

DISERTASI

INTERVENSI JANGKA PENDEK DENGAN METFORMIN PADA PREDIABETES NON OBES

**Suatu perspektif pencegahan primer perkembangan
ke diabetes dan aterosklerosis**

(Penelitian Eksperimental)



DJOKO HARDIMAN

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**

INTERVENSI JANGKA PENDEK DENGAN METFORMIN PADA PREDIABETES NON OBES

**Suatu perspektif pencegahan primer perkembangan
ke diabetes dan aterosklerosis**

(Penelitian Eksperimental)

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**

**Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka**

**Pada hari : Selasa
Tanggal : 26 Juli 2005
Pukul 10.⁰⁰ WIB**

Oleh :

**DJOKO HARDIMAN
NIM : 099712378D**

Telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I (Tertutup)

Tanggal 29 Juni 2005



Panitia Penguji Disertasi Ujian Tahap I

Ketua : Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr. Sp. PK

Anggota : 1. Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr. Sp. PD-KEMD

2. Prof. Dr. Rochmad Romdoni, dr. Sp. PD, Sp JP(K) FIHA

3. Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.

4. Prof. Dr. Hendromartono, dr. Sp.PD-KEMD

5. Prof. Dr. Darmono, dr. Sp. PD-KEMD

6. dr. Widodo J.P., M.S, MPH, Dr.PH

7. Dr. Ari Sutjahjo, dr. Sp. PD-KEMD

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Rektor Universitas Airlangga

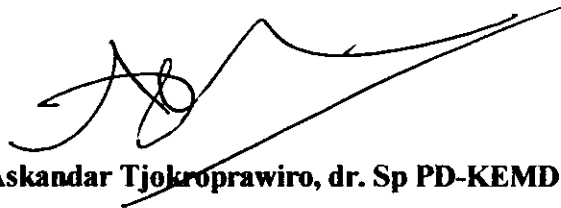
No. 4927 / J03 / PP / 2005

Tanggal. 5 Juli 2005

Lembar Pengesahan

**DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL, 25 Januari 2007**

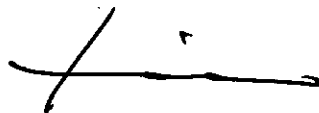
**Oleh
Promotor**



Prof. Dr. H. Askandar Tjokropawiro, dr. Sp PD-KEMD

NIP : 130 238 887

Ko Promotor



Prof. Dr. Rochmad Romdoni, dr. Sp PD, Sp JP(K) FIHA

NIP : 130 610 744

UCAPAN TERIMA KASIH

UCAPAN TERIMA KASIH



Dengan memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat, hidayah serta inayah-Nya dan anugerah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian disertasi dengan seluruh kegiatan akademis.

Selama menjalani pendidikan Doktor, sungguh banyak bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk semua ini perkenankanlah saya menyampaikan ucapan banyak tarima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr. Sp PD-KEMD, atas kesediaannya menjadi promotor, yang telah dengan penuh keikhlasan memberikan bimbingan, memberikan wawasan tidak hanya dalam bidang endokrinologi, juga telah mengarahkan hal yang menyangkut tentang ilmu pengetahuan, juga memberi semangat dan dorongan dari awal hingga selesainya disertasi ini.

Prof. Dr. Rochmad Romdoni, dr. Sp PD, Sp JP(K) FIHA selaku Ko-promotor yang telah banyak memberikan bimbingan dengan telaten serta penuh kesabaran, selalu memberikan inspirasi dan memotivasi saya untuk menyelesaikan disertasi ini.

Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr. Sp PK (K) dan Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr. selaku pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan dengan telaten serta penuh kesabaran, memberi petunjuk serta membangkitkan harapan penulis setiap mengalami kesulitan dalam menyelesaikan serta menyempurnakan disertasi ini.

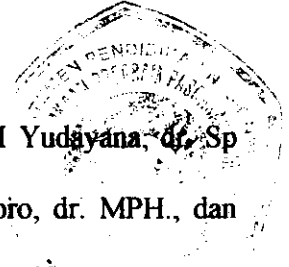
Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Med. H. Puruhito, dr. Sp B.T (K) serta mantan Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Soedarto, DTMH PhD atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

Direktur program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Muhammad Amin, dr. Sp PK (K) dan mantan Direktur Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. H. Soedijono Tirtowirdjo, dr. Sp THT (K), serta asisten Direktur I Program Pascasarjana Prof. Dr. Laba Mahaputra, dr, M.Sc yang telah memberikan kesempatan kepada penulis kesempatan untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua program studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Mandojo Rukmo, drg. MSc Sp KG serta mantan Ketua Program studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Juliati Hood A, dr. MS Sp PA. FIAC yang telah memberikan semangat serta membimbing penulis sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Seluruh staf pengajar di Program Pascasarjana Universitas Airlangga : Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr., Prof. Dr. Habel Josef Glinka SVD, dr., Prof. Dr. Koento Wibisono Siswomihardjo, dr., Prof. Eddy Pranowo, dr. MPH.(alm), Prof. Dr. Pitono Soeparto, dr. Sp DSA.(alm), Prof. Dr. Thomas Kardjito, dr. Sp P., Prof. Dr. Putu Konten, dr. Sp.PD., Fuad Amsyari, dr. MPH, PhD., Prof. Dr. M. Zainuddin, Apt., Dr. Siti Partini, dr. MS, MSc., Widodo J Pujirahardjo, dr. MS,



MPH. Dr PH., Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr. MS., Dr. FM Yudayana, dr. Sp PK., Prof. Soetandyo Wignyosoebroto, MPA., Prof. Dr. Koentoro, dr. MPH., dan masih banyak lagi staf pengajar lainnya yang tidak dapat penulis sebut satu persatu, yang telah memberikan kuliah, diskusi dan tugas-tugas dalam rangka pendidikan program pascasarjana S-3.

Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta Prof. Dr. H. M. Syamsulhadi, dr. Sp KJ serta mantan Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta Prof. Dr. H. Haris Mudjiman, drs, MA.PhD yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Penulisan disertasi ini tidak lepas dari peran serta Pembimbing, para Guru Besar, PJMK dan para Staf Pengajar Matakuliah yang ada di Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Demikian pula partisipasi para sahabat yang banyak membantu penulis dengan tulus ikhlas, memberi motivasi serta mendoakan penulis agar segera terwujudnya disertasi ini.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, Dr. H. AA. Subijanto, dr. MS serta mantan Dekan H. Admadi Soeroso, dr. Sp M, MARS dan Prof. Dr. Suroto, dr. Sp S yang telah memberikan izin dan kesempatan untuk mengikuti pendidikan program doktor di Universitas Airlangga.

Direktur RSUD Dr. Muwardi Surakarta, Mardiatmo, dr. Sp R, serta mantan direktur H. Sardjono, dr. MMR dan H.A. Rasim, dr. MM, MARS dan serta semua wakil direktur atas izin dan kesempatan yang diberikan, untuk mengikuti Pendidikan Program Pascasarjana S-3 Universitas Airlangga, serta izin untuk melakukan penelitian di RSUD Dr. Muwardi Surakarta.

Laboratorium Klinik Prodia Surakarta dengan seluruh stafnya, yang telah membantu saya mulai dari pemesanan reagensia sampai dengan pemeriksaan, yang dengan keramahan dan kesabarannya sehingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Seluruh pasien-pasien yang telah menyediakan dirinya, dengan sukarela untuk menjadi subyek penelitian, yang dengan kesabaran dan pengertian telah membantu penelitian saya.

Kepada teman-teman sesama mahasiswa S-3 Program Pascasarjana Universitas Airlangga angkatan tahun 1997/1998 terutama dari Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas kerjasama dan saling mendorong selama menempuh pendidikan.

Kepada almarhum orang tua saya, Bpk / Ibu R.Pronodiwirjo yang telah membesarkan dan mendidik saya dengan penuh kasih sayang, saya mengucapkan banyak terima kasih tak terhingga dan berdoa agar Allah SWT mengampuni semua dosa.

Kepada anak-anak saya, Dicky Arnendro Tamtomo, SH, Sp N., beserta menantu Maya Widiana Dewi, SE dan cucu Inez Arnendyo Putri., Ryan Rachmanto, dr., Jodi Purnomo, SE-MM., beserta menantu R. Indah Hafidah, SE dan cucu Vania Permatasari., dan Ova Rachmawati., ucapan terima kasih tak terhingga atas pengertian kalian yang memahami kesibukan ayah kalian, dorongan, dan doa kalian semuanya.

Terakhir kepada istri tercinta dan tersayang, Linda, saya sampaikan dari lubuk hati yang paling dalam terima kasih atas segala kesabaran, keprihatinan dan dukungan serta doamu selama ini, dalam mengikuti dan menyertai saya, sejak awal hingga akhirnya saya dapat menyelesaikan pendidikan program doktor ini. Semoga

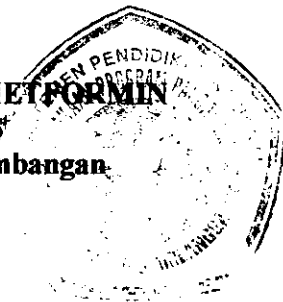
Allah SWT selalu memberkahimu dengan ketabahan dan kesehatan didalam mendidik anak-anak.

Sebagai manusia biasa, saya tidak luput dari kekurangan dan kekhilafan, perkenankan dengan rendah hati saya mohon maaf yang sebesar-besarnya. Akhirnya saya berdoa kehadiran Allah SWT, semoga selalu memberi ridho-Nya atas segala yang saya lakukan, serta selalu memberi petunjuk dan jalan yang benar, kemudahan, keselamatan, kesehatan, kebahagiaan dan kemuliaan kepada saya sekeluarga, dalam menjalani kehidupan ini. Semoga apa yang telah saya persembahkan dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada khususnya dan usaha peningkatan kesejahteraan umat manusia pada umumnya. Amien Ya Robbal Alamin..!

RINGKASAN

RINGKASAN

**INTERVENSI JANGKA PENDEK DENGAN METFORMIN
PADA PREDIABETES NON OBES***
**Statu perspektif pencegahan primer perkembangan
ke diabetes dan aterosklerosis
(Penelitian Eksperimental)**



Diabetes Mellitus tipe-2 (DM tipe-2) merupakan penyakit yang heterogen, dengan dua ciri utama yang menentukan yaitu adanya resistensi insulin dan defek sel β pankreas, telah disepakati oleh para ahli bahwa resistensi insulin merupakan kelainan yang mendahului (awal) dibanding munculnya defek sel β pankreas atau penurunan sekresi insulin pada penderita DM tipe-2.

Fakta yang berkembang menunjukkan, bahwa pada kadar glukosa darah di atas normal tetapi masih di bawah nilai ambang untuk diagnosis DM tipe-2, seperti pada individu dengan gangguan homeostasis glukosa yaitu pada individu dengan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) atau individu dengan toleransi glukosa terganggu (TGT), sekarang ini disebut sebagai prediabetes. Individu dengan TGT ditandai adanya resistensi insulin yang masih tinggi dan adanya abnormalitas respon terhadap beban glukosa, dengan kadar glukosa 2 jam pasca beban 75 gram glukosa sekitar 140-199 mg/dl dan kadar glukosa puasa yang normal. Sedangkan individu dengan GDPT ditandai dengan kadar glukosa puasa plasma sebesar 100-125 mg/dl, akibat adanya resistensi insulin yang masih tinggi, dengan jumlah insulin yang tidak cukup untuk mengkompensasi adanya peningkatan resistensi insulin hepatic dengan akibat terjadinya peningkatan glukoneogenesis dan asam lemak bebas dalam hati. Baik GDPT maupun TGT didapatkan resistensi insulin yang masih tinggi, dengan segala manifestasinya. Tahap prediabetes merupakan tahap yang sangat penting, karena dapat teridentifikasi sejumlah besar subyek ($\pm 50\%$), dan dalam kurun waktu sekitar sepuluh tahun akan berkembang menjadi DM tipe-2, oleh karenanya perlu intervensi untuk memperlambat atau mencegah perkembangannya menjadi DM tipe-2.

Pada periode prediabetes juga telah didapatkan peningkatan risiko percepatan timbulnya aterosklerosis, yang selanjutnya terjadi penyakit kardiovaskuler dan kematian dini akibat komplikasi penyakit kardiovaskuler aterosklerotik. Namun sampai sekarang belum jelas secara menyeluruh diketahui, mengenai mekanisme terjadinya peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler pada individu dengan pre-diabetes.

Atas dasar latar belakang tersebut diatas, dilakukan suatu penelitian prospektif yang bersifat *experimental study* yang dirancang dengan *pretest-posttest control group design*, dengan tujuan membuktikan bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi jangka pendek metformin pada subyek dengan prediabetes non obes dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2, dan menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

Dari 114 calon subyek penelitian dengan riwayat keluarga DM (+), setelah menjalani TTGO maupun pemeriksaan fisik (termasuk BB, TB, BMI, lingkaran pinggang,

lingkar panggul) dan laboratorium serta bersedia menanda tangani surat persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian, didapatkan 25 subyek penelitian non obes (48 % atau 12 subyek wanita dan 52 % atau 13 subyek pria), umur 35 – 60 tahun, yang memenuhi persyaratan sebagai subyek penelitian. Sebelum penelitian dilaksanakan, selama 1 minggu diberikan program edukasi mengenai pola diet dan latihan jasmani yang diharuskan dijalankan selama (12 minggu) masa penelitian. Dilakukan pemilihan secara acak subyek mana yang akan masuk dalam kelompok perlakuan atau kelompok plasebo, didapatkan 13 subyek penelitian non obes dalam kelompok perlakuan (mendapat metformin 2 x 500 mg perhari), dan 12 subyek penelitian non obes dalam kelompok plasebo (mendapat plasebo 2 x 500 mg plasebo perhari). Pada awal penelitian (awal minggu 1) dan akhir penelitian (akhir minggu ke-12) dilakukan pemeriksaan laboratorium yang meliputi GDP, GD2j pasca beban 75 gram glukosa, A1C, insulin puasa, insulin 2j pasca beban 75 gram glukosa, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, kolesterol total, LDL-kol, HDL-kol, dan trigliserida. Juga dilakukan pemeriksaan GDP, GD 2j pasca beban 75 gram glukosa dan fisik pada awal minggu ke-5 dan ke-9.

Hasil penelitian setelah 12 minggu, didapatkan uji beda dua rerata selisih pengukuran post dan pre perlakuan untuk sampel plasebo dan sampel perlakuan didapat : penurunan secara signifikan kadar insulin puasa ($p=0,003$); peningkatan kadar insulin 2 j pasca beban yang tidak signifikan ($p= 0,051$); peningkatan yang tidak signifikan ISI ($p=0,259$); penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan ($p=0,004$); peningkatan kadar glukosa darah 2j pasca beban yang tidak signifikan ($p=0,395$); penurunan kadar A1C yang signifikan ($p=0,001$); penurunan kadar kolesterol total yang tidak signifikan ($p=0,552$); peningkatan kadar HDL-kol yang tidak signifikan ($p=0,073$); penurunan kadar LDL-kol yang tidak signifikan ($p=0,373$); penurunan kadar trigliserida yang tidak signifikan ($p=0,307$); penurunan kadar hsCRP yang signifikan ($p=0,001$); penurunan kadar PAI-1 secara signifikan ($p= 0,015$); penurunan kadar VCAM-1 yang tidak signifikan ($p=0,061$), penurunan kadar fibrinogen yang signifikan ($p=0,001$).

Pengujian perubahan proporsi prediksi risiko terjadinya penyakit jantung koroner, dengan intervensi metformin dapat menurunkan proporsi prediksi risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Pengujian secara serempak menggunakan multivariate test, menghasilkan probabilitas signifikansi sebesar 0.009, yang berarti secara bersama-sama seluruh variabel dipengaruhi adanya intervensi metformin. Pengujian secara individual menggunakan uji variance dengan hasil masing-masing pengaruh intervensi metformin, berpengaruh secara signifikan pada A1C ($p=0.001$) A1C ($p=0.001$), glukosa darah puasa ($p=0.008$), insulin puasa ($p=0.004$), insulin 2 j.pb ($p=0.004$), hsCRP ($p=0.001$), PAI-1 ($p= 0.019$) dan fibrinogen ($p=0.001$) ; berpengaruh tidak signifikan pada glukosa darah 2j.pb ($p=0.560$), VCAM-1 ($p=0.113$), total kolesterol ($p=0.787$), HDL kolesterol ($p=0.064$), LDL kolesterol ($p=0.573$) dan trigliserida ($p=0.341$).

Kesimpulan : bahwa intervensi jangka pendek dengan metformin pada subyek prediabetes non obes, dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2, dan juga dapat menurunkan faktor risiko penyakit kardiovaskuler, namun dalam penelitian ini pengendalian resistensi insulin tidak dipengaruhi secara signifikan.

SUMMARY

SHORT TERM METFORMIN INTERVENTION IN NON OBESE SUBJECTS WITH PREDIABETES A perspective of primary prevention for the development to diabetes and atherosclerosis (Experimental Study)

Type 2 Diabetes Mellitus is a heterogeneous disease with two main definitive diagnostic entities namely insulin resistance and β pancreatic cells defect. It has been agreed by many specialists that the insulin resistance has been found as the earliest sign prior the β pancreatic cell defects or the decrease of insulin secretion.

The existing facts show that the prediabetes defined by the findings of blood glucose in above normal level but within the below threshold level for type-2 Diabetes Mellitus, seen in the glucose homeostatic disorder such as found in the individuals with abnormal fasting blood glucose or abnormal glucose tolerance. The findings found in the abnormal glucose tolerance individual e.g. high insulin resistance and abnormal response to the glucose level of 75 gram 2 hr. postloading blood glucose around 140-199 mg/dl with normal level fasting blood glucose. Whereas the findings in the abnormal blood glucose tolerance individuals e.g. fasting blood glucose of 100-125 mg/dl due to the high insulin resistance with insufficient amount of insulin to compensate the increase of hepatic insulin resistance due to the increase of hepatic gluconeogenesis and free fatty acid. Either the abnormal fasting blood glucose or abnormal blood glucose tolerance, in both conditions found high insulin resistance with all of its clinical manifestations. This prediabetes is stated as the very important stage as it is found almost in so many subjects (around 50%) and predictedly the ten years later can proceed into the type 2 Diabetes Mellitus. For this reason it is deemedly important to do intervention in order to prevent or delay the development into this type 2 Diabetes Mellitus. In this prediabetic stage it is also found accelerated increase of the development of atherosclerosis, which can proceed into the development of cardiovascular disease and early death as the manifestation of its complication. But the full mechanism of this increased cardiovascular complication risk, up to present is still unclear yet.

