mencoba menilai efikasi dan toleransi, kenyamanan metformin lepas lambat pada pasien diabetes melitus tipe-2 rawat jalan

dibandingkan dengan metformin standar. Akhir penelitian mendapatkan kesimpulan bahwa penggantian ke metformin XR memang memberikan keuntungan klinis dan metabolik yang sama seperti pada metformin standar. Keuntungan lain didapatkan dosis yang sama dengan efek samping gastro intestinal yang ringan, perasaan nyaman dan kepuasan yang lebih baik pada pengobatan. Sediaan tablet metformin lepas lambat (XR) adalah 500mg pemberian dosis metformin standar hingga 2000 mg/hari masih ditoleransi baik pasien dan tak didapatkan suatu akumulasi. Harapan dari bentuk sediaan metformin lepas lambat akan semakin ditoleransi lebih baik oleh pasien dibandingkan metformin standar.^{95,99,100}

3. Mekanisme aksi metformin

Efikasi klinis metformin pada terapi diabetes melitus tipe-2 sudah banyak dilaporkan baik aspek klinik, farmakologi dan aspek seluler dalam 20 tahun terakhir. Studi UKPDS menunjukkan bahwa metformin efektif pada pasien diabetes tipe-2 baru yang biasanya ditandai dengan keadaan resistensi insulin. Perbaikan hiperglikemik terjadi akibat pemberian terapi metformin tidak menimbulkan perubahan dan penurunan plasma insulin. Metformin mempunyai potensi sebagai sensitizer insulin atau *insulin mimetic drug*. Mekanisme seluler yang pasti dari aksi metformin belum sepenuhnya diketahui. Metformin tak mempunyai efek pada sel β pankreas dalam hal stimulasi sekresi insulin. Peningkatan sekresi insulin oleh stimulasi glukosa sesudah terapi metformin, dijelaskan sebagai akibat

menurunnya toksisitas glukosa pada sel β , akibat sekunder perbaikan kontrol glikemik.¹⁰¹

Efek anti hiperglikemik kelompok biguanid melalui tiga mekanisme klasik di antaranya melalui *penurunan* absorpsi glukosa usus, supresi glukoneogenesis dan efek *anorectic*.⁹⁶ Mekanisme aksi molekuler metformin saat ini masih belum lengkap diketahui. Efek utama metformin pada penurunan produksi gula hepar. (*hepatic glucose production/ HGP*) Metformin juga berefek terhadap perbaikan ambilan glukosa di otot skeletal dan jaringan lemak.^{98,102}

Metformin ditengarai mempunyai efek terhadap beberapa proses di membran plasma di antaranya supresi rantai pernafasan mitokondria, meningkatkan aktivitas reseptor tirosin kinase, stimulasi translokasi transporter GLUT4 ke membran plasma, stimulasi glikogen sintase pada oocyte, aktivasi enzim *AMP-activated protein kinase*.^{20,103,104,105}

Hal penting tentang metformin adalah efek anti hiperglikemia metformin tidak disertai peningkatan atau perubahan kadar insulin. Satu hal yang menjelaskan manfaat tidak langsung metformin terhadap *β cell preservation*. Tingkat molekuler metformin akan mengaktivasi AMPK (*AMP - activated protein kinase*) serta jalur signaling insulin.¹¹

Keuntungan lain, metformin mempunyai efek penurunan berat badan, NEFAs, fibrinolisis, disfungsi endotel, dan tekanan darah.^{106,107} Efek metabolik lain yakni menurunkan oksidasi asam lemak, bahkan juga mempunyai efek menurunkan absorpsi glukosa usus meskipun masih

dalam taraf percobaan binatang. Efek klinis metformin lebih bersifat anti hiperglikemia dari pada aksi hipoglikemik melalui penghambatan aktivitas siklus Randle.^{107,108}

Percobaan tikus menggunakan *myotube* sel otot C2C12, menunjukkan bahwa metformin mampu meningkatkan signaling insulin dari otot skeletal yang mengalami resistensi insulin. Mekanisme aksi melalui peningkatan fosforilasi tirosin dari reseptor insulin (IR), *insulin receptor substrate* (IRS) serta peningkatan aktivitas PI 3-kinase (*Phosphoinositol 3-kinase*) dalam hubungannya dengan IRS-1. Metformin juga meningkatkan ambilan glukosa basal pada myotube yang resisten insulin dan mengaktivasi protein p38 basal.¹⁰⁷ Pemberian metformin selama 3 bulan mampu meningkatkan aktivitas differensiasi antigen sel plasma limfosit (PC-1) yang terdapat pada DMT-2. PC-1 ini merupakan inhibitor aktivitas tirosin kinase reseptor insulin, yang akan berimplikasi pada patogenesis resistensi insulin.^{94,109}

4. **Keamanan, efek samping dan tolerabiliti metformin**

Hal selain efikasi obat, faktor efek samping obat perlu menjadi perhatian pada pengobatan medikamentosa metformin. Efek samping yang paling sering timbul dalam kaitan terapi metformin pada pasien adalah mual, rasa tak nyaman di perut, diare. Kejadian efek samping antara 1-30% individu. Efek samping bersifat ringan, sementara dan *self-limiting* (dengan cara stop obat). Ruam kulit dan urtikaria pernah dilaporkan meskipun sangat

jarang. Kelompok biguanid sering dihubungkan dengan risiko asidosis laktat, terutama pada phenformin dan buformin. Kejadian asidosis laktat pada terapi metformin sangat kecil.¹¹⁰

Obat metformin aman pada pasien selama diperhatikan petunjuk dan kontra indikasinya. Penyakit gagal ginjal kronis atau pasien dengan dialisis rutin akan meningkatkan risiko *metformin-associated lactic acidosis*, karena metformin akan disekresi lewat ginjal. Pemberian dosis kecil di awal akan memberikan risiko efek samping gastrointestinal lebih minimal.¹¹⁰ Kontra indikasi lain metformin adalah insufisiensi hati, intoksikasi alkohol akut, peminum alkohol, penyakit akut maupun kronik yang menimbulkan hipoksia jaringan (gagal jantung, gagal nafas, miokard infark, syok), menyusui, kegawatan akut diabetes, hipersensitif terhadap metformin. Metformin juga tidak direkomendasikan pada ibu hamil oleh karena masih sedikit data pendukung.¹¹¹

Penelitian Garber yang dikutip oleh Bailey melakukan satu *randomized, double blind, placebo controlled*, pemberian metformin selama 14 minggu pada pasien diabetes melitus dengan interval dosis 500 - 2500 mg/hari. Peningkatan dosis pada rentang dosis 1000- 2500 mg, tidak didapatkan peningkatan kejadian efek samping gastrointestinal yang meningkat.¹¹¹

G. Efek metformin HCl terhadap status klinik metabolik dan status resistensi insulin.

1. Efek metformin HCl terhadap status klinik metabolik pasien prediabetes

- Efek metformin terhadap berat badan

Van Gaal dan Bray mengutip hasil penelitian Fontbonne pada BIGPRO study mendapatkan terjadi penurunan berat badan pada kelompok dibandingkan plasebo.¹¹² Satu penelitian studi RCT (*randomized controle trial*) tentang efek metformin untuk anak dan remaja dengan obesitas dan resistensi insulin terhadap perbaikan komposisi tubuh dan insulin puasa. Hasil penelitian tersebut mendapatkan penurunan berat badan yang lebih baik pada kelompok metformin dibandingkan kelompok plasebo baik. Hasil lain didapatkan penurunan *body mass index* (BMI), lingkaran pinggang, jaringan lemak sub kutan perut, insulin puasa. Subyek yang mendapatkan perbaikan sensitivitas insulin juga lebih besar dibandingkan plasebo (45% VS 27%).¹¹³

Desilets juga mencoba meneliti tentang efikasi dan keamanan metformin untuk manajemen berat badan pasien berat badan berlebih dan obesitas tanpa diabetes melitus tipe-2. Ini merupakan studi retrospektif dari data yang diperoleh Medline Ovid (1950- 2008). Lima dari 12 penelitian pada dewasa mengevaluasi penurunan berat badan sebagai *primary end point*. Penurunan berat badan yang signifikan didapatkan dari 4 studi yang ada meskipun jumlah sampel dan metodologi lemah.¹¹⁴

Penelitian pada remaja mendapatkan hasil yang sama pula pada 5 dari 6 studi yang berhasil dianalisis. Perubahan beberapa parameter metabolik seperti lingkaran pinggang, insulin puasa, dan gula darah, trigliserid mendapatkan hasil yang bervariasi. Levry melakukan satu *systematic review* untuk menentukan pengaruh pemberian terapi metformin terhadap berat badan berlebih dan obesitas dewasa tanpa diabetes atau PCOS. Hasilnya adalah 48 dari 57 studi yang ada dieksklusi karena tak adanya randomisasi, tak ada *blinding*, tidak memenuhi kriteria inklusi eksklusi, desain yang tidak sesuai. Sembilan studi yang memenuhi asesmen validitas. Empat studi menggunakan parameter *waist to hip ratio* (WHR), 3 studi melibatkan BMI dan 8 menggunakan berat badan. Dua dari 9 studi mendapatkan penurunan sedikit dari WHR. Akhirnya disimpulkan bahwa belum ada bukti yang cukup untuk membuktikan penggunaan terapi metformin pada subyek dewasa berat badan berlebih atau obesitas yang tidak mempunyai diabetes atau PCOS.¹¹⁵

Masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menjawab permasalahan klinis ini. Interpretasi dari percobaan-percobaan di atas dibatasi oleh kenyataan bahwa terapi metformin selalu dihubungkan dengan perbaikan kontrol glikemik dan terkadang oleh penurunan berat badan.

2. Efek metformin terhadap status resistensi insulin pasien prediabetes

- Efek pada produksi glukosa hepar

Studi RCT menilai pengaruh metformin terhadap metabolisme glukosa hepar mendapatkan kesimpulan bahwa terjadi perbaikan rerata glukosa plasma dan HbA1C kelompok metformin daripada plasebo. Keadaan ini seiring dengan penurunan yang signifikan dari produksi glukosa hepar. Perubahan glukosa darah berkorelasi kuat dengan perubahan produksi glukosa hepar. Terapi metformin selama 3 bulan mampu menurunkan rerata produksi glukosa hepar (dari 0,70 menjadi 0,53 mmol/m²/mnt; p = 0,0009) dan rerata kecepatan glukoneogenesis (dari 0,42 menjadi 0,28 mmol/m²/menit; p = 0,0002). Kecepatan *turnover* glukosa plasma (yang ditetapkan dengan kecepatan glukoneogenesis dan kliren glukosa sistemik) turun setelah pemberian terapi metformin 16 minggu pada pasien obesitas dan resistensi insulin. HbA1c dan glukosa plasma puasa juga terjadi perbaikan.¹¹⁶

- Efek metformin terhadap metabolisme glukosa perifer

Beberapa studi RCT dengan menggunakan tehnik klem euglikemik hiperinsulinemik untuk menilai efek metformin pada buangan glukosa yang diperantarai insulin (*insulin-mediated glucose disposal*). Ambilan glukosa yang distimulasi insulin terjadi peningkatan signifikan. Hal ini terjadi oleh karena meningkatnya buangan glukosa non oksidatif. Kliren glukosa basal maupun yang diperantarai insulin meningkat akibat pemberian metformin dibandingkan plasebo. Efek metformin dalam memperbaiki sensitivitas insulin atau resistensi insulin juga terbukti pada penelitian RCT. Ada korelasi antara

kecepatan kliren glukosa dan pengaruhnya pada glukosa darah puasa ($r = 0,48$; $p = 0,007$). Beberapa studi tanpa kontrol pasien DMT-2, metformin memberikan perbaikan pemakaian glukosa perifer. Perbaikan HOMA-IR atau indeks resistensi insulin juga didapatkan.¹¹⁶

- Efek metformin terhadap insulin plasma

Metformin mampu menurunkan konsentrasi insulin plasma meskipun efek penurunan ini tak berkorelasi dengan BMI (*body mass index*), kadar glukosa puasa atau sensitivitas insulin. Metformin tidak meningkatkan kadar insulin plasma atau C-peptida. Satu penelitian pada subyek dengan hipertensi tanpa obesitas diberikan terapi metformin. Metformin dosis 1,7 gram/hari selama 6 minggu didapatkan penurunan insulin plasma puasa hingga 36% dan kadar C-peptida 18%. Hal ini sebagai akibat menurunnya resistensi insulin oleh terapi metformin.⁹⁷

Satu penelitian mencoba mencari efek penambahan metformin pada pasien DM-2 obes dengan terapi insulin. Metformin 1,7 gram/hari selama 6 minggu didapatkan penurunan kadar insulin plasma hingga 30%, sehingga kebutuhan dosis insulin berkurang. Kadar C peptida plasma tak mengalami perubahan.⁹⁷ Terapi metformin mampu memperbaiki sensitivitas insulin melalui penurunan glukosa puasa plasma dan kadar insulin puasa.¹⁰²

- Efek metformin pada reseptor insulin

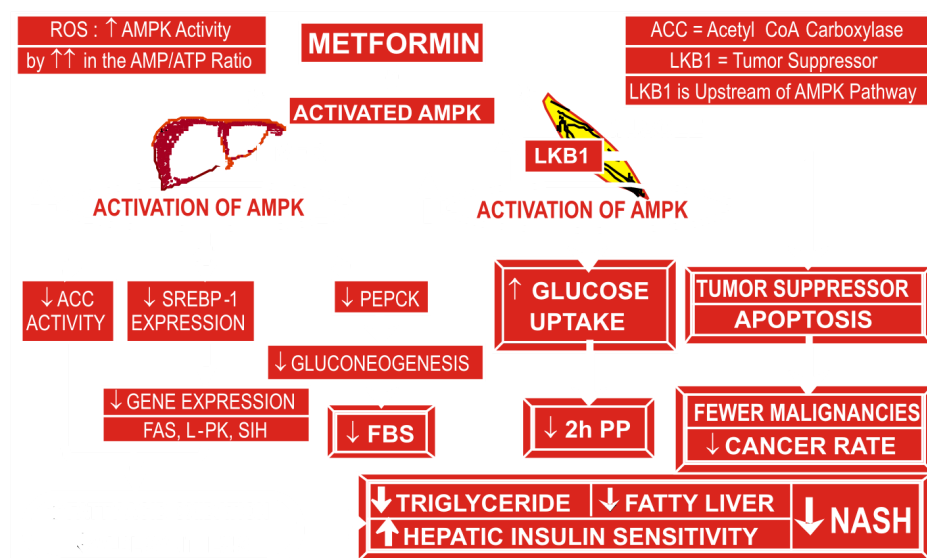
Sensitivitas insulin ditingkatkan melalui ikatan reseptor terhadap hepatosit, adiposit, sel otot, eritrosit dan monosit. Aktivasi ini hanya terjadi pada reseptor insulin yang afinitasnya rendah dan jumlahnya kurang.⁹⁸

Satu studi mempelajari tentang efek metformin pada ikatan reseptor insulin (*insulin receptor binding*) dan kontrol diabetes. Pemeriksaan delapan pasien diabetes tipe 2 obes dilakukan baik pada awal minggu pertama minggu ke empat setelah minum metformin dan 4 minggu sesudah terapi metformin dihentikan. Hasil minggu pertama dan minggu ke empat sesudah terapi metformin 3x500 mg/hari didapatkan jumlah reseptor insulin eritrosit meningkat hingga 116% dan 184%. Hal ini akibat terjadinya peningkatan secara menyeluruh jumlah *low affinity binding sites*. Jumlah reseptor insulin tetap meningkat pada akhir minggu ke empat setelah terapi metformin dihentikan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metformin memproduksi peningkatan secara cepat dan berkelanjutan reseptor insulin di eritrosit, monosit, hepatosit, adiposit dan sel otot yang mempunyai afinitas rendah.^{98,117}

- Efek metformin pada intrasel dan transporter glukosa

Studi *in vivo* dan *in vitro* metformin memberikan efek supresi rantai pernafasan mitokondria, meningkatkan aktivitas tirosin kinase reseptor insulin, stimulasi translokasi transporter GLUT4 ke membran plasma, stimulasi glikogen sintase di oosit, aktivasi enzim *AMP-*

activated protein kinase.²⁰ Aktivasi jalur AMPK di hati dan otot ini, metformin mampu memperbaiki ambilan glukosa dan sensitivitas insulin, oksidasi asam lemak, efek supresi tumor. Lebih jelasnya disajikan pada Gambar 11.²¹



Gambar 11 : Aktivasi jalur AMPK di hati dan otot oleh aksi metformin.
Sumber : Askandar.²¹

- Efek metformin pada metabolisme lipid

Metformin memberikan perbaikan profil lipid penderita DM-T2 dengan dislipidemia. Profil lipid terjadi perbaikan yang ditandai dengan menurunnya total kolesterol, LDL trigliserida. HDL jarang didapatkan perbaikan dengan terapi metformin. Profil lipid yang kurang aterogenik

didapatkan perubahan menjadi lebih besar partikelnya dan berlimpah lipoprotein.¹¹⁶

- Efek metformin pada absorpsi glukosa intestinal

Metformin mampu meningkatkan *glucose utilization* dari saluran cerna melalui metabolisme non oksidatif.⁹⁸ Percobaan tikus menunjukkan pemakaian glukosa intestinal disupresi dan kembali baik dengan pemberian metformin. Produksi laktat yang berlebih oleh metabolisme anaerobik dibawa ke hepar untuk dimetabolisme. Besarnya buangan glukosa oleh saluran cerna cukup berkontribusi terhadap keseluruhan efek metformin pada kontrol glukosa.¹¹⁶

3. Efek metformin terhadap konsentrasi vaspin serum

Satu penelitian dilakukan untuk mengukur mRNA dan kadar protein vaspin termasuk vaspin sirkulasi, jaringan lemak subkutan dan omental, dari subyek wanita PCOS obes untuk dibandingkan dengan subyek kontrol. Regulasi *in vivo* vaspin jaringan lemak dan efek terapi metformin pada sirkulasi kadar vaspin pada subyek PCOS juga dipelajari. Hasil penelitian Tan didapatkan data sebagai berikut ¹⁷ :

(1). Data antropometrik, biokimiawi dan hormonal, didapatkan kadar glukosa, HOMA (*homeostasis model assesement*), trigliserida, 17- β estradiol, testosteron, androstenedion, DHEA-S (*dehydroepiandrostenedion*), dan indeks androgen bebas juga kadar vaspin serum secara signifikan lebih tinggi pada

subyek PCOS dibandingkan kontrol. SHBG (*sex hormone binding globulin*) didapatkan signifikan lebih rendah pada wanita PCOS.

(2). Hasil ekspresi vaspin mRNA meningkat secara signifikan pada jaringan lemak omental dibandingkan subkutan. Tidak didapatkan perbedaan kadar vaspin antara subkutan wanita PCOS dan subyek kontrol normal.

(3). Produksi vaspin dan sekresinya ke suatu media khusus tertentu, meningkat signifikan seiring dengan peningkatan dosis D-glukosa pada jaringan lemak omental kontrol.

(4). DHEA-s meningkatkan produksi vaspin secara signifikan namun gagal pengaruh titrasi dosis belum bisa ditunjukkan, demikian halnya dengan estradiol. Terapi insulin, testosteron atau androstenedion tidak ada pengaruh terhadap produksi dan sekresi vaspin. Analisa rank Spearman menunjukkan bahwa ekspresi mRNA vaspin jaringan lemak omental dan kadar protein berasosiasi positif signifikan dengan BMI, WHR, glukosa, HOMA, dan DHEA-S ($P < 0,05$). Vaspin serum juga berasosiasi positif secara signifikan terhadap BMI, WHR dan glukosa ($p < 0,05$) namun tidak signifikan terhadap HOMA dan DHEA-S.

(5) Efek metformin dosis 2 x 850 mg selama 6 bulan terapi didapatkan penurunan kadar vaspin serum. Penurunan WHR, Estradiol, testosteron, *free androgen index*, glukosa juga didapatkan. Hasil lain penelitian ini didapatkan perbaikan sensitivitas insulin (HOMA-B) dan penurunan resistensi insulin (HOMA-IR) secara signifikan. Delta vaspin berasosiasi dengan delta WHR, glukosa, HOMA-IR, HOMA-B. Hasil analisis multivariat regresi linier

didapatkan bahwa glukosa yang merupakan faktor prediktif kadar vaspin serum.¹⁷

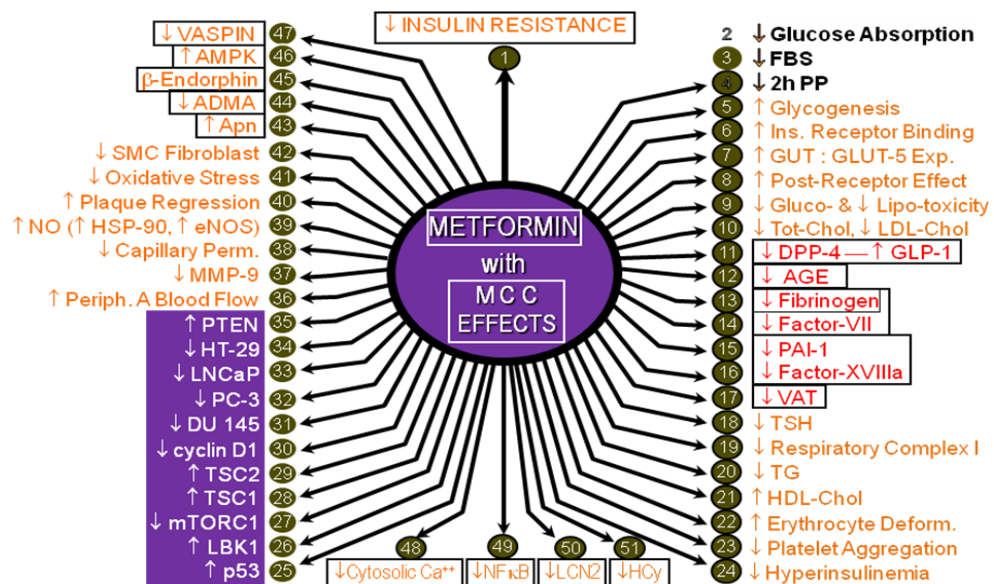
Penelitian kadar vaspin serum dan metabolisme glukosa atau obesitas dipelajari pada subyek dewasa di Cina. Total 84 subyek normal toleransi glukosa dan 39 dengan diabetes terlibat pada penelitian ini. Hasilnya adalah konsentrasi/ kadar vaspin serum lebih tinggi pada pasien diabetes wanita. Seluruh subyek baik umur, glukosa plasma puasa, glukosa plasma *post prandial*, A1C dan HDL meningkat signifikan pada tertil terendah hingga tertil yang lebih tinggi dari vaspin.²⁶

Pada regresi linier univariat dinyatakan bahwa vaspin berkorelasi positif dengan umur pada subyek normal toleransi glukosa. Vaspin berkorelasi positif dengan glukosa plasma puasa (GPP), glukosa plasma 2 jam *post-prandial* (2j-PP), A1C dan HDL pada subyek diabetes. Vaspin berkorelasi negatif dengan HOMA-IR. Analisis *stepwise multivariate regression*, umur berhubungan secara independen dengan vaspin sirkulasi pada subyek normal toleransi glukosa. Glukosa plasma 2j-PP merupakan prediktor independen vaspin pasien diabetes. Penelitian ini tidak mendapatkan perbedaan vaspin serum pada laki dan perempuan. Korelasi antara vaspin dan *body fat indexes* (lemak subkutan dan lemak visceral) tidak signifikan.²⁶

Data yang diperoleh pada manusia ditunjukkan bahwa pasien yang mendapat terapi metformin memiliki kadar vaspin serum lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mendapat metformin.^{16,18}

H. Efek pleiotropik metformin HCl terhadap faktor risiko kardio metabolik

Berbagai efek metformin pada sitokin dan beberapa parameter metabolik terkait dengan faktor risiko kardio metabolik, digambarkan secara skematis pada Gambar 12 di bawah ini.