Based on the above background, our perspective experimental study was implemented with pretest-posttest control group design, is performed to clarify the hypothesis whether insulin resistance can be controlled by short term metformin intervention in non obese subjects with prediabetes (IGT and IFG), and decrease the risk of development to overt diabetes and the risk of development of atherosclerosis.

From 114 study subject candidates with positive history of DM and have followed TTGO, and laboratory tests with the signed agreement for the study, there were only 25 non obese subjects with prediabetes selected, ranging of 35-60 yrs old who met and fulfilled to the criteria conditions (48% /12 females and 52% / 13 males). For one week prior to the study, all the above study subjects had joined the diet regimen education program and should follow physical exercises for the 12 weeks of study period. The above subjects, then, being randomly selected into two groups, e.g. treatment group and placebo group. Thirteen subjects were defined as the treatment group who have received twice a day 500 mg metformin and twelve subjects as the placebo group who have

received twice a day 500 mg placebo. Early, in the first week of study and at the end of the twelfth week the subjects had the necessary laboratory tests including fasting blood glucose, blood glucose 2 hr post loading, A1C, fasting insulin, insulin 2 hr post loading, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, total cholesterol, cholesterol LDL, cholesterol HDL and triglyceride tests.

After 12 weeks, the results showed in the 2-way test average deficit of post and pretreatment for both groups, significant results for fasting insulin level ($p=0,003$); insignificant increase of 2 hr post loading insulin level ($p=0,051$); insignificant increase of ISI level ($p=0,259$); significant decrease of fasting blood glucose level ($p=0,004$); insignificant increase of 2 hr post loading blood glucose level ($p=0,395$), significant decrease of A1C ($p=0,001$); insignificant decrease of cholesterol total level ($p=0,552$), insignificant decrease of HDL level ($p=0,073$), insignificant decrease of LDL level ($p=0,373$), insignificant decrease of triglycerides level ($p=0,307$); significant decrease of hsCRP ($p=0,001$); significant decrease of PAI-1 ($p=0,015$); insignificant decrease of VCAM-1 ($p=0,061$) and significant decrease of fibrinogen level ($p=0.001$).

The tests for the proportional change in the prediction of coronary heart disease' risk, with metformin intervention showed the proportional decrease risk for the development of the coronary heart disease. The result for examination procedure in concern that yield probability of significant equal to 0.009, meaning by together entire dependent variable : A1C, fasting blood glucose, 2 hr post loading blood glucose, fasting insulin, insulin 2 hr post loading, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride, is influenced the existence of metformin intervention. The individual tests using variance test with their results, after metformin intervention, showed the significant influence to A1C ($p=0.001$), fasting blood glucose ($p=0.008$), fasting insulin ($p=0.004$), insulin 2 hr post load ($p=0.004$), hsCRP ($p=0.001$), PAI-1 ($p=0.019$) and fibrinogen ($p=0.001$); insignificant influence to blood glucose 2 hr post loading ($p=0.560$), VCAM-1 ($p=0.113$), total cholesterol ($p=0.787$), HDL cholesterol ($p=0.064$), LDL cholesterol ($p=0.573$) and triglyceride ($p=0.341$).

The conclusion : short term metformin intervention in non obese subjects with prediabetes (IGT and IFG), result in reduce risk of diabetes and lowered risk factor of cardiovascular disease, however non significant improvement of insulin resistance in this study was obtained.



ABSTRACT

ABSTRACT

**SHORT TERM METFORMIN INTERVENTION
IN NON OBESE SUBJECTS WITH PREDIABETES**
**A perspective of primary prevention for the development
to diabetes and atherosclerosis**
(Experimental Study)

Djoko Hardiman

In March 2002 the Department of Health and Human Services as well as the American Diabetes Association have stated referring person impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) as being prediabetics. Delaying treatment place prediabetic persons at great risk of developing of type-2 diabetes mellitus as well as the more devastating events associated with diabetic atherosclerosis and its inherent 2-4 fold increase in atherosclerotic coronary heart which is so costly in terms of morbidity, mortality, quality of life issues, and furthermore causing a huge financial burden to society.

The study is performed to clarify the hypothesis whether insulin resistance can be controlled by short term metformin intervention in non obese subjects with prediabetes (IGT and IFG), and decrease the risk of development to overt diabetes and the risk of development of atherosclerosis.

A perspective experimental study was implemented with a pretest-posttest control group design in 25 non obese subjects, 35-60 yrs old. Those fulfil the criteria were twelve (48%) non obese females and thirteen (52%) non obese males. For one week prior to the study, all the above subjects had joined the diet regimen education program and joined the physical exercises that should be followed during the 12 weeks of study period. The above subjects, then, being randomly selected into two groups, e.g. treatment group and placebo group. Thirteen subjects were defined as the treatment group who have received twice a day 500 mg metformin and twelve subjects as the placebo group who have received twice a day 500 mg placebo. Early, in the first week of study and at the end of the twelfth week the subjects had the necessary laboratory tests including fasting blood glucose, blood glucose 2 hr post loading, A1C, fasting insulin, insulin 2 hr post loading, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride tests. In the first of the fourth and eighth week, the subjects had the fasting blood glucose test and blood glucose 2 hr post loading test.

Homogeneity was assessed with Chi Square test for qualitative variable, and t-test for equality of mean for quantitative variable. Normality was tested using Kolmogorov Smirnov analysis. Analysis change of monthly conducted with analysis of statistic ANOVA and of Post-Hoc Test-LSD. Examination simultaneously to entire dependent variable influenced by metformin use tests multivariate, with Pillai's Trace procedure, Wilks' Lambda, Hotelling's Trace and Roy's Largest Root. While examination individually use test of variance.

The result for examination procedure in concern that yield probability of significant equal to 0.009, meaning by together entire dependent variable : A1C, fasting blood glucose, 2 hr post loading blood glucose, fasting insulin, insulin 2 hr post loading,

hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride, is influenced the existence of metformin intervention. The individual tests using variance test with their results, after metformin intervention, showed the significant influence to AIC ($p=0.001$), fasting blood glucose ($p=0.008$), fasting insulin ($p=0.004$), insulin 2 hr post load ($p=0.004$), hsCRP ($p=0.001$), PAI-1 ($p=0.019$) and fibrinogen ($p=0.001$) ; insignificant influence to blood glucose 2 hr post loading ($p=0.560$), VCAM-1 ($p=0.113$), total cholesterol ($p=0.787$), HDL cholesterol ($p=0.064$), LDL cholesterol ($p=0.573$) and triglyceride ($p=0.341$).

The conclusion : short term metformin intervention in non obese subjects with prediabetes (IGT and IFG), result in reduce risk of diabetes and lowered risk factor of cardiovascular disease, however non significant improvement of insulin resistance in this study was obtained.

Keywords : prediabetes, metformin, insulin resistance, atherosclerosis and type-2 DM.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Dalam	i
Prasyarat Gelar	ii
Surat Keputusan Rektor	iii
Lembar pengesahan	iv
Ucapan terima kasih	v
Ringkasan	x
Summary	xii
Abstract	xiv
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN	xxv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Manfaat penelitian	9
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN	10
2.1 Diabetes Mellitus tipe-2 (DM tipe-2).....	10
2.1.1 Epidemiologi	10
2.1.2 Patogenesis Diabetes Mellitus tipe-2	11
2.1.2.1 Tahap-tahap perkembangan alami Diabetes Mellitus tipe-2.	12
2.1.2.2 Obesitas dan DM tipe-2	19
2.1.2.3 Resistensi Insulin.....	22
2.1.2.4 FFA dan sekresi insulin pada non-diabetes.....	24
2.1.2.5 Patogenesis gangguan toleransi glukosa dan DM tipe-2 pad obesitas.....	27
2.2 Aterosklerosis dan faktor risiko aterosklerosis.....	30
2.2.1 Vascular Cell Adhesion Molecule	34

2.2.2	High sensitivity C-reactive protein	35
2.3	Hiperkoagulasi	36
2.3.1	Abnormalitas proses koagulasi	36
2.3.2	Penurunan proses fibrinolisis	36
2.3.3	Disfungsi trombosit.....	37
2.3.4	Aksi proagregasi.....	37
2.3.5.	Aktivitas anti-agregasi.....	38
2.3.6	Perubahan pada aliran darah.....	39
2.3.7	Pengaruh Insulin pada otot polos pembuluh darah	40
2.4	Pengaruh Metformin pada prediabetes	41
2.4.1	Pengaruh antihiperglikemia metformin	42
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	45
3.1	Kerangka konseptual	45
3.2	Hipotesis penelitian	49
BAB IV	METODE PENELITIAN	50
4.1	Kerangka operasional penelitian.....	50
4.2	Rancangan penelitian	53
4.3	Populasi penelitian	53
4.4	Tehnik pemilihan sampel	53
4.5	Pengelompokan sampel	54
4.6	Menentukan besar sampel	54
4.7	Obat yang diberikan.....	54
4.8	Diet yang diberikan.....	55
4.9	Olah raga yang dianjurkan	55
4.10	Kriteria Inklusi.....	56
4.11	Kriteria eksklusi	56
4.12	Variabel yang dicatat	56
4.13	Definisi operasional	58

BAB.5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	61
5.1	Uji Homogenitas	61
5.2	Uji normalitas data	63
5.3	Pengujian intervensi metformin	63
5.3.1	Pengujian dampak metformin pada kadar insulin	64
5.3.2	Pengujian dampak metformin pada kadar glukosa darah	71
5.3.3	Pengujian dampak metformin pada profil Lipid	84
5.3.4	Pengujian dampak metformin pada Risiko Aterosklerosis.....	93
5.3.5	Pengujian Multivariate Dampak Metformin	105
5.3.5.1	Pengujian Multivariate Dampak Metformin terhadap Risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2	108
5.3.5.2	Pengujian Multivariate Dampak Metformin terhadap Risiko Aterosklerosis (indikator variabel hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen)	111
5.3.5.3	Pengujian Multivariate Dampak Metformin terhadap Risiko Aterosklerosis (indikator variabel kolesterol total, HDL-kol, LDL-kol, trigliserida, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen)	114
BAB.6	Pembahasan	118
6.1	Data awal	121
6.2	Hasil pengujian Pengendalian Resistensi Insulin sebagai - Dampak Intervensi Metformin pada Kadar Insulin	122
6.3	Hasil pengujian Pengendalian Resistensi Insulin sebagai - Dampak Intervensi Metformin pada Kadar glukosa darah.....	123
6.4	Hasil pengujian Pengendalian Resistensi Insulin sebagai - Dampak Intervensi Metformin pada Profil Lipid	125

6.5	Pengujian Dampak Intervensi Metformin pada faktor Risiko-Aterosklerosis	127
6.5.1	Pengujian Dampak Intervensi Metformin pada variabel hsCRP	127
6.5.2	Pengujian Dampak Intervensi metformin pada variabel PAI-1	128
6.5.3	Pengujian Dampak Intervensi metformin pada variabel VCAM-1	129
6.5.4	Pengujian Dampak Intervensi metformin pada variabel Fibrinogen	130
6.6	Pengujian multivariate dan Uji variance dampak intervensi metformin	131
6.6.1	Pengujian multivariate secara serentak terhadap serangkaian variabel yang dipengaruhi oleh intervensi metformin	131
6.6.1.1	Pengujian secara individual menggunakan uji variance dengan hasil masing-masing pengaruh metformin	132
6.6.2	Pengujian multivariate sebagai dampak intervensi metformin terhadap risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2	133
6.6.2.1	Pengujian individual menggunakan uji variance dampak metformin terhadap berkembangnya menjadi DM tipe-2.....	133
6.6.3	Pengujian multivariate sebagai dampak intervensi metformin terhadap risiko kardiovaskuler	133
6.6.3.1	Pengujian individual menggunakan uji variance sebagai dampak intervensi metformin terhadap risiko kardiovaskuler	134
6.7	Keterbatasan penelitian	134
BAB.7	Penutup	135
7.1	Kesimpulan	135
7.2	Saran	136
DAFTAR PUSTAKA.....		137

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Tahap-tahap DM tipe-2	18
Tabel 2.2 Faktor-faktor Risiko Kardiovaskuler	34
Tabel 5.1 Hasil Pengujian Homogenitas Variabel Kualitatif (Jenis kelamin)..	61
Tabel 5.2 Hasil Pengujian Homogenitas Variabel Kuantatif	62
Tabel 5.3.1 Hasil Pengujian Intervensi Metformin Pada Insulin	65
Tabel 5.3.2 Dampak Intervensi Metformin Pada Insulin (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	69
Tabel 5.3.3 Dampak Intervensi Metformin Pada Kadar Glukosa Darah	72
Tabel 5.3.4 Dampak Intervensi Metformin Pada Kadar Glukosa Darah	74
(Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	
Tabel 5.3.5 Hasil Pengujian ANOVA Perubahan Kadar Glukosa Darah Bulanan Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	77
Tabel 5.3.6 Hasil Pengujian Post-Hoc Test Perubahan Kadar Glukosa Darah- Bulanan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	79
Tabel 5.3.7 Hasil Pengujian Dampak Intervensi Metformin A1C	82
Tabel 5.3.8 Dampak Intervensi Metformin Pada A1C (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	83
Tabel 5.3.9 Dampak Intervensi Metformin Pada Profil Lipid	86
Tabel 5.3.10 Dampak Intervensi Metformin Pada Profil Lipid (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	91
Tabel 5.3.11 Hasil Pengukuran Intervensi Metformin Pada hsCRP, PAI-1, VCAM-1, Fibrinogen	95
(Pre dan Post Perlakuan Pada Kelompok Perlakuan)	
Tabel 5.3.12 Hasil Pengujian Perbedaan Proporsi Risiko Aterosklerosis Dengan Indikator hsCRP (Pada Kelompok Plasebo)	97
Tabel 5.3.13 Dampak Intervensi Metformin Pada hsCRP, PAI-1, VCAM-1, Fibrinogen (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	102

Tabel 5.3.14	Hasil Pengujian Dampak Intervensi Metformin (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	106
Tabel 5.3.15	Rekapitulasi Dampak Intervensi Metformin Kelompok Perlakuan dan Plasebo	108
Tabel. 5.3.16	Multivariate Tests ^b Dampak intervensi Metformin terhadap Risiko- Aterosklerosis (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan).	110
Tabel. 5.3.17	Pengujian secara individual dengan Uji Variance Dampak Met- formin terhadap Risiko Aterosklerosis (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre perlakuan)	110
Tabel. 5.3.18	Multivariate Tests ^b Dampak intervensi Metformin terhadap Risiko- Aterosklerosis (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan).	112
Tabel. 5.3.19	Pengujian secara individual dengan Uji Variance Dampak Metfor- min terhadap Risiko Aterosklerosis (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre perlakuan)	113
Tabel. 5.3.20	Multivariate Tests ^b Dampak intervensi Metformin terhadap Risiko- Berkembangnya menjadi DM tipe-2 (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	115
Tabel. 5.3.21	Pengujian secara individual dengan Uji Variance Dampak Inter- vensi Metformin terhadap Risiko Berkembangnya menjadi DM tipe-2 (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)	116

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1.	Criteria for Diagnosis of Pre-DM and T2DM 17
Gambar 2.2.	Prognostic Classification of Pre Diabetes 18
Gambar 2.4	Metformin with Metabolic-Cardiovascular Effect 43
Gambar 2.5.	Metformin : 10 Metabolic-Cardioprotective Effect 44
Gambar 3.1.	Bagan kerangka konseptual penelitian (sebelum intervensi Metformin)..... 47
Gambar 3.2.	Bagan kerangka konseptual penelitian (setelah intervensi Metformin)..... 48
Gambar 4.1	Bagan Kerangka Operasional Penelitian 52
Gambar 5.3.1	Pengukuran Rerata Insulin Puasa Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 65
Gambar 5.3.2.	Pengukuran Rerata Insulin 2j.pb Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 66
Gambar 5.3.3.	Pengukuran Rerata Indeks Sensitivitas Insulin (ISI) Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 67
Gambar 5.3.4.	Pengukuran Rerata Selisih Insulin Puasa Post dan Pre Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 70
Gambar 5.3.5.	Pengukuran Rerata Selisih Insulin 2j.pp Post dan Pre Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 70
Gambar 5.3.6.	Pengukuran Rerata Selisih Indeks Sensitivitas Insulin (ISI) Post dan Pre Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo)... 71
Gambar 5.3.7.	Pengukuran Rerata Glukosa darah Puasa Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 73
Gambar 5.3.8.	Pengukuran Rerata Glukosa darah 2j.pp Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 73
Gambar 5.3.9	Pengukuran Rerata Selisih Glukosa darah Puasa Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 75
Gambar 5.3.10	Pengukuran Rerata Glukosa darah Puasa Post dan Pre Perlakuan Indikator Rerata selisih Glukosa darah Puasa (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 75
Gambar 5.3.11	Pengukuran Rerata Selisih Glukosa Darah 2 j.pp Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 76
Gambar 5.3.12	Perubahan Rerata Pengukuran Bulanan Kadar Glukosa Darah – Puasa (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 80
Gambar 5.3.13.	Perubahan Rerata Pengukuran Bulanan Kadar Glucosa Darah 2j.pp (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 80
Gambar 5.3.14	Pengukuran Rerata A1C Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 82
Gambar 5.3.15	Rerata Selisih A1C Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo) 84

Gambar 5.3.16	Rerata Kadar Kolesterol total Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	86
Gambar 5.3.17	Rerata Kadar HDL- kolesterol Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	87
Gambar 5.3.18	Rerata Kadar LDL- kolesterol Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	88
Gambar 5.3.19	Rerata Kadar Trigliserida Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	88
Gambar 5.3.20	Rerata Selisih Total Kolesterol Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan plasebo)	91
Gambar 5.3.21.	Rerata Selisih HDL-kolesterol Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan plasebo)	92
Gambar 5.3.22.	Rerata Selisih HDL-kolesterol Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan plasebo)	92
Gambar 5.3.23	Rerata Selisih Trigliserida Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan plasebo)	93
Gambar 5.3.24	Pengukuran Rerata hsCRP Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan plasebo)	95
Gambar 5.3.25	Prosentase Prediksi Risiko Aterosklerosis Pre dan Post Perlakuan Dengan Indikator hsCRP (Pada Kelompok Perlakuan)	96
Gambar 5.3.26	Prosentase Prediksi Risiko Aterosklerosis Pre dan Post Perlakuan Dengan Indikator hsCRP (Kelompok Plasebo)	98
Gambar 5.3.27	Pengukuran Rerata PAI-1 Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	99
Gambar 5.3.28	Pengukuran Rerata VCAM-1 Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	99
Gambar 5.3.29	Pengukuran Rerata Fibrinogen Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	100
Gambar 5.3.30	Pengukuran Rerata Selisih hsCRP Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	103
Gambar 5.3.31	Pengukuran Rerata Selisih PAI-1 Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	103
Gambar 5.3.32	Pengukuran Rerata Selisih VCAM-1 Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	104
Gambar 5.3.33	Pengukuran Rerata Selisih Fibrinogen Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)	104

DAFTAR SINGKATAN

ADA	American Diabetes Association
ADIA	Amylin Derived Islet Amyloid
BMI	Body Mass Index
BBR	Berat Badan Relative
CRIFE	Continuos, Rhythmical, Interval, Proggresive, Endurance Training
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DM	Diabetes Mellitus
FFA	Free Fatty Acid
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GLUT	Glucose Transporter
GTG	Gangguan Toleransi Glukosa
HDL	High Density Lipoprotein
hsCRP	High Sensitivity C-Reactive Protein
IMT	Indeks Massa Tubuh
ISI	Insulin Sensitivity Index
ISTAPs	Intermediate Sized Toxic Amyloid Particles
LDL	Low Density Lipoprotein
NFG	Normal Fasting Glucose
NGT	Normal Glucose Tolerance
NO	Nitric Oxide
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PKV	Penyakit KardioVaskuler
PVP	Penyakit Vaskuler Perifer
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
TG	Triglycerida
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	Test Toleransi Glukosa Oral
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Hasil Pengujian Normalitas Data Variabel Penelitian	145
Lampiran 2 Data mengenai kadar glukosa plasma puasa Pre&Post Perlakuan....	148
Lampiran 3 Data mengenai kadar glukosa 2 jam pasca beban Pre & Post Perlakuan	149
Lampiran 4 Data mengenai kadar Insulin serum puasa Pre&Post Perlakuan....	150
Lampiran 5 Data mengenai kadar Insulin serum 2 jam pasca beban Pre & Post Perlakuan	151
Lampiran 2 Data mengenai insulin sensitivity index sebelum dan sesudah perla- kuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	152
Lampiran 3 Data mengenai kadar HbA1c sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	153
Lampiran 4 Data mengenai kadar hsCRP sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	154
Lampiran 5 Data mengenai kadar PAI-1 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	155
Lampiran 6 Data mengenai kadar VCAM-1 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	156
Lampiran 7 Data mengenai kadar Fibrinogen sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	157
Lampiran 8 Data mengenai kadar kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	158
Lampiran 9 Data mengenai kadar kolesterol HDL sebelum dan sesudah perlaku- an pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	159
Lampiran 10 Data mengenai kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	160
Lampiran 11 Data mengenai kadar trigliserida sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan plasebo.....	161
Lampiran 12 Surat pernyataan kelaikan etik dari panitia kelaikan etik - RS.dr. Muwardi Surakarta.....	162
Lampiran 13 Formulir surat persetujuan individu prediabetes yang bersedia seba- gai subyek penelitian.....	163

BAB 1 PENDAHULUAN

BAB I**PENDAHULUAN****1.1. Latar Belakang Masalah**

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronik yang memerlukan waktu perawatan lama dan memerlukan pembiayaan perawatan yang sangat mahal, selain itu prevalensi DM juga terus meningkat sehingga mencapai tingkat epidemi baik di negara yang telah maju maupun di negara yang sedang berkembang (King et al., 1998). Komplikasi DM secara bermakna mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, demikian juga dihubungkan dengan kerusakan ataupun kegagalan fungsi beberapa organ vital tubuh seperti pada mata maupun ginjal serta sistim syaraf. Penderita DM juga berisiko tinggi mengalami percepatan timbulnya aterosklerosis atau ateroskleropati (Hayden & Tyagi, 2002), yang selanjutnya akan menderita penyakit jantung koroner (PJK), penyakit vaskuler perifer (PVP) dan stroke, serta kemungkinan besar menderita hipertensi ataupun dislipidemia maupun obesitas (Reaven, 1988; DeFronzo & Ferrannini, 1991; Eastman et al., 1997; Turner et al., 1998).

Fakta yang berkembang menunjukkan bahwa pada kadar glukosa darah di atas normal tetapi masih di bawah nilai ambang untuk diagnosis DM sekarang ini disebut sebagai prediabetes, dan pada periode ini telah didapatkan peningkatan risiko percepatan timbulnya aterosklerosis atau ateroskleropati (Hayden & Tyagi, 2002), yang selanjutnya terjadi penyakit kardiovaskuler (PKV) dan kematian dini akibat komplikasi penyakit kardiovaskuler aterosklerotik (Eastman, 1997; Balkau et al., 1998; Coutinho, 1999; The DECODE study group, 2001; Saydah et al., 2001). Namun sampai sekarang belum

jelas secara menyeluruh diketahui, mengenai mekanisme terjadinya peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler pada individu dengan prediabetes (ADA, 2004).

Demikian juga telah banyak bukti didapat mengenai manfaat penurunan kadar glukosa darah dalam mencegah ataupun menurunkan progresi timbulnya komplikasi mikrovaskuler DM (DCCT, 1993 ; UKPDS-33, 1998 ; UKPDS-34, 1998), namun belum jelas apakah penurunan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler pada individu dengan gangguan homeostasis glukosa seperti pada individu dengan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) atau individu dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) maupun pada penderita DM disebabkan oleh karena adanya penurunan kadar glukosa darahnya atau sebagai respon terhadap pengobatan yang menurunkan kadar glukosa darahnya. Studi epidemiologi menunjukkan adanya hubungan yang erat antara penurunan kadar glukosa darah menurunkan terjadinya risiko penyakit kardiovaskuler dan respon terhadap pengobatan yang menurunkan kadar glukosa darahnya (Moss et al., 1994 ; Khaw et al., 2001), oleh karena penelitian dengan intervensi pada penderita DM menunjukkan adanya hubungan yang erat antara penurunan risiko terjadinya aterosklerosis dengan penurunan kadar glukosa pada penderita DM, tetapi belum dapat mempertunjukkan secara pasti mengenai manfaat pengontrolan kadar glukosa darahnya (DCCT, 1993 ; UKPDS-33, 1998 ; UKPDS-34, 1998 ; Stratton et al., 2001). Namun sampai saat ini belum ada penelitian mengenai manfaat penurunan kadar glukosa darah dalam hubungannya dengan aterosklerosis pada subyek dengan prediabetes (subyek dengan GDPT atau subyek dengan TGT) saja, bukan pada penderita DM (ADA, 2003 ; ADA, 2004).

Pada populasi non diabetik berdasar hasil pemeriksaan kadar plasma glukosa puasa didapatkan 2 kelompok populasi, yaitu (1) kelompok *normal fasting glucose* (NFG) dengan kadar glukosa plasma puasa sebesar $< 100 \text{ mg/dl}$ ($< 5,6 \text{ mmol/l}$); (2) kelompok

kadar glukosa darah puasa terganggu (GDPT) atau *impaired fasting glucose* dengan kadar glukosa plasma puasa sebesar 100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l). Sedang berdasar hasil pemeriksaan kadar glukosa plasma 2 jam pasca beban 75 gram glukosa (dengan test toleransi glukosa oral) juga didapatkan didapatkan 2 kelompok populasi dengan toleransi glukosa, yaitu (1) kelompok toleransi glukosa normal atau *normal glucose tolerance* (NGT) dengan kadar glukosa plasma 2 jam pasca beban sebesar < 140 mg/dl (7,8 mmmol/l); (2) kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau *impaired glucose tolerance* dengan kadar glukosa plasma 2 jam pasca beban sebesar 140 – 199 mg/dl atau 7,8 – < 11,1 mmol/l, lihat Lampiran 1.1 (ADA, 2004, Tjokroprawiro, 2004).

Bila kita cermati dari hasil beberapa penelitian terhadap populasi non DM (populasi prediabetes obes) dalam upaya mencegah berkembangnya menjadi DM tipe-2 dengan intervensi farmakologi dilaporkan adanya penurunan insidensi DM tipe-2 yang bermakna, yaitu : (1) penelitian yang melibatkan subyek dengan TGT (kadar glukosa puasa antara 95-125 mg/dl dan 2 jam pasca beban 75 gram glukosa 140-199 mg/dl), obes (IMT 33-40 kg/m²), yang mendapatkan 2 x 850 mg baik plasebo atau metformin, pengamatan selama 3-4 tahun, dengan hasil akhir metformin dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2 sekitar 31 % (Diabetes Prevention Program USA, 2002); (2) penelitian yang melibatkan 522 subyek dedngan TGT, obes (IMT rerata 31 kg/m²), dengan intervensi *lifestyle* dan kontrol, selama 3,2 tahun, penurunan insidensi sebesar 58 % (Diabetes Prevention Study Finland, 2001), (3) penelitian yang melibatkan subyek dengan TGT (kadar glukosa puasa antara 100-135 mg/dl dan 2 jam pasca beban 75 gram glukosa 140-199 mg/dl), obes (IMT > 30 kg/m²), yang mendapatkan 3 x 100 mg baik plasebo atau *acarbose* golongan α - *glucosidase inhibitor*, selama 3,3 tahun, dengan hasil akhir acarbose dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM sekitar 32 %

(Chiasson et al., 1998); dan (4) penelitian yang melibatkan subyek wanita obes (IMT rerata 30 kg/m^2) yang sebelumnya pernah menderita gestational diabetes mellitus (GDM), yang mendapatkan plasebo atau troglitazone (sebelum ditarik dari peredaran) dari golongan thiazolidinedione, dengan hasil akhir troglitazone dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM sekitar 56 % (Buchanan et al., 2002).

Maka sampai saat inipun, juga belum diketahui apakah intervensi farmakologi dengan obat-obat penurun glukosa lainnya ataupun obat yang termasuk sekelas dalam golongan α - *glucosidase* inhibitor maupun obat yang sekelas dalam golongan thiazolidinedione (seperti pioglitazone ataupun rosiglitazone) juga akan mampu memperlambat atau mencegah berkembangnya menjadi DM (ADA, 2003 ; ADA, 2004). Dari penelitian-penelitian tersebut di atas subyek penelitian kesemuanya obes dengan IMT sama atau lebih besar dari 30 kg/m^2 , dengan lama penelitian yang lebih dari 3 tahun. Sampai saat ini belum ada laporan penelitian pada subyek prediabetes baik TGT maupun GDPT yang non obes (IMT kurang atau sama 23 kg/m^2), ataupun intervensi jangka pendek dengan metformin, untuk tujuan menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2 dan menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis dini.

Obesitas merupakan suatu keadaan terjadinya penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh, yang secara klinis biasanya dinyatakan dalam bentuk indeks masa tubuh (IMT) yang lebih besar atau sama dengan 30 kg/m^2 (WHO, 1998). Sedangkan di negar-negara Asia menggunakan *the cut-offs* untuk kriteria berat badan lebih (overweight) lebih besar dari 23 kg/m^2 dan untuk obesitas IMT lebih besar dari 25 kg/m^2 (Inoue et al., 2000). Obesitas merupakan faktor risiko timbulnya DM tipe-2, hipertensi dan sindroma metabolik. Sebanyak 40-60 % individu obes akan berkembang menjadi DM tipe-2 (Dulloo et al., 2002). Individu dengan IMT sama atau lebih besar dari 30 kg/m^2

mempunyai kecenderungan 5 kali lebih besar mempunyai risiko berkembang menjadi diabetes dibanding individu dengan IMT sama atau kurang dari 25 kg/m^2 (Chamberlain J & DeMouy J, 2002).

Dari hasil studi populasi DM menunjukkan bahwa tingginya angka kematian komplikasi kardiovaskuler tidak tergantung dari lamanya menderita diabetes, karena tingginya angka kematian baik pada penderita DM yang baru terdiagnosa ataupun pada penderita DM yang sudah lama terdiagnosa ternyata sama tingginya (Herman et al., 1977; Jarrett & Shipley, 1988). Hasil ini menunjukkan pada kita bahwa awal terjadinya penyakit makrovaskuler (kardiovaskuler) ini terjadi pada periode sebelum keluhan dan gejala DM-nya nyata atau terjadi pada periode prediabetes. Dasar pemikiran ini diperkuat oleh hasil penelitian Yamasaki et al., (1995), yang dengan pemeriksaan menggunakan USG menunjukkan bahwa secara bermakna sudah terjadi penebalan dinding arteria karotis pada subyek dengan TGT dibanding subyek kontrol dengan kadar glukosa darahnya normal.

Pada subyek dengan toleransi glukosa normal atau *normal glucose tolerance* (NGT) didapatkan adanya resistensi insulin (yang sebanding dengan resistensi insulin pada DM tipe-2), dan selanjutnya didapatkan adanya hiperinsulinemia pada sekitar 25 % dari seluruh subyek NGT (Reaven, 1988), namun subyek dengan ciri respon insulin yang rendah ini akan mempertahankan NGT dengan meningkatkan sensitivitas insulin ekstra-hepatik pada otot dan sel adiposit (Pigon et al., 1995). Sensitivitas insulin yang menekan produksi glukosa endogen berperan sangat penting pada penentuan kadar glukosa darah selama test toleransi glukosa oral (Bavenholm et al., 2001).

Toleransi glukosa terganggu (TGT) atau *impaired glucose tolerance* ditandai adanya resistensi insulin dan hiperinsulinemia, dengan resistensi insulin yang lebih menonjol.

Pada umumnya kelainan awal pada DM tipe-2 ditandai adanya gangguan tubuh dalam merespon insulin (resistensi insulin), selanjutnya tubuh akan berusaha meningkatkan sekresi insulin (hiperinsulinemia), dan pada akhirnya bila sel β pankreas gagal dalam meningkatkan sekresi insulin akan berakibat terjadinya hiperglikemia dan pada tahap-tahap selanjutnya akan menjadi diabetes (Leahy et al., 1992; Kahn, 1994).

Ciri status metabolik TGT yaitu individu dengan rerata tingkat obesitas dan tingkat resistensi insulin yang lebih besar dibanding NGT, dan ciri khasnya adanya hiperinsulinemik. Sedangkan adanya gangguan sekresi insulin pada TGT masih belum jelas (diperdebatkan), oleh karena dari beberapa perbedaan dari hasil penelitian yang menunjukkan baik pada respon sekresi insulin yang rendah ataupun normal phase I dan phase II (Yoneda, 1992; Kosaka et al., 1996; Pimenta et al., 1996). Dan pada kelompok TGT *basal endogenous glucose output* (EGO) tidak meningkat (De Fronzo, 1997; Perriello et al., 1997).

Peran faktor genetik sebagai salah satu faktor penyebab DM tipe-2 telah secara umum disepakati oleh para ahli. Demikian juga peran faktor lingkungan (faktor yang didapat) seperti diet yang salah, in-aktivitas, merokok, obat-obatan, kehamilan, dan penyakit endokrine yang akan turut ber-interaksi dengan faktor genetik memungkinkan munculnya DM tipe-2 telah secara umum disepakati oleh para ahli (DeFronzo, 1997; Gerich, 1998). Namun masih banyak hal yang belum terungkap secara pasti mengenai mekanisme timbulnya resistensi insulin dan sekresi insulin dalam keadaan patologis pada tahapan-tahapan prediabetik yang nantinya akan berkembang menjadi DM tipe-2 (DeFronzo, 1997; Cerasi, 2001).

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan penurunan kemampuan tubuh dalam merespon insulin baik yang berasal dari dalam maupun luar tubuh, sehingga terjadi

penurunan pada ambilan glukosa (*uptake glucose*) dan penggunaan glukosa (*utilization*) oleh tubuh, dibanding orang normal (ADA, 1998; Lebovitz, 2001). Dan telah banyak disepakati oleh sebagian besar pakar, bahwa resistensi insulin merupakan kelainan yang mendahului (awal) dibanding munculnya defek sel β pancreas atau penurunan sekresi insulin pada penderita DM (DeFronzo, 1997; Vaukhonen, 1997; Lebovitz, 2001).

Metformin mempunyai efek (a) terhadap metabolisme karbohidrat; (b) terhadap metabolisme lipid; dan (c) proteksi terhadap vaskuler. Ada 9 efek terhadap metabolisme karbohidrat, yaitu meliputi (1) menurunkan absorpsi glukosa; (2) menurunkan kadar glukosa puasa; (3) menurunkan glukosa darah 2jam pasca beban; (4) menurunkan glikogenesis; (5) memperbaiki resistensi insulin; (6) meningkatkan ekspresi Glut-4; (7) meningkatkan efek post reseptor; (8) menurunkan degradasi GLP-1; dan (9) menurunkan *glucotoxicity* dan *lipotoxicity* (Garber et al., 2000; Tjokroprawiro, 2003). Efek proteksi terhadap vaskuler dari metformin meliputi : (1) menurunkan hiperinsulinemia; (2) menurunkan agregasi trombosit; (3) meningkatkan deformabilitas eritrosit; (4) meningkatkan aktivitas fibrinolisis dengan menurunkan kadar PAI-1, F.XIIIa, FVII, dan fibrinogen; (5) meningkatkan aliran pembuluh darah perifer; (6) menurunkan permeabilitas kapiler; (7) menurunkan carbonyl stress; (8) menurunkan *SMC-Fibroblast*; (9) menurunkan neovaskularisasi retina (Tjokroprawiro, 1994, 2004; Standeven et al., 2002). Efek metformin terhadap metabolisme lipid, (1) menurunkan kadar total kolesterol, LDL kolesterol, (2) menurunkan kadar trigliserida, dan (3) meningkatkan kadar HDL kolesterol (Tjokroprawiro, 1994, 2004).

1.2. Rumusan masalah

Berdasar telaah yang dikemukakan di atas maka masalah yang timbul adalah :

1. Apakah pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obes, intervensi jangka pendek pemberian metformin, dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2 ?.
2. Apakah pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obes, intervensi jangka pendek pemberian metformin, dapat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis ?.

1.3. Tujuan penelitian

Umum

1. Membuktikan bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi jangka pendek pemberian metformin pada individu prediabetes non obes, dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2.
2. Membuktikan bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi jangka pendek pemberian metformin pada individu prediabetes non obes, dapat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

Khusus

1. Membuktikan bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi jangka pendek pemberian metformin pada individu prediabetes non obes, dapat mengakibatkan terjadinya penurunan A1C, yang selanjutnya akan menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2.