Gambar 12 : Aksi metformin terhadap berbagai penurunan faktor risiko Metabolic- Cardiovascular
Sumber : Askandar.²¹

I. Studi-studi intervensi modifikasi gaya hidup dan atau metformin pada pasien prediabetes

ADA 2011 menyampaikan berbagai studi epidemiologi tentang pencegahan diabetes melitus baik menggunakan modifikasi gaya hidup maupun dengan

pengobatan. Penelitian dengan intervensi modifikasi gaya hidup, mendapatkan *relative risk reduction* (RRR) mulai dari studi Malmo (63%), Indian DPP (29%), Da Qing (38%), Finnish DPS (58%), DPP (58%) dan Toranomon (67%). Tentu hal ini bisa memberikan penegasan betapa pentingnya modifikasi gaya hidup dalam pengelolaan pasien diabetes melitus tipe-2.²² Segi medikamentosa metformin menjadi satu pilihan terapi pada kelompok TGT untuk pencegahan DMT2. Hasil studi epidemiologi menunjukkan bahwa metformin mampu memberikan penurunan *relative risk reduction* pada studi DPP (31%), Indian DPP (26%).^{28,29}

Berikut ini adalah beberapa hal yang penting untuk diketahui:

1. Metformin HCl bersama dengan modifikasi gaya hidup mampu mencegah perkembangan prediabetes menjadi diabetes melitus tipe-2. Hal ini didukung oleh penelitian studi epidemiologi DPP dan IDPP di luar negeri.
2. Metformin HCl terbukti mampu memperbaiki gula darah puasa, gula darah *post prandial*, A1C dan profil lipid, metformin HCl sebagai insulin *sensitizer* mampu memperbaiki keadaan resistensi insulin.
3. Efek pleiotrofik metformin HCl sangat luas di antaranya memperbaiki profil adipokin proinflamatori dan proinsulin *sensitizer*.
4. Peran metformin terhadap penurunan BMI, perbaikan lemak visceral, masih meragukan karena hasil penelitian metanalisis menunjukkan tak ada perbedaan dengan plasebo.
5. Vaspin serum yang diduga mempunyai efek meningkatkan sensitivitas insulin masih belum jelas diketahui secara lengkap. Begitu juga mengenai mekanisme regulasi vaspin serum manusia juga belum diketahui secara lengkap.

6. Metformin HCl lepas lambat merupakan perkembangan teknologi dalam upaya mengurangi efek samping gastrointestinal yang sering kali terjadi pada penggunaan metformin HCl standar.

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

A. Kerangka Teori

Pengelolaan pasien prediabetes non medikamentosa yang meliputi diet, olahraga yang merupakan terapi baku standar, dan atau terapi medikamentosa dengan obat metformin. Metformin yang dipilih menggunakan metformin lepas lambat yang akan meningkatkan kepatuhan dan menghindari efek samping gastrointestinal yang mungkin terjadi. Efikasi klinis metformin lepas lambat setara dengan metformin standar. Perlu diketahui bahwa efikasi klinik metformin HCl adalah *dose dependent*.

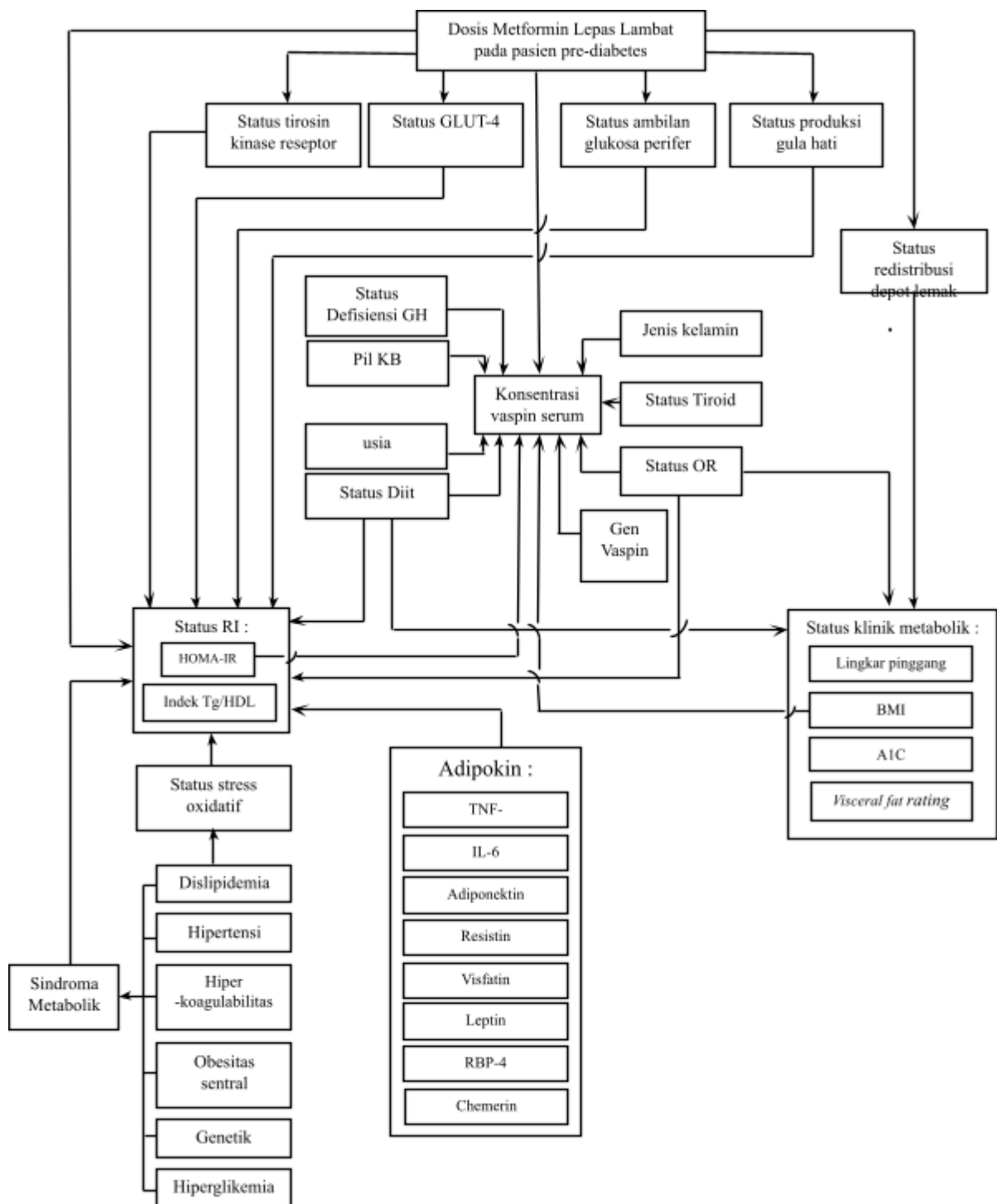
Metformin melalui mekanisme kerja menekan produksi glukosa hati, meningkatkan ambilan glukosa otot dan jaringan lemak (perifer), aktivitas tirosin kinase reseptor, stimulasi translokasi GLUT-4, aktivasi enzim AMPK, akan memberikan perbaikan dari resistensi insulin. Resistensi insulin yang ada diukur dengan melakukan pemeriksaan HOMA-IR dan indek Tg/HDL.

Metformin juga mempengaruhi karakteristik klinis metabolik pasien prediabetes yang diharapkan dan diukur dengan pemeriksaan lingkaran pinggang, BMI, AIC dan *visceral fat rating*. Kemungkinan efek terhadap karakteristik klinik metabolik ini metformin mampu menginduksi redistribusi lemak dari depot lemak abdominal yang metabolik aktif ke depot lemak sub kutan yang relatif inaktif. Perubahan depot lemak diduga memberikan efek penurunan berat badan. Perbaikan pada karakteristik klinik metabolik juga akan membawa perbaikan pada parameter resistensi insulin.

Adipokin yang dihasilkan dapat bersifat proinflamatori sitokin (misalnya : TNF- α , IL-6, resistin, RBP-4), dan dapat bersifat *insulin sensitizer* adipokin (misalnya : vaspin, adiponektin, visfatin, omentin) dan regulasi pusat lapar yaitu leptin. Hubungan dan *network* di antara adipokin ini sangat rumit dan belum sepenuhnya terungkap jelas, begitu juga mengenai mekanisme regulasi serta reseptor terkait. Keseimbangan adipokin dipandang sebagai hal yang ikut berperan dalam patogenesis resistensi insulin.

Resistensi insulin sering dihubungkan dengan sindroma metabolik. Sindroma metabolik sendiri merupakan suatu kluster abnormalitas metabolik yang terkait dengan situasi resistensi insulin sebagai dasar prediabetes yang merupakan tahapan perkembangan DM-2. Berbagai macam adipokin juga mempengaruhi status resistensi insulin namun semuanya belum dapat sepenuhnya dijelaskan secara lengkap karena penemuan adipokin bertambah dari waktu ke waktu dan mekanisme sekresi, regulasi dan mekanisme aksinya belum semuanya terungkap dengan jelas.

Konsentrasi vaspin serum dipengaruhi oleh berbagai faktor di antaranya gen vaspin, usia, jenis kelamin, BMI atau IMT, status diit, status olahraga, status glikemia (prediabetes), HOMA-IR, *insulin sensitizer* metformin, pil KB, status tiroid, defisiensi GH. Secara jelas dapat dilihat pada gambar 13.



Gambar 13. Kerangka teori penelitian

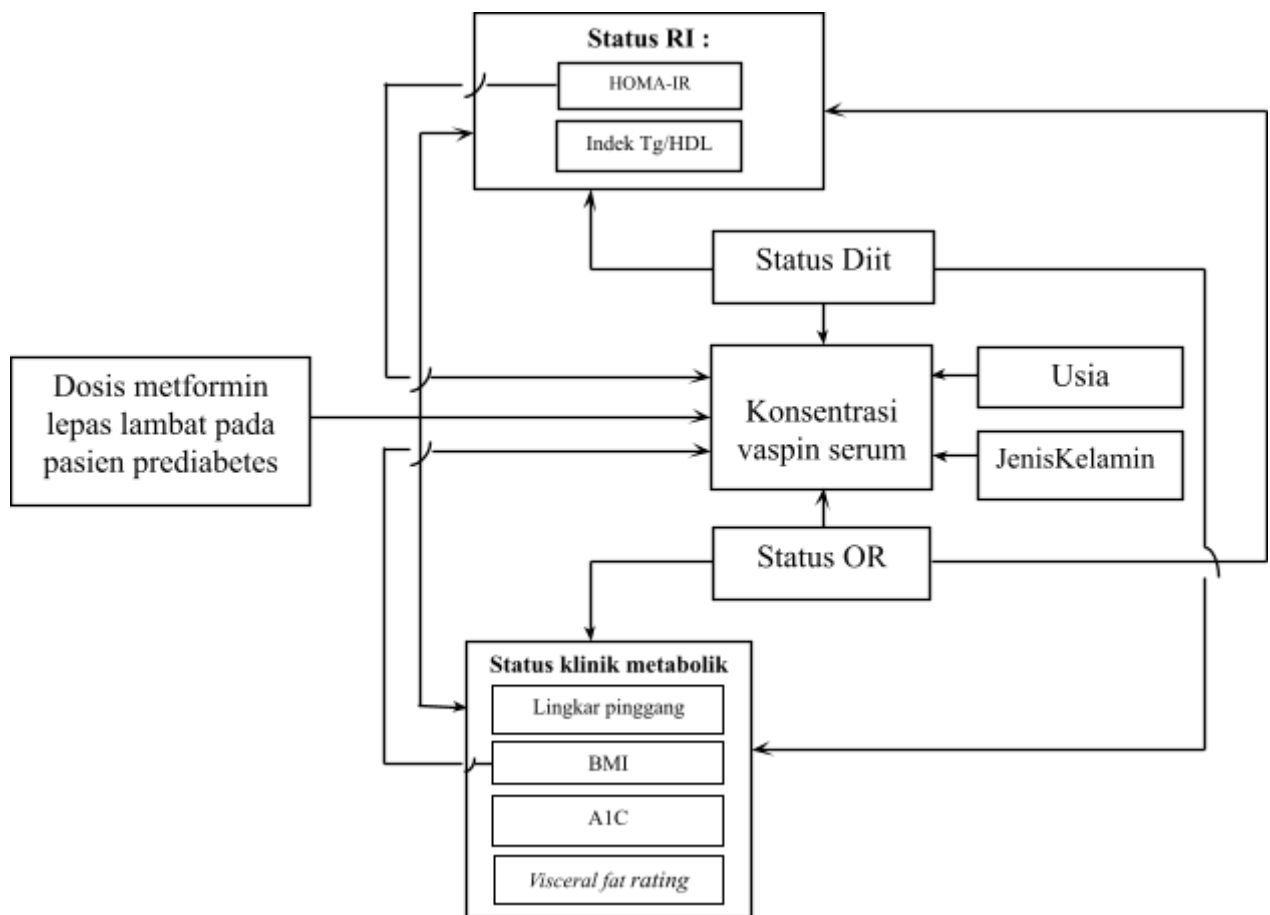
B. Kerangka Konsep

Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini dilakukan pengukuran berbagai variabel antara lain, variabel bebas adalah pemberian metformin HCl lepas lambat dengan dosis 500 mg dan 2000 mg pada pasien prediabetes. Variabel terikat adalah status klinik metabolik, status resistensi insulin dan konsentrasi vaspin serum. Beberapa variabel tidak semuanya diperiksa antara lain variabel sindroma metabolik, berbagai adipokin lain, defek signaling, ambilan glukosa perifer dan produksi glukosa hati. Keterkaitan dengan sindroma metabolik memang sampai saat ini belum ada keseragaman kriteria mana yang terbaik yang disepakati meskipun beberapa komponen sudah diperiksa. Adipokin begitu banyak macam sementara mekanisme sekresi, regulator dan fungsinya belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Pemeriksaan defek signaling, ambilan glukosa perifer dan produksi glukosa hati memerlukan teknik molekuler dan khusus dengan peralatan dan biaya yang lebih mahal. Variabel perancu yang diteliti adalah status diet, status olahraga, usia, jenis kelamin. Beberapa variabel perancu dalam kaitannya dengan konsentrasi vaspin serum adalah gen vaspin, status tiroid, pil KB dan defisiensi

GH. Beberapa alasan eksklusi variabel perancu vaspin pada penelitian ini sebagai berikut :

1. Terkait dengan peran berbagai adipokin yang ada, begitu banyak adipokin yang dalam kerjanya berinteraksi saling mempengaruhi, dan belum semuanya terungkap dengan jelas. Vaspin diambil sebagai adipokin terpilih mengingat vaspin merupakan salah satu dari sedikit insulin sensitizer adipokin yang belum begitu banyak diungkap.
2. Variabel perancu status tiroid, pengguna pil KB dan defisiensi GH dari data yang ada masih terbatas pada studi binatang, dan dari sampel penelitian ini ketiga keadaan itu peneliti akan eksklusi di awal penelitian. Gen vaspin saat ini peneliti eksklusi mengingat penelitian ini tidak difokuskan tentang masalah genetik, dan seberapa jauh peran gen vaspin terhadap konsentrasi vaspin serum memang belum ada data.

Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 14.



Gambar 14. Kerangka konsep penelitian

C. Hipotesis

3. Hipotesis Mayor :

Metformin HCl lepas lambat dosis bertingkat memberi efek terhadap status klinik metabolik, status resistensi insulin dan efek penurunan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes.

4. Hipotesis Minor :

- 1) Metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg memperbaiki status klinik metabolik pasien prediabetes yang meliputi :
 - a. Penurunan lingkar pinggang
 - b. Penurunan BMI
 - c. Penurunan A1C
 - d. Penurunan *visceral fat rating*

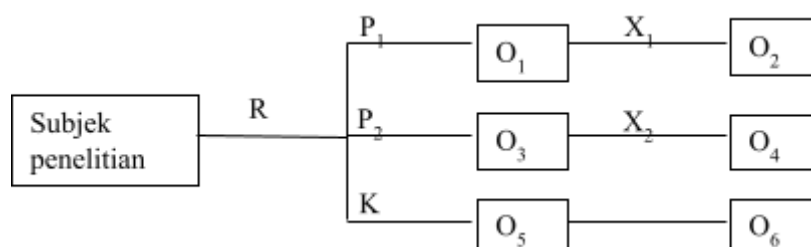
- 2) Metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg memperbaiki status resistensi insulin pasien prediabetes yang meliputi :
 - a. Penurunan HOMA-IR
 - b. Penurunan indeks Tg/HDL
- 3) Metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg menurunkan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes.

BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah eksperimental, buta ganda (*double blind*) dengan rancangan *Randomized Pretest-Posttest Control Group Design*. Pada penelitian ini dibagi dalam 3 kelompok, kelompok pertama : edukasi diit dan olahraga plus metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari , kelompok kedua : edukasi diit dan olahraga plus metformin HCl lepas lambat 2000 mg/hari, kelompok ketiga : kontrol, edukasi diit dan olahraga plus plasebo



Gambar 15. Rancangan penelitian

Keterangan :

R	= Randomisasi (3 kelompok)
P ₁	= Kelompok perlakuan 1
P ₂	= Kelompok perlakuan 2
K	= Kontrol dengan plasebo
O ₁ ; O ₃ O ₅ ;	= Pengukuran data awal kelompok P ₁ , P ₂ , K
O ₂ ; O ₄ ; O ₆	= Pengukuran data akhir kelompok P ₁ , P ₂ , K
X ₁	= Perlakuan pemberian metformin HCl lepas lambat 500mg
X ₂	= Perlakuan pemberian metformin HCl lepas lambat 2000mg

Penelitian ini merupakan salah satu desain *true exsperimental studies* yang merupakan desain terkuat untuk memperlihatkan hubungan sebab-akibat, dan hal ini dicirikan adanya randomisasi (alokasi subyek klinis berdasarkan asas peluang untuk diberikan obat atau prosedur yang diuji atau diberikan obat atau prosedur standar) dan kelompok kontrol yang hanya diberikan prosedur standar. Kekuatan desain RCT terletak pada beberapa hal berikut : dituntut efektif dan aman untuk pemberian intervensi, mendasarkan konklusi pada kausalitas. Kekuatan lain adalah RCT mampu meminimalisasi kemungkinan berbagai asosiasi yang diamati akibat faktor perancu. RCT juga menyatakan urutan waktu yang jelas (paparan mendahului *outcome* , dasar yang kuat untuk statistik inferensial. Ketersamaran (*blinding*) juga dilakukan untuk meminimalkan bias. RCT juga mampu mengukur insidensi suatu penyakit dan beberapa macam *outcome*.^{118,119,120}

B. Populasi dan Sampel

1. **Populasi**

Populasi target : subjek yang didiagnosis prediabetes
(Diagnosis prediabetes berdasarkan kriteria PERKENI 2009)

Populasi studi : subjek yang didiagnosis prediabetes di Desa Pekajangan dan sekitarnya

2. **Sampel**

Subjek yang didiagnosis prediabetes yang terhimpun dalam populasi studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berikut ini:

Kriteria inklusi :

- 1) Usia pasien 18–65 tahun
- 2) Laki-laki dan perempuan
- 3) Bebas terapi OHO minimal 2 minggu dari sebelum awal penelitian.
- 4) Bersedia menandatangani lembar persetujuan ikut penelitian (*informed consent*)

Kriteria eksklusi :

- 1) Keadaan kegawatan hipoksia dan yang mengancam jiwa : penyakit jantung kongestif, penyakit paru obstruktif menahun, gagal nafas, kegawatan hipertensi, *stroke*.

- 2) Pemeriksaan klinis didapatkan tanda-tanda penyakit hepar kronis dan gangguan faal ginjal yang ditandai kreatinin serum >1,5 mg/dL
- 3) Kehamilan dan menyusui.
- 4) Anemia, laki-laki Hb < 13g%, wanita Hb < 12g%.
- 5) Klinis hipertiroidisme atau hipotiroidisme
- 6) Defisiensi GH
- 7) Akseptor pil oral KB
- 8) Situasi mual-muntah, diare saat pengambilan data awal.
- 9) Riwayat alergi terhadap obat metformin HCl.

3. Besar sampel

Untuk menentukan besar sampel minimal yang dibutuhkan, dilakukan perhitungan dengan menggunakan rumus sampel uji hipotesis terhadap rerata dua populasi independen :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{(x_1 - x_2)^2} \right]$$

$$= 15$$

Keterangan :

n_1	besar sampel kasus
n_2	besar sampel kontrol
α	5% = kesalahan tipe I = besarnya peluang untuk menolak H_0 pada sampel, padahal dalam populasi H_0 benar (positif semu)
β	20% = kesalahan tipe II = besarnya peluang untuk tidak menolak H_0 yang sebenarnya harus ditolak
Z_{α}	1,96
Z_{β}	0,84
s	0,05
$x_1 - x_2$	0,051

4. Cara pengambilan sampel

Semua subyek yang telah memenuhi kriteria penelitian baik kriteria inklusi maupun eksklusi selanjutnya dilakukan randomisasi sederhana dengan bantuan tabel angka random yang terbagi atas 3 kelompok yakni :

- Kelompok K : kelompok kontrol

mendapatkan edukasi diit dan olahraga,
plus plasebo
- Kelompok P1 : kelompok

perlakuan mendapatkan edukasi diit dan
olahraga, plus metformin HCL lepas
lambat dosis 500 mg/hari
- Kelompok P2 : kelompok

perlakuan mendapatkan edukasi diit dan
olahraga, plus metformin HCL lepas
lambat 2000 mg/hari

5. Alat dan Bahan

5.1 Alat/ instrumen penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini tersedia laboratorium GAKI FK Undip, klinik pribadi, Laboratorium Sentral RS Dr Kariadi, Laboratorium Cito Pekalongan, meliputi : kuesioner untuk *recall* diet dan olahraga, *log book*, timbangan berat badan, pita meter, *stature* meter, tensimeter, stetoskop, *syringe disposable*, *vacutainer*, *box transporter*, *autoanalyzer*, *tanita visceral fat analyzer Viscan AB 140*.

5.2 Bahan

Pasien dipersiapkan puasa minimal 8 jam sebelum tes toleransi glukosa oral dengan beban 75 gram glukosa. Sampel darah diambil dari vena superficialis subjek penelitian untuk pemeriksaan gula darah jam ke 0 dan 2 jam pasca beban. Darah vena juga sekaligus diperiksa untuk pemeriksaan vaspin dengan reagen baku untuk metoda ELISA, serta beberapa pemeriksaan seperti Hb, kreatinin, HOMA-IR, A1C, trigliserida, HDL dengan menggunakan prosedur baku yang digunakan di laboratorium.

6. Variabel Penelitian

- 1) Variabel bebas : dosis 500 mg dan 2000 mg metformin HCl lepas lambat
- 2) Variabel tergantung : konsentrasi vaspin serum, status resistensi insulin (HOMA-IR, indek Tg/HDL), status karakteristik metabolik

(lingkar pinggang, BMI, A1C, *visceral fat rating*) pasien prediabetes.

3) Variabel perancu : usia, jenis kelamin, status olahraga, status diit.

7. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
	Variabel Dependent/Terikat				
1	Status klinik metabolik	Segala perubahan baik gejala atau keluhan, perubahan fisik, biokimiawi yang dapat mencerminkan status klinik metabolik. Penelitian ini menggunakan lingkaran pinggang, berat badan, BMI, A1C dan <i>visceral fat rating</i> sebagai variabel status klinik metabolik.			
	a.Lingkar pinggang	Pengukuran panjang lingkaran pinggang (lp) ☐ Normal ♀ lp < 80 cm, ♂ lp < 90 cm ☐ Obesitas sentral ♀ lp ≥ 80 cm, ♂ lp ≥ 90 cm <i>Sumber</i> : WHO WPR/IASO/IOTF dalam The Asia-Pacific Perspective : Redifing Obesity and Its Treatment (2000) dikutip oleh Sidartawan S	Pasien berdiri tegak,t ikat pinggang dilepas, celana dilonggarkan, tempatkan pita meter melingkari perut pada pertengahan arcus costae sisi aksiler dan SIAS	cm	Rasio

	b.BMI / IMT	Pengukuran <i>body mass index</i> /indeks massa tubuh untuk menetapkan status obesitas	Rumus IMT = $\frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan}^2 \text{ (m)}}$	kg/m ²	Rasio
	c. A1C	<i>Glycocyalted hemoglobin</i> dalam plasma tanpa puasa.	<i>Fast ion-exchange resin separation</i>	%	Rasio
	d.VISCERAL FAT RATING	Pengukuran <i>visceral fat abdomen</i> dan <i>trunk fat</i> dengan menggunakan alat Tanita <i>fat analyzer</i> Viscan AB 140 (lihat lampiran) dinyatakan dalam persentase. Sumber: www.tanita.com	Lihat lampiran	%	Rasio
2	Status RI	Status keadaan klinik di mana kadar insulin yang normal atau meningkat menghasilkan respon biologis yang kurang, dinyatakan lewat pengukuran HOMA-IR dan indeks Tg/HDL kolesterol			
	a. HOMA-IR	Formula untuk menilai resistensi insulin dng cut off point 1,8. Nilai lebih dari 1,8 dinyatakan sebagai keadaan resistensi insulin (RI)	memasukkan nilai insulin plasma puasa (FPI) dlm mU/L dan glukosa plasma		Rasio

			puasa (FPG) dlm mg/dl HOMA-IR = $\text{FPIx FPG} / 405$		
	b. Indeks Tg/HDL kolesterol	Indek untuk menilai resistensi insulin . <i>Cut off point</i> adalah 1,8. Nilai lebih 1,8 dinyatakan sebagai keadaan resistensi insulin. Sumber : Bertoluci 2010	kadar trigliserid plasma dibagi kadar HDL puasa dengan metode pemeriksaan ELISA		Rasio
3	Konsentrasi vaspin	Konsentrasi vaspin serum puasa yang diambil dari materi darah vena	metode ELISA (lihat lampiran)	pg/ml	Rasio
	Variabel Independent/Bebas				
	Metformin HCl lepas lambat	Metformin HCl yang digunakan merupakan tipe lepas lambat (produksi PT Merck)	Sediaan kaplet metformin HCl lepas lambat 500 mg	mg	Ordinal

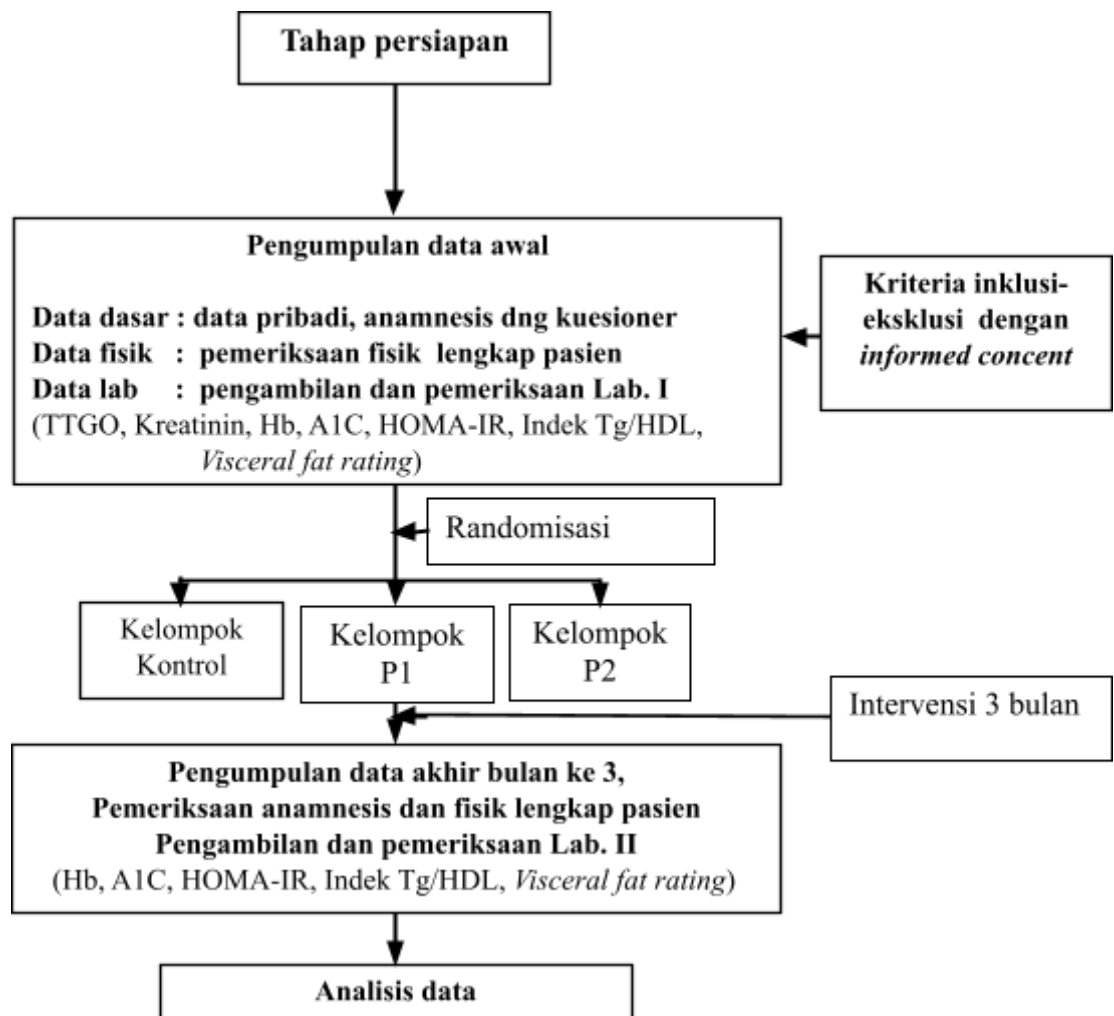
	Variabel Perancu				
1	Jenis kelamin	Laki-laki dan perempuan.	Anamnesis		Nominal
2	Status OR	Kategori “Buruk” bila melakukan olahraga < 3 kali seminggu selama < 20 menit. Kategori “Baik” bila melakukan olahraga $\geq$ 3 kali seminggu selama $\geq$ 30 menit.	Anamnesis		Ordinal
3	Status Diit	Dinyatakan dalam perhitungan rata-rata asupan kalori/hari dalam 1bulan	<i>SemiFoot Frequency Quetioner</i>	Kilo kalori	Rasio
4	Usia	Usia adalah jumlah tahun hidup subjek penelitian sejak lahir sampai data diambil.	Anamnesis	tahun	Rasio

8. Alur Penelitian

Tahapan persiapan meliputi koordinasi kesiapan peneliti utama, asisten penelitian, tenaga laboratorium, tenaga lapangan Puskesmas Pekajangan, dan perangkat Desa Pekajangan, serta kesiapan sarana dan prasarana fisik materi penelitian.

Hari H (pertemuan pertama) dilakukan pengambilan data awal meliputi data dasar (data pribadi dan kuesioner), data pemeriksaan fisik (pemeriksaan fisik lengkap), data laboratorium (skrining TTGO, Hb, kreatinin, HOMA-IR, A1C, indeks Tg/HDL, *visceral fat rating*). Pasien yang didiagnosis prediabetes dipilih untuk sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta menandatangani *informed consent*. Subyek sampel penelitian dilakukan randomisasi oleh pihak ketiga (di luar peneliti dan subyek penelitian) untuk menentukan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol dan kelompok perlakuan metformin setelah proses pengambilan data I selesai, diminta minum tablet plasebo atau metformin lepas lambat dalam jangka waktu 3 bulan.

Akhir bulan ketiga, subjek penelitian dilakukan pengambilan data II meliputi pemeriksaan fisik dan laboratorium yang kedua dengan item yang sama seperti pengambilan data I. Setelah semua data terkumpul akan dilakukan analisis data.



Gambar 16 : Skema alur penelitian

9. Teknik Pengumpulan Data

Data adalah berupa data primer yang diperoleh dari pengisian kuesioner kepada dan oleh subjek penelitian termasuk *recall diit* dalam 3 hari pada awal penelitian dan 3 hari sebelum penelitian berakhir, dan pencatatan data aktifitas olahraga dalam 1 minggu pada awal dan akhir penelitian. Data primer lainnya didapatkan dari hasil pemeriksaan sampel darah vena subyek penelitian yang dilakukan pada awal dan akhir penelitian

10. **Pengolahan data**

Data yang telah masuk dilakukan pengecekan kembali (*editing*), kemudian tahap pengkodean jawaban (*coding*), selanjutnya dibuat tabel berdasarkan variabel (*tabulating*) dan terakhir dimasukkan dalam program komputer (*entry*) untuk dilakukan analisis statistik dengan program SPSS versi 13.

11. **Analisis Data**

Analisis data deskriptif disajikan dalam bentuk tabel frekuensi, perhitungan rerata dan median serta pembuatan grafik.

Analisis statistik dilakukan bertahap sesuai skala pengukuran dan tingkat pengolahannya. Data dengan skala interval dan rasio dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah data keseluruhan di bawah 50 buah dan per kelompok di bawah 25 buah. Data antar kelompok dengan distribusi normal dibandingkan dengan uji Analisis Varians satu arah (Oneway Anova) kemudian dilanjutkan uji komparasi ganda untuk hasil uji bermakna ($p < 0,05$). Data antar kelompok dengan distribusi tidak normal dibandingkan dengan uji Kruskal-Wallis kemudian dilanjutkan uji Mann Whitney. Data kelompok berpasangan distribusi normal dilakukan uji T berpasangan (paired T test) atau uji Wilcoxon Signed Rank untuk distribusi tidak normal.

Berdasarkan tahap analisisnya, uji statistik awal sebelum perlakuan dilakukan dengan uji homogenitas dan Anova atau Kruskal-Wallis. Efek masing-masing perlakuan dilakukan uji *paired T test* atau uji Wilcoxon

Signed Rank. Keadaan pasca perlakuan juga dilakukan uji Anova atau Kruskal-Wallis. Perubahan nilai pra dan pasca perlakuan di antara kelompok diuji dengan Anova atau Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney untuk menganalisis perbedaan delta pasangan kelompok.

Uji multivariat dengan *Multivariate Analysis of Varians* (Manova) dilakukan untuk mengetahui peran perlakuan terhadap variabel terikat.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN BAHASAN

A. Hasil penelitian

1. Demografi Desa Pekajangan

Desa Pekajangan merupakan salah satu dari 19 desa yang berada di Kecamatan Kedungwuni Kabupaten Pekalongan Propinsi Jawa Tengah. Luas wilayah 180.115 Ha dengan jumlah penduduk sebanyak 9523 jiwa, pria 4760 dan wanita 4763 jiwa. Batas wilayah adalah sebelah utara adalah Desa Bligo, sebelah selatan adalah Desa Ambokembang, sebelah barat adalah Desa Tangkil Tengah, dan sebelah Timur berbatasan dengan Desa Pakumbulan.

Mata pencaharian penduduk paling banyak adalah wiraswasta sebagai pengrajin batik (60%), buruh (34%), sedangkan sisanya adalah pegawai negeri dan petani. Fasilitas kesehatan berupa 1 RS Islam Pekajangan, 2 puskesmas yaitu Puskesmas Kedungwuni I dan Puskesmas Tangkil, 1 RS Bersalin Aisyiah dengan 3 dokter umum dan 4 dokter spesialis.

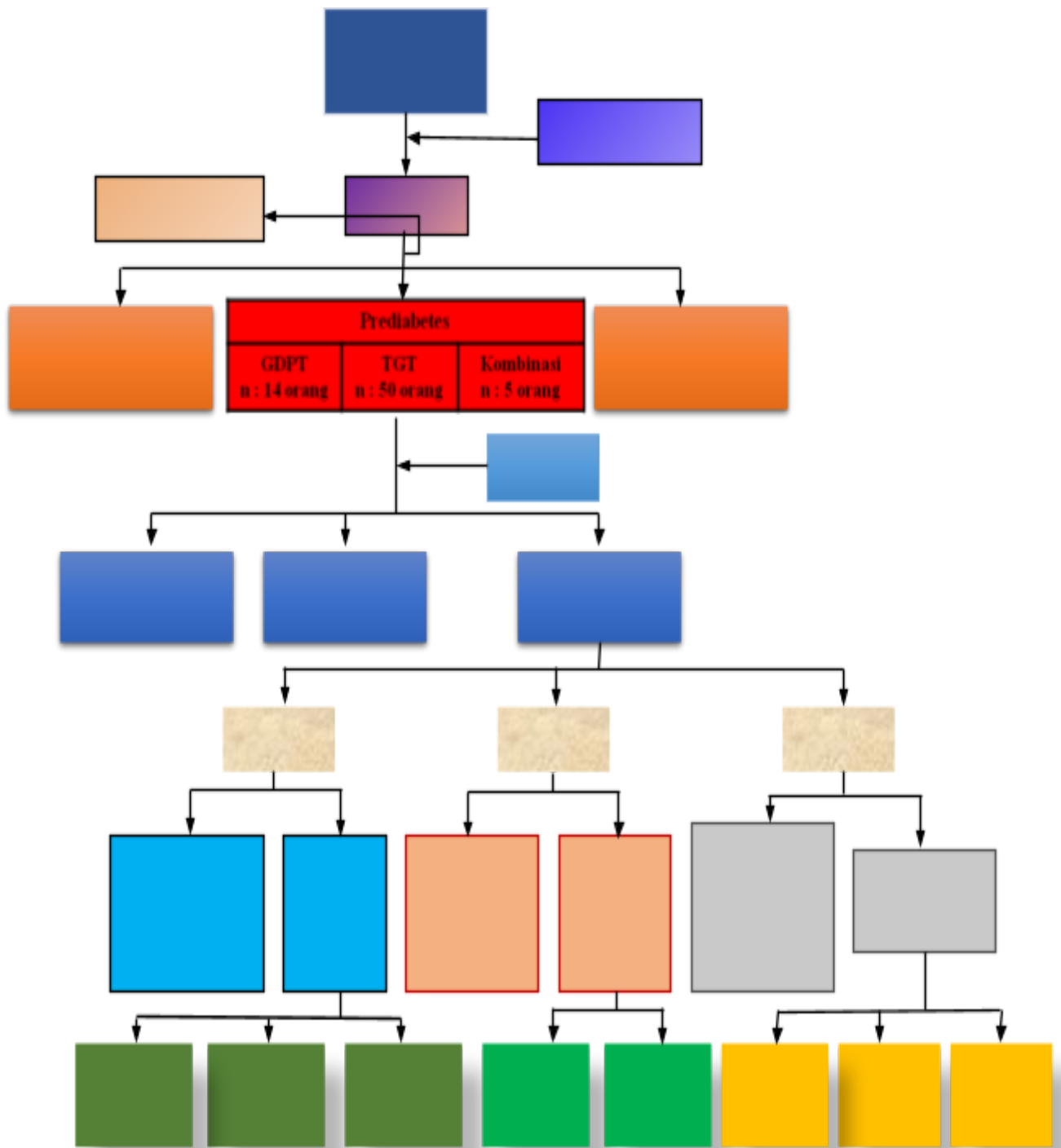
Desa Pekajangan lebih merupakan daerah transisi ke arah perkotaan. Hal ini bisa dibandingkan keadaan Desa Pekajangan pada era di bawah tahun 1980, saat ini suasana hilir mudik transportasi darat perkotaan, sepeda motor dan mobil, deretan pertokoan, warung penjual makanan sepanjang jalan utama, teknologi informasi, bertumbuh subur. Sisi lain yang menarik, masih banyak didapatkan hilir mudik sepeda di sepanjang jalan raya, bahkan gaya bersarung naik motor tanpa helm masih seringkali terlihat pada kehidupan sehari-hari. Ikatan persaudaraan antar warga tampak cukup kental, khususnya kegiatan

agama di masjid atau pengajian cukup banyak diikuti warga, bahkan mereka yang sudah berusia lanjut. Media kegiatan keagamaan itu menjadi media perekat kekeluargaan dan sering menjadi sarana penyampaian program kemasyarakatan baik dari pemerintah ataupun kalangan mereka sendiri. Para alim ulama dan tokoh masyarakat masih memegang peranan penting dalam berbagai kebijaksanaan yang berlaku di masyarakat. Desa Ambokembang merupakan daerah yang secara demo-geografis sama dengan Desa Pekajangan, karena situasinya hanya dipisahkan oleh jalan raya Pekajangan sebelah menyebelah. Kedua daerah itu dapat dikatakan sama secara demografik dan kultur budayanya. Alasan itu Desa Ambokembang dipilih sebagai perluasan pencakupan subyek penelitian karena jumlah subyek penelitian belum memenuhi jumlah target yang diharapkan.

2. *Consolidated report of trial (Consort)*

Rekrutmen subyek penelitian diawali dengan skrining populasi dari 1214 penduduk Desa Pekajangan dan Desa Ambokembang dengan tes glukometer darah perifer. Hasil skrining awal dilanjutkan dengan asesmen faktor risiko lain prediabetes. Asesmen faktor risiko didapatkan 317 subyek penelitian yang memenuhi syarat untuk dilakukan tes toleransi glukosa oral (TTGO) untuk glukosa darah puasa dan 2 jam pasca beban. Hasil yang didapatkan berdasarkan hasil TTGO dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 69 subyek penelitian. Tahap selanjutnya 6 subyek penelitian menyatakan tidak bersedia ikut berpartisipasi pada penelitian ini, 3 subyek penelitian tereksklusi karena kadar Hb yang rendah di bawah 11 g%. Subyek

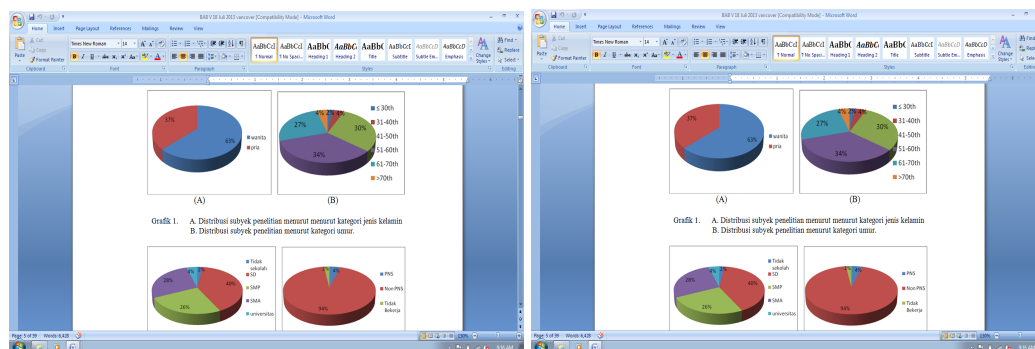
penelitian aktif yang berpartisipasi 60 orang. Proses randomisasi dilakukan dan selanjutnya subyek penelitian terbagi dalam tiga kelompok yaitu kelompok K, kelompok P1 dan kelompok P2. Minggu pertama awal perlakuan dimulai, 12 subyek penelitian memutuskan berhenti/*drop out* (DO) dari penelitian. Kelompok kontrol didapati 3 subyek penelitian DO karena 1 orang disebabkan hilang kontak, 1 orang mengeluh pusing dan 1 orang beralasan minum obat lain. Kelompok P1 didapati 4 subyek penelitian DO karena 2 orang pindah kerja, 1 orang mengeluh mual, 1 orang hilang kontak. Kelompok P2 didapati 6 orang DO karena sebab 2 orang pindah pekerjaan, 2 orang pindah alamat rumah, 1 orang mengeluh lemes, 1 orang mengeluh mual, 1 orang mengeluh muntah, 1 orang hilang kontak. Total subyek penelitian yang berpartisipasi aktif pada penelitian 47 orang. Kelompok kontrol berjumlah 16 orang dengan catatan 1 subyek penelitian baru menjalani penelitian 1 bulan, kelompok P1 berjumlah 16 orang dengan catatan 1 subyek penelitian berpartisipasi penelitian baru 1 bulan, sedangkan kelompok P2 berjumlah 15 orang dengan catatan 2 subyek penelitian baru menjalani penelitian 1 bulan dan 2 subyek penelitian menjalani penelitian baru 2 bulan.



Gambar 17. Rangkuman tahap-tahap pelaksanaan penelitian terangkai dalam skema penelitian *consolidated report of trial/consort*.

3. Gambaran umum karakteristik subyek penelitian

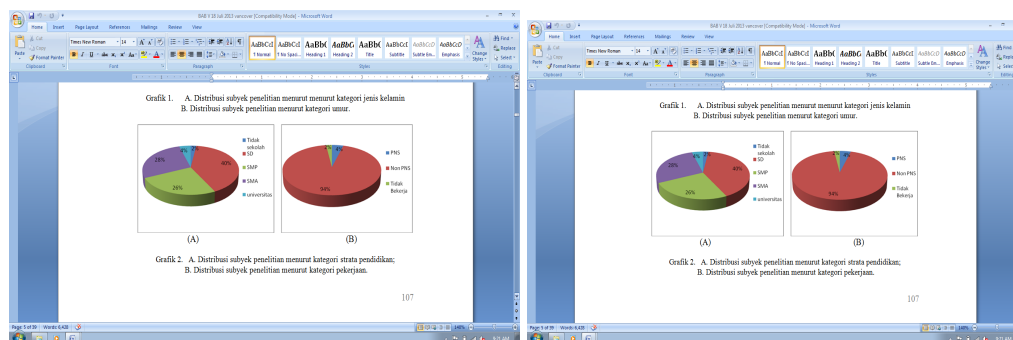
Subyek penelitian yang berpartisipasi menjadi sampel penelitian 47 orang terdiri atas 63% wanita, pria 37%. Subyek penelitian umur 51-60 tahun adalah jumlah terbanyak pada penelitian ini 34% diikuti kategori umur 41-50 tahun mencapai 30% dan kategori umur 60-70 tahun mencapai 26%. Strata pendidikan terbanyak adalah SD 40 % diikuti SMA 28% dan SMP 26%. Hampir keseluruhan subyek penelitian (94%) berlatar pekerjaan bukan Pegawai Negeri Sipil (buruh dan wiraswasta) dan sedikit sekali PNS. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Grafik 2.



(A)

(B)

Grafik 1. A. Distribusi subyek penelitian menurut menurut kategori jenis kelamin
B. Distribusi subyek penelitian menurut kategori umur.



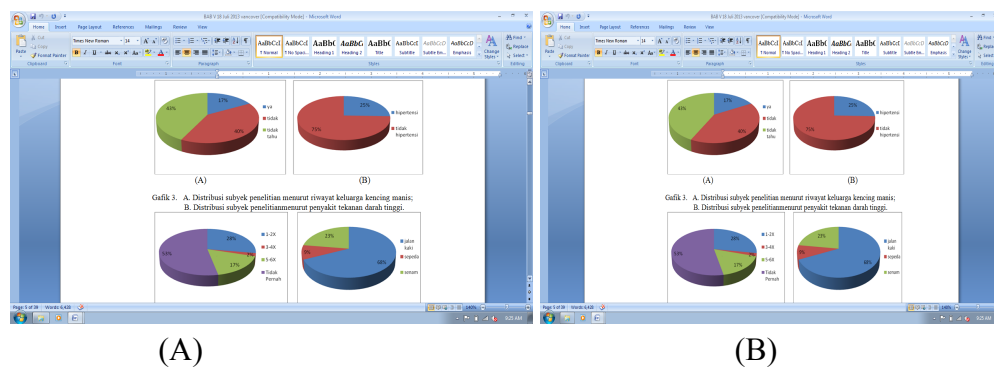
(A)

(B)

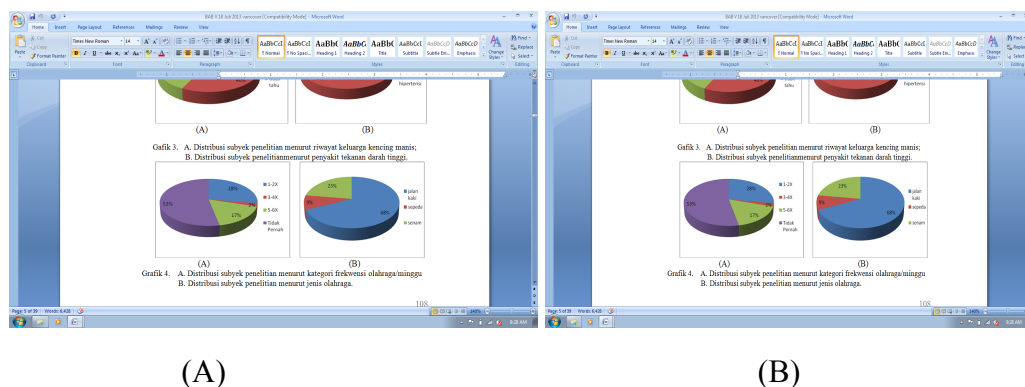
Grafik 2. A. Distribusi subyek penelitian menurut kategori strata pendidikan;

B. Distribusi subyek penelitian menurut kategori pekerjaan.

Hasil wawancara dengan subyek penelitian didapatkan bahwa 40% tidak ada riwayat keluarga mengidap diabetes/kencing manis, 43% menjawab tidak tahu dan hanya 17% yang menyatakan ada riwayat keluarga diabetes. Subyek penelitian yang menyatakan tidak mengidap hipertensi 75%, sedangkan yang menyatakan mengidap hipertensi/tekanan darah tinggi 25%. Kebiasaan olahraga (OR) rutin > 4 kali per minggu 17% dari subyek penelitian, 53% menyatakan tak pernah olahraga dan 28% menyatakan olahraga hanya 1-2 kali per minggu. Durasi setiap kali olahraga yang mencapai 30 menit hanya 2,1% (1 orang). Olahraga terbanyak yang dilakukan adalah jalan kaki 68% diikuti senam 23% dan sepeda 9% . Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Grafik 3 dan Grafik 4.



Grafik 3. A. Distribusi subyek penelitian menurut riwayat keluarga kencing manis; B. Distribusi subyek penelitian menurut penyakit tekanan darah tinggi.



Grafik 4. A. Distribusi subyek penelitian menurut kategori frekuensi olahraga/minggu

B. Distribusi subyek penelitian menurut jenis olahraga.

Gambaran karakteristik umum subyek penelitian secara rinci diperjelas menurut kategori kelompok. Subyek penelitian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok K (kontrol), kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2). Rerata subyek penelitian di atas usia 50 tahun, dengan dominan subyek wanita pada ketiga kelompok. Macam pekerjaan subyek penelitian hampir keseluruhan non PNS dengan jenjang pendidikan terbanyak SD (sekolah dasar) pada kelompok kontrol, jenjang pendidikan SLTA (sekolah lanjutan tingkat atas) untuk kelompok P1 dan jenjang pendidikan SD dan SLTP (sekolah lanjutan tingkat pertama) untuk kelompok P2. Subyek penelitian yang mengidap darah tinggi sama untuk ketiga kelompok, kelompok kontrol paling banyak mengidap dislipidemia. Riwayat keluarga diabetes melitus paling banyak pada kelompok P1 diikuti kelompok kontrol dan paling kecil pada kelompok P2. Olahraga dengan durasi lebih dari 30 menit dilakukan paling banyak pada kelompok P2 sedangkan dari frekuensi olahraga lebih dari 4 kali seminggu paling banyak pada kelompok P1. Kebiasaan merokok sedikit sekali pada ketiga kelompok. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Gambaran umum karakteristik subyek penelitian menurut kategori kelompok

	Kontrol (n=16)	P1 (n=16)	P2 (n=15)
Umur (th)	54,1	50,3	57,1
Jenis Kelamin (%)			
• Pria	18,75	12,5	31,25
• Wanita	81,25	87,5	62,5
Pekerjaan (%)			
• Non PNS	100	93,75	93,33
• PNS	-	6,25	6,66
Pendidikan (%)			
• SD	56,25	25	40
• SLTP	12,5	25	40
• SLTA	25	43,75	12,5
• Universitas	6,25	-	6,25
• Tidak Sekolah	-	6,25	-
Hipertensi (%)			
• Ya	25	25	26,66
• Tidak	75	75	73,33
Dislipidemia (%)			
• Ya	37,5	18,75	6,66
• Tidak	62,5	81,25	68,75
• Tidak tahu	-	-	20
Keturunan DM (%)			
• Ya	6,25	31,25	13,33
• Tidak	50	18,75	53,33
• Tidak tahu	43,75	50	33,33
Olahraga (%)			
• ≥ 30 menit	25	18,75	40
• ≤ 30 menit	6,25	43,75	6,66
• Tidak ada	68,75	37,5	53,33
Frekuensi olahraga (%)			
• $< 4X$	87,5	68,75	93,33
• $\geq 4X$	12,5	31,25	6,66
Merokok (%)			
• Ya	6,25	6,25	6,66
• Tidak	93,75	93,75	93,33
Asupan kalori (kkal)	1465 $\pm$ 218	1612 $\pm$ 207	1549 $\pm$ 212

Upaya yang dilakukan untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak normal dilakukan dengan pilihan uji Shapiro Wilk karena jumlah populasi kelompok yang kecil. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Uji normalitas Shapiro Wilk

Variabel	Bulan	Kelompok Kontrol	Kelompok P1	Kelompok P2
Lingkar pinggang	1	Normal	normal	Normal
	3	Normal	normal	Normal
BMI	1	Normal	normal	Normal
	3	Normal	normal	Normal
A1C	1	Normal	tidak normal	Normal
	3	Normal	tidak normal	Normal
<i>Visceral Fat</i>	1	Normal	normal	Normal
	3	Normal	normal	Normal
HOMA-IR	1	Normal	tidak normal	tidak normal
	3	Normal	normal	normal
Indeks Tg/HDL	1	tidak normal	normal	Normal
	3	tidak normal	normal	tidak normal
Vaspin	1	tidak normal	tidak normal	tidak normal
	3	normal	tidak normal	tidak normal
Asupan gizi	1	Normal	normal	Normal
	3	tidak normal	tidak normal	Normal
Umur		Normal	normal	Normal

4. Homogenitas subyek penelitian pra perlakuan berdasarkan kelompok.

Subyek penelitian dibagi 3 kelompok yaitu kelompok perlakuan 1 (P 1) adalah mereka yang mendapatkan edukasi gaya hidup (diit dan olahraga) dan metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari, kelompok perlakuan 2 (P2) adalah mereka yang mendapatkan edukasi gaya hidup (diit dan olahraga) dan metformin HCl lepas lambat 2000 mg/hari, kelompok kontrol (K) adalah mereka yang mendapatkan edukasi gaya hidup (diit dan olahraga) dan plasebo.

Homogenitas beberapa variabel dari subyek penelitian yang diperiksa pada saat pra perlakuan seperti lingkar pinggang, BMI, A1C, *visceral fat rating*, HOMA-IR, indeks Tg/HDL dan vaspin serum disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Homogenitas subyek penelitian pra perlakuan berdasarkan kelompok

Variabel	Kontrol		P1		P2		P
	Rerata $\pm$ SD	Median (Min – Max)	Rerata $\pm$ SD	Median (Min – Max)	Rerata $\pm$ SD	Median (Min – Max)	
LingkarPinggang	95 $\pm$ 11	98 (74 – 115)	101 $\pm$ 14	106 (77 – 125)	101 $\pm$ 10	103 (79 – 117)	0,364 ⁺
BMI	26,8 $\pm$ 6,3	26,4 (16,8 – 41,9)	28,4 $\pm$ 4,6	29,6 (20,5 – 35,5)	28,3 $\pm$ 4,4	29,1 (21,7 – 36,8)	0,628 ⁺
A1C	5,9 $\pm$ 0,4	5,8 (5,0 – 6,5)	5,8 $\pm$ 0,6	5,7 (5,2 – 7,6)	6,1 $\pm$ 0,5	6,1 (5,4 – 7,1)	0,044 ⁺⁺
Visceral Fat	8,9 $\pm$ 3,6	8,5 (3,0 – 14,5)	9,2 $\pm$ 3,8	8,8 (3,0 – 16,5)	9,7 $\pm$ 2,6	10,5 (4,5 – 13,0)	0,819 ⁺
Homa-IR	2,08 $\pm$ 0,67	1,94 (1,23 – 3,32)	4,09 $\pm$ 4,14	2,51 (1,29 – 16,04)	2,87 $\pm$ 1,53	2,29 (1,19 – 6,63)	0,356 ⁺⁺
Index Tg/Hdl	3,66 $\pm$ 1,85	3,4 (1,60 – 8,30)	3,07 $\pm$ 1,58	2,78 (1,0 – 6,3)	4,22 $\pm$ 1,58	3,5 (2,4 – 7,5)	0,156 ⁺⁺
Vaspin	0,16 $\pm$ 0,08	0,13 (0,09 – 0,36)	0,18 $\pm$ 0,11	0,12 (0,08 – 0,36)	0,17 $\pm$ 0,08	0,15 (0,10 – 0,36)	0,763 ⁺⁺

+ Uji Anova
++ Uji Kruskal Wallis

Data A1C dari Tabel 6 menyatakan bahwa ketiga kelompok tidak homogen, sementara data lingkar pinggang, *visceral fat rating*, HOMA-IR, indeks Tg/HDL, vaspin untuk ketiga kelompok homogen.

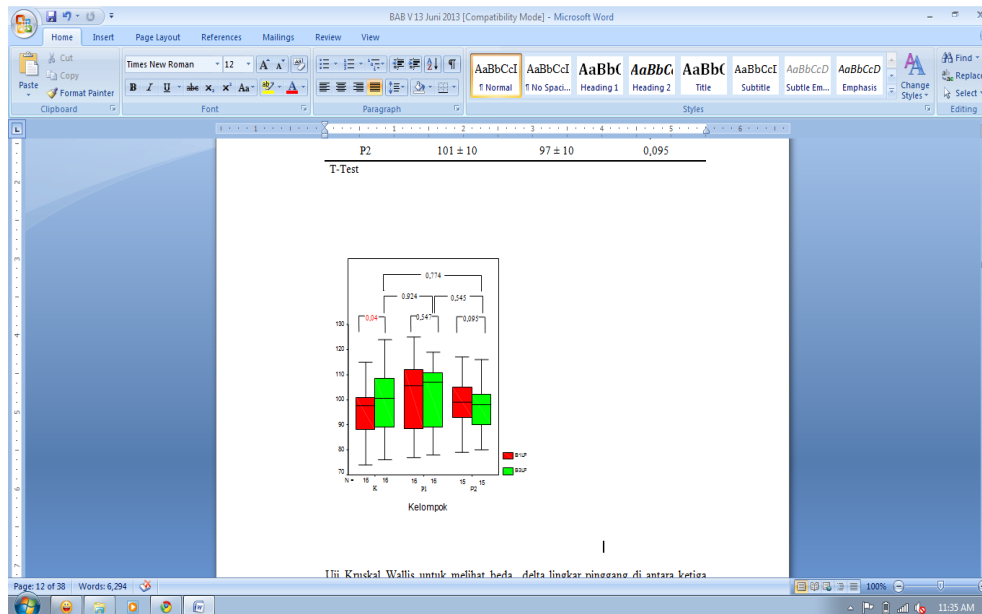
Status olahraga pada awal hingga akhir penelitian tidak ada perubahan diantara ketiga kelompok. Jumlah subyek penelitian yang melaksanakan olahraga secara teratur dengan durasi lebih dari 30 menit/hari dan frekuensi lebih dari 3-4 kali/hari (olahraga yang memberikan efek metabolik jangka panjang) hanya 2,1% (1

orang) dari total 47 subyek penelitian. Jumlah yang sangat kecil untuk dianalisis sebagai variabel perancu penelitian. Faktor pekerjaan terutama berprofesi sebagai buruh, kesibukan ibu rumah tangga dan mungkin juga sebagian besar faktor usia di atas 50 tahun atau juga faktor malas berolahraga mungkin sebagai faktor yang menyebabkan tidak adanya perubahan tentang data olahraga subyek penelitian.

5. Analisis Inferensial

5.1. Perbedaan nilai lingkar pinggang antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan masing-masing kelompok

Uji beda pra dan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok dengan menggunakan *paired T test* didapatkan hasil kelompok kontrol didapati perbedaan bermakna ($p=0,04$) rerata nilai lingkar pinggang antara pra perlakuan (95 ± 11) dengan pasca penelitian (100 ± 13), namun tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kelompok P1 ($p=0,547$) dan P2 ($p=0,095$). Kelompok kontrol didapatkan peningkatan bermakna nilai rerata lingkar pinggang pada pasca perlakuan sebaliknya didapatkan kecenderungan penurunan nilai rerata lingkar pinggang pada kelompok P1 dan P2 pada pasca perlakuan meskipun tidak bermakna. Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K dengan P1 ($p=0,924$), P1 dengan P2 ($p=0,545$), antara K dengan P2 ($p=0,774$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 5.



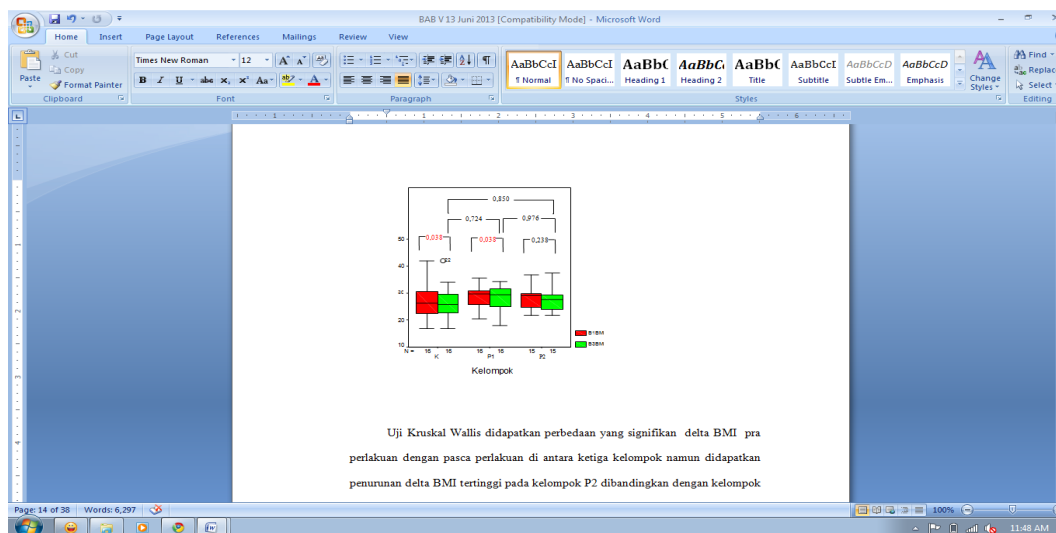
Grafik 5. Nilai lingkar pinggang pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok

Uji Kruskal Wallis untuk melihat beda delta lingkar pinggang di antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,81$).

5.2. Perbedaan *body mass Index* (BMI) antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Paired T test yang dilakukan untuk mengetahui beda rerata nilai BMI kelompok K antara pra perlakuan ($26,8 \pm 6,3$) dengan pasca perlakuan ($26,3 \pm 6,2$) didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,038$). Uji beda rerata nilai BMI kelompok P1 antara pra perlakuan ($28,4 \pm 4,6$) dengan pasca perlakuan ($27,8 \pm 5$) didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,038$). Uji beda rerata nilai BMI kelompok P2 antara pra perlakuan dan pasca perlakuan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,238$). Penurunan nilai rerata BMI didapatkan pada akhir perlakuan untuk

ketiga kelompok. Kelompok P2 didapatkan penurunan nilai rerata BMI paling besar dibandingkan kedua kelompok meskipun secara statistik tidak bermakna. Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test* tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 6.



Grafik 6. Nilai BMI pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok

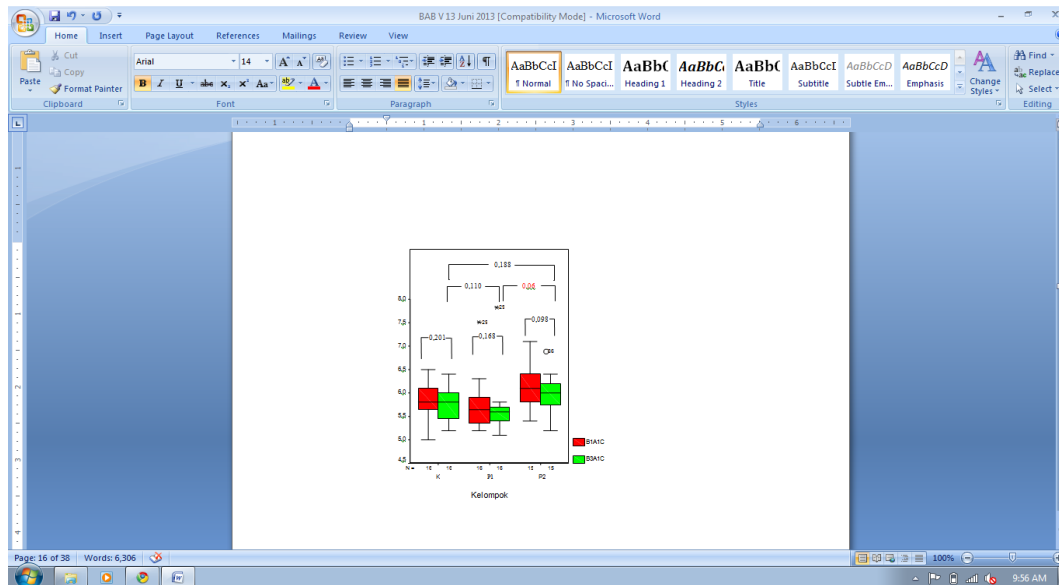
Uji Kruskal Wallis didapatkan perbedaan yang signifikan delta BMI pra perlakuan dengan pasca perlakuan di antara ketiga kelompok ($p=0,034$). Uji Kruskal Wallis dilanjutkan dengan analisis perbedaan delta BMI untuk pasangan kelompok melalui uji Mann-Whitney. Hasil yang didapatkan bahwa nilai delta BMI berbeda bermakna untuk delta BMI kelompok kontrol dengan kelompok P2 ($p=0,011$) namun tidak didapatkan perbedaan bermakna nilai delta BMI antara kelompok kontrol dengan kelompok P1 ($p=0,491$) atau antara kelompok P1 dengan kelompok P2 ($p=0,072$). Hasil selengkapnya disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Uji beda delta BMI antara 2 kelompok berpasangan

K	P1	P2	
Mean rank	Mean rank	Mean rank	<i>p</i>
15,34	17,66		0,491
	13,13	19,07	0,072
12,03		20,23	0,011
Uji Mann-Whitney			

5.3. Perbedaan nilai A1C antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Hasil *paired T test* nilai A1C kelompok kontrol antara pra perlakuan ($5,9 \pm 0,4$) dengan pasca perlakuan ($5,8 \pm 0,4$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,201$). Uji Wilcoxon pada kelompok P1 nilai A1C antara pra perlakuan ($5,8 \pm 0,6$) dengan pasca perlakuan ($5,7 \pm 0,6$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,168$). Hasil *paired T test* nilai A1C kelompok P2 antara pra perlakuan ($6,1 \pm 0,5$) dengan pasca perlakuan ($6 \pm 0,4$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,098$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test* didapatkan hasil bermakna ($p=0,06$) antara kelompok P1 dan P2, sementara antara kelompok kontrol dengan kelompok P1 atau P2, didapatkan hasil tidak bermakna ($p>0,05$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 7.



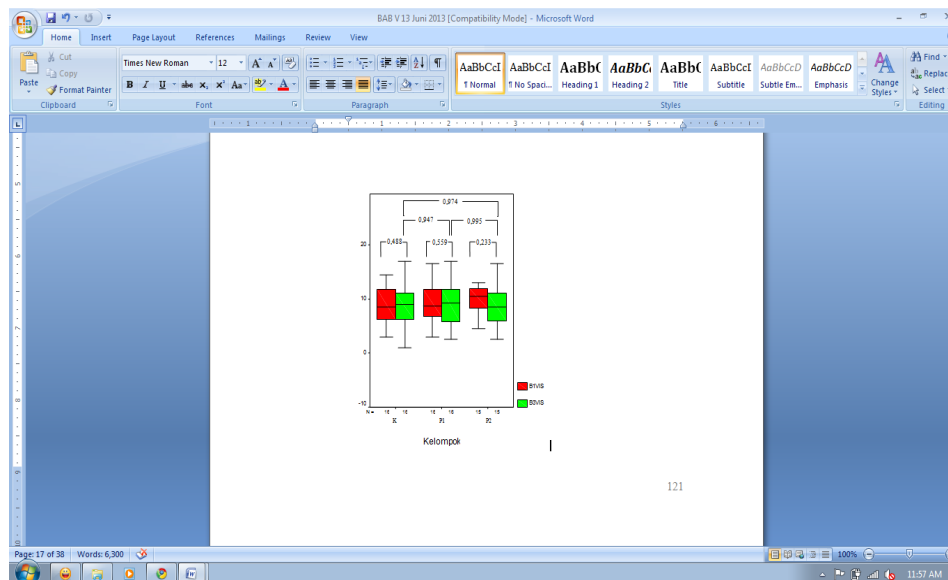
Grafik 7. Nilai A1C pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.

Uji Kruskal Wallis untuk melihat beda delta A1C di antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p=0,639$) meskipun didapatkan kecenderungan penurunan delta A1C terbesar pada kelompok P2 dibandingkan dengan kelompok K dan P1.

Penelitian ini tidak didesain untuk membedakan populasi prediabetes obes dan non obes sehingga distribusi subyek penelitian obes dan non obes tidak berimbang. Sub analisis yang dilakukan, nilai A1C pra perlakuan untuk kelompok obes tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,186$), sedangkan kelompok non obes juga tidak bermakna ($p=0,093$). Pasca perlakuan, nilai A1C kelompok obes didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,027$) sedangkan pada kelompok non obes tidak bermakna ($p=0,05$)

5.4 Perbedaan nilai *visceral fat rating* antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Hasil *paired T test* nilai *visceral fat rating* kelompok K antara pra perlakuan ($8,9 \pm 3,6$) dengan pasca perlakuan (8 ± 4) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,498$). Kelompok P1, hasil *paired T test* nilai *visceral fat rating* antara pra perlakuan ($9,2 \pm 3,8$) dengan pasca perlakuan (9 ± 4) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,559$). Kelompok P2, hasil *paired T test* nilai *visceral fat rating* antara pra perlakuan ($9,7 \pm 2,6$) dengan pasca perlakuan (9 ± 4) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,233$). Penurunan nilai rerata *visceral fat rating* didapatkan paling besar pada kelompok P2. Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test* antara kelompok K dengan P1 ($p=0,947$), P1 dengan P2 ($p=0,995$), K dengan P2 ($p=0,974$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 8.