2. Membuktikan bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi jangka pendek pemberian metformin pada individu prediabetes non obes, dapat mengakibatkan terjadinya penurunan faktor-faktor risiko kardiovaskuler seperti hsCRP, VCAM-1, PAI-1 dan Fibrinogen, serta perbaikan profil lipidnya, yang selanjutnya berakibat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

1.4. Manfaat penelitian

Manfaat teoritis

1. Mendapatkan suatu konsep yang lebih akurat bahwa dengan pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obese, dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2.
2. Mendapatkan suatu konsep yang lebih akurat bahwa dengan pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obes, dapat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

Manfaat praktis

1. Mendapatkan cara yang lebih akurat dalam memperlambat atau mencegah berkembangnya individu prediabetes non obes menjadi DM tipe-2.
2. Mendapatkan cara yang lebih akurat dalam menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis pada individu prediabetes non obes.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB. 2

TINJAUAN KEPUSTAKAAN



2.1. Diabetes Mellitus tipe-2 (DM tipe-2)

2.1.1 Epidemiologi

DM tipe-2 merupakan bagian terbesar dari diabetes yang ada ditengah masyarakat. Jumlah penderita DM tipe 2 di dunia dari tahun ke tahun makin lama makin meningkat, pada tahun 2003 jumlahnya sekitar 189 juta dan pada tahun 2025 diperkirakan meningkat menjadi 324 juta atau meningkat 0,72 kali dibanding tahun 2003. Di kawasan Asia jumlah penderita DM pada tahun 2003 didapatkan jumlahnya sekitar 81.8 juta dan pada tahun 2025 diperkirakan meningkat 0,91 kali yaitu sekitar 156,1 juta. Demikian juga jumlah subyek dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) di dunia dari tahun ke tahun makin lama makin meningkat, pada tahun 2003 jumlahnya sekitar 314 juta dan pada tahun 2025 diperkirakan meningkat menjadi 472 juta atau meningkat 0,50 kali dibanding tahun 2002. Di kawasan Asia jumlah subyek TGT pada tahun 2003 didapatkan sekitar 170 juta dan pada tahun 2025 diperkirakan meningkat 0,55 kali yaitu sekitar 263 juta (Zimmet, 2003).

Komplikasi Diabetes Mellitus (DM) secara bermakna mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, demikian juga dihubungkan dengan kerusakan ataupun kegagalan fungsi beberapa organ vital tubuh seperti pada mata maupun ginjal serta sistim syaraf. Penderita DM juga berisiko tinggi mengalami percepatan timbulnya aterosklerosis, yang selanjutnya akan menderita penyakit jantung koroner, penyakit vaskuler perifer dan stroke, serta kemungkinan besar menderita hipertensi ataupun dislipidemia maupun obesitas (DeFronzo & Ferrananni, 1991 ; Eastman et al, 1997 ;

Reaven, 1998 ; Turner et al, 1998). Banyak faktor risiko yang berperan dalam mekanisme terjadinya komplikasi kardiovaskuler ini, diantaranya hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, dan hiperinsulinemia. Hiperglikemia merupakan salah satu faktor terpenting dalam patogenesis komplikasi kronik, khususnya vaskuler diabetik. Hiperglikemia memperantarai efek merugikan melalui banyak mekanisme, karena glukosa dan metabolitnya banyak digunakan dalam sejumlah jalur metabolisme. Penelitian populasi yang berbasis pada metoda dan diagnosis yang telah distandardisasi, memperlihatkan hasil yang bervariasi mengenai peningkatan frekuensi kejadian DM tipe-2, dan berbagai hasil penelitian prospektif memberikan wawasan-wawasan baru mengenai hubungan DM tipe-2 dengan berbagai faktor risiko maupun pola perkembangannya.

2.1.2 Patogenesis Diabetes Mellitus tipe-2 (DM tipe-2)

Sampai saat ini patogenesis DM tipe-2 masih belum tuntas dimengerti, namun sedikitnya ada tiga faktor diabetogenik, yaitu: poligenik, lingkungan (environmental), dan defek endogen pada struktur histologi yang dihubungkan dengan ADIA (amylin derived islet amyloid) yang saling berhubungan dan berperan untuk pengembangan dan sifat alamiah yang progresif DM tipe-2 (Hayden & Tyagi, 2000; Hayden & Tyagi, 2001; Hayden & Tyagi, 2002). Dan mempunyai dua ciri utama yaitu didapatkannya resistensi insulin dan disfungsi sel beta, serta adanya hubungan yang erat antara DM tipe-2 dengan obesitas dan gaya hidup yang kurang aktif (sedentary life style).

DM tipe-2 dapat didefinisikan sebagai suatu kelainan yang bersifat heterogen, multifaktorial, dan kelainan yang poligenik dengan ditandai adanya defek pada sekresi insulin dan resistensi insulin.

Perkembangan alami DM tipe-2 diduga merupakan satu rangkaian kesatuan yang terdiri atas lima tahapan, dengan tahap (3) dan (4) saling tumpang tindih, yaitu (1) tahap latent; (2) tahap transisi; (3) tahap toleransi glukosa terganggu (TGT); (4) tahap glukosa darah puasa terganggu (GDPT); dan (5) tahap DM tipe-2 yang pasti (Hayden & Tyagi, 2002).

Menunda perawatan sampai ada hiperglikemia kronis pada individu pada tahap TGT maupun GDPT, akan menempatkan individu pada risiko yang lebih tinggi dalam pengembangan tidak hanya dari DM tipe-2 tetapi juga dihubungkan dengan pengembangan yang dipercepat dari DM tipe-2 dan prediabetik aterosklerosis (atheroscleropathy), yang akan meningkatkan risiko terjadinya PJK 2-4 kali dan meningkatkan risiko terjadinya kegagalan jantung kongestif 6 kali lebih tinggi, tentu juga akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta pembeayaannya, menurunkan kualitas hidup, dan peningkatan beban keuangan masyarakat.

2.1.2.1 Tahap-tahap perkembangan alami DM tipe-2

Tahap I. Tahap silent

Pada tahap I ini mungkin dapat diidentifikasi oleh karena adanya suatu kecurigaan klinis atau didapatkan sedikitnya salah satu penanda yang lain dari penyakit seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, triad dislipidemia (VLDL kolesterol-triglycerides yang meningkat, HDL kolesterol menurun, meningkatnya *small dense LDL* kolesterol) yang dihubungkan dengan sindrom metabolik. Secara histologis, belum ditemukan adanya amiloid yang signifikan. A1C tidak meningkat dan toleransi glukosa masih dalam batas normal, yang dihubungkan adanya peningkatan awal kadar insulin dan amilin. Didapatkannya kecurigaan klinis yang berarti akan sangat membantu dalam

mengidentifikasi tahap ini. Perubahan pola hidup diharapkan mampu memperbaiki pola makan dan latihan fisik.

Tahap II. Tahap transisi

Pada permulaan tahap transisi ditandai adanya perubahan struktural di dalam islet dengan peningkatan terjadinya agregasi dan deposisi amiloid. Salah satu partikel amiloid yaitu *intermediate sized toxic amyloid particles* (ISTAPs) diduga berefek langsung menyebabkan kerusakan sel β pankreas (Janson et al., 1996). Walsh et al., (2002) menemukan terbentuknya *oligomers amiloid β protein* yang juga mampu berefek langsung menyebabkan kerusakan sel β pankreas seperti ISTAPs. Efek toksik langsung ISTAPs atau *oligomers amiloid β protein*, akan mengakibatkan apoptosis sel β dan untuk suatu periode yang tertentu sel-sel primordial duktus eksokrin pankreas (*replicative pool*) dapat menggantikan fungsi dari sel-sel β pankreas yang mengalami apoptosis, melanjutkan usaha meng-kompensasi untuk terjadinya hiperinsulinemia dan hiperamilinemia (Jones & Clark, 2001). Selama waktu tertentu tersebut terjadi kerusakan pada membrana basalis yang menyebabkan gangguan absorpsi. ADIA mempunyai kecenderungan mengikat heparan sulfat proteoglikan didalam membrana basalis kapiler-kepiler intra islet. Sehingga membrana basalis kapiler-kepiler islet menebal dan menyebabkan terjadinya gangguan absorpsi, hal ini yang dapat membantu pemahaman terjadinya penurunan sekresi insulin phase I akibat gangguan absorpsi.

Diperkirakan hingga 50 % terjadinya kerusakan atau disfungsi sel β pankreas atau gangguan daya absorpsi, namun secara total fungsi sel β pankreas masih tetap dapat mencukupi kebutuhan insulin tubuh. Secara histologi, amiloid akan didapatkan 25-50% pada tahap II ini. Kadar insulin dan amilin meningkat, A1C dan toleransi glukosa akan

tetap dalam batas normal. Pada tahap II ini klinis tenang (silent), tetapi menampakkan adanya proses penyakit yang sangat aktif, namun tanpa menampakkan gejala maupun tanda-tanda klinis. Adanya kecurigaan klinis yang kuat berdasar atas penemuan klinis, klinisi harus selalu waspada pada tahap II ini seperti pada tahap I, untuk menentukan sikap apakah sudah diperlukan untuk intervensi dalam perubahan pola hidup.

Tahap III (tahap prediabetes) : Toleransi glukosa terganggu (TGT)

Tahap toleransi glukosa terganggu (TGT) ditandai adanya abnormalitas respon terhadap terhadap beban glukosa. TGT dicirikan adanya kadar glukosa puasa yang normal, dan kadar glukosa 2 jam pasca beban 75 gram glukosa sekitar 140-199 mg/dL. Dalam Maret 2002 *the Department of Health and Human Services* (DHHS) dan *American Diabetes Association* (ADA) telah menentukan suatu terminologi baru untuk tahap ini yaitu " tahap prediabetes ". Selanjutnya tahap glukosa darah puasa terganggu (GDPT) juga dimasukkan dalam " tahap prediabetes". Secara histologi pada tahap ini sudah menampakkan adanya perubahan dalam islet sel, diperkirakan 50-75 % ADIA terlibat dalam arsitektur islet sel atau dihubungkan dengan terjadinya disfungsi sel β pankreas. Dan telah terjadi peningkatan kadar insulin maupun amilin, demikian juga sudah terjadi toleransi glukosa terganggu dengan A1C yang masih dalam batas normal. Tahap ini merupakan tahap sangat penting karena dapat teridentifikasi sejumlah besar subyek, yang nantinya akan berkembang menjadi DM tipe-2 (overt) kecuali bila akan dilakukan intervensi untuk memperlambat atau mencegah perkembangannya. Beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa 50% dari individu dengan TGT akan berkembang menjadi DM tipe-2 (Tahap. V) dalam kurun waktu sekitar sepuluh tahun (Shaw et al., 1999 ; Zimmet., 2000; Zimmet et al., 2001), kecuali bila dilakukan intervensi yang

agresif (agresif dalam perubahan pola hidup, baik pada perubahan pola makan kearah pola makan sehat, maupun perubahan aktivitas fisik kearah sehat dan bugar, serta intervensi obat-obat yang bertujuan memperbaiki *postprandrial glucotoxicity* tanpa menimbulkan peningkatan amilin ataupun insulin endogen, seperti thiazolidinediones, metformin atau penghambat alfa glukosidase). Hasil pengamatan monitoring kadar glukosa puasa dan 2 jam pasca beban terhadap individu dengan TGT dalam jangka panjang, dilaporkan bahwa kadar glukosa 2 jam pasca beban merupakan prediktor yang lebih berarti untuk terjadinya peningkatan mortalitas dari pada kadar glukosa puasa (Tuomilehto, 2001).

Tahap IV (tahap prediabetes) : Glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

Kadar glukosa puasa pada tahap ini menjadi abnormal dalam kaitan dengan adanya resistensi insulin yang masih tinggi, dengan jumlah insulin yang tidak cukup untuk mengkompensasi adanya peningkatan resistensi insulin hepatic dengan akibat terjadinya peningkatan glukoneogenesis dan asam lemak bebas dalam hati, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa puasa, namun peningkatan ini masih dibawah nilai diagnostik untuk DM tipe-2. Tahap ini dihubungkan dengan kadar glukosa puasa plasma sebesar 100-125 mg/dl. Resistensi Insulin lebih global dan kadar insulin dan amilin masih tinggi. Gambaran histologi menunjukkan bahwa diperkirakan amiloid terlibat 75 % keseluruhan islet sel. Kadar A1C masih dalam batas normal dan ditemukan adanya glukosa darah puasa terganggu.

Prediabetes merupakan terminologi baru untuk individu dalam tahap TGT atau tahap GDPT, maupun individu dalam tahap TGT bersama GDPT. Untuk kriteria diagnosis prediabetes baik TGT maupun GDPT dan juga DM tipe-2, serta *Prognostic*

Classification of Prediabetes (Tjokroprawiro, 2004^a) dapat dilihat pada Gambar.2.1 dan Gambar 2.2.

Tahap V. Tahap overt DM tipe-2

Pada tahap ini ditandai oleh kadar glukosa puasa yang sama atau lebih tinggi dari 126 mg/dl atau kadar glukosa sewaktu sama atau lebih tinggi dari 200 mg/dl. Secara histologi diperkirakan 75-100% keterlibatan dari ADIA pada tahap V ini. Ditemukan 3 tahap dalam perjalanan klinik DM tipe-2 ini yaitu sebagai berikut :

V.1 Tahap Va:

A1C berkisar antara 6.2 - 7.5%. Resistensi Insulin dalam tingkat sedang, Kadar insulin meningkat atau masih dalam batas normal.

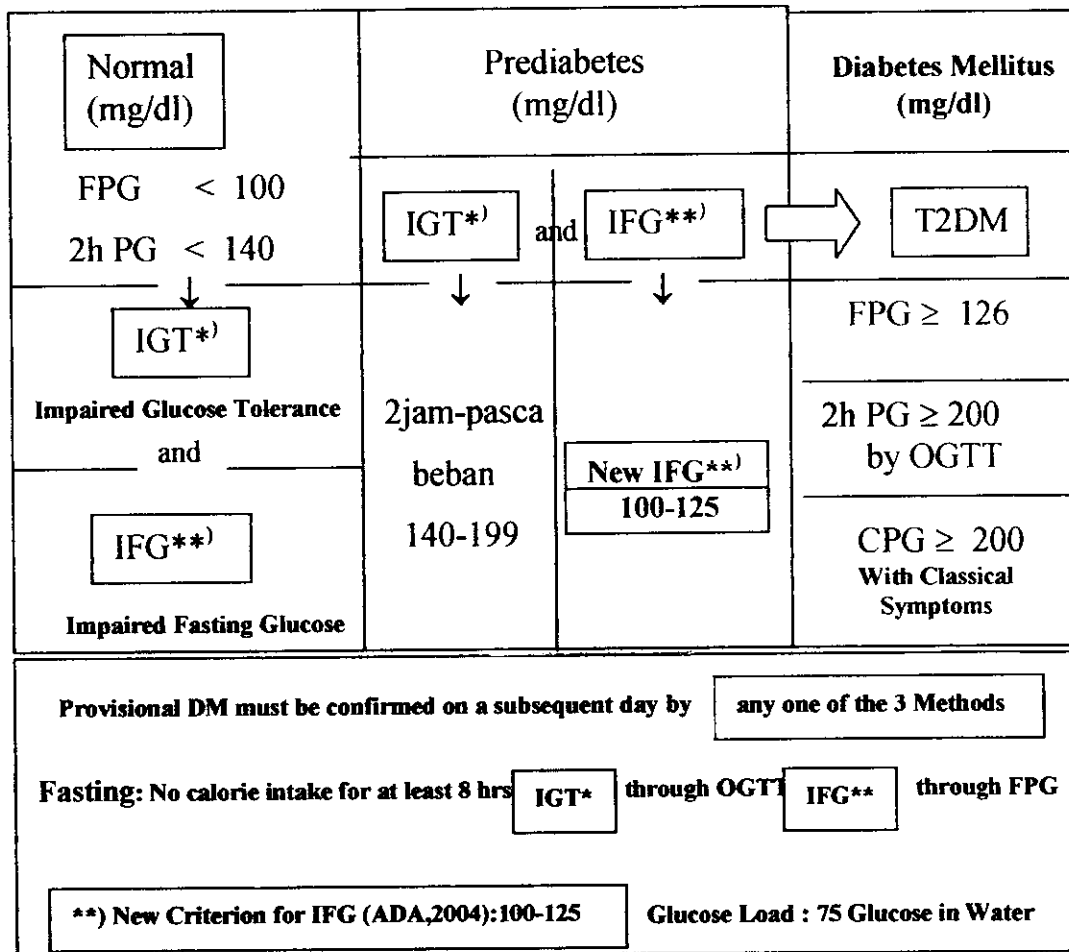
V.2 Tahap Vb:

A1C berkisar antara 7.6 - 10.0%. Resistensi Insulin dalam tingkatan sedang atau berat. Kadar Insulin menurun dibawah normal.

V.3 Tahap Vc:

A1C lebih besar dari 10,0 %. Resistensi insulin dalam tingkat berat. Kadar Insulin sangat menurun atau sudah tidak ada sama sekali.

Untuk tahap-tahap perjalanan klinis dalam DM tipe-2 dapat dilihat pada Tabel. 2.1.



Gambar 2.1 Criteria for the Diagnosis of Pre-DM (IGT&IFG) and T2DM (ADA-2004, Summarized : Tjokroprawiro, 2004)

Prediabetes IGT, IFG	IGT-mg/dl	IFG-mg/dl	IGT and or IFG
	140 – 199	100 - 125	
A	+	-	+ / -
B	-	+	- / +
C	+	+	+ / +

Gambar. 2.2 Prognostic Classification of Prediabetes
(Suggestion : Tjokroprawiro,2004)

Tabel 2.1 Tahap-tahap DM tipe-2 (Hayden & Tyagi, 2002)

Tahap – tahap DM tipe-2			
Tahap DM tipe-2	Resistensi Insulin Tingkat	Kadar Insulin	HbA1c %
Va	Sedang	Normal / ↑	6,2-- 7,5
Vb	Sedang / Berat	↓↓↓ (<N)	7,6 – 10,0
Vc	Berat	↓↓↓↓↓ / 0	> 10,0

2.1.2.2 Obesitas dan DM tipe-2

Obesitas merupakan suatu keadaan terjadinya penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh, yang secara klinis biasanya dinyatakan dalam bentuk indeks masa tubuh (IMT) yang lebih besar atau sama dengan 30 kg/m^2 (WHO, 1998). Sedangkan di negara-negara Asia menggunakan *the cut-offs* untuk kriteria berat badan lebih (*overweight*) lebih besar dari 23 kg/m^2 dan untuk obesitas IMT lebih besar dari 25 kg/m^2 (Inoue et al., 2000). Komposisi tubuh manusia terdiri dari massa bebas lemak dan massa lemak, sedangkan massa lemak terdiri atas lemak subkutan dan lemak visceral. Dalam kondisi normal, pada seorang pria dewasa muda didapatkan massa lemak sebesar 10-20 % dari berat badan, sedangkan massa lemak pada wanita sebesar 20-30 % dari berat badan. Pada orang yang obes, massa lemak tubuh dapat mencapai 50 % dari berat badan (Read & Kouris-Blazos, 1997). Obesitas merupakan faktor risiko timbulnya DM tipe-2, hipertensi dan sindroma metabolik. Sebanyak 40-60 % individu obes akan berkembang menjadi DM tipe-2 (Dulloo et al., 2002).