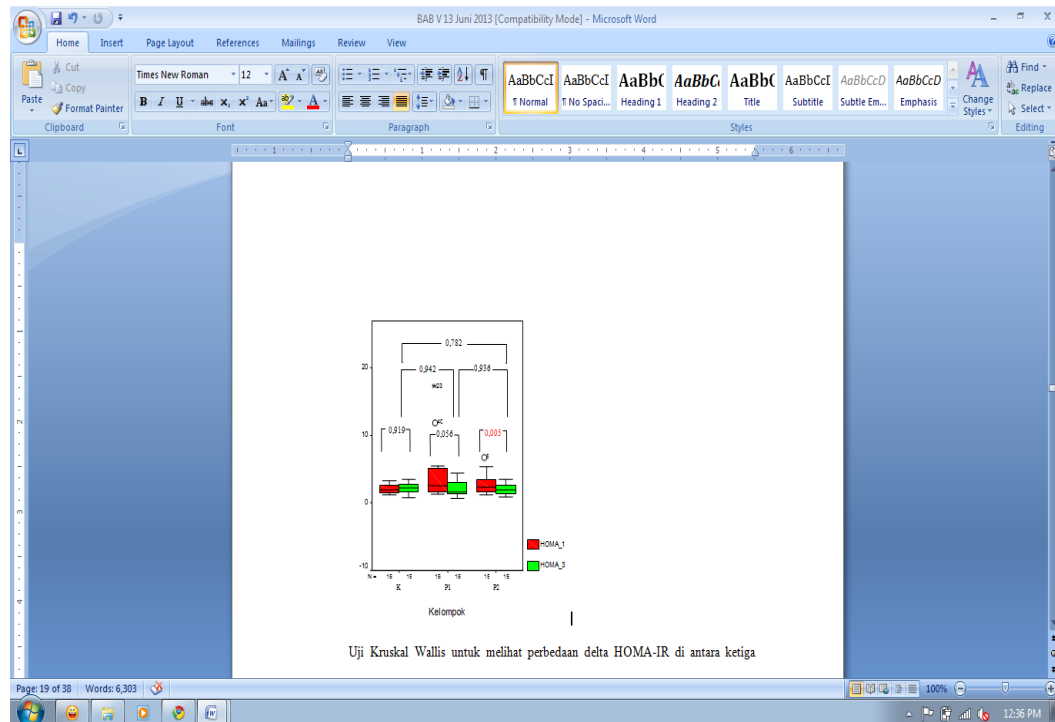
Grafik 8. Nilai *visceral fat rating* pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.

Uji Kruskal Wallis untuk melihat beda delta *visceral fat rating* di antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p=0,766$) meskipun

didapatkan kecenderungan penurunan delta *visceral fat rating* terbesar pada kelompok P2 dibandingkan dengan kedua kelompok lainnya.

5.5 Perbedaan nilai HOMA-IR antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Hasil *paired T test* nilai HOMA-IR kelompok K antara pra perlakuan ($2,08 \pm 0,67$) dengan pasca perlakuan ($2,11 \pm 0,87$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,919$). Uji Wilcoxon nilai HOMA-IR kelompok P1 antara pra perlakuan ($4,09 \pm 4,14$) dengan pasca perlakuan ($2,13 \pm 1,12$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,056$). Uji Wilcoxon nilai HOMA-IR kelompok P2 antara pra perlakuan ($2,87 \pm 1,53$) dengan pasca perlakuan ($1,91 \pm 0,83$) didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,005$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test*, antara kelompok K dengan P1 tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,942$), P1 dengan P2 ($p = 0,936$), K dengan P2 ($p = 0,782$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 9.



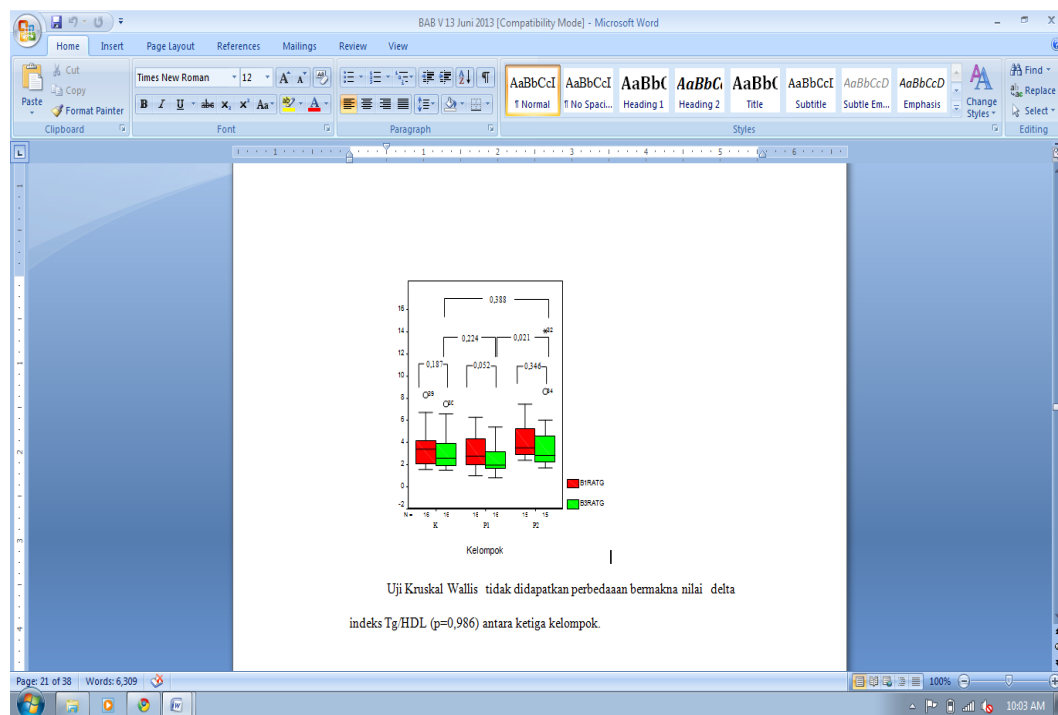
Grafik 9. Nilai HOMA-IR pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.

Uji Kruskal Wallis untuk melihat perbedaan delta HOMA-IR di antara ketiga kelompok didapatkan hasil tidak bermakna ($p = 0,076$).

5.6 Perbedaan nilai indeks Tg/HDL antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan masing-masing kelompok

Hasil uji Wilcoxon nilai indeks Tg/HDL kelompok K antara pra perlakuan ($3,66 \pm 1,85$) dengan pasca perlakuan ($3,1 \pm 1,8$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,187$). Hasil *paired T test* nilai indeks Tg/HDL kelompok P1 antara pra perlakuan ($3,07 \pm 1,58$) dengan pasca perlakuan ($2,4 \pm 1,3$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,052$). Uji Wilcoxon nilai indeks Tg/HDL kelompok P2 antara pra perlakuan ($4,22 \pm 1,58$) dengan pasca perlakuan ($4,2 \pm 3,3$) tidak didapatkan

perbedaan bermakna ($p=0,346$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test*, antara kelompok K dengan P1 tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,224$), P1 dengan P2 berbeda bermakna ($p=0,021$), K dengan P2 tidak berbeda bermakna ($p=0,388$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 10.

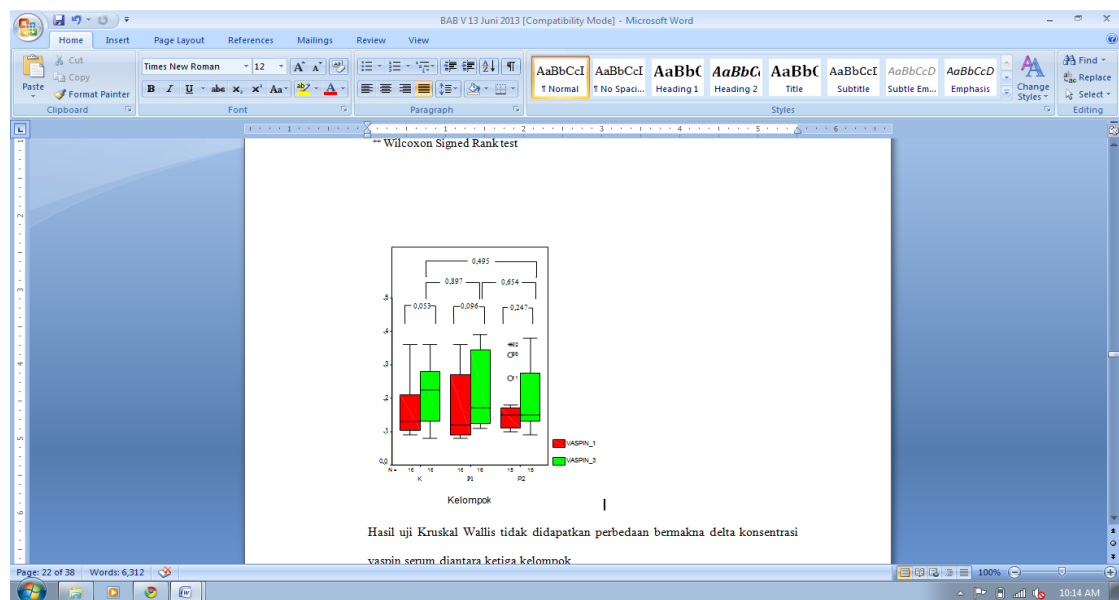


Grafik 10. Nilai indeks Tg/HDL pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.

Uji Kruskal Wallis tidak didapatkan perbedaan bermakna nilai delta indeks Tg/HDL ($p=0,986$) di antara ketiga kelompok.

5.7 Perbedaan nilai konsentrasi vaspin serum pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok.

Hasil uji Wilcoxon nilai vaspin serum kelompok K antara pra perlakuan ($0,16 \pm 0,08$) dengan pasca perlakuan ($0,22 \pm 0,09$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,053$). Hasil uji Wilcoxon nilai vaspin serum kelompok P1 antara pra perlakuan ($0,18 \pm 0,11$) dengan pasca perlakuan ($0,22 \pm 0,11$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,096$). Uji Wilcoxon nilai vaspin serum kelompok P2 antara pra perlakuan ($0,17 \pm 0,08$) dengan pasca perlakuan ($0,2 \pm 0,1$) tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,247$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test*, antara kelompok K dengan P1 tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,897$), P1 dengan P2 tidak berbeda bermakna ($p = 0,654$), K dengan P2 tidak berbeda bermakna ($p = 0,495$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 11.



Grafik 11. Nilai konsentrasi vaspin serum pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.

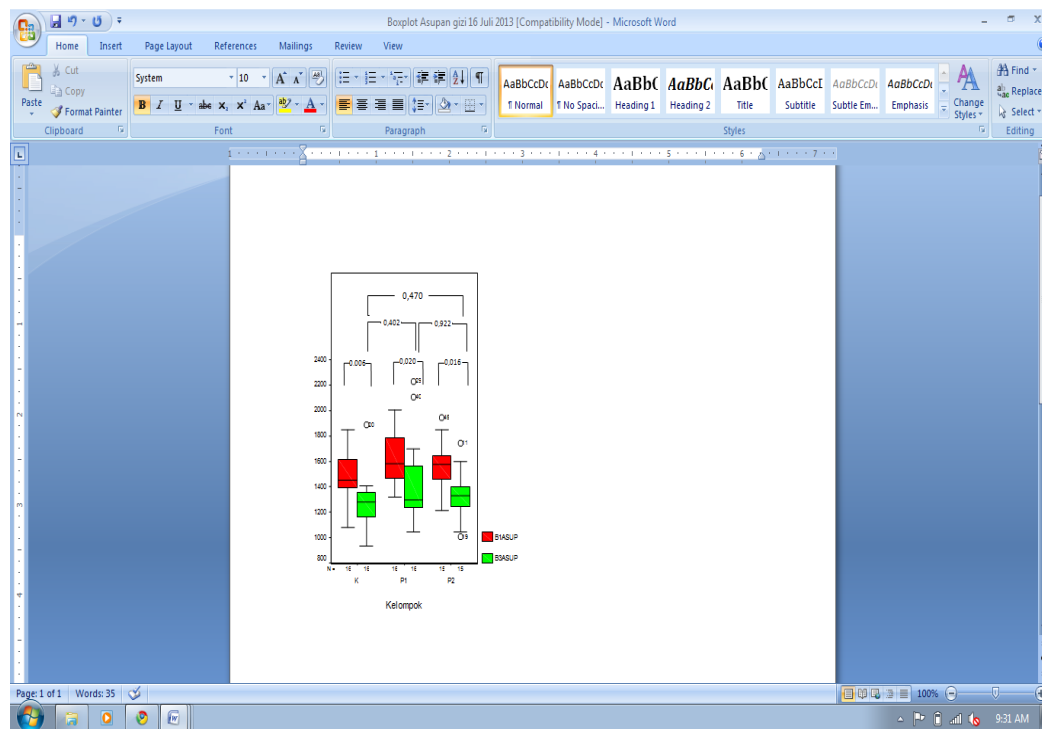
Hasil uji Kruskal Wallis tidak didapatkan perbedaan bermakna delta konsentrasi vaspin serum di antara ketiga kelompok ($p>0,05$).

Sub analisis lebih lanjut dilakukan untuk melihat lebih dalam tentang vaspin serum dalam hubungannya dengan perubahan variabel lain. Hubungan antara nilai delta konsentrasi vaspin serum dengan nilai delta variabel lain dianalisis dengan uji korelasi Pearson untuk data berdistribusi normal atau Spearman's rho untuk data berdistribusi tidak normal pada masing-masing kelompok perlakuan. Hasil yang didapatkan pada kelompok kontrol adalah nilai delta konsentrasi vaspin serum berkorelasi bermakna dengan delta asupan kalori ($p=0,011$). Kelompok P1 didapatkan nilai delta konsentrasi vaspin serum berkorelasi bermakna dengan delta indeks Tg/HDL ($p=0,016$). Kelompok P2 didapatkan korelasi bermakna antara nilai delta konsentrasi vaspin serum dengan delta HOMA-IR ($p=0,018$) dan delta asupan kalori ($p=0,009$). Hasil analisis selengkapnya tersaji pada lampiran statistik.

5.8 Perbedaan nilai asupan gizi antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok.

Hasil uji Wilcoxon nilai asupan gizi kelompok K antara pra perlakuan (1465 ± 218) dengan pasca perlakuan (1282 ± 203) didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,006$). Hasil uji Wilcoxon nilai asupan gizi kelompok P1 antara pra perlakuan (1612 ± 207) dengan pasca perlakuan (1416 ± 340) didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,020$). Hasil *paired T test* nilai asupan gizi kelompok P2 antara pra perlakuan (1549 ± 212) dengan pasca perlakuan (1322 ± 196) didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,016$). Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan dengan *post hoc test*, antara

kelompok K dengan P1 tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,402$), P1 dengan P2 tidak berbeda bermakna ($p=0,922$), K dengan P2 tidak berbeda bermakna ($p=0,470$). Hasil selengkapnya disajikan pada Grafik 12.



Grafik 12. Nilai asupan gizi pra perlakuan dan pasca perlakuan masing-masing kelompok.

Hasil uji Anova tidak didapatkan perbedaan bermakna antara delta asupan gizi di antara ketiga kelompok ($p=0,916$).

Persiapan uji *multivariate analysis of variance* (Manova) dipilih variabel pada uji bivariat yang mempunyai nilai $p < 0,25$, didapatkan 3 variabel tergantung yaitu delta BMI, delta HOMA-IR dan delta lingkar pinggang. Hasil uji Manova didapatkan nilai delta lingkar pinggang yang dipengaruhi oleh macam kelompok perlakuan ($p=0,020$).

Delta asupan kalori sebagai variabel perancu dari analisis sebelumnya tidak bermakna ($p=0,916$). Status olahraga tidak didapatkan perubahan/ konstan dari pra perlakuan hingga pasca perlakuan di antara ketiga kelompok. Status olahraga sebagai variabel perancu dianggap pengaruhnya sama terhadap ketiga kelompok. Subyek penelitian dengan status olahraga kategori cukup jumlahnya sangat kecil. Hal di atas menjadi penjelasan untuk delta asupan kalori dan status olahraga tidak dianalisis lebih lanjut. Hasil selengkapnya disajikan pada Tabel 8

Tabel 8 . Uji Manova pada ketiga kelompok terhadap delta lingkar pinggang, delta BMI, dan delta HOMA-IR

	Variabel	Type III Sum of Squares	df	Mean Squares	F	<i>p</i>
Kelompok	D_LP	393,743	2	196,871	4,283	0,020
	D_BMI	1,526	2	0,763	0,240	0,788
	D_HOMA-IR	37,120	2	18,560	2,524	0,092

Uji analisis *post hoc* didapatkan bahwa nilai delta lingkar pinggang berbeda bermakna pada perbandingan kelompok kontrol dengan kelompok P2 ($p = 0,006$). Perbandingan kelompok kontrol dengan kelompok P1 dan kelompok P1 dengan kelompok P2 tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$).

Tabel 9. Uji Post Hoc antara delta lingkaran pinggang dengan dua kelompok berpasangan

Variabel terikat		Paket		Paket	<i>p</i>
 LP	LSD	K	Vs	P1	0,72
		K	Vs	P2	0,06
		P2	Vs	P1	0,286

B. Bahasan

a. Gambaran umum Desa Pekajangan

Perubahan gaya hidup ke arah transisi perkotaan merupakan salah satu faktor yang mungkin mendukung Desa Pekajangan memang masih menjadi salah satu daerah kantong endemis diabetes melitus tipe 2 di Jawa Tengah. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 yang tinggi mencapai 10,1%, gangguan toleransi glukosa 9,4% pada tahun 2003, dan faktor perkawinan antar keluarga masih tinggi.³ Prevalensi prediabetes di Indonesia mencapai 10,2%.² Skrining yang dilakukan pada penelitian dari total 1214 subyek penelitian yang diuji saring, 317 subyek penelitian termasuk kelompok risiko tinggi prediabetes atau diabetes melitus tipe 2. Hasil uji tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan prevalensi prediabetes mencapai 5,7%. Angka ini seolah di bawah angka nasional dan penelitian Pemayun dkk.³ Hal yang mungkin menjelaskan adalah pada survei tahun 2003 semua subyek langsung dilakukan TTGO tanpa terkecuali, sementara perbedaan dengan penelitian ini adalah pada awal kunjungan penelitian, subyek dilakukan skrining dahulu dengan glukometer dan ditambah data anamnesis 1-2 faktor risiko terlebih dahulu. Subyek dengan glukosa darah puasa glukometer ≥ 110

mg/dl dan ada tambahan 1 atau 2 faktor risiko prediabetes atau diabetes melitus, subyek dapat dilakukan TTGO. Prevalensi prediabetes pada kelompok dengan 2 atau lebih faktor risiko prediabetes atau diabetes melitus dapat lebih tinggi. Hal yang seringkali luput dari perhatian adalah faktor usia lebih dari 45 tahun, kegemukan dan atau obesitas sentral, riwayat keluarga diabetes, prevalensi prediabetes mencapai 21,8%. Penelitian juga mendapatkan data bahwa subyek penelitian (n=47) dengan riwayat keturunan diabetes melitus mencapai 17% (8 orang). Anamnesis skrining dari 1214 subyek, yang menyatakan ada riwayat keluarga diabetes 9,72%. Perbedaan hasil dengan survei tahun 2003 didapatkan ada riwayat keluarga diabetes melitus 5,6% (n=1276). Peningkatan persentase masih mungkin mendukung faktor perkawinan antar keluarga masih tinggi, karena sebagian besar subyek pada penelitian ini masih mungkin refleksi dari subyek penelitian tahun 2003.

2. Efek metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap perbaikan status klinik metabolik.

a. Efek metformin HCl lepas lambat terhadap lingkaran pinggang.

Perbedaan lingkaran pinggang pra perlakuan dan pasca perlakuan antara kontrol (kelompok K), metformin 500 mg (kelompok P1) dan 2000 mg (kelompok P2), didapatkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol. Kelompok P2 didapatkan bukti penurunan lingkaran pinggang meskipun secara statistik tidak bermakna. Peningkatan lingkaran pinggang didapatkan kelompok K lebih besar dibandingkan kelompok P1. Uji beda hasil antara 2 kelompok pasca

perlakuan tidak didapatkan hasil yang bermakna ($p < 0,05$). Delta/selisih nilai pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Kecenderungan penurunan lingkaran pinggang dapat dilihat pada kelompok dengan pemberian metformin dibandingkan dengan kelompok kontrol yang justru mengalami peningkatan paling besar. Data awal subyek kelompok perlakuan metformin mempunyai nilai lingkaran pinggang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol. Hasil analisis selanjutnya didapatkan melalui uji Manova dengan memperbesar nilai $p < 0,25$. Uji Manova dikerjakan terhadap 3 variabel yang berpengaruh, yaitu delta lingkaran pinggang, BMI dan HOMA-IR. Hasil uji Manova didapatkan perbedaan bermakna untuk delta lingkaran pinggang. Uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok P2. Perlakuan metformin HCl lepas lambat 2000 mg/ hari ternyata paling efektif dalam penurunan lingkaran pinggang pasien prediabetes. Grafik 5 didapatkan kelompok kontrol mengalami peningkatan nilai lingkaran pinggang paling besar dengan rerata $5,25 \pm SD 9,33$ dan kelompok P1 rerata $0,8 \pm SD 5,68$. Hasil yang didapatkan pada kelompok P2 adalah penurunan lingkaran pinggang rerata $0,88 \pm 5,68$. Dosis metformin 2000 mg/hari terbukti efektif dalam penurunan lingkaran pinggang pasien prediabetes. Hipotesis 2.1.a terbukti bahwa metformin HCl lepas lambat 2000 mg memberikan efek perbaikan status klinik metabolik berupa penurunan lingkaran pinggang dibandingkan kontrol pada pasien prediabetes. Penelitian Srinivasan¹¹³ pada anak dan remaja obesitas, didapatkan hasil bahwa metformin dengan peningkatan dosis bertahap setiap 3 minggu hingga mencapai 2000 mg/hari selama 6 bulan,

didapatkan hasil perbaikan antropometri termasuk lingkaran pinggang, perbaikan komposisi tubuh dan insulin puasa. Mecca³⁰ melakukan penelitian tentang efek makanan berserat pada subyek sindroma metabolik dengan berat badan berlebih dan obes. Subyek diberikan makanan berserat tinggi dalam waktu 10 minggu. Konseling diet dan olahraga juga diberikan pada subyek. Hasilnya didapatkan penurunan lemak tubuh 4% dan lingkaran pinggang 7% dan penurunan status obesitas. Edukasi yang diberikan pada subyek penelitian Pekajangan memang terbatas. Edukasi yang dapat diberikan, rata-rata 2-3 kali selama penelitian sehingga efektifitasnya mungkin masih kurang untuk sebuah penelitian populasi lapangan.

b. Efek metformin HCl lepas lambat terhadap BMI

Nilai BMI didapatkan perbedaan bermakna antara pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk kelompok kontrol dan kelompok P1. Kedua kelompok tersebut memberikan efek penurunan BMI, dimana kelompok P1 lebih besar penurunannya dibandingkan kelompok kontrol. Kelompok P2 tidak didapatkan perubahan yang bermakna meskipun pada kelompok ini ada kecenderungan penurunan BMI paling besar dengan rerata $0,92 \pm SD\ 2,89$ dibandingkan kelompok K dan P1. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh adanya 4 subyek penelitian yang harus diakhiri pengambilan datanya pada bulan pertama dan kedua. Alasan pertama adalah pertimbangan teknis waktu penelitian yang tidak memungkinkan dilanjutkan. Alasan ke dua adalah faktor jumlah sampel yang kecil meskipun telah memenuhi kriteria syarat sampel minimal. Kedua faktor

tersebut masih mungkin menjadi faktor yang berpengaruh terhadap kemaknaan statistik. Hasil analisis uji beda 2 kelompok pasca perlakuan tidak bermakna ($p>0,05$). Uji perbedaan delta/selisih BMI di antara ketiga kelompok perlakuan, didapatkan perbedaan bermakna di antara ketiga kelompok ($p=0,034$). Hasil analisis selanjutnya didapatkan perbedaan bermakna nilai delta antara kelompok K dengan P2. Kelompok P2 juga didapatkan penurunan BMI paling besar dibandingkan dengan kelompok K dan P1. Hipotesis 2.1.b terbukti bahwa metformin HCl lepas lambat 500 mg dan 2000 mg memperbaiki status klinik metabolik berupa penurunan BMI pada pasien prediabetes.