Peningkatan berat badan rata-rata 11 kg selama *midlife* akan meningkatkan risiko perkembangan terjadinya DM tipe-2 sebesar 21 lebih tinggi dibanding peningkatan berat badan kurang dari 5 kg setelah berumur 21 tahun (Chan et al, 1994). Laporan dari studi populasi, bahwa obesitas terutama obesitas sentral (*visceral fat region*), merupakan faktor risiko yang paling sering dihubungkan dengan status prediabetes (Pi-Sunyer FX, 2002).

Perkembangan menjadi DM tipe-2 pada subyek yang mempunyai risiko ditentukan oleh faktor lingkungan dan genetik yang saling berpengaruh, dengan faktor nutrisi yang berperan dominan (utama). Hasil laporan suatu penelitian prospektif selama 16 tahun, yang melibatkan 85.000 perawat wanita, faktor risiko penentu utama terjadinya DM adalah indeks massa tubuh (IMT), pada tingkat IMT yang tertinggi risiko terjadinya DM

meningkat 40 kali. Sebagai perbandingan, risiko relatif terjadinya DM diperkirakan 1,3 meningkat sampai 1,5 kali lebih tinggi pada subyek perokok dan subyek dengan kegiatan fisik yang rendah, sedangkan pada subyek dengan pola makan lemak jenuh, makanan dengan indeks glikemik tinggi dan sedikit atau tanpa serat, akan meningkat risikonya sekitar 2 kali lebih tinggi (Hu FB et al, 1999).

Angka kejadian diabetes dipengaruhi oleh derajat dan lamanya obesitas (Wannamethee and Shaper, 1999; Resnic et al., 2000). Laporan penelitian *The US First National Health and Nutrition Examination Survey, Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS)* yang di-follow-up selama 10 tahun, bahwa pada IMT awal 27,8 kg/m² didapatkan insidensi kasus diabetes sebesar 9,5%, meningkat menjadi 11,3 % pada individu dengan IMT awal 29-31 kg/m², dan pada IMT awal lebih besar atau sama 37 kg/m² didapatkan insidensi diabetes sebesar 27,7 % (Resnic et al., 2000).

Diduga ada 4 bukti, bahwa obesitas yang terjadi sejak periode anak-anak akan meningkatkan perkembangan menjadi DM tipe-2 pada masa remaja dan masa dewasa, yang meliputi (1) sensitivitas insulin pada masa pre-pubertas dan pubertas mempunyai korelasi yang terbalik dengan IMT dan prosentase lemak tubuh (Arslanian & Suprasongsin, 1996; Srinivasan et al, 1999; Sinha R et al, 2002); (2) obesitas tingkat berat dihubungkan dengan tingkat gangguan toleransi glukosa yang meningkat (21-25 %) pada masa pubertal dan remaja seperti halnya meningkatnya kejadian (4 %) DM tipe-2 yang tak terduga pada *teenagers* (Sinha R et al, 2002); (3) Subyek pada masa anak dengan IMT yang nyata dan terjadinya peningkatan IMT-nya pada masa anak-anak, selanjutnya akan berkembang dengan ciri-ciri utama sindroma metabolik (obesitas, hipertensi, dan dislipidemia), dengan kombinasi tambahan meningkatnya risiko berkembang menjadi DM tipe-2 dan penyakit kardiovaskuler (Sinaiko et al, 1999;

Srinivasan et al, 2002); (4) Bahwa obesitas dan hiperinsulinemia pada masa anak-anak baik di Finnish (Vanhala, 1999), maupun pada suku African-America (Sinha R et al, 2002), dan pada suku Pima Indian (Pettitt et al, 1993; McCane et al, 1994) diprediksikan berkembang menjadi DM tipe-2 pada masa remaja dan dewasa.

Dukungan yang kuat terhadap hubungan antara peningkatan berat badan dan deposisi lemak dan onset DM tipe-2 pada dewasa ditunjukkan dalam 2 penelitian berikut ini. Lebih dari 23.000 wanita hamil yang melahirkan di New York antara tahun 1994 dan 1998, risiko perkembangan menjadi gestational DM meningkat 3,1 lebih tinggi di quartile IMT pre-kehamilan yang paling tinggi dan 1,8 kali untuk yang di quartile yang paling rendah untuk tinggi badannya (Innes et al, 2002). Demikian juga penelitian dalam jangka panjang pada dewasa muda (young adult) suku Pima Indian, IMT meningkat secara progresif dalam 10-25 tahun sebelum berkembang menjadi DM tipe-2 dan mencapai puncak saat terdiagnosa DM atau segera setelah terdiagnosa DM tipe-2 (Looker et al, 2001). Sebagai ringkasan dari dua penelitian tersebut, bahwa peningkatan berat badan yang berlebihan pada masa anak-anak dan masa remaja akan meningkatkan risiko terjadinya gangguan toleransi glukosa dan DM tipe-2.

Penyimpangan dalam fungsi metabolisme dapat diakibatkan oleh ketidakseimbangan asupan makanan selama masih janin seperti halnya setelah kelahiran. Sebagai contoh, keterlambatan pertumbuhan di dalam kandungan akan mempermudah terjadi pengembangan gangguan toleransi glukosa dan kearah ciri-ciri dari sindrom metabolik pada saat dewasa. Kecenderungan dari anak-anak dengan berat badan lahir rendah menjadi DM, mencerminkan deposisi lemak yang berlebihan selama masa kanak-kanak (Lucas et al, 1999).

Anak-anak yang dilahirkan pada umur kehamilan cukup bulan dengan berat badan berlebih, juga akan meningkatkan risiko untuk menjadi obesitas dan pengembangan menuju DM Gestasional dan DM tipe-2 pada saat dewasa. Anak dengan berat badan lahir yang berlebih sering merupakan konsekuensi adanya subclinical atau DM yang nyata dari ibu yang melahirkannya, kecenderungan anak dengan berat badan lahir berlebih berkembang menjadi DM, dapat dijelaskan oleh karena adanya faktor keturunan dan paparan lingkungan DM dalam kandungan (Dabelea et al., 2001). Percepatan peningkatan berat badan dan pertumbuhan yang linier dalam masa kanak-kanak dan masa remaja, yang biasa terjadi pada bayi dari ibu yang menderita DM, mempunyai peranan yang sangat penting (Silverman et al., 1998).

2.1.2.3 Resistensi Insulin (RI)

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan penurunan kemampuan tubuh dalam merespon insulin baik yang berasal dari dalam maupun luar tubuh, sehingga terjadi penurunan pada ambilan glukosa (uptake glucose) dan penggunaan glukosa (utilization) oleh tubuh, dibanding orang normal (ADA, 1998; Lebovitz, 2001).

Reseptor insulin terdiri atas subunit alfa yang terletak dibagian luar sel dan subunit beta yang terletak dibagian dalam sel. Bila terjadi ikatan insulin dengan subunit reseptor maka terjadi stimuli terbentuknya signal, yang selanjutnya akan menimbulkan respons sel terhadap insulin. Respon sel ini diperantarai oleh suatu mediator protein (insulin receptor substrate-1 = IRS-1) yang akan bekerja sama dengan phosphatidylinositol (PI-3), yang selanjutnya akan meningkatkan GLUT-4 dan menggerakkan ke membran plasma. Peningkatan GLUT-4 akan meningkatkan ambilan glukosa kedalam sel. Kelainan yang terjadi pada tahap-tahap pembentukan respon insulin akan menyebabkan timbulnya

resistensi insulin. Sesuai dengan tahap-tahap tersebut resistensi insulin dikelompokkan menjadi (1) gangguan pada reseptor, (2) gangguan pasca reseptor, (3) gangguan pada sistem transport glukosa (Youngren & Goldfine, 1997). Sampai sekarang mekanisme terjadinya resistensi insulin belum semua terungkap dengan jelas, namun ada dua faktor utama yang berperan yaitu faktor genetik dan faktor yang didapat. Faktor yang didapat atau faktor lingkungan, diantaranya obesitas (obesitas sentral), umur, aktivitas fisik yang rendah, dan merokok (DeFronzo, 1997). Diet tinggi lemak dan tinggi fruktose berperan dalam timbulnya resistensi insulin (Boden et al, 1995; Taghibiglou et al., 2000). Resistensi insulin yang terjadi pada jaringan otot, lemak dan hati akan berakibat hiperglikemia, hiperglikemia yang terjadi akan merangsang sel beta pankreas untuk meningkatkan produksi insulin agar kadar glukosa dapat turun, maka timbulah hiperinsulinemia. Apabila kebutuhan insulin masih dapat dipenuhi, maka tidak akan terjadi gangguan toleransi glukosa. Namun bila kemampuan sel beta makin menurun dan tidak dapat mencukupi kebutuhan, maka akan terjadi toleransi glukosa terganggu, yang selanjutnya pada akhirnya timbul DM tipe-2.

Selama beberapa tahun sebelum timbul DM tipe-2 ditandai adanya beberapa faktor risiko, seperti (1) hipertensi, (2) postprandial hiperglikemia, (3) hiperinsulinemia, (4) hipertriglisideremia, (5) kadar kolesterol-HDL yang rendah, dan (6) obesitas. Hiperinsulinemia, hipertriglisideremia, kadar kolesterol-HDL yang rendah, dan obesitas merupakan prediktor yang baik untuk terjadinya komplikasi kardiovaskuler pada penderita DM tipe-2 (Lehto et al., 2000).

Konsekuensi adanya resistensi insulin dapat ditentukan dengan mengamati jalur aksi insulin dimana resistensi insulin terjadi dan latar belakang genetik individu, dan timbulnya konsekuensi tersebut sangat dipengaruhi kondisi fungsi sel β . Pada sindroma

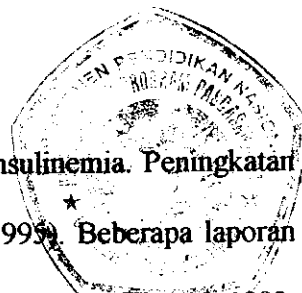
metabolik, resistensi insulin terjadi pada aktivitas insulin dalam meregulasi jalur PI 3-kinase (Kim et al., 1999). Pada kondisi fungsi sel β yang normal, timbulnya resistensi insulin akan menyebabkan peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan perkembangan profil sel endotel kearah terjadinya aterosklerosis atau sindroma polikistik ovarii pada wanita. Dilain pihak pada kondisi insufisiensi fungsi sel β , timbulnya resistensi insulin terutama akan menyebabkan terjadinya DM tipe-2.

Dari hasil laporan penelitian mengenai hubungan resistensi insulin dan penyakit jantung koroner, didapat banyak hasil laporan penelitian yang saling bertentangan mengenai apakah insulin endogen merupakan faktor risiko bebas terjadinya penyakit jantung koroner, dan banyak hasil laporan penelitian menyebutkan bahwa insulin eksogen bukan merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner (Lebovitz, 2001).

Resistensi insulin dalam metabolisme glukosa, terutama terjadi dalam jaringan otot skelet, jaringan lemak dan hepar, dan sudah mulai berlangsung semenjak periode prediabetes. Pada keadaan adanya resistensi insulin, tubuh akan mempertahankan metabolisme glukosa secara normal dengan meningkatkan baik dalam aktivitas tranport ion maupun sintesis protein dan atau proses pertumbuhan. Timbulnya resistensi insulin akan mengakibatkan terjadinya peningkatan risiko gangguan-gangguan metabolisme dan penyakit kardiovaskuler.

2.1.2.4 FFA dan sekresi insulin pada non-diabetes

Resistensi insulin pada jaringan adiposit dicirikan adanya lipolisis yang berlebihan, dan adanya gangguan dalam mensupresi sintesis asam lemak bebas (FFA) sehingga



kadar asam lemak bebas meningkat tinggi meskipun ada hiperinsulinemia. Peningkatan kadar FFA ini akan mengarah timbulnya *lipotoxicity* (Unger, 1995). Beberapa laporan hasil penelitian terhadap subyek dengan adanya riwayat keluarga DM (Gulfi et al, 1992; Vauhkonen et al, 1993) dan subyek non-diabetik yang obese (Lallioja et al., 1985; Bonadonna et al., 1990), menunjukkan bahwa timbulnya percepatan pergantian lipid (turnover) yang berlebihan terjadi sebelum perkembangan DM tipe-2 muncul. Peningkatan kadar asam lemak bebas yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin baik pada hepar maupun otot skeletal individu sehat (Boden, 1997; Kelley, 2000; McGarry, 2002). Namun, sampai sekarang belum secara tuntas diketahui mengenai efek peningkatan kronis kadar FFA sehingga terjadi gangguan fungsi sel β pada subyek dengan adanya riwayat keluarga DM tipe-2.

Hasil penelitian terhadap 13 subyek sehat dengan adanya riwayat keluarga DM tipe-2 dan 8 subyek kontrol tanpa adanya riwayat keluarga DM tipe-2, yang mendapat infus lipid selama 4 hari, menunjukkan bahwa pada subyek dengan adanya riwayat DM tipe-2 terjadi peningkatan plasma FFA secara fisiologis yang mengakibatkan terjadinya gangguan pada sekresi insulin. Selanjutnya pada subyek yang mempunyai risiko tinggi mendapatkan DM, *lipotoxicity* pada sel β berperan sangat penting dalam terjadinya progresi dari kondisi toleransi glukosa normal yang berkembang menjadi kondisi dengan hiperglikemia yang nyata (Kashyap et al., 2003).

Bahwa peningkatan kadar plasma FFA secara fisiologis menstimuli terjadinya glikogenolisis dan juga glukoneogenesis, yang berakibat meningkatnya kadar glukosa darah puasa. Efek ini akan lebih meningkat bila sudah ada peningkatan kadar glukosa darah sebelumnya (Staehr et al., 2003).

Bahwa dibutuhkan kadar insulin yang lebih tinggi untuk menekan proses glukoneogenesis dalam proses produksi glukosa endogen dibanding kebutuhan untuk menekan glikogenolisis dalam proses produksi glukosa endogen pada subyek sehat non diabetik (Adkins et al., 2003).

Resistensi insulin dihubungkan dengan keseluruhan obesitas dan terutama sekali pada obesitas sentral atau obesitas abdominal. Pengukuran yang sederhana dengan menggunakan BMI atau lingkar pinggang tidak cukup akurat dapat menguraikan distribusi dari jaringan lemak di tubuh, yang sekarang ini digunakan sebagai faktor penentu adanya resistensi insulin. Tomographi dapat dipergunakan untuk membedakan dan menghitung baik terhadap adanya jaringan lemak *visceral* ataupun jaringan lemak dibawah kulit. Pada individu normal, bila terjadi penurunan sensitivitas terhadap insulin, maka sel β pankreas akan meng-kompensasi dengan mensekresi hormon insulin yang berlebih (hiperinsulinemia) untuk mencukupi kebutuhan tubuh. Dalam usaha kompensasi tersebut akan terjadi penurunan *first-pass clearance* insulin oleh hepar. Pada individu dengan risiko tinggi mendapatkan DM tipe-2, kemampuan untuk meng-kompensasi adanya resistensi insulin menurun (compromised). Jaringan lemak dalam depot spesifik akan menyebabkan stres yang lebih besar terhadap sel β dan meningkatkan risiko lebih tinggi untuk mendapatkan diabetes mellitus tipe-2. Dengan demikian distribusi lemak pada tubuh merupakan faktor penentu penting baik dalam penentuan adanya resistensi insulin maupun sekresi insulin (Wagenknecht, 2003).

2.1.2.5 Patogenesis gangguan toleransi glukosa dan DM tipe-2 pada obesitas

Penelitian longitudinal pada suku Pima Indian dan kelompok lain dengan risiko tinggi yang berkembang menjadi DM pada anak-anak yang obese, dimulai pada kebanyakan kasus dengan adanya resistensi insulin yang sudah berlangsung lama (Warram et al, 1990; Martin et al., 1992; Askandar, 2002; Sinha et al., 2002)). Namun, adanya faktor resistensi insulin saja, tidak cukup dapat berkembang menjadi gangguan toleransi glukosa, selanjutnya perkembangan progresi menjadi DM tipe-2 membutuhkan adanya disfungsi sel- β dan terjadinya penurunan sekresi insulin dalam merespon terhadap rangsangan glukosa.

Muncul bukti mengenai peran sentral untuk kelainan metabolisme lemak dan deposisinya atau penyimpanannya dalam perkembangan terjadinya resistensi insulin dan gangguan toleransi glukosa pada subyek obese (Askandar, 1999; Lewis et al., 2002; Boden & Shulman, 2002). Obesitas sentral biasanya disertai adanya peningkatan kadar asam lemak bebas (FFA) puasa maupun pasca beban. Sebab besarnya pelepasan FFA dari jaringan lemak adalah sebanding dengan massa lemak tubuh, asam lemak bebas pada obesitas terkait sedikitnya pada sebagian dari penyimpanan lemak yang berlebihan. Faktor lain yang mendukung peningkatan plasma FFA, meliputi (1) Peningkatan sensitivitas dari depot lemak perut pada efek lipolitik katekolamin dan penurunan sensitivitas pada efek antilipolitik insulin; (2) penurunan lipoprotein lipase jaringan lemak yang tergantung insulin, *rate-limiting* enzim pada *clearance* trigliserid dan pengangkutan FFA dalam sel-sel lemak; (3) tumpulnya esterifikasi FFA yang tergantung insulin dalam jaringan lemak.

Kelebihan pelepasan FFA kedalam plasma kemudian disalurkan ke jaringan non adiposit, seperti hati, otot skelet, jantung dan sel-sel β pankreas. Ambilan FFA dari darah

portal mengarah terjadinya akumulasi trigliserid di hati (*fatty liver*), berlebihnya produksi VLDL, dan penurunan kadar kolesterol-HDL plasma (Lewis et al., 2002). Terjadinya peningkatan produksi VLDL dan peningkatan sekresi VLDL, yang selanjutnya akan mengalami hidrolisa dan merupakan suatu sumber FFA secara berkelanjutan. Akumulasi trigliserid dalam sitosolik berakibat menurunkan sensitivitas insulin pada hati, yang akan menumpulkan efek supresif hormon pada sintesis VLDL di hati dan sekresinya, dan selanjutnya berulang kembali dari awal (berlanjut masuk dalam lingkaran yang tak berujung-pangkal). Penurunan sensitivitas insulin di hati, juga diikuti menurunnya utilisasi glukosa hati dan akan meningkatkan produksi glukosa hati, yang selanjutnya berakibat meningkatkan konsentrasi glukosa dalam sirkulasi (Weyer et al., 1999; Paquot et al., 2002).