Beberapa penelitian juga mendukung bahwa metformin berefek terhadap perbaikan BMI khususnya penurunan berat badan. Salpeter ¹²¹ dalam satu meta-analisis tentang terapi metformin pada individu risiko tinggi, metformin terbukti memperbaiki berat badan, profil lipid, resistensi insulin dan insidensi diabetes melitus. Srinivasan ¹¹³ juga mendapatkan hasil yang sama bahwa metformin memperbaiki BMI. Sedikit berbeda dengan penelitian menggunakan metformin, Mecca ³⁰ menyimpulkan bahwa edukasi yang terus berkelanjutan terutama terhadap pilihan diet tinggi serat selama 10 minggu, terjadi penurunan BMI juga lingkaran pinggang. Yanovski ¹²² mendapatkan hasil bahwa pemberian metformin 2000 mg/hari pada anak obes umur 6-12 tahun selama 6 bulan didapatkan penurunan berat badan, komposisi tubuh, dan homeostasis glukosa. Wiegand ¹²³ membandingkan efek metformin 2x500 mg/hari dan plasebo selama 6 bulan pada subyek adolesen obes dengan resistensi insulin. Hasil yang didapatkan bahwa terjadi perbaikan sensitivitas insulin namun tidak didapatkan

perubahan berat badan. Faktor kepatuhan terhadap intervensi gaya hidup dan dosis metformin yang kecil mungkin menjadi faktor penyebabnya. Desilet ¹¹⁴ melakukan analisis penelusuran beberapa studi berkaitan efek metformin terhadap berat badan. Kesimpulan yang didapatkan adalah metformin memang menjanjikan efek penurunan berat badan pada dewasa dan adolesen berat badan berlebih atau obes tanpa diabetes. *The DPP Research Group* ²⁹ menyatakan bahwa ketaatan yang tinggi untuk terapi metformin selama 7-8 tahun memberikan penurunan berat badan dan lingkar pinggang yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo. Campbell ¹²⁴ juga menyatakan bahwa dari analisis penelitian beberapa RCT yang ada metformin memberikan efek penurunan berat badan baik pada populasi non diabetes, toleransi glukosa terganggu dan PCOS.

c. Efek metformin HCl lepas lambat terhadap A1C.

Nilai A1C antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara ketiga kelompok ($p=0,714$). Hal ini menunjukkan bahwa kontrol glikemik ketiga kelompok perlakuan sama baik sejak awal hingga akhir penelitian. Uji beda 2 kelompok pasca perlakuan didapatkan berbeda bermakna antara kelompok P1 dengan kelompok P2. Hasil uji tersebut tidak berbeda bermakna antara kelompok K dengan P1 dan kelompok K dengan kelompok P2. Delta selisih nilai A1C diantara ketiga kelompok tidak berbeda bermakna ($p=0,714$). Hal itu menunjukkan status kontrol glikemik 3 bulan terakhir pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok cukup baik. Hipotesis 2.1.c terbukti metformin HCL lepas lambat 500

mg dan 2000 mg memperbaiki status klinik metabolik berupa penurunan nilai A1C meskipun secara statistik tidak bermakna. Perbedaan nilai A1C pada pasca perlakuan mungkin akan lebih nyata terlihat apabila nilai A1C lebih dari 7 %.

Hardiman D¹²⁹, melakukan penelitian terapi metformin dibandingkan plasebo pada prediabetes non obes dengan studi populasi di poliklinik rawat jalan rumah sakit Dr. Moewardi. Terapi metformin 2 x 500 mg/hari selama 3 bulan, memberikan hasil yang bermakna penurunan nilai A1C. Sub analisis yang dilakukan pada penelitian Pekajangan untuk dibedakan dalam prediabetes obes dan tidak obes didapatkan hasil yang berbeda. Kelompok obes yang didapatkan perbedaan bermakna A1C pasca perlakuan di antara ketiga kelompok ($p=0,027$). Hasil uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K dengan P2 ($p=0,043$) dan kelompok P1 dengan P2 ($p=0,009$).

Hasil yang berbeda mungkin disebabkan populasi studi penelitian sebagian besar rerata BMI termasuk kategori obes ($> 25 \text{ kg/m}^2$) dan subyek penelitian kelompok P2 mempunyai rerata BMI paling besar dibandingkan kedua kelompok lainnya. Hal lain yang mungkin berpengaruh terhadap status A1C pasca perlakuan adalah ada 4 subyek penelitian yang tidak selesai dalam perlakuan karena kendala alokasi waktu penelitian. Awal penelitian ini memang tidak dirancang untuk dibedakan populasi prediabetes obes dan non obes.

d. Efek metformin HCl lepas lambat terhadap *visceral fat rating*

Nilai *visceral fat rating* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan dari masing- masing kelompok. Uji beda

2 kelompok pasca perlakuan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Delta *visceral fat rating* juga tidak didapatkan bermakna dari ketiga kelompok ($p = 0,766$), namun ada kecenderungan penurunan rerata *visceral fat rating* pada ketiga kelompok. Hipotesis 2.1.d. terbukti bahwa metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg dan 2000 mg memperbaiki status klinik metabolik berupa penurunan *visceral fat rating* meskipun secara statistik tidak bermakna. Ibanez L ¹²⁷ menyatakan terapi metformin 850 mg/hari untuk 2 tahun pertama dilanjutkan 1600 mg/ hari dalam 2 tahun berikutnya, pada subyek wanita remaja dengan riwayat berat bayi lahir rendah dan pubertas prekoks, didapatkan hasil bahwa metformin berkorelasi dengan perbaikan adipokin, penurunan adipositas total, viseral dan hepatis. Penelitian Casteels ¹²⁸ mempelajari efek terapi metformin pada anak dan remaja dengan defisit neurogenik dan miogenik, yang berisiko untuk perkembangan berat badan berlebih, adipositas dan resistensi insulin. Hasil yang didapatkan bahwa terapi metformin dosis 425-850 mg/hari selama 12 bulan, dengan desain *cross over*; disimpulkan bahwa metformin memberikan perbaikan sensitivitas insulin, penurunan adipositas viseral. Hasil yang berbeda dibandingkan penelitian Ibanez dan Casteels, durasi terapi metformin yang diberikan pada subyek penelitian cukup pendek yakni dalam waktu 3 bulan. Faktor karakteristik subyek penelitian pada kelompok P1 dan P2 juga didapatkan nilai lingkar pinggang dan BMI yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol, meskipun tidak didapatkan perbedaan statistik yang bermakna di antara ketiga kelompok.

3. Efek metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap perbaikan status resistensi insulin.

a. Efek metformin HCl lepas lambat terhadap HOMA-IR

Nilai HOMA-IR antara pra perlakuan dan pasca perlakuan didapatkan perbedaan bermakna untuk kelompok P2 ($p=0,005$) namun tidak bermakna untuk kelompok K dan P1. Uji beda 2 kelompok pasca perlakuan tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Uji delta HOMA-IR di antara ketiga kelompok juga tidak bermakna ($p=0,076$). Hipotesis 2.2.a terbukti metformin HCL lepas lambat 500 mg dan 2000 mg memperbaiki status resistensi insulin berupa penurunan nilai HOMA-IR meskipun secara statistik tidak bermakna. Hasil yang sama dikemukakan Libriansah¹³¹ menyimpulkan bahwa terapi metformin tunggal atau kombinasi modifikasi gaya hidup pada pasien obesitas sentral tanpa diabetes, berjenis kelamin laki-laki, yang bekerja di satu instansi pemerintah kabupaten, tidak berbeda bermakna terhadap perbaikan HOMA-IR. Penurunan rerata HOMA-IR terlihat pada kelompok P1 dan P2 namun terjadi peningkatan nilai HOMA-IR pada kelompok kontrol. Pengertian dalam terapan klinis yang coba ditelaah, ketiga kelompok perlakuan didapatkan kecenderungan perubahan dari situasi resistensi insulin menjadi normal mencapai 30% - 44,4% namun pada kelompok K terjadi perubahan kondisi normal menjadi resistensi insulin paling banyak mencapai 71,4%. Hal ini menjelaskan meskipun secara statistik tidak bermakna namun ada kecenderungan perlakuan metformin HCl lepas lambat memberikan keuntungan klinis pada prediabetes. Empat subyek penelitian kelompok P2 dan 1 subyek kelompok P1 yang tidak lengkap mendapatkan

perlakuan yaitu 1-2 bulan karena alokasi waktu penelitian. Faktor tersebut mungkin berpengaruh terhadap hasil kelompok perlakuan.

b. Efek metformin HCl lepas lambat terhadap indeks Tg/ HDL

Indeks Tg/HDL dicoba sebagai alternatif pemeriksaan HOMA-IR untuk mengukur status resistensi insulin, oleh karena pemeriksaan HOMA-IR relatif cukup mahal. Nilai indeks Tg/HDL tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan ($p > 0,05$) untuk masing- masing kelompok. Uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan didapatkan berbeda bermakna antara kelompok P1 dengan P2 ($p = 0,021$). Delta indeks Tg/HDL tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok ($p = 0,986$). Penurunan rerata indek Tg/HDL didapatkan pada kelompok K dan P1. Hasil tersebut menjadi tidak konsisten bila dihubungkan dengan hasil HOMA-IR yang merupakan baku standar penilaian status resistensi insulin.

Bertolucci dkk ¹⁹ menyatakan bahwa HOMA-IR dan indek Tg/ HDL dapat berguna untuk stratifikasi rasio angiografi koroner. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pasien penyakit jantung koroner didapatkan peningkatan nilai HOMA-IR berbanding lurus dengan peningkatan nilai indeks Tg/HDL. Hal tersebut melandasi awal berpikir untuk mencoba indeks Tg/HDL sebagai parameter penilaian resistensi insulin. Sumner ¹³² juga mendapatkan hasil yang berbeda bahwa indek Tg/HDL bukan marker resistensi insulin yang cocok untuk populasi Amerika- Africa. Hasil penelitian Giannini ¹³³ menyebutkan bahwa nilai indeks Tg/ HDL berasosiasi dengan remaja pria dan wanita kulit putih yang obes, namun

tidak bermakna pada Hispanic dan Africa-Amerika. Perbandingan nilai pra perlakuan dan pasca perlakuan HOMA-IR (dianggap sebagai standar) tidak berbanding lurus secara konsisten dengan nilai indeks Tg/HDL. Hipotesis 2.2.b dapat dijawab bahwa metformin HCL lepas lambat 500 mg dan 2000 mg tidak terbukti memperbaiki status resistensi insulin (penurunan nilai indeks Tg/HDL). Hasil penelitian Pekajangan tidak mendukung indeks Tg/HDL menjadi alternatif parameter yang baik untuk penilaian resistensi insulin.

4. Efek metformin HCl lepas lambat 500 mg/hari dan 2000 mg/hari terhadap penurunan konsentrasi vaspin serum.

Nilai konsentrasi vaspin serum tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk ketiga kelompok ($p > 0,05$). Hasil uji beda antara 2 kelompok pasca perlakuan tidak didapatkan berbeda bermakna ($p > 0,05$). Nilai delta konsentrasi vaspin serum pra perlakuan dengan pasca perlakuan antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,538$). Hipotesis 2.3 dapat dijawab bahwa metformin HCL lepas lambat 500 mg dan 2000 mg tidak terbukti menurunkan konsentrasi vaspin serum, meskipun demikian Grafik 11 menunjukkan peningkatan nilai rerata konsentrasi vaspin serum pada akhir perlakuan paling besar pada kelompok K dan terkecil kelompok P2. Hasil ini mungkin dapat menjadi dukungan bahwa vaspin serum lebih bersifat sebagai petanda resistensi insulin dan monitoring resistensi insulin oleh efek terapi metformin.

Hasil uji korelasi berbeda bermakna antara delta vaspin terhadap delta beberapa variabel dari masing-masing kelompok. Kelompok K, didapatkan korelasi bermakna ($p=0,023$) perubahan konsentrasi vaspin serum dengan perubahan nilai A1C dan asupan kalori. Kelompok P1 didapatkan korelasi yang bermakna ($p=0,016$) antara perubahan konsentrasi vaspin serum dengan perubahan asupan kalori. Kelompok P2 didapatkan perubahan konsentrasi vaspin serum berkorelasi bermakna dengan perubahan HOMA ($p=0,004$) dan asupan kalori ($p=0,009$).

Vaspin sebagai adipokin *insulin sensitizer* yang diharapkan terjadi penurunan konsentrasi vaspin serum pada kelompok perlakuan metformin tidak terbukti. Hal lain yang mungkin dapat menjadi penjelasan terkait hasil penelitian adalah :

1. Perlakuan metformin lepas lambat dalam menurunkan vaspin mungkin diperlukan waktu lebih lama. Penelitian Tan ¹⁷, perlakuan metformin dalam menurunkan konsentrasi vaspin serum dilakukan 6 bulan sedangkan penelitian ini hanya 3 bulan.
2. Kim ¹³⁴ meneliti peran modifikasi gaya hidup terhadap konsentrasi vaspin serum pada penelitian 126 subyek dalam waktu 10 bulan. Kesimpulan penelitian didapatkan bahwa modifikasi gaya hidup tidak merubah konsentrasi vaspin serum. Penelitian ini tidak didapatkan berbeda bermakna delta asupan kalori diantara ketiga kelompok. Faktor asupan kalori sebagai variabel perancu diantara ketiga kelompok dianggap tidak berpengaruh terhadap konsentrasi vaspin serum. Perlakuan metformin HCl lepas lambat

selama 3 bulan terhadap penurunan konsentrasi vaspin serum meskipun demikian tidak terbukti. Perlakuan metformin lepas lambat metformin selama 3 bulan mungkin merupakan waktu yang pendek untuk melihat perubahan konsentrasi vaspin serum dibandingkan dengan penelitian Tan.

3. Pengaruh status olahraga sebagai variabel perancu pada ketiga kelompok tidak berbeda bermakna. Subyek penelitian yang melakukan olahraga rutin lebih dari atau 3-4 kali perminggu serta memenuhi durasi waktu 30 menit setiap kali berolahraga jumlahnya sangat sedikit, sehingga faktor olahraga pada ketiga kelompok dianggap sama. Kim ¹³⁴ tak mendapatkan efek olahraga jangka panjang 10 bulan terhadap perubahan konsentrasi vaspin serum pada pasien sindroma metabolik. Berbeda dengan penelitian Youn ²⁴ didapatkan bahwa pelatihan olahraga dalam waktu 12 minggu memberikan hasil penurunan konsentrasi vaspin serum meski pada penelitian Youn belum dapat mengeksklusi peran metformin dan diet pada subyek.
4. Usia dianggap sebagai faktor yang berpengaruh terhadap konsentrasi vaspin serum. Penelitian Seeger ²⁵ mendapatkan korelasi yang positif antara konsentrasi vaspin serum dan umur pada pasien dengan pasien kontrol. Penelitian Yin ²⁶ juga mendapatkan adanya korelasi positif antara usia dengan kadar vaspin serum pada subyek kontrol. Penelitian Pekajangan tidak didapatkan berbeda bermakna delta konsentrasi vaspin serum di antara ketiga kelompok ($p=0,169$) dan tidak didapatkan korelasi bermakna antara delta konsentrasi vaspin serum dengan usia pada kelompok kontrol, kelompok P1

dan kelompok P2 ($p>0,05$). Hal tersebut menjelaskan bahwa usia tidak berpengaruh terhadap nilai konsentrasi vaspin serum.

5. Jenis kelamin juga dianggap faktor yang berpengaruh terhadap konsentrasi vaspin serum. Penelitian mendapatkan 65% subyek penelitian adalah wanita. Subyek penelitian kelompok K, didapatkan pra perlakuan gambaran konsentrasi vaspin serum jenis kelamin wanita lebih tinggi dibandingkan pria. Subyek penelitian kelompok P1 juga didapatkan kadar vaspin serum pra perlakuan lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. Subyek penelitian kelompok P2 juga didapatkan konsentrasi vaspin serum pra perlakuan lebih tinggi pada wanita. Sepertinya hal ini sesuai dengan apa yang didapatkan oleh penelitian Youn ²⁴ yang mendapatkan kelompok wanita didapatkan kadar vaspin serum yang lebih tinggi dibandingkan pria. Hasil konsentrasi vaspin serum pasca perlakuan menunjukkan faktor jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap hasil perlakuan. Hasil uji korelasi juga tidak didapatkan korelasi bermakna antara delta konsentrasi vaspin serum dengan jenis kelamin pada kelompok kontrol, kelompok P1 dan kelompok P2 ($p>0,05$). Durasi perlakuan metformin yang mungkin lebih berpengaruh terhadap penurunan konsentrasi vaspin serum yang diharapkan.
6. Belum sepenuhnya dipahami regulasi dan sekresi vaspin di sirkulasi. Hasil analisis yang ada tidak menunjukkan adanya konsistensi hubungan antara delta konsentrasi vaspin serum dengan variabel lainnya. Faktor lain yg mungkin berpengaruh terhadap konsentrasi vaspin serum adalah gen vaspin

yang tidak diperiksa pada penelitian ini, keterkaitan adipokin lain serta sindroma metabolik.

Pengkayaan hasil keluaran lain yang didapatkan pada penelitian adalah :

1. Akhir perlakuan, semua subyek penelitian (47 orang) kembali dilakukan tes toleransi glukosa oral, puasa dan 2 jam pasca beban. Hasil yang didapatkan bahwa pada kelompok P2 ada 6 subyek penelitian (40%) yang mengalami perubahan diagnosis dari situasi prediabetes menjadi toleransi glukosa normal ($n=15$). Kelompok P1 didapatkan 4 subyek penelitian (25%) mengalami perubahan status diagnosis dari prediabetes menjadi toleransi glukosa normal ($n=16\%$). Kelompok K didapatkan perubahan yang paling kecil yakni 2 (12,5%) subyek penelitian yang berubah menjadi toleransi glukosa normal ($n=16$). Hal ini sesuai dengan penelitian epidemiologi besar DPP dan IDPP yang menyebutkan bahwa modifikasi gaya hidup dan atau metformin efektif dalam menurunkan insiden diabetes. Penelitian eksperimental lapangan dengan desain RCT dengan perlakuan metformin HCl untuk pasien prediabetes sepertinya belum pernah dilakukan di Indonesia meskipun penelitian ini masih dalam skala jumlah subyek penelitian yang kecil.
2. Indeks Tg/HDL tidak terbukti sebagai pemeriksaan alternatif yang baik untuk penilaian status resistensi insulin.
3. Hasil pasca perlakuan metformin terhadap penurunan vaspin serum yang tidak terbukti namun didapatkan korelasi nilai delta konsentrasi vaspin serum dengan beberapa variabel. Hasil tersebut sepertinya lebih memberikan arti

bahwa vaspin serum mungkin dapat menjadi petanda jangka panjang resistensi insulin, meskipun diperlukan konfirmasi penelitian lebih lanjut.

C. Keterbatasan Penelitian

1. Faktor kepatuhan beberapa subyek untuk mengikuti protokol penelitian yang terkadang masih kurang sehingga perlakuan diulang kembali dari awal.
2. Faktor eksternal lain seperti pindah pekerjaan, hilang kontak, kesadaran akan arti penting prediabetes yang masih kurang juga menjadi kendala dalam penelitian ini.
3. Upaya untuk menjaga kepatuhan terhadap perlakuan ini telah dilakukan. Setiap subyek penelitian masing-masing *log book* obat. Subyek penelitian diminta membawa dan mencatat segala kejadian yang timbul selama perlakuan berlangsung. Subyek penelitian diminta memberikan tanda pada buku *log book* setiap minum obat dan dibawa setiap mengambil obat. Beberapa kasus *log book* tidak terbawa dan hilang saat mengambil obat sehingga menyulitkan informasi data yang hanya bisa dilakukan sebatas mencoba anamnesis ulang kembali.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

Pemberian metformin HCl lepas lambat dosis 500 mg/ hari dan 2000 mg/hari selama 3 bulan pada pasien prediabetes di studi eksperimental lapangan mendapatkan simpulan sebagai berikut :

1. Metformin HCl lepas lambat memperbaiki status klinik metabolik berupa penurunan bermakna lingkaran pinggang pasien prediabetes.
2. Metformin HCl lepas lambat memperbaiki status klinik metabolik berupa penurunan BMI, A1C, *visceral fat rating* pasien prediabetes yang secara statistik tidak bermakna.

3. Metformin HCl lepas lambat memperbaiki status resistensi insulin berupa penurunan HOMA-IR pasien prediabetes yang secara statistik tidak bermakna.
4. Metformin HCl lepas lambat tidak memperbaiki status resistensi insulin berupa penurunan indeks Tg/HDL pasien prediabetes.
5. Metformin HCl lepas lambat tidak menurunkan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes, meskipun demikian didapatkan kecenderungan penurunan peningkatan nilai rerata konsentrasi vaspin serum pada kelompok perlakuan P1 dan P2 lebih kecil dibandingkan kelompok K.