Peningkatan konsentrasi glukosa berpotensi menimbulkan terjadinya resistensi terhadap kinerja insulin dan kinerja IGF pada otot skelet (Pratipawan et al., 2002; Mauvais-Jarvis et al., 2002). Ambilan FFA oleh otot skelet berakibat meningkatnya akumulasi trigliserid dalam dan antar sel miosit otot skelet. Pada anak remaja yang obese, banyaknya deposisi trigliserida di otot berubah-ubah sesuai dengan massa lemak perut (Sinha et al., 2002). Akumulasi lipid dalam otot kelet, diduga menunjukkan adanya gangguan dalam oksidasi *fatty acid* dalam miosit dan atau suatu peningkatan lipogenesis dalam sel-sel otot, diikuti adanya resistensi insulin dan penurunan ambilan glukosa oleh sel-sel otot.

Hilangnya sensitivitas insulin di jaringan target perifer, menurunkan *extraction* insulin dari sirkulasi dan memicu terjadinya peningkatan sekresi insulin oleh sel- β pankreas sebagai kompensasi untuk memenuhi kebutuhannya. Hasil peningkatan konsentrasi insulin plasma bertujuan untuk mempertahankan metabolisme glukosa

berjalan normal pada tahap-tahap awal dari penyakit. Pada tahap tersebut, adanya resistensi insulin dan hiperinsulinemia tampaknya masih reversibel.

Menurunnya resistensi insulin kearah terjadinya gangguan toleransi glukosa yang bersifat *irreversibel* dan DM tipe-2, dipercepat dengan munculnya disfungsi sel- β , keadaan ini mencerminkan awal hilangnya phase satu sekresi insulin. Penurunan atau hilangnya fungsi sel- β disebabkan oleh kombinasi adanya *free fatty acidemia* kronis dan hiperglikemia (Lewis et al., 2002; Poitout & Robertson, 2002). Peningkatan kadar FFA seluler dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin pada otot skeletal dan hati, yang selanjutnya dapat menyebabkan terjadinya *lipotoxicity* dan penurunan fungsi sel beta pankreas. Banyak bukti mengindikasikan bahwa akumulasi FFA dan trigliserida hepatic, sebagai salah satu faktor penyebab terjadinya resistensi insulin di hati. Dilain pihak bahwa terjadinya penurunan oksidasi FFA dalam sel otot skeletal merupakan salah satu ciri adanya resistensi insulin pada otot skeletal. Akibat terjadinya ketidak seimbangan antara ambilan FFA dan oksidasi FFA merupakan salah satu faktor penyebab timbulnya akumulasi lipid *intermediate* dan triasilgliserol dalam otot skeletal, yang selanjutnya akan menimbulkan terjadinya resistensi insulin pada otot skeletal. FFA dapat mengganggu *insulin-signaling pathway* yang merupakan salah satu faktor terjadinya resistensi insulin. Peningkatan kronis FFA seluler dan kadar glukosa darah menghambat produksi insulin dan sekresi insulin (yang tergantung glukosa) dari sel - β pankreas. Mekanisme yang mendasari diduga akibat *lipotoxicity* dan *glucotoxicity*, termasuk adanya penurunan ekspresi glukokinase dan glukosa transporter-2 di sel - β , hambatan biosintesis insulin, gangguan pada *ATP-sensitive potassium channels*, percepatan apoptosis sel - β . Penyatuan mata rantai dalam patogenesis disfungsi sel - β di duga di-

induksi *uncoupling* protein-2 (UCP-2) oleh FFA (Lameloise et al., 2001; Chan et al., 2001). Induksi ekspresi UCP-2 menurunkan kadar ATP sitosolik dan selanjutnya menghambat sekresi insulin (yang tergantung glukosa). Bahwa adanya *free fatty acidemia* kronis diduga menghambat sekresi insulin sel β melalui induksi pada UCP-2.

Pada subyek obes dengan risiko terjadinya DM, hilangnya secara progresif fungsi sel β dalam lingkungan adanya resistensi insulin perifer, akan meningkatkan konsentrasi glukosa puasa dan pascabeban. Sebagai konsekuensi penurunan sekresi insulin dan massa sel β menyebabkan kemunduran secara progresif pada gangguan toleransi glukosa dan pada akhirnya timbul DM tipe-2.

2.2 Aterosklerosis dan faktor risiko aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan proses yang berperan menentukan dalam patogenesis penyakit jantung koroner, penyakit serebro vaskuler dan penyakit pembuluh darah perifer. Pada proses pembentukannya (aterogenesis), lesi aterosklerotik merupakan respon seluler yang bersifat *inflammatory-fibroproliferatif* terhadap luka / trauma (*injury*). Proses inflamasi diikuti oleh perbaikan kembali (*repair*) dalam suatu kondisi daerah dinding arteri yang sangat spesifik. Terbentuknya lesi yang berbeda dapat dimodifikasi oleh karakteristik lokal spesifik dinding arteri, termasuk lapisan endotel dan kemampuan sel otot polos pada tunika media dan intima untuk merespon agen kausatif yang berkaitan dengan faktor risiko yang menimbulkan pembentukan lesi.

Proses aterogenesis merupakan proses aktif yang melibatkan elemen khusus dari inflamasi kronis berkaitan dengan proses perbaikan kembali pada dinding vasa, dengan diawali terjadinya (1) disfungsi endotel, yang kemudian diikuti (2) proliferasi sel otot polos, (3) pembentukan *plaque*, (4) terjadinya kalsifikasi, dan (5) ulserasi atau trombosis

(Ross & Fuster, 1996). Hasil penelitian terhadap 157 subyek dengan penyakit arteri koroner tanpa obstruksi selama 52 bulan, didapatkan bukti bahwa terjadinya disfungsi endotel pada arteri koroner sangat berperan dalam timbulnya progresi dari penyakit jantung koroner aterosklerosis. Penelitian ini juga memperkuat teori bahwa proses awal aterosklerosis koroner dihubungkan dengan terjadinya disfungsi endotel dan terjadinya disfungsi endotel yang berat pada penderita penyakit arteri koroner tanpa obstruksi akan meningkatkan progresi proses aterosklerosis-nya (Suwaidi et al., 2000).

Hubungan aterosklerosis dengan faktor risiko yang sering terjadi, diantaranya hipertensi, diabetes mellitus, perubahan kadar lemak darah (lipid), peningkatan kadar homosistein, merokok dan respon imun yang diperantarai sel T baik infeksi virus atau agen seperti klamidia atau yang lain (Ross & Fuster, 1996).

Endotelium meskipun hanya satu lapis pada setiap lokasi vaskuler, namun merupakan organ yang masif, spesifik regional dan multifungsional, yang essential untuk fisiologis vaskuler normal dan disfungsi-nya merupakan faktor penting untuk patogenesis penyakit vaskuler inflamatif maupun degeneratif. Lokasi endotelium sangat strategis untuk memonitor timbulnya stimulus lokal maupun sistemik dan untuk merubah status fungsionalnya. Proses adaptif terjadi tanpa dirasakan, berperan bagi homeostasis normal.

Beberapa fungsi prinsip sel endotel meliputi : (a) bertindak sebagai barrier permeabel untuk transportasi substansi dari plasma dan pertukaran larutan, (b) merupakan permukaan non-trombogenik untuk trombosit dengan membentuk molekul seperti PGI₂ (prostasiklin), heparan sulfat dan *endotelial ectoADP-ase*, (c) memelihara tonus vaskuler dengan membentuk molekul-molekul seperti NO(nitrit oksida) dan PGI₂ yang dapat menginduksi vasodilatasi, ET(endotelin) dan AII (angiotensin II) dapat menginduksi vasokonstriksi, (d) membentuk dan mensekresi molekul dan sitokin regulator

pertumbuhan, (e) membentuk dan memelihara matriks jaringan penghubung termasuk membrana basalis tempat sel berada, begitu juga proteoglikan, kolagen berbentuk spesifik dan molekul matriks lain, (f) membentuk permukaan non-adherens untuk lekosit dalam sirkulasi, dan (g) memodifikasi lipoprotein saat ditransportasikan kedalam dinding arteri (Ross & Fuster, 1996).

Disfungsi endotel merupakan “ perubahan adaptif pada *struktur* dan *fungsi* endotel oleh karena pengaruh stimulus patofisiologis, yang berakibat terjadinya perubahan-perubahan yang mencakup (1) peningkatan permeabilitas terhadap lipoprotein plasma dan modifikasi oksidatif-nya, (2) sifat hiper-adesifitas terhadap lekosit, (3) keseimbangan fungsional faktor protrombotik dan antitrombotik lokal, (4) stimulator dan inhibitor pertumbuhan, dan (5) substansi vasoaktif baik vasodilator maupun vasokonstriktor” (DiCorleto & Gimbrone, 1996).

Sel endotel dapat memodifikasi substansi seperti lipoprotein setelah berikatan dengan reseptor dan ditransitisi-kan melalui vesikel dari lumen arteri ke dalam ruang sub-endotelial. Pada proses ini, sel endotel dapat memodifikasi (meng-oksidasi) LDL, dan LDL termodifikasi (LDL teroksidasi = Ox-LDL) dapat menimbulkan efek terhadap sel didekatnya dalam ruang sub endotelial. *Ox-LDL* dapat (1) menginduksi pembentukan molekul adesi di permukaan endotel seperti selektin ataupun VCAM-1, (2) bertindak sebagai kemoatraktan terhadap monosit dan limfosit untuk membawanya ke dalam dinding arteri, (3) mengalami fagositasi melalui reseptor scavenger pada makrophag (monosit yang menjadi makrophag setelah memasuki arteri) dan mengarah ke pembentukan foam sel. Keadaan ini berlangsung terus dan lebih lanjut, mengarah ke proses siklus yang lebih jelek (a vicious cycle) jika individu tersebut masih mengalami hiperlipidemia (Ross & Fuster, 1996).

Makrophag merupakan mediator inflamatori seluler yang pokok pada aterogenesis karena banyak ditemukan pada semua tahapan proses. Makrophag mampu (a) memodifikasi LDL melalui pembentukan NO, peroksida lipid dan lipoksinase, (b) menstimulasi proliferasinya sendiri dengan memproduksi CSF (colony stimulating factor) dan sel otot polos didekatnya melalui platelet-derived growth factor (PDGF), heparin-binding BGF-like growth factor (HB-EGF) dan growth lainnya, dan limfosit dengan memproduksi interleukin-2 (IL-2), (c) membentuk beberapa enzim hidrolitik matriks seperti kolagenase, stromelisin dan elastase, semuanya penting pada regresi lesi disamping stabilisasi lesi (Ross & Fuster, 1996).

Pada keadaan normal darah tidak membeku dalam penampung endotelium, dalam arti terdapat keseimbangan homeostasis maupun trombotik. Ketidak mampuan endotelium untuk mengaktifkan cascade koagulasi atau memacu adesi trombosit disebut *non-trombogenitas*, yang merupakan sifat fisiokimia permukaan luminal endotelium. Disamping pengaruh utamanya terhadap fungsi trombosit, endotelium juga berfungsi *antitrombotik*, dengan berperan sangat penting pada sistim koagulasi dan fibrinolitik. Berlawanan dengan fungsi antitrombotik tersebut, sel endotelium juga dapat berperilaku *protrombotik aktif*, dengan mensintesa kofaktor adesif untuk trombosit seperti *faktor von Willebrand*, fibronektin dan *trombopondin*, komponen prokoagulan seperti faktor V, yang dapat diaktifkan oleh berbagai *stimulus* patofisiologis untuk mengekspresikan *tissue factor* suatu pemicu kaskade koagulasi yang membentuk fibrin (Dicorleto & Gimbrone, 1996).

Etiologi aterosklerosis sebagai penyebab terjadinya penyakit kardiovaskuler merupakan suatu proses yang kompleks dan multifaktorial, tetapi ada berbagai keadaan yang erat hubungannya dengan proses aterosklerosis yaitu faktor risiko kardiovaskuler.

Faktor risiko kardiovaskuler meliputi faktor-faktor risiko tradisional yang sudah banyak dikenal penting dan faktor-faktor risiko non tradisional yang baru diketahui banyak bermunculan, seperti :

Tabel. 2.2 Faktor risiko kardiovaskuler

Faktor Risiko Tradisional	Faktor Risiko Non Tradisional
1. Merokok	1. Homosistein (HCy)
2. LDL-kolesterol	2. Lipoprotein (a)
3. Diet Lemak / Tinggi Kolesterol	3. Partikel Small-dense LDL
4. Hipertensi	4. Stress Oksidatif
5. Diabetes Mellitus	5. Inflamasi (IL-1, TNF-α, CRP, dll)
6. Inaktivitas Fisik	6. Penanda Hemostatik (PAI-1, fibrinogen t-PA, von Willebrand)
7. Obesitas	7. Disfungsi Endotel (P-selektin, E-selektin s-ICAM, VCAM-1, Trombomodulin)
8. Status Post Menopause	8. Penginfeksi
9. Riwayat Penyakit Jantung Koroner pada keluarga	9. Trigiserida

2.2.1 Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)

Disfungsi endotel ditandai dengan menurunnya atau hilangnya NO yang dihasilkan oleh sel endotel, dengan akibat diantaranya pada tingkat transkripsi akan terjadi peningkatan ekspresi beberapa molekul adhesi seluler seperti VCAM-1 ataupun ICAM-1 maupun MCP-1 serta P-selektin, juga diikuti terjadinya peningkatan bergulirnya dan adhesi sel monosit pada sel-sel endotel (Holvoet & Collen, 1997).

Ekspresi molekul adhesi seluler ini relative rendah pada vaskuler normal, dan akan meningkat sebagai respon terhadap beberapa rangsangan, diantaranya sitokin dan

oksidan. Pada penelitian binatang coba ataupun pada manusia, didapatkan adanya peningkatan ekspresi *Cellular Adhesion Molecules* pada plak aterosklerotik (De Caterina et al., 1997; Ridker et al., 1998).

2.2.2 High sensitivity C-reaktive protein (hsCRP)

Faktor risiko bebas yang baru untuk penyakit kardiovaskuler yaitu hsCRP tampaknya mempunyai kegunaan klinis yang lebih signifikan dibanding faktor risiko lainnya . Pernyataan dari *American Heart Association : Center for Disease Control and Prevention*, maupun laporan awal dari hasil penelitian epidemiologi *the Honolulu Heart Program* dan penelitian besar lainnya, secara prospektif, memberi dorongan penggunaan CRP dalam skrening terhadap penyakit kardiovaskuler pada populasi dalam jumlah besar, namun sampai saat ini belum ada data penelitian intervensional yang menunjukkan bahwa penurunan CRP akan menurunkan risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler.

CRP merupakan petanda inflamasi sistemik tingkat rendah, tersusun dari lima 23-kd sub unit pentraxin suatu protein non spesifik yang dihasilkan oleh hati, merupakan suatu *acute-phase reactant proteins*. Dalam kondisi normal CRP beredar dalam sirkulasi dengan konsentrasi yang sangat rendah, tetapi dalam keadaan adanya proses inflamasi akut atau infeksi maupun terjadinya *tissue injuries* kadarnya dalam serum dapat meningkat 100 kali. Meskipun masih dalam perdebatan, proses aterosklerosis yang mendasari terjadinya penyakit jantung koroner atau infark miokard maupun stroke iskemik serta penyakit vaskuler perifer merupakan suatu proses inflamasi kronis, yang dihubungkan dengan inflamasi sel endotel vaskuler yang mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel (Willcox et al., 2004).

2.3 Hiperkoagulasi

Gangguan yang terjadi baik pada proses koagulasi dan fibrinolisis, maupun gangguan pada fungsi trombosit dapat menyebabkan terjadinya hiperkoagulasi, yang sering terdapat pada penderita DM (Winocour, 1992; Nola & Vinik, 1996).

2.3.1 Abnormalitas proses koagulasi

Pada penderita DM didapatkan penurunan aktivitas antitrombin III dibanding dengan penderita non DM (Ceriello et al., 1990; Winner et al., 1992), sehingga akan menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas dalam menetralkan trombin. Demikian juga defisiensi protein C yang didapat, sering dijumpai pada penderita DM, kondisi ini akan menyebabkan tidak mampunya untuk menetralisasi aktivitas faktor V maupun faktor VIII, yang juga dapat menyebabkan terjadinya hiperkoagulasi. Selanjutnya, aktivitas jalur intrinsik akan meningkat pada penderita DM, sehingga terjadi peningkatan baik pada kadar kallikrein maupun faktor XII serta faktor XI dan VIII, demikian juga peningkatan kadar faktor von Willebrand (Carr, 2001).

2.3.2 Penurunan proses fibrinolisis

Proses fibrinolisis akan meningkat oleh karena stimulasi plasminogen aktivator yang berlebihan, dan akan menurun bila kadar penghambat plasminogen aktivator yang utamanya PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) berlebihan. Peningkatan kadar PAI-1 dapat terjadi baik pada kondisi adanya resistensi insulin dan hipertrigliseridemia, dan kedua kondisi ini merupakan penyebab timbulnya hiperkoagulasi pada DM (Sobel et al., 1998).

2.3.3 Disfungsi trombosit

Fungsi utama trombosit adalah menutup lubang atau kerusakan yang terjadi pada dinding pembuluh darah. Dalam menjalankan fungsinya, trombosit dapat merubah bentuk, menempel ataupun melekat pada permukaan subendotelial, mensekresi isi dari organela-organela intraseluler dan menggerombol membentuk trombus, sebagai respon terhadap rangsangan yang timbul akibat kerusakan dinding pembuluh darah. Stimuli untuk terjadinya trombus meliputi trombin, jaringan kolagen, epineprin (dari luar trombosit), dan agen seperti adenosin diphosphat (ADP) yang disekresi dari sumbernya di granula-granula trombosit, dan tromboksan A_2 (TxA_2) yang disintesis selama aktivasi trombosit (Nolan & Vinik, 1966).

2.3.4 Aksi proagregasi

Selama agregasi, trombosit mensekresi komponen dalam jalur koagulasi darah dan memerlukan faktor pertumbuhan untuk penyembuhan luka. Aktivasi trombosit juga menghasilkan perubahan pada kadar ekspresi glikoprotein permukaan (GP), baik integrin maupun nonintegrin yang beraksi sebagai reseptor untuk trombosit agonis dan protein perekat yang terlibat dalam agregasi trombosit (Ashby et al., 1990). Setelah aktivasi trombosit, P-selektin akan ber-translokasi dari membran α - granula ke plasma membran (Stenberg et al., 1985), kompleks GPIIb-IIIa pada plasma membran akan berubah menyesuaikan dengan tempat ikatan fibrinogen (Shattil et al., 1985), meningkatnya ikatan thrombospodin pada GPIV (Bonney et al., 2001).