B. SARAN

1. Rentang penelitian perlakuan metformin HCl lepas lambat ini dapat dilakukan dalam waktu lebih panjang (lebih dari 3 bulan) untuk mendapatkan efek jangka panjang metformin HCl lepas lambat terhadap status klinik metabolik, resistensi insulin dan penurunan konsentrasi vaspin serum.
2. Edukasi yang intensif diperlukan untuk menjaga kepatuhan dalam perlakuan dan keikutsertaan dalam penelitian.
3. Reaksi tolerabiliti setiap subyek terhadap metformin HCl lepas lambat tetap diperhatikan meskipun hanya dosis kecil.
4. Penelitian ini dapat diteruskan ke penelitian selanjutnya untuk kepentingan pelayanan pasien prediabetes yang mendapatkan metformin HCl lepas lambat tentang efektifitas obat ini bersama modifikasi gaya hidup dalam

merubah perjalanan prediabetes untuk kembali menjadi toleransi glukosa normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Madsbad. The dysglycaemic continuum, diagnosis and cut of points: what parameters should we use, Satelit symposium, The global epidemic of obesity, prediabetes and diabetes, Can the link be broken? 4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome (PDMS). Madrid, Spain; 2011.
2. PERKENI. Buku panduan pengelolaan dan pencegahan prediabetes; 2009.
3. Pemayun TG, Djokomoeljanto, Soehartono T, Darmono. Prevalensi sindroma metabolik pada Pekajangan Diabetes Study: 2003; Yogyakarta: Naskah Lengkap PIT IV Endokrin; 2003.
4. AusDiab. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study, Tracking the accelerating epidemic: its causes and outcomes; 2005.
5. Louis Chiasson J et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP NIDDM randomised trial, The Lancet 2002; 359(9323): 2072-7.
6. DREAM study. Meeting report-EASD: a positive outcome for rosiglitazone, but less so for ramipril 2006. [cited 2012 jan 5] from UML: <http://www.LipidsOnline.org>.
7. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K et al. Glucose Intolerance and 23-Year Risk of Coronary Heart Disease and Total Mortality. The Honolulu Heart Program. Diabetes Care 1999; 22 : 1262-65

8. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired Glucose Tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22 : 920-924.
9. DECODA study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality, Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria, *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-404
10. DECODE study group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women, *Archive of Internal Medicine* 2004; 164: 1066-76.
11. Mathaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin treatment: *Endocrine Reviews* 2000; 21 (6): 585-618.
12. Tuomilehto J. The global epidemic of obesity prediabetes and diabetes. 4th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome (PDMS) 2011 April 6. Madrid, Spain; 2011.
13. Bessesen DH. Update on obesity, *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2027-34.
14. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin resistance, *Mol Med* Nov-Dec 2008; 14 (11-12): 741-51.
15. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor : a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. 2005;PNAS 26;102(30):10610-5.
16. Gonzalez CR, Caminos JE, Vazquez MJ, Garces MF, Cepeda LA, Angel A et al. Regulation of visceral adipose tissue- derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue, *J Physiol* 2009; 587(14): 3741-50.
17. Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1501-7.
18. Gulcelik EN, Jale Karakaya, Arzu Gedik, Aydan Usman, and Alper Gurlek. Serum vaspin levels in type 2 diabetic in relation to microvascular complications, *European Journal of Endocrinol* 2009; 160: 65-70.
19. Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmiento R-Leite, Schaan BD. Insulin resistance and triglyceride/HDL_c index are associated with coronary artery disease, *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 11.
20. Howlett HCS, Bailey CJ. Metformin: a chemical perspective. In: Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editors. *Metformin. The gold standart. A Scientific handbook*. Chichester-UK: John Wiley & Sons 2007; 23-6.
21. Askandar T. Endo-Metabolic Capita Selecta, Naskah lengkap symposium Pertemuan Ilmiah Tahunan XI Perkeni Joglosemar, Djokomoeljanto dkk (eds), Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro 2010; 159-68.

22. ADA. American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations; 2011.
23. ADA. American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations; 2012.
24. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372-7.
25. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Loossner, Kratzsch J, Blüher M et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 247-51.
26. Yin YE, Xu-hong HOU, Xiao-ping PAN, Jun-xi LU and Wei-ping JIA. Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subject with diabetes. *Chin Med J* 2009; 122(21): 2530-3.
27. Loeffelholz VC, Mohlig M, Arafat MA, Isken F, Spranger J, Mai K, Randeve SH, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J of Endocrinol* 2010; 162: 507-13.
28. Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, Mary S, Ping Z. Cost effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians (IDPP). *Diabetologia* 2007; 49: 289–97.
29. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-402
30. Mecca MS, Moreto F, Burini FHP, dalanesi RC, McLellan KCP, Burini RC. Ten-week lifestyle changing program reduces several indicators for metabolic syndrome in overweight adults. *Diabetology & metabolic syndrome* 2012; 4: 1-7
31. ADA. American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations; 2013.
32. EASD-ESC. ESC Pocket Guidelines, Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease 2007; 8-18.
33. Cefalu TW. Insulin resistance: Cellular and clinical concept, *E.B.M* 2001; 226: 13-26
34. Alberti K G M M, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation : a consensus on type 2 diabetes prevention, *Diabetes UK, Diabetic Medicine* 2007; 24: 451-63.
35. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes, *Ann Intern Med* 2000; 133: 176-82.
36. Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease : strength of effects and biological basis, *International Journal of Epidemiology* 2002; 31: 1235-39.
37. Hossain M, Faruque OM, Kabir G, Hassan Naimul, Sikdar D, Nahar Q, et al. Association of serum TNF- α and IL-6 with insulin secretion and insulin

- resistance in IFG and IGT subjects in a Bangladeshi population, *International Journal of Diabetes Mellitus* 2010; 165-8.
38. PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia, Jakarta 2011; 1-18.
 39. ADA. American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations; 2008.
 40. ADA. American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations; 2007.
 41. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002; 93: 788-96.
 42. Bweir S, Al-Jarrah M, Almaty AM, Maayah M, Smirnova I, Novikova et al. Resistance exercise training lowers HbA1C more than aerobic training in adults with type 2 diabetes, *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2009; 1(27): 1-7.
 43. Doupis J, Schramm JC, Veves A. Endothelial dysfunction, inflammation, and exercise, In: *Contemporary Diabetes: Diabetes and exercise*, JG Regensteiner et al (eds), Humana Press 2009.
 44. Stewart KJ. Exercise, adiposity, and regional fat distribution. In : *Contemporary Diabetes : Diabetes and exercise*. JG Regensteiner et al (eds). Humana Press 2009.
 45. Arnlov J, Sundstrom J, Ingelsson E, Lind L. (2011) Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes care* 34;61-5.
 46. Meigs B J, Wilson W R P, Fox S C, Vasan S R, Nathan M D, Sullivan M L, et al. Body Mass Index, Metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease, *J Clin Endocrinol & Metab* 2006; 91(8): 2906-12.
 47. Kahn E S, Prigen L R, Schwartz S R, Fujimoto Y W, Knopp H R, Brunzell D J, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet β -cell function as explanations for metabolic diversity, *J.Nutr* 2001; 131: 354S-60S.
 48. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and White American Woman, *Endocrine Reviews* 2007; 8(7): 763-77.
 49. Bonora, Kiechi S, Mayer A, Zoppini G, Targher G, Bonadona RC et al. High normal HbA1C is strong prediktor of type 2 diabetes in general population. *Diabetes* 2011; 1-3.
 50. Li H Y, Lin S M, Shih R S, Hua H C, Liu L Y, Chuang M L et al. The performance of risk scores and hemoglobin A1c to find undiagnosed diabetes with isolated postload hyperglycemia, *Endocrine Journal* 2011; 58(6): 441-8.
 51. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-34
 52. Harefa.E. Standarisasi dan Harmonisasi pemeriksaan HbA1C. Forum Diagnosticum; 2011.

53. Bronk JR. An Overview of metabolism. Human metabolism. England: Addison. Wesley Longman Limited 1999; 3-9
54. Body composition analyzer TANITA AB 140 Viscan – Lightweight and portable – connection of RS232 interface – Warranty: 3 years. [cited 2013 july 6] from UML: www.girodmedical.co.uk/body-composition-analyzer-tanita-ab-140.
55. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Linstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome, Endocrine Reviews 2008; 29(7): 784-9.
56. Bays H, Mandarino L, DeFronzo R. Role of the Adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferators-activated receptor agonist provide a rational therapeutic approach, J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2): 463-78.
57. Lewis GF, Carpenter A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization of insulin resistance and type 2 diabetes, Endocrine Reviews 2002; 23: 201-29.
58. Pagel- Langenickel I, Bao J, Pang L, Sack MN. The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance, Endocrine Reviews 2010; 31: 25-51.
59. Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes, Endocrine Reviews 2010; 31: 369-78.
60. Morino K, Peterson KF, Shulman GI. Molecular mechanism of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction, Diabetes 2006; 55(2): S9-S15.
61. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T et al. Homeostasis Model Assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas, Diabetes Care 1999; 22: 818-22.
62. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling, Diabetes Care 2004; 27: 1487-95.
63. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani, Rashidi A. Optimal cut off point of homeostasis model assesment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome:third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). Nutrition and Metabolism 2010; 7: 1-8.
64. Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, Vierhaper H, Roden M. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity, Clin Chem 2004; 50(12): 2316-22.
65. Marotta T, Barbara F, Russo, Ferrara A L. Triglyceride-to-HDL-cholesterol ratio and metabolic syndrome as contributors to cardiovascular risk in overweight patiens, Obesity 2010; 18: 1608-13.
66. Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity, Exp Biol Med 2003; 228: 1111-7.
67. de Joungh RT, Serne EH, Jzerman GI, de Vries G, Stehouwer DA. Free fatty acid levels modulate microvascular function, Prevalence for

- obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy, *Diabetes* 2004; 53: 2873-82.
68. Bloomgarden ZT. The 6th Annual world congress on the insulin resistance syndrome, *Diabetes Care* 2009; 32(9): 104-11.
 69. Grundy SM. Definition of metabolic syndrome : Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association on Scientific Issues Related to Definition, *Circulation* 2004;109: 433-8.
 70. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies, *J. Am. Coll. Cardiol* 2007; 49: 403-14.
 71. Simmons RK, Alberty KGMM, Gale EAM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical too? Report of a WHO expert consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600-5.
 72. Grundy SM. Metabolic syndrome : A multiplex cardiovascular risk factor, *The J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404.
 73. Okosun IS. Metabolic syndrome and C reactive protein in American adults: the impact of abdominal obesity, *Metabolic syndrome and related disorders* 2008; 6(4): 289-95.
 74. Lee HC. Diabetic vascular complications, oxidative stress, and antioxidant therapy, In *Diabetes at the limits II*, Lionel H Opie et al eds. Cape Town. University of Cape Town Press 2006; 51-60.
 75. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathway: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Review* 2002; 23 : 599- 622.
 76. Kralisch S , Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Adipokines and adipocyte target in the future management of obesity and the metabolic syndrome, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2007; 7: 39-45.
 77. Yang Z, Montani JP. Emerging roles of perivascular adipose tissue in regulation of vascular functions. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents- Medicinal Chemistry* 2007; 7(2): 137-41.
 78. Fantuzzi G. Adipose tissue in the regulation of inflammation. *Immun, Endoc & Metab. Agents in Med, Chem* 2007; 7: 129-36.
 79. Kim MJ, Lee EY, Chung CH. Adipobiology of diabetes mellitus, *Immun, Endoc & Metab, Agents in Med, Chem* 2007; 7: 123-7.
 80. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases, *Eur Heart J* 2008; 29: 2959-71.
 81. Athyros VG, Tziomalos K, Karagianis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Current Drug Targets* 2010; 11: 122-35.
 82. Bailey CJ. Treating insulin resistance: future prospects, *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 20-31.

83. Tore F, Tonchev AB, Fiore M, Tuncel N, Atanassova, Aloe L, et al. From adipose tissue protein secretion to adipopharmacology of disease 2007; 149-55.
84. Borst SE. Adipose Tissue and Insulin Resistance, In: Adipose tissue and adipokines in health and disease, G.Fantuzzi, T Mazzone eds. New Jersey, Humana Press 2007; 281-8.
85. Auwerx J, Staels B. Leptin, *The Lancet* 1998; 351: 737-40.
86. Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance, *Molecular Endocrinology* 2008; 22(5): 1023-31.
87. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan. Signalling mechanism underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart, *Cardiovascular Research* 2008; 79: 279-86.
88. Oberbach A, Tonjes A, Kloting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in a patients with abnormal glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 577-585.
89. Kralisch, Bluher M, Paschke R, Fasshauer M. Adipokines as novel links between obesity and insulin resistance, *Immun, Endoc & Metab, Agents in Med. Chem* 2007; 7: 115-22.
90. Li Q, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity, *The J of Inter Med Res* 2008; 36: 625-9.
91. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Vaspine gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339(1): 430-6.
92. Tonjes A, Fasshauer M, Kratzsch, Stumvoll M, Bluher M. Adipokine pattern in subject with impaired fasting glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. *Plos One* 2010; 5(11): 1-6.
93. Zhuang XF, Zhao MM, Weng CL, Sun NL. Adipocytokines: A bridge connecting obesity and insulin resistance, *Medical Hypotheses* 2009; 73: 981-5.
94. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanism and clinical implications in polycystic ovary syndrome, *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 193-212.
95. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation, *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 721-9.
96. Cusi K, DeFronzo, Metformin : a review of its metabolic effects, *Diabetes Rev* 1998; 6: 2.
97. Dunn CJ, Peters HD, Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus 1995; 495.
98. Bailey CJ. Biguanides and DM-2, *Diabetes Care* 1992; 15(6): 755-72.

99. Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage SR) in individuals intolerant to standard metformin-results from four UK centres, *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007; 7: 225-8.
100. Levy J, Cobas RA, Gornes MB. Assesment of efficacy and tolerability of once daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2(16): 1-6.
101. Scarpello JHB, Howlett HCS. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes Vasc Dis* 2008; 5: 157-67.
102. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334(9): 574-8
103. Flier EM. Oral Agents for The Treatment of Type II Diabetes Mellitus. Principles and Practice Endocrinology and Metabolism. 2 edition. Kenneth L Becker et al. Philadelphia 1995; 1235-7.
104. Mudaliar S, R Henry Robert. The Oral Antidiabetic Agents. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus, 6th edition. Porte et al eds. USA. Mc Graw-Hill 2003; 531-553.
105. Lebovitz HE. Management of Hyperglycemia with Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes, Joslin's Diabetes Mellitus, 14th edition C. Ronald Kahn et.al eds, Philadelphia. Lippincot William & Wilkins 2005; 687-704.
106. Charles MA. Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese non diabetic subject. The BIGPRO1 Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1967-72.
107. Kumar N, Dey CS. Metformin enhances insulin signaling in insulin dependent and dependent pathways in insulin resistant muscle cells. *Journal of pharmacolog* 2002; 137: 329-36
108. Prato SD, Marchetto S, Pipitone A, Zanon M, Kreutzenberg SV, Tiengo A. Metformin and Free Fatty Acid Metabolism. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1995; 11: S33-41.
109. Musi NM, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes, *Diabetes* 2002; 51: 2074-9.
110. Hotta N. Safety. In: Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editors. Metformin. The gold standart. A Scientific handbook. Chichester-UK: John Wiley & Sons 2007; 171.
111. Bailey CJ, Howlett HCS. Tolerability of metformin, In: Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editors, Metformin, The gold standart, A Scientific handbook, Chichester-UK: John Wiley & Sons 2007; 173-8.
112. Van Gaal LF, Bray GA. Drugs Modify fat absorption and after metabolism. In: Handbook of obesity, Clinical application, 2nd ed, GA Bray et al (eds). New York, Marcell Dekker 2004; 264-5.

113. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnet S, Tepsa M, Yap F et al. Randomized,controlled trial of metformin for obesity and insulin resiatance in children and adolescents:Improvement in body composition and fasting insulin. *J of Clin Endocrinol & Metab* 2006; 91(6): 2074-80.
114. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes, *Ann Pharmacother* 2008; 42: 817-26.
115. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeb J, Ference J, D'Amico F et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: A systematic review. *Ann Far Med* 2005; 3: 457-61.
116. Campbell I W, Ritz P. Understanding the glucose-lowering actions of metformin, *John Wiley & Sons* 2007; 77-88.
117. Lord JM, White SI, Bailey CJ, Atkins TW, Fletcher RF, Taylor KG. Effect of metformin on insulin receptor binding and glycaemic control in type II diabetes. *British Medical Journal* 1983; 286: 830-1
118. Campbell DT, Stanley JC. Experimental and quasi-experimental design for research.Chicago . Rand Mc Nally College Publishing Company 1963; 13-22.
119. Cummings SR, Grady DG, Designing a randomized blinded trial. In: Hulley SB. Cumming SR, Browner WS,Grady DG , Newman TB, editors. *Designing clinical research.3rd*. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins 2007; 147-61.
120. Harun SR, Putra ST, Chair I, Sastroasmoro S. Uji Klinis. Dalam: sastroasmoro S, Ismael S, editor. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-4*. Jakarta: Agung Seto;hal.187-217
121. Salpeter SR, Buckley NS, Khan JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *The Am J of Med* 2008; 121: 149-57.
122. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children. A randomized clinical trial.*Diabetes.diabetesjournal.org* 2011; 60(2): 477-85.
123. Wiegand S, Allemand D, Hubel H, Krude H, Burman M, Martus P. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescent: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 585-92.
124. Campbell IW. Ritz P. Focus on metformin and body weight.In: Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, eds. *Metformin. The gold standart. A Scientific handbook*. Chichester-UK: John Wiley & Sons 2007; 89-100.
125. Golay A. Metformin and body weight. *International Journal of Obesity* 2008;32:61-72.
126. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes care* 2012; 35: 731-7

127. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral, and hepatic adiposity. *J Pediatr* 2010;156: 98-102.
128. Casteel K, Fieuws S, van Helvoirt M, Verpoorten C, Goemans N, Coudyzer W et al. Metformin therapy to reduce weight gain and visceral adiposithy in children and adolescents with neurogenic or myogenic motor deficit. *Pediatric Diabetes* 2010;11:61-9.
129. Hardiman D. Intervensi jangka pendek dengan metformin pada prediabetes non obes (disertasi). Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga; 2005
130. Li X-M, Li Y, Zhang NN, Xie YH, Shi YQ. Combination therapy with metformin and fenofibrate for insulin resistance in obesity. *The journal of International Medical Research* 2011;11:1876-82.
131. Libriansah. Pengaruh pola hidup sehat dan metformin (PHS-M) terhadap vaspin, asam lemak bebas, resistensi insulin dan risiko kardiometabolik pada obesitas-1 sentral tanpa diabetes. (disertasi). Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga; 2012.
132. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting trigliserde and the trigliseride_HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1395-400.
133. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 1869-74.
134. Kim SM, Cho GJ, Yannakoulia M, Hwang TG, Park EK, Mantzoros CS. Lifestyle modification increases circulating adiponectin concentrations but does not change vaspin concentrations. *Metabolism* 2011; 60(9): 1294-9.

Lampiran 1

**PENJELASAN PROSEDUR PENGAMBILAN SAMPLING DARAH
KEPADA RESPONDEN**

Penjelasan mengenai penelitian dengan judul:

**EFEK METFORMIN HCl LEPAS LAMBAT TERHADAP
STATUS KLINIK METABOLIK, STATUS RESISTENSI INSULIN
DAN KONSENTRASI VASPIN SERUM PASIEN
PREDIABETES
(Studi Epidemiologis di Daerah Pekajangan Pekalongan 2012)**

Saya (dr. K Heri Nugroho HS, SpPD, K-EMD, FINASIM) sedang melakukan penelitian yang bertujuan menilai efek metformin HCl lambat terhadap konsentrasi vaspin serum pada karakteristik klinik dan metabolik pasien pre-diabetes (Studi Epidemiologis di Daerah Pekajangan Pekalongan 2012), Ibu/Bapak/Saudara terpilih ikut serta dalam penelitian ini, karena memenuhi syarat penelitian. Waktu pemeriksaan kurang lebih 1 hari dengan tindakan berupa pengambilan darah. Darah yang diambil kurang lebih 5 cc. Selain pemeriksaan darah juga dilakukan pemeriksaan fisik dan pengisian kuesioner.

Manfaat yang akan diperoleh adalah dapat mengetahui efek dan dosis efektif metformin HCl lambat terhadap status klinik metabolik, status resistensi insulin dan konsentrasi vaspin serum pasien prediabetes (Studi Epidemiologis di Daerah

Pekajangan Pekalongan 2012), dan dapat digunakan tentang peran vaspin sebagai petanda respon terapi pengobatan metformin lepas lambat pada pasien prediabetes.

Risiko yang akan dialami akibat pemeriksaan ini adalah rasa sakit pada saat pengambilan darah seperti pada pemeriksaan rutin pasien. Jika mengalami risiko tersebut peneliti bertanggung jawab untuk membantu dalam hal pengobatan.

Semua keterangan yang diperoleh dari penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia. Bapak/Ibu/Saudara berhak menolak ikut dalam penelitian dan berhak mengundurkan diri selama penelitian berlangsung. Selama penelitian Bapak/Ibu/Saudara tidak dibebani biaya apapun, tetapi harus mengisi surat persetujuan mengikuti penelitian secara sukarela. Jika sewaktu-waktu membutuhkan penjelasan lebih lanjut, dapat menghubungi:

dr. K Heri Nugroho HS, SpPD, K-EMD, FINASIM
Bagian Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi
Jl. Dr. Soetomo 18 Semarang
Telp (024) 8454873
Atau
HP 081325182324

Lampiran 2

KUESIONER PENELITIAN STUDI S3

**EFEK METFORMIN HCI LEPAS LAMBAT TERHADAP
STATUS KLINIK METABOLIK, STATUS RESISTENSI INSULIN
DAN KONSENTRASI VASPIN SERUM PASIEN PREDIABETES
(Studi Epidemiologis di Daerah Pekajangan Pekalongan 2012)**

Sekretariat :

Sub Bagian Endokrin Matabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RS Kariadi
Jl. Dr. Sutomo no 16 Telp 024-8454873 Email: endokrin_smg@yahoo.com ;

khris_heri@yahoo.com

IDENTITAS PASIEN

NO.

PENELITIAN

.....

.....

ALAMAT:

RT:

RW:

DUSUN:

KELURAHAN:

I. Karakteristik Responden

1. USIA : tahun

2. AGAMA :

3. SUKU : URBAN/RURAL : U / R

4. JENIS KELAMIN : Pria / Wanita

5. PENDIDIKAN : Tidak sekolah/SD/SMP/SMA/Universitas
6. STATUS PERKAWINA : Kawin/Belum kawin/Tidak kawin
7. PEKERJAAN : PNS/Non PNS(buruh/pedagang/petani/lainnya)

II. Data panel personal

A. Panel Kencing Manis:

1. Apakah mengidap kencing manis/gejala kencing manis : ya / tidak / tidak tahu
2. Sudah berapa lama menderita kencing manis/gejala kencing manis : tahun
3. Apakah kontrol teratur : ya / tidak
4. Apakah ada keluarga kencing manis : ya / tidak / tidak tahu
5. Pengetahuan minimal tentang kencing manis (3 atau lebih jawaban benar dianggap cukup)
 - a) Apa itu penyakit kencing manis + / -
 - b) Apa penyebab kencing manis + / -
 - c) Apa gejala seseorang mengidap kencing manis + / -
 - d) Apa kencing manis bisa sembuh + / -
 - e) Apa kencing manis penyakit keturunan + / -

Kesimpulan : cukup /kurang

6. Obat yang digunakan :
SU/Glinid/Metf/Acarbose/TZD/DPPIV/Insulin
7. Minum obat teratur : ya / tidak
8. Gula darah puasa dan 2 jam PP terakhir : /
9. Kadar HbA1C :

B. Panel hipertensi

1. Menderita tekanan darah tinggi : ya/tidak
2. Sudah berapa lama : tahun
3. Minum obat/kontrol teratur : ya / tidak
4. Obat yang diminum sebutkan : ACEI/ARB/CCB DHP-NDHP/B.BLOK/Diuretik

C. Panel lipid

1. Menderita dislipidemia : ya/tidak
(gangguan lemak darah)
2. Sudah berapa lama : tahun
3. Minum obat/kontrol teratur : ya/tidak
4. Obat yang diminum :

III. Data kelengkapan

1. Apakah ada keluhan nyeri dada sentral/retrosternal dijalarkan ketangan kiri/kanan/leher/punggung, dicetuskan pada saat aktivitas fisik/emosi/istirahat:
Ya/tidak
2. Apakah menderita sakit jantung bawaan: ya/tidak
3. Apakah menderita sakit jantung koroner: ya/tidak
4. Jenis penyakit jantung lain jika ada :
5. Apakah minum kortikosteroid lama : ya/tidak
6. Apakah menggunakan kontrasepsi : ya/tidak
(bila ya: pil/IUD/susuk/sarung KB)
7. Apakah menggunakan obat hormon pertumbuhan : ya/tidak
8. Apakah minum obat jantung (digoksin/anti aritmia/obat lain) : ya/tidak
9. Apakah minum obat psikotropik (phenotiazin, lithium, trisiklik) : ya/tidak

10. Apakah menderita/riwayat sakit ginjal : ya/tidak
11. Apakah menderita penyakit tiroid : ya/tidak
12. Apakah responden merokok : ya/tidak
13. Berapa batang rokok perhari (sebutkan) :
14. Jenis rokok: kretek/filter/cerutu/putih/linting
15. Apakah kebiasaan minum manis yang mengandung gula: ya/kadang/tidak
(Ya : sehari 3 kali; Kadang : Sehari 1 kali)
16. Apakah kebiasaan makan mengandung lemak (daging/jeroan dll) : ya/kadang/tidak
(Ya : Setiap hari; Kadang : Seminggu 1 kali)
17. Apakah kebiasaan minum yang mengandung alkohol: ya/kadang/tidak
(Ya : Sehari 1 kali; Kadang : Sebulan 1 kali)
18. Berapa sering olahraga perminggu: 1/2/3/4/5/6/tidak pernah
19. Berapa menit setiap olah raga: <10 menit/10-20 menit/20-29 menit/>29 menit)
20. Jenis olah raga sebutkan (jogging, senam, lari, jalan kaki, tennis, volli, dll):
21. Jika tidak pernah olah raga kegiatan apa, nonton TV, tiduran, dll (sebutkan):
22. Alasan tidak olah raga: tidak sempat/malas/lain-lain (sebutan):

IV. Parameter penilaian

Pemeriksaan fisik

KU baik : ya/tidak

Suhu badan : °C

Berat badan : (Kg)

Tinggi badan : (cm)

Index Massa Tubuh: Kg/m²

Lingkar pinggang : (cm)

Lingkar panggul : (cm)

WHR:

Tekanan darah : 1. mmHg 2. mmHg 3. mmHg

TD rata-rata: mmHg

Klinis status tiroid:

Klinis defisiensi growth hormone :

Kesan hal lain yang mencolok :

.....
.....

Kimia klinik

TTGO : GD puasa mg/dl

GD 2 jam PP mg/dl

Diagnosis NGT/IGT/IFG/DM

Trigliserida : mg/dl Cholesterol total : mg/dl

HDL : mg/dl LDL :
mg/dl

Vaspin :

HbA1c :

Fasting Insulin :

HOMA IR :

Viseral Fat Rating :

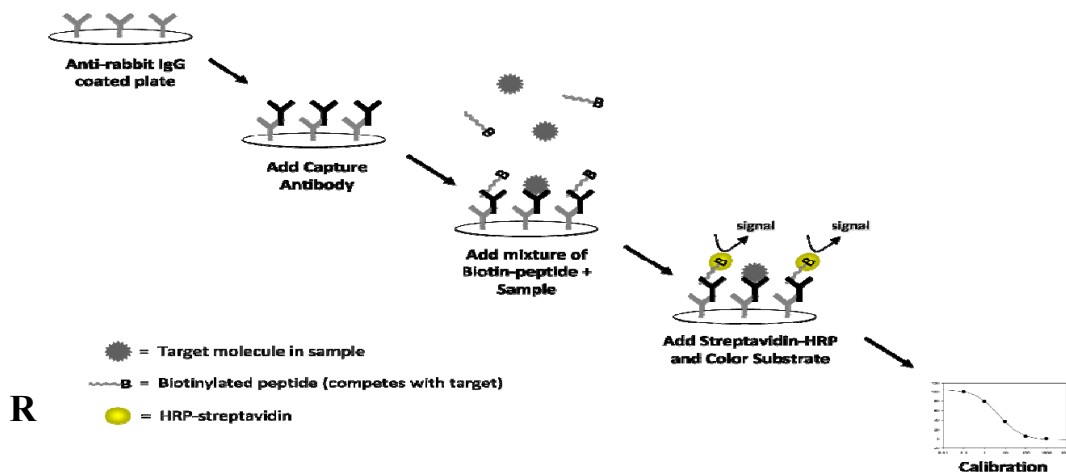
Presentase Viseral Fat :

Pekajangan, 2012

Responden

(.....)

Principle of Competitive EIA



2. Wash Buffer Concentrate (20x) (Item B): 25 ml
3. Standard Vaspin Peptide (Item C): 2 botol, 10 µl / botol
4. Anti-Vaspin polyclonal antibody (Item N): 2 botol, 5 µl / botol
5. Assay Diluent A (Item D): 30 ml, mengandung natrium azida 0,09% sebagai pengawet. Pengencer untuk standar dan serum atau plasma sampel.
6. Assay Diluent B (Item E): 15 ml buffer terkonsentrasi 5x. Pengencer untuk standar dan media kultur sel atau sampel jenis lainnya.
7. Biotinylated Vaspin peptide, (Item F): 2 botol, 20 µl / botol
8. HRP-Streptavidin concentrate (Item G): 8 µl, HRP-terkonjugasi streptavidin terkonsentrasi 25.000 x.
9. Positive control (Item M): 1 botol, 100 µl
10. TMB One-Step Substrate Reagent (Item H): 12 ml; 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) dalam larutan buffer.
11. Stop Solution (Item I): 8 ml asam sulfat 2 M
12. Assay Diagram (Item J)
13. User Manual (Item K)

Bahan tambahan yang dibutuhkan

1. Microplate reader yang mampu mengukur pada 450 nm.
2. Precision pipettes untuk memindahkan volume 2 µl sampai 1 ml
3. Adjustable pipettes 1-25 ml untuk persiapan reagen

4. Graduated cylinders 100 ml dan 1 liter.
5. Kertas penyerap
6. Air suling atau air deionozed
7. Sigma Plot software (atau software lain yang dapat menunjukkan empat parameter model regresi logistik)
8. Tabung untuk mempersiapkan standar atau pengenceran sampel.
9. Orbital shaker
10. Aluminum foil
11. Saran Wrap

Prosedur pemeriksaan

1. Simpan kit reagen di atas es selama langkah-langkah persiapan . Hal ini direkomendasikan juga pada semua standard dan sampel.
2. Tambahkan 100 µl antibodi anti-Vaspin untuk setiap wells. Inkubasi selama 1,5 jam pada suhu kamar dengan getaran lembut (1-2 siklus/detik). Anda dapat juga meng-inkubasi semalaman pada suhu 4 ° C
3. Buang cairan dan cuci lubang 4 kali dengan *Wash Buffer* 1x (masing-masing 200-300 µl),
4. Tambahkan masing-masing 100 µl standar, *control positif* dan sampel ke dalam wells yang sesuai. Tutup wells dan inkubasi selama 2,5 jam pada suhu kamar dengan getaran lembut (1-2 siklus / detik) atau semalaman pada 4 ° C.
5. Buang larutan dan cuci 4 kali seperti langkah 3
6. Tambahkan 100 µl larutan *HRP-Streptavidin* ke setiap wells. Incubasi selama 45 menit pada suhu kamar.
7. Buang larutan dan cuci 4 kali seperti langkah 3
8. Tambahkan 100 µl reagen *TMB One-Step Substrate* ke setiap wells. Inkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dalam ruang gelap dengan getaran lembut (1-2 siklus / detik).
9. Tambahkan 50 µl *Stop Solution* pada setiap wells. Baca absorbansi pada 450 nm segera.

SENSITIVITY

Konsentrasi minimum terdeteksi adalah 26,2 Vaspin pg / ml.

LOG BOOK EXCEL

Lampiran 5

Alat Bio Rad D-10 Dual Program

Alat yang cara kerjanya berdasarkan pertukaran ion yang diukur dengan HPLC (high performance liquid chromatography). Digunakan untuk membedakan jenis Hb yang abnormal, yaitu HbA1C, HbA2, HbF,

Terdiri dari 2 program :

Short Program : untuk mengetahui persentase HbA1C, dalam jangka waktu 3 menit

Ekstended program : untuk mengetahui persentase HbA2, HbF, HbA1C, dalam jangka waktu 6,5 menit

Specimen : whole blood didalam tabung EDTA

Sampel darah dapat disimpan 1 hari dalam suhu kamar (15-30 °), dalam suhu 2-8° selama 4 hari.

INDIKASI KETIDAKSTABILAN ATAU KETIDAKLAYAKAN REAGEN

- Jika reagen dalam keadaan dingin selama pengiriman, campur tiap botol dengan pelan sebelum mneginstal alat
- Jangan menggunakan reagen yang berubah warna, keruh, atau terdapat endapan
- Jangan menggunakan reagen yang bocor
- Jangan menggunakan alat kalibrasi atau darah lengkap jika butirannya berwarna coklat atau tempatnya pecah

PROSEDUR

Metode Pemilihan

Dari layar "LOT INFO" :

- Tekan METHOD pada layar sentuh.
- Pilih metode yang diinginkan (HbA1c) atau (HbA2/F/A1c)
- Tekan EXIT
- Tekan YES untuk mengkonfirmasi perubahan metode
- Tekan EXIT
- Metode pemilihan terletak di sisi kiri layar status

Tidak diperlukan menampilkan sistem *flush* , kecuali anda menginstal reagen baru

Menginstal a New Pack Reorder Pack Lot

- Lihat layar LOT INFO
- Tekan tombol UPDATE KIT
- Letakkan disket UPDATE KIT pada A:/
- Ikuti instruksi pada layar proses UPDATE KIT PROSEDURE

Prosedur Awal *Analytical Cartridge*

- Prosedur awal harus menggunakan 1 *Cartridge* dan juga setelah Sistem D-10 yang dekontaminasi
- Prosedur awal dapat dipilih baik tes HbA1c atau HbA2/F/A1c
- Pipet 1 ml dengan darah lengkap primer dimasukkan tempat sampel. Taruh beberapa tempat sampel ke dalam penerima tempat sampel dengan *Primer barcode*, kemudian letakkan pada posisi rak sampel 1
- Mulai jalankan. Ketika selesai, *Cartridge* siap dikalibrasi

Menjalankan Program HbA1c secara rutin

Cartridge yang sudah dikalibrasi digunakan sesuai petunjuk. Mengacu *QC Requirements* untuk informasi pada kontrol sample frekuensi

Order sampel tanpa kalibrator :

Sampel #	Reagent
1	Kontrol diabetes, Level 1
2	Kontrol diabetes, Level 2
3-10	Sampel pasien

Lampiran 6

SIEMENS **Dimension clinical chemistry system** **Flex reagent cartridge**

Kegunaan : in vitro diagnostic test untuk mengukur HDL-C

Prinsip Prosedur :

HDL, LDL, VLDL, chylomicron	Dextran Sulfate —————→ Magnesium sulfate	Non reactive LDL, VLDL, chylomicron + HDL cholesterol ester
-----------------------------	--	---

HDL cholesterol ester + H ₂ O	PEG-Cholesterol esterase —————→	HDL cholesterol + RCOOH
--	------------------------------------	----------------------------

HDL cholesterol + O ₂	PEG-Cholesterol Oxidase —————→	4 Cholestenon + H ₂ O ₂
----------------------------------	-----------------------------------	---

2H ₂ O ₂ + 4-amino-antipyrine 5H ₂ O + HSDA + H ⁺ + H ₂ O	Peroxidase —————→	Color development +
--	----------------------	---------------------

Reagen : Wells 1, 2, 3 (reagen 1) dan Wells 4 (reagen 2)

Sediaan Reagen : semua reagen bentuk cair dan langsung digunakan

Penyimpanan : suhu 2 – 8 °C

Wells yang masih tertutup, stabil untuk 30 hari

Wells yang sudah terbuka, stabil : 3 hari untuk wells 1-3

10 hari untuk well 4

15 hari untuk well 5-6

Tipe Spesimen : serum dan plasma

Material : AHDL Flex reagent cartridge, Cat. No. DF48B

Kisaran Pengukuran : 3 – 150 mg/dl (0,08 – 3,89 mmol/l)

Hasil : secara otomatis mengukur dan mencetak konsentrasi AHDL dalam mg/dl
(mmol/l)

Nilai yang Diharapkan : HDL < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) Low HDL Cholesterol
HDL ≥ 60 mg/dl (1,55 mmol/l) High HDL Cholesterol

Spesifisitas : Bias 10%

Inakurasi (Bias) pada sediaan kurang dari 10% pada konsentrasi HDL-C 40 mg/dl (1,04 mmol/l).

Cross-reactivity :

Low-density lipoprotein cholesterol dievaluasi untuk cross-reactivity pada HDL 40 mg/dl (1,04 mmol/l) dengan perhitungan :

$$\% \text{ crossreactivity} = \frac{\text{measured HDL-C} - \text{control HDL-C}}{\text{LDL-C}} \times 100\%$$

Siemens (flex reagent cartridge)

Dimension

Trigliseride

Reagent:

Wells	Form	Komposisi	konsentrasi
1-6	liquid	LPL	7,5 KU/L
		ATP	3 mmol/L
		Glycerolkinase	0,5 KU/L
		Glycerol 3phosphatase oksidasi	2,2 KU/L
		4 amino antipyrine	0,75 mmol/L
		4 chlorophenol	6 mmol/L
		Peroksidase	5KU/L
		Mg ²⁺	22,5 mmol/L
		Buffer Ph 7,2	50 mmol/L

Perhatian

Senyawa sodium azide (0,1%) sebagai preservative bereaksi dengan cooper

Letakkan pada suhu 2-8, stabil pada suhu luar selama 10 hari

Prosedure

dengan TGL flex reagent cartridge (material provided), dan CHEM II sebagai kalibrator

test steps

sampling dan pengiriman reagent, pencampuran dan printing hasil secara otomatis dilakukan oleh dimension system

test kondisi

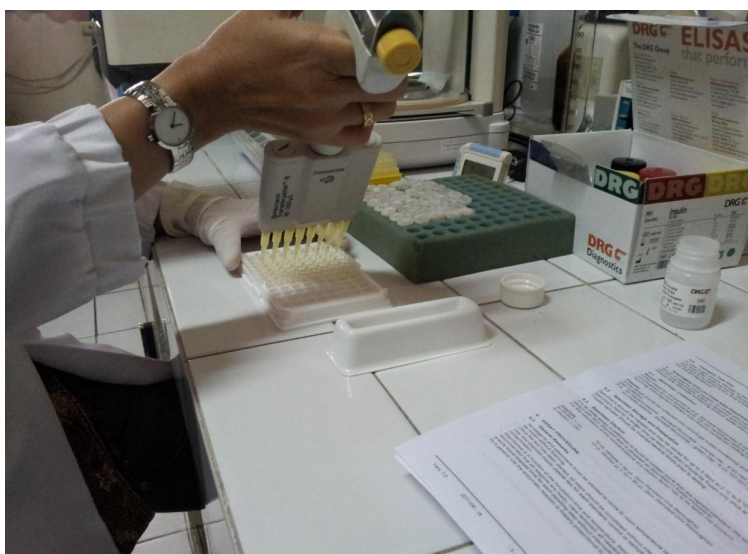
ukuran sampel	4mikro liter
reagen 1 vol	133 mikroliter
suhu	37oc+- 0,1oc
wavelengths	510 dan 700 nm
tipe measurement	biochromatic endpoint

Lampiran 8

Foto Kegiatan







1. **Kolesterol HDL**

Metode : Spektrofotometri
Alat : Advia 1800
Reagen : HDL Cholesterol Bayer
Prinsip Pemeriksaan :

HDL dilarutkan dengan detergen selektif sehingga terpisah dari komponen kolesterol lainnya menjadi bentuk HDL kolesterol yang kemudian dioksidasi dan dilepaskan esternya sehingga terbentuk peroksida. Peroksida yang terbentuk bereaksi dengan 4 -aminoantipiridin dan DSBmT dengan katalisis peroksidase membentuk kompleks senyawa berwarna kemerahan yang dapat diukur intensitasnya. Nilai yang terukur sebanding dengan kadar HDL dalam darah.

Prosedur Pengerjaan :

- Ambil darah menggunakan tabung Plain (tutup merah)
- Sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15menit
- Pisahkan serum dan masukkan kedalam alat (reaksi yang terjadi seperti prinsip kerja, terjadi secara otomatis di alat)

Persyaratan sampel

Jenis : Serum
Volume : 100 uL
Stabilitas : 1 minggu pada suhu 2-8°C
>1 minggu pada suhu -20°C

Performa Reagen

Linearitas : 1.5 – 150 mg/dL
Limit deteksi : 1.5 mg/dL
Spesifisitas : 90-110%

Interferensi : Hemolisis, ikterik, lipemik, vitamin C > 50mg

2. **Trigliserida**

Metode : Spektrofotometri

Alat : Advia 1800

Reagen : Triglicerida Bayer

Prinsip Pemeriksaan :

Triglicerida dalam sampel dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak bebas. Gliserol yang terbentuk difosforilasi menjadi gliserol - 3 - fosfat yang kemudian dioksidasi menjadi dihidroksiaseton-fosfat dan membentuk peroksida. Peroksida bereaksi dengan 4- aminofenazon membentuk kompleks berwarna yang dapat diukur intensitasnya. Nilai yang terukur sebanding dengan kadar triglicerida dalam darah.

Prosedur Pengerjaan :

- Ambil darah menggunakan tabung Plain (tutup merah)
- Sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15menit
- Pisahkan serum dan masukkan kedalam alat (reaksi yang terjadi seperti prinsip kerja, terjadi secara otomatis di alat)

Persyaratan sampel

Jenis : Serum

Volume : 250 uL

Stabilitas : 2 hari pada suhu 25°C
1 minggu pada suhu 2-8°C
1 tahun pada suhu -20°C

Performa Reagen

Linearitas : 1000 mg/dL

Interferensi : Hemolisis, ikterik, vitamin C

Pemeriksaan viscan AB 140

Viscan dirancang secara spesifik untuk kepentingan dalam skala besar dari proyek penelitian skala besar hingga kepentingan praktis klinis rutin. Viscan secara langsung mengukur regio abdomen terkait dengan kadar lemak visceral (visceral fat rating). Pengukuran persentase lemak tubuh memperkirakan lingkaran pinggang.

Mekanisme kerja viscan

Sabuk elektroda (*electrode belt*) yang dirancang sangat baik ditempatkan pada perut, kemudian sabuk elektroda dengan menggunakan teknologi Tanita Dual Frequency untuk mengukur dan membaca lewat infra merah ke unit dasar dalam waktu 30 detik.

Prosedur kerja

1. Pasien dipersiapkan tidur terlentang.
2. Daerah abdomen pasien harus terbuka dan dibebaskan dari pakaian atau segala hal yang menutupi daerah abdomen.
3. Basahi dengan kapas daerah 10cm dari umbilikus.
4. Tempatkan viscan AB 140 melingkupi daerah perut pasien. Posisikan tangan pasien melipat di daerah dada depan atau diatas kepala.
5. Posisikan sabuk elektroda di atas umbilikus sebagai titik utama.
6. Nyalakan tombol on/off viscan AB 140
7. Posisikan sinar infra merah sesuai dengan petanda garis pada sabuk elektroda.
8. Lakukan pengukuran visceral fat sesuai dengan menu viscan AB

Tabel Perbedaan nilai lingkar pinggang antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Kelompok	Pra Perlakuan	Pasca Perlakuan	<i>p</i>
	$X \pm SD$	$X \pm SD$	
K	95 $\pm$ 11	100 $\pm$ 13	0,040
P1	101 $\pm$ 14	102 $\pm$ 13	0,547
P2	101 $\pm$ 10	97 $\pm$ 10	0,095

T-Test

Tabel Perbedaan nilai BMI antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Kelompok	Pra Perlakuan	Pasca Perlakuan	<i>p</i>
	$X \pm SD$	$X \pm SD$	
K	26,8 $\pm$ 6,3	26,3 $\pm$ 6,2	0,038⁺
P1	28,4 $\pm$ 4,6	27,8 $\pm$ 5	0,038⁺
P2	28,3 $\pm$ 4,4	27,4 $\pm$ 4,8	0,238

⁺T-Test

Tabel Perbedaan nilai A1C antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Kelompok	Pra Perlakuan	Pasca Perlakuan	<i>p</i>
	$X \pm SD$	$X \pm SD$	
K	5,9 $\pm$ 0,4	5,8 $\pm$ 0,4	0,201 ⁺
P1	5,8 $\pm$ 0,6	5,7 $\pm$ 0,6	0,168 ⁺⁺
P2	6,1 $\pm$ 0,5	6 $\pm$ 0,4	0,098 ⁺

⁺ T-Test

⁺⁺ Wilcoxon Signed Rank Test

Tabel Perbedaan nilai *visceral fat rating* antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Kelompok	Pra Perlakuan	Pasca Perlakuan	<i>p</i>
	<i>X</i> ± SD	<i>X</i> ± SD	
K	8,9 ± 3,6	8 ± 4	0,488
P1	9,2 ± 3,8	9 ± 4	0,559
P2	9,7 ± 2,6	9 ± 4	0,233

T-Test

Tabel Perbedaan nilai HOMA-IR antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok.

Kelompok	Pra Perlakuan		Pasca Perlakuan		<i>p</i>
	<i>X</i> ± SD	median	<i>X</i> ± SD	median	
K	2,08 ± 0,67		2,11 ± 0,87		0,919 ⁺
P1	4,09 ± 4,14	2,51	2,13 ± 1,12	1,91	0,056 ⁺⁺
P2	2,87 ± 1,53	2,29	1,91 ± 0,83	1,95	0,005⁺⁺

⁺ T-Test

⁺⁺ Wilcoxon Signed Rank Test

Tabel Perbedaan nilai indeks Tg/HDL antara pra perlakuan dengan pasca perlakuan masing-masing kelompok

Kelompok	Pra Perlakuan	Pasca Perlakuan	<i>p</i>
	<i>X</i> ± SD	<i>X</i> ± SD	
K	3,66 ± 1,85	3,1 ± 1,8	0,187 ⁺⁺
P1	3,07 ± 1,58	2,4 ± 1,3	0,052 ⁺
P2	4,22 ± 1,58	4,2 ± 3,3	0,346 ⁺⁺

⁺ T-Test

⁺⁺ Wilcoxon Signed Rank Test

Tabel Perubahan nilai konsentrasi vaspin serum pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Kelompok	Pra Perlakuan		Pasca Perlakuan		<i>p</i>
	<i>X</i> ± SD	Median	<i>X</i> ± SD	Median	
K	0,16 ± 0,08	0,13	0,22 ± 0,09	0,22	0,053 ⁺⁺
P1	0,18 ± 0,11	0,12	0,22 ± 0,11	0,17	0,096 ⁺⁺
P2	0,17 ± 0,08	0,08	0,2 ± 0,1	0,15	0,247 ⁺⁺

⁺⁺ Wilcoxon Signed Rank test

Tabel Perbedaan asupan kalori pra perlakuan dan pasca perlakuan untuk masing-masing kelompok

Kelompok	Pra Perlakuan		Pasca Perlakuan		<i>p</i>
	<i>X</i> ± SD	Median	<i>X</i> ± SD	median	
K	1465 ± 218	1455	1282 ± 203	1282	0,006⁺⁺
P1	1612 ± 207	1582	1416 ± 340	1296	0,020⁺⁺
P2	1549 ± 212	1575	1322 ± 196	1330	0,016⁺

⁺ T-Test

⁺⁺ Wilcoxon Signed Rank Test