2.3.5 Aktivitas anti-agregasi

Dua antiagregat yang telah banyak diteliti yaitu *eicosanoid PGI₂* dan *endothelium relaxing factor NO* (EDRF-NO), keduanya dilepas oleh endotel vaskuler yang normal dan efek-nya berlawanan dengan efek proagregat, sehingga trombi tidak terbentuk pada segmen pembuluh darah yang normal (Schemthaler, 1996). Tidak seperti sebagian besar proagregants dan antiagregants yang menggunakan efeknya untuk ber-ikatan dengan reseptor spesifiknya pada permukaan trombosit, NO langsung menembus membran dan secara langsung meng-aktivasi guanilat siklase. Signal-signal oleh reseptor yang teraktivasi dipancarkan kebagian dalam trombosit melalui mekanisme transduksi beberapa signal tertentu, masing-masing menyertakan GTP-binding protein (Vinik et al., 2001). Efek rangsangan dari *preaggregatory signal transduction mechanism* adalah pengaktifan dari effector sistem, seperti phospholipase C yang akan menyebabkan hidrolisis inositol phospholipids dan pembukaan dari ion channel. Effector sistem dari mekanisme *antiaggregatory* akan mengaktifkan *adenylate* dan *guanylate cyclase*. Pengaktifan dari semua effector sistem ini menimbulkan berbagai respon fisiologis dengan mempengaruhi perubahan status phosphorylasi, aktivitas enzimatis, dan sifat struktural dari trombosit (Gryglewski, 1995).

Ada suatu keanekaragaman kelainan trombosit pada DM, yang akan meningkatkan hiperkoagulabilitas. Adhesi yang meningkat dan agregasi yang spontan dapat terjadi, mungkin oleh karena adanya hipersensitivitas terhadap ADP dan TxA₂ yang terbentuk dari asam arachidonat (Winocour et al., 1990). Disamping itu juga didapatkan adanya ketidak stabilan membran trombosit, yang mungkin disebabkan adanya proses glikasi dan perubahan komposisi lipid (Watala et al., 1998).

Peningkatan aktivitas trombosit dan peningkatan kecenderungan pembentukan trombus dapat terjadi pada aterosklerosis, penyakit jantung, hipertensi, dan DM. Konsep yang melibatkan adanya peningkatan aktivitas platelet mungkin tidak hanya berasal dari aktivitas prokoagulant, tetapi juga dari kurang ter kendalinya hiperfungsi trombosit, sekunder karena kehilangan pengendalian mekanisme antiagregatori (Vinik et al., 2001).

Kelainan-kelainan yang ada, kemungkinan besar dapat terjadi pada keseluruhan mekanisme yang mengatur fungsi trombosit, demikian juga melibatkan antara lain interaksi trombosit dengan *agonist platelet* maupun interaksi trombosit dengan dinding vasa serta interaksi antar trombosit ataupun sekresi trombosit dan interaksi trombosit dengan protein koagulasi.

2.3.6 Perubahan pada aliran darah

Peningkatan kadar fibrinogen dan globulin plasma diduga akan meningkatkan viskositas darah dan menurunkan laju aliran darah. Aktivasi sistem imun dengan timbulnya peningkatan ekspresi molekul adesi selanjutnya akan lebih meningkatkan ikatan leukosit dengan endotelium. Penyempitan lumen arteri dan permukaan tunika intima yang menjadi kasar, selanjutnya akan merupakan gabungan gangguan reologi darah yang fatal. Karena seluruh kelainan tersebut diatas dapat terjadi pada penderita DM, maka penyakit makrovaskuler yang akan terjadi diperkirakan akan menjadi lebih buruk. Sekarang ini muncul pendapat bahwa terjadinya kelainan aliran darah mendahului timbulnya perkembangan kearah hiperglikemia dan merupakan kelainan sentral pada DM.

Telah terbukti bahwa dengan tehnik non-invasiv menggunakan laser doppler dan pengukuran respon *endothelial-dependent blood flow* terhadap asetilkolin atau

pengukuran timbulnya vasodilatasi secara langsung dengan menggunakan sodium nitroprusside, didapatkan adanya defek vasodilatasi pada penderita DM (Jaap et al., 1995; Stanberry et al., 2000), dan akhir-akhir ini defek vasodilatasi tersebut juga didapatkan pada periode pre-diabetes dan anggota keluarga penderita DM (Jaap et al., 1994; Caballero et al., 1999). Diduga bahwa defek tersebut merupakan bagian dalam sindroma metabolik dan *co-segretes* dengan resistensi insulin, hipertensi, kegemukan dan dislipidemia (Vinik & Flemmer, 2002).

2.3.7 Pengaruh insulin pada otot polos pembuluh darah

Ciri utama resistensi insulin adalah adanya gangguan pada *insulin signaling* sepanjang jalur (pathway) intraseluler yang mengatur efek metabolik insulin, sedangkan *insulin signaling* yang mengatur efek mitogenik tidak terganggu. Jalur *insulin signaling* yang mengatur efek metabolik meliputi fosforilasi tirosin pada reseptor insulin substrat 1 & 2 (IRS-1 & IRS-2), serta aktivasi fosfatidilinositol 3 kinase (PI 3-kinase) dan protein kinase β (Sun et al., Nature, 1991; Meyer et al., 1992; Burgering & Coffey, 1995). Pada kondisi resistensi insulin, *insulin signaling* yang mengatur efek mitogenik akan mengaktifkan Shc, Ras, Raf, dan sinyal ekstraseluler yang mengatur mitogen kinase yang akan mengaktifkan protein kinase (MAPK). Timbulnya respon yang berbeda tersebut nampak jelas pada sel-sel otot polos vaskuler (VSMCs), sel-sel endotel, dan sel-sel otot skeletal. Mengingat kondisi resistensi insulin selalu diikuti adanya kompensasi tubuh yang berupa hiperinsulinemia, keadaan ini menimbulkan respon insulin signaling sepanjang jalur mitogenik yang berlebihan dalam merespon adanya hiperinsulinemia, yang selanjutnya berakibat percepatan laju aterosklerosis (Montagnani et al., 2002; Hsueh & Law, 1999).

Pada kondisi resistensi insulin didapatkan adanya gangguan pada PI 3-kinase signaling dan tidak adanya gangguan pada MAPK signaling, dan insulin akan kehilangan kemampuan mempertahankan sel otot polos vaskuler dalam posisi statis (tidak bermigrasi), yang berakibat timbulnya stimuli yang berlebihan sehingga terjadi migrasi sel-sel otot polos vaskuler (Low Wang et al., 2002).

2.4 Pengaruh metformin pada prediabetes

Metformin merupakan suatu insulin-sensitizing agen dengan khasiat antihiperqlikemik yang poten. Khasiat antihiperqlikemik metformin utamanya dalam menurunkan produksi glukosa hati, terutama glukoneogenesis dalam hati, dan peningkatan sensitivitas sel-sel terhadap insulin pada jaringan perifer. Sampai saat ini mekanisme efek hipoglikemik metformin belum secara tuntas diketahui, diduga metformin mempunyai efek meredam proses oksidatif stres pada hati dan mampu memperbaiki abnormalitas metabolisme kalsium intraseluler pada jaringan yang peka terhadap insulin (seperti pada hati, otot skeletal, dan sel-sel adiposit) dan jaringan kardiovaskuler (Kirpichnikov et al., 2002; Tjokroprawiro, 2002, 2003, 2004).

Tjokroprawiro (2004^{a,b}) telah mengumpulkan dan meringkas 21 efek manfaat metformin, yang meliputi efek terhadap metabolisme karbohidrat maupun lipid, dan efek perlindungan terhadap pembuluh darah. Didapatkan 9 efek terhadap metabolisme karbohidrat, seperti penurunan absorpsi glukosa, penurunan kadar glukosa darah puasa, penurunan kadar glukosa 2 jam pasca beban, penurunan degradasi GLP-1, penurunan *glucotoxicity* maupun *lipotoxicity*, peningkatan glikogenesis, peningkatan ekspresi Glut-5, peningkatan *insulin receptor binding*, dan peningkatan efek *post receptor*. Juga didapatkan 3 efek perbaikan profil lipid, yaitu penurunan kadar total kolesterol maupun

LDL-kolesaterol, penurunan kadar trigliserida, dan peningkatan kadar HDL-kolesterol. Sedangkan 9 efek perlindungan terhadap pembuluh darah meliputi penurunan efek hiperinsulinemia, menghambat agregasi trombosit, menurunkan permeabilitas kapiler, menurunkan *carbonyl stress*, menurunkan *SMC fibroblast*, menurunkan neovaskularisasi di retina, meningkatkan deformabilitas eritrosit, meningkatkan fibrinolisis dengan menurunkan kadar PAI-1 maupun fibrinogen ataupun faktor VII dan faktor XIIIa. Ditemukan 10 manfaat metformin dalam menurunkan risiko kardiovaskuler, meliputi 5 manfaat perbaikan baik terhadap sensitivitas reseptor insulin maupun fibrinolisis ataupun homoreologi dan *nutritive capillary flow* serta *postischemic flow*, juga 5 manfaat efeknya dalam menurunkan baik terhadap tingginya kadar trigliseridemia ataupun pembentukan *AGE* maupun *cross-link fibrin* dan neovaskularisasi serta stress oksidatif, dapat dilihat pada gambar.2.4 dan gambar 2.5 (Garber , 2003; Tjokroprawiro, 2004).

2.4.1 Pengaruh antihiperlikemik metformin

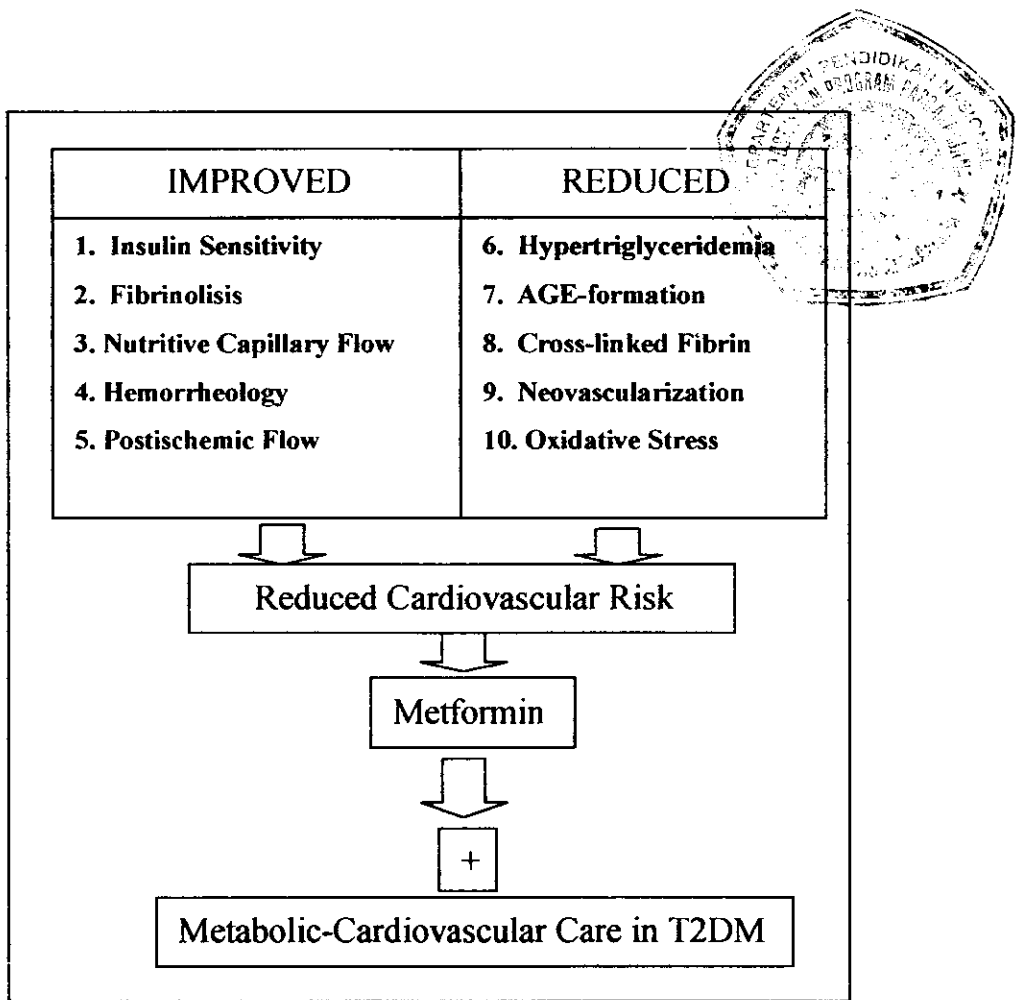
Pemberian metformin dengan dosis 1500 mg – 2250 mg pada penderita diabetes mellitus tipe-2 dapat menurunkan kadar glukosa plasma puasa sebesar 25 – 30 % dan menurunkan produksi glukosa hati (Cusi & DeFronzo, 1998; Inzucchi et al., 1998; Hundal et al., 2000).

Pengaruh metformin dalam menurunkan produksi glukosa hati, diduga diawali melalui pengaruh pada mitokondria sel hati, dengan menghambat *respiratory chain oxidation of complexes I substrates*. Akibat penghambatan ini akan terjadi peningkatan ekspresi *glucose transporters* dan peningkatan utilisai glukosa. Namun belum jelas diketahui apakah metformin berpengaruh langsung terhadap *mitochondrial respiration* dengan menembus secara perlahan-lahan membrana internal mitokondria atau melalui

pengaruh (yang belum teridentifikasi) terhadap cell-signaling pathway (Yki-Jarvinen et al, 1999; Wiernsperger & Bailey, 1999). Metformin berikatan secara kompetitif pada kedua cation (divalent cation) protein mitokhondria, yang mengakibatkan terjadinya gangguan kestabilan Ca^{++} intraseluler. Dengan dosis rendah metformin mampu meningkatkan kecepatan ambilan (uptake) Ca^{++} oleh mitochondria sel hati yang terisolasi, yang mana Ca^{++} sebagai aktivator poten dari *mitochondrial respiration* (Davidoff et al., 1978). Bahwa dengan konsentrasi metformin sekitar 5 – 10 μ m, konsentrasi yang diperkirakan mampu sebagai antihiperlipidemik pada hepatosit, dan 20 – 50 kali lebih rendah dari konsentrasi yang mampu menghambat *mitochondrial respiration*. Pada berbagai jaringan seperti otot skeletal dan sel adiposit, metformin memfasilitasi lalulintas glukosa transporter- 4 pada plasma membran.

Metabolic Effects		Cardiovascular Effects
Carbohydrate : (9)	Lipid :	Vasoprotective : (9)
1. Glucose Absorption ↓ 2. Fasting Blood Sugar ↓ 3. 2 hour post loading ↓ 4. Glycogenesis ↑ 5. Insulin Rec.Binding ↑ 6. GLUT:GLUT-4 Expression ↑ 7. Post-Receptor Effects ↑ 8. GLP-1 Degradation ↓ 9. Gluco- and Lipo-toxicity ↓	1.Tot-Chol ↓ LDL-Chol ↓ 2.TG ↓ 3.HDL-Chol ↑	1. Hyperinsulinemia ↓ 2. Platelet Aggregation ↓ 3. Erythrocyte Deformability ↑ 4. Fibrinolysis ↑ (Fibri ↓; PAI-1 ↓; FVII ↓; FXIIIa ↓) 5. Periph.A Blood Flow ↑ 6. Capillary Permeability ↓ 7. Carbonyl Stress ↓ 8. SMC-Fibroblast ↓ 9. Retinal Neovascular ↓
Pancreatic: 2	8. GLP-1 Degradation ↓ (Mannuci et al., 2000) → Insulin secretion ↑ 9. Prevents β -Cells from Gluco- and Lipo-toxicity ↓ (Patane et al., 2000)	
Rationale Strategy for Metabolic Cardiovascular Care in T2DM		

Gambar 2.4 Metformin with Metabolic - Cardiovascular Effects
(Summarized : Tjokprawiro, 1994, 1997, 1999, 2002, 2003)



Gambar.2.5 Metformin : 10 Metabolic-Cardioprotective Effects
 (Garber 2003, Provided : Tjokroprawiro, 2004)

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL

DAN HIPOTESIS

BAB. 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS



3.1. Kerangka konseptual

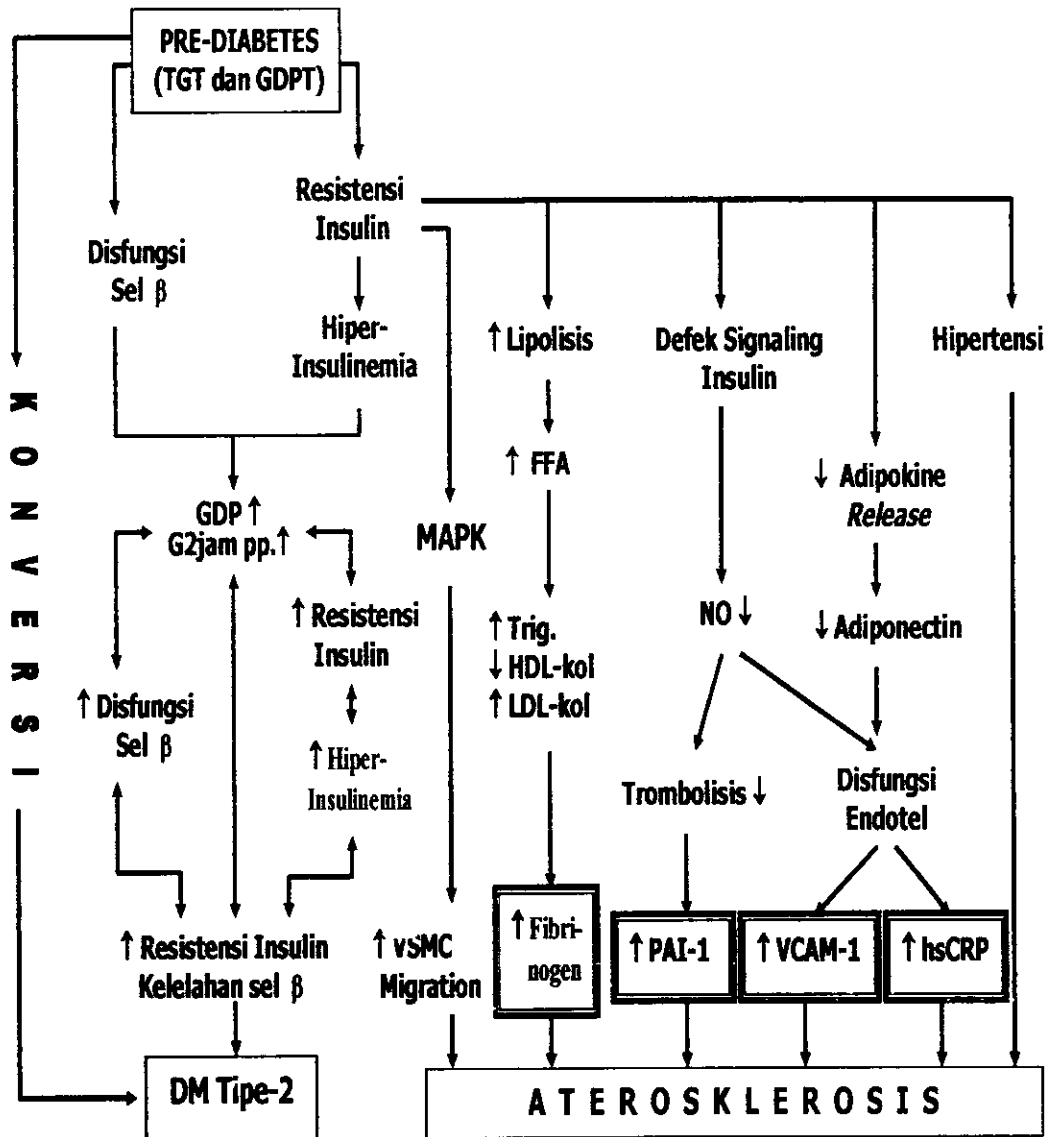
Pada tahap prediabetes kadar glukosa darah puasa atau dan kadar glukosa darah 2 jam pasca pembebanan menjadi abnormal. Dalam kaitan dengan adanya resistensi insulin yang masih tinggi, dengan jumlah insulin yang tidak cukup untuk mengkompensasi adanya peningkatan resistensi insulin hepatic, akibatnya terjadi peningkatan gluconeogenesis dan asam lemak bebas dalam hati, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa puasa, namun peningkatan ini masih dibawah nilai diagnostik untuk DM tipe-2. Terjadinya disfungsi sel- β pankreas yang dicerminkan dengan abnormalitas respon insulin terhadap rangsangan glukosa, akan berakibat meningkatnya kadar glukosa pasca pembebanan, namun masih dibawah nilai diagnostik untuk DM tipe-2.

Tidak dilakukannya intervensi ataupun adanya asupan diet yang berlebihan maupun sangat kurangnya aktivitas fisik pada tahap prediabetes ini, akan menyebabkan :

- (1) resistensi insulin yang makin tinggi, makin meningkatkan lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi dengan akibat makin tinggi kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi, yang berakibat terjadinya lipotoksisitas terhadap sel- β pankreas;
- (2) resistensi insulin yang makin tinggi juga akan menurunkan ambilan glukosa ke dalam sel otot dan sel lemak, serta meningkatkan produksi glukosa hati, yang akan meningkatkan kadar glukosa darah yang semakin tinggi dan berakibat timbulnya glukotoksisitas terhadap sel- β pankreas. Dengan makin meningkatnya resistensi insulin dan

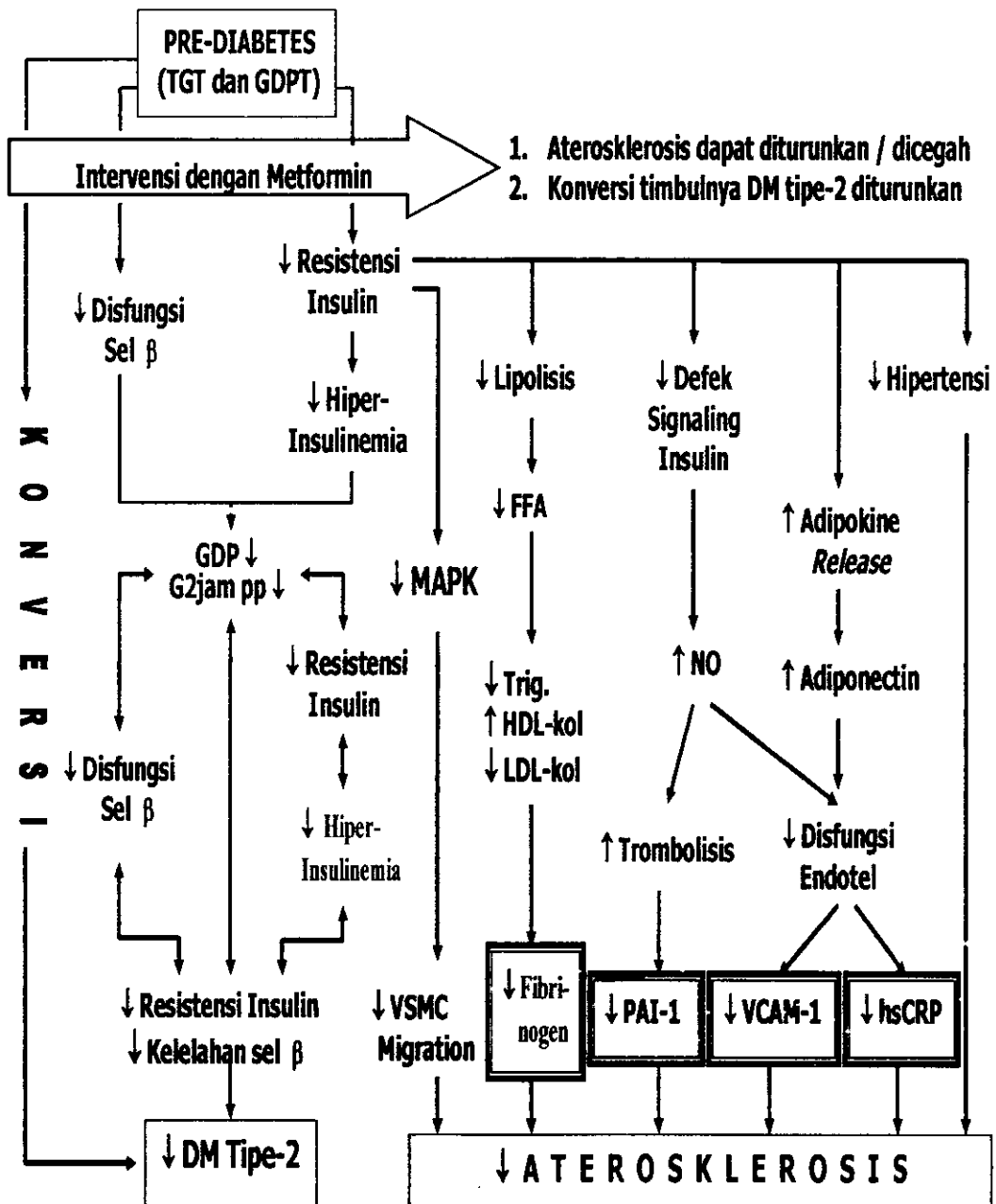
memberatnya disfungsi sel- β pankreas, akan mempercepat perkembangannya menjadi DM tipe-2.

Pada tahap prediabetes ditandai adanya resistensi insulin yang makin tinggi, hiperinsulinemia, dan disfungsi sel β pankreas. Resistensi insulin akan berperan terjadinya aterosklerosis, melalui efek adanya resistensi insulin : (1) peningkatan lipólisis dan pelepasan asam lemak bebas (FFA) ke sirkulasi, ambilan FFA dari darah portal mengarah terjadinya akumulasi trigliserid di hati (fatty liver), berlebihnya produksi VLDL, dan penurunan kadar kolesterol-HDL plasma. Keadaan ini disertai terjadinya fibrinogenemia akan merupakan risiko terjadinya aterosklerosis; (2) menyebabkan terjadinya gangguan pada *insulin signaling* sepanjang jalur intraseluler yang meregulasi efek metabolik insulin, yang selanjutnya akan menyebabkan penurunan NO, penurunan ini akan menyebabkan penghambatan vasodilatasi vaskuler, penurunan trombolisis dan terjadinya disfungsi endotel, (3) penurunan pelepasan adipokin dan penurunan adiponektin, yang selanjutnya bersama penurunan NO mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel. Kondisi resistensi insulin selalu diikuti adanya kompensasi hiperinsulinemia, kebersamaan ini akan berakibat respon insulin signaling sepanjang jalur mitogenik kinase yang akan mengaktivasi protein kinase (MAPK) berlebihan dalam merespon hiperinsulinemia, yang selanjutnya memicu percepatan laju aterosklerosis.



Gambar 3.1. Bagan kerangka konseptual penelitian (sebelum intervensi Metformin)

- Keterangan :
- TGT = Toleransi Glukosa Terganggu
 - GDPT = Glukosa Darah Puasa Terganggu
 - G = Glukosa
 - pp. = Pasca Pembebanan
 - = Diteliti



Gambar 3.2. Bagan kerangka konseptual penelitian (sesudah intervensi Metformin)

Keterangan : TGT = Toleransi Glukosa Terganggu
 GDPT = Glukosa Darah Puasa Terganggu
 G = Glukosa
 pp. = Pasca Pembebanan

[] = Diteliti

3.2. Hipotesis Penelitian

1. Pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obes, dengan intervensi jangka pendek pemberian metformin, dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2.
2. Pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obes, dengan intervensi jangka pendek pemberian metformin, dapat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

BAB 4

METODE PENELITIAN

BAB 4

METODE PENELITIAN

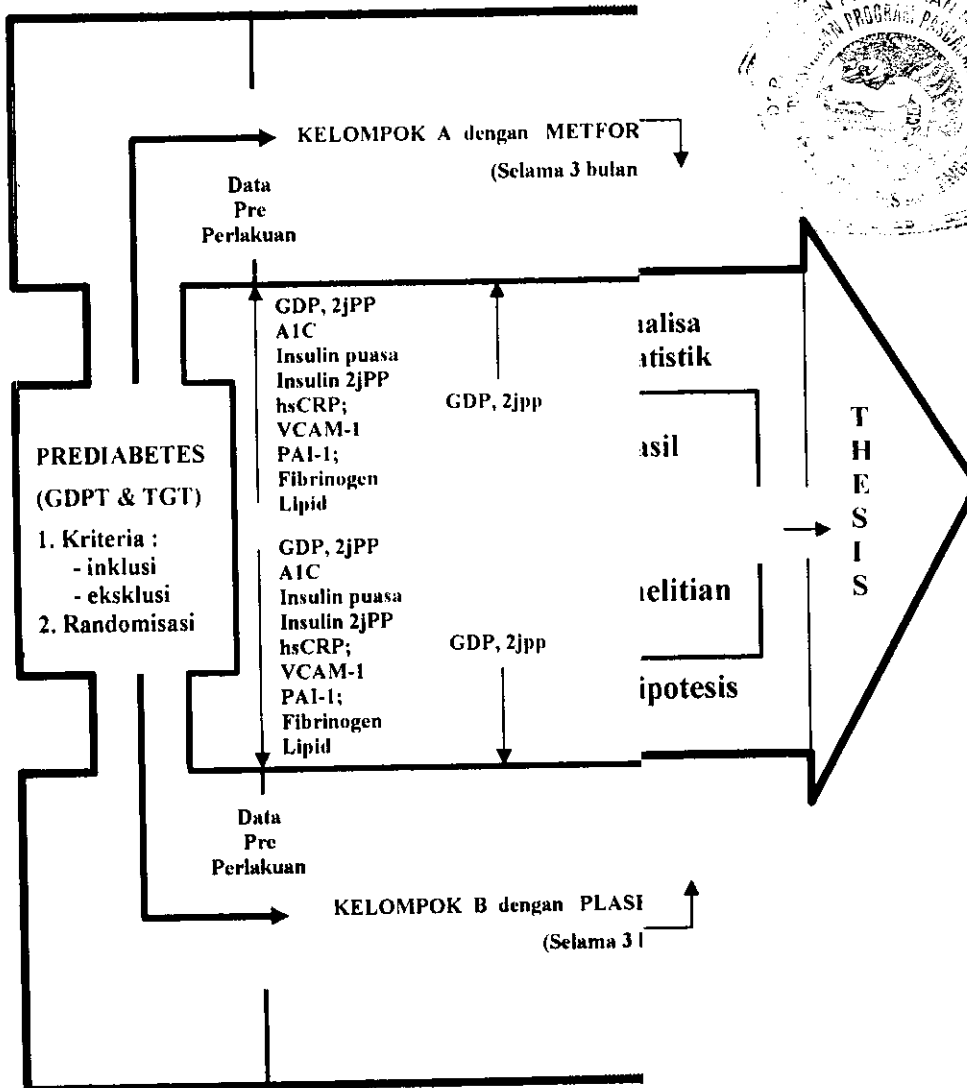
4.1. Kerangka operasional penelitian.

Dipersiapkan 114 calon subyek penelitian (CSP) yang terdiri atas 38 CSP sehat dengan faktor keturunan DM tipe-2 (+), yang pernah menjalani pemeriksaan *general chek up* (GCU) di Poli Klinik RSUD Dr. Muwardi Surakarta dan 76 CSP sehat merupakan anak atau saudara kandung penderita DM tipe-2 yang tiap bulan kontrol rutin di Poli Klinik Diabetes RSUD Dr. Muwardi Surakarta. Setelah CSP mendapat penjelasan mengenai tujuan dan manfaat mengikuti penelitian yang akan dijalankan, kemudian seluruh CSP secara sukarela menjalani pemeriksaan TTGO (test toleransi glukosa oral).

Didapatkan 34 CSP yang ternyata termasuk dalam terminologi prediabetes (GDPT dan TGT) dan menyatakan setuju untuk ikut serta dalam penelitian dengan menanda tangani *informed consent*, langsung dilanjutkan dengan pemeriksaan fisik dan beberapa pemeriksaan laboratorium lainnya. Pemeriksaan fisik dan laboratorium tersebut, diperlukan untuk penentuan apakah CSP memenuhi kriteria inklusi sebagai subyek penelitian. Dari 34 calon subyek penelitian, didapatkan 25 subyek penelitian non obes (12 subyek wanita dan 13 subyek pria) yang memenuhi persyaratan untuk mengikuti penelitian. Terhadap subjek penelitian selama penelitian, dilakukan pencatatan data-data “pre” (sebelum) penelitian yang sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan, kemudian dilakukan juga pencatatan data-data selama 3 bulan menjalani perlakuan baik dengan metformin atau plasebo, dan akhirnya dilakukan pencatatan data-data “post” (sesudah) perlakuan pada akhir bulan ketiga.

Sebelum penelitian dilaksanakan, seluruh subyek penelitian selama 1 minggu diberikan edukasi khusus mengenai diet dan latihan jasmani serta informasi mengenai kemungkinan adanya efek samping obat yang diberikan, dengan tujuan agar subyek penelitian dapat menjalankan pola diet dan pola latihan jasmani yang benar selama penelitian berlangsung. Team pelaksana program edukasi ini dipimpin peneliti dibantu staf dari bagian gizi dan staf bagian rehabilitasi medik RSUD Dr Muwardi Surakarta. Kemudian selama penelitian dilakukan konsultasi-konsultasi yang bersifat orang perorang dengan peneliti secara rutin setiap 2 minggu atau dapat setiap saat yang diperlukan, bila ada kesulitan ataupun laporan ada / tidaknya efek samping obat.

Setiap 4 minggu, subyek penelitian diminta untuk datang memeriksakan diri di poli klinik Diabetes RSUD Dr. Muwardi yang ditangani oleh peneliti, dengan tujuan pemantauan terhadap keadaan fisik dan hasil pemeriksaan laboratorium subjek penelitian. Disamping itu, subjek penelitian mendapat tambahan obat yang diberikan setiap 4 minggu. Yang dimaksud “obat” disini adalah terdiri dari 2 macam, pertama kapsul yang berisi bahan aktif, dan kedua. kapsul dengan bentuk yang sama berisi plasebo. Baik peneliti maupun subjek penelitian tidak mengetahui jenis kapsul yang diberikan, dan pemilihan subjek yang mendapat plasebo atau bahan aktif obat dilakukan secara “random sampling”.



Gambar 4.1 Ba

4.2. Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah suatu penelitian prospektif yang bersifat *experimental study* yang dirancang dengan *pretest-posttest control group design*. Pemilihan sampel dilakukan secara random sampling.

4.3. Populasi Penelitian

Yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah turunan dari penderita DM tipe 2 yang tergolong kedalam kriteria prediabetes (GDPT dan TGT), berdasar test toleransi glukosa oral (TTGO) yang dilakukan berdasar kriteria yang baku (ADA, 2004; Tjokprawiro, 2004).

4.4. Teknik Pemilihan Sampel

Sampel yang diikutsertakan adalah mereka yang berasal dari populasi penelitian yang sesuai dengan kriteria prediabetes (GDPT dan TGT). Kriteria GDPT yang dipergunakan adalah berdasarkan "*American Diabetes Association 2007*", yakni bila kadar glukosa plasma puasa sebesar 100-125 mg/dl dan kadar glukosa pasca pembebanan < 140 mg/dl, dan TGT bila kadar glukosa plasma 2 jam pasca pembebanan glukosa 75 g sebesar 141-199 mg/dl dengan kadar glukosa puasa < 100 mg/dl, dengan test toleransi glukosa oral. Semua sampel yang terpilih ikut penelitian adalah mereka yang telah memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi, dan yang bersedia menandatangani *informed consent* tanda persetujuan penelitian.

4.5. Pengelompokan Sampel

Seluruh subjek penelitian dikelompokkan atas dua kelompok, yaitu kelompok perlakuan yang nantinya mendapatkan kapsul yang berisi metformin, dan kelompok plasebo yang nantinya mendapatkan kapsul yang berisi plasebo. Pemilihan kelompok yang mendapat plasebo atau metformin dilakukan secara acak. Peneliti dan subjek yang diteliti tidak mengetahui yang mana kelompok plasebo atau perlakuan.

4.6. Menentukan Besar Sampel

Perhitungan besar sampel untuk penelitian yang akan dilakukan, adalah : Dengan (α) dua arah : 0,05 dan (β) : 0.20, maka diperoleh jumlah sampel dari tabel angka random (Hulley, 1988), yang dibutuhkan adalah 14 (empat belas). Dalam penelitian ini mengingat kesulitan mendapatkan sampel sehat non obes yang secara sukarela bersedia ikut penelitian dan adanya keterbatasan waktu, jumlah sampel yang didapat hanya sebanyak 25 sampel, terdiri dari 13 sampel untuk kelompok perlakuan (yang menerima metformin) dan 12 sampel untuk kelompok yang menerima plasebo).

4.7. Obat yang diberikan

Jenis obat yang diberikan pada kelompok perlakuan adalah metformin 500 mg yang dimasukkan kedalam kapsul yang mempunyai bentuk dan ukuran yang sama dengan kapsul yang berisi plasebo. Baik kapsul plasebo maupun obat ditelan 2 kali sehari setiap sehabis makan.

4.8. Diet yang diberikan

Terhadap kedua kelompok diberikan B diet (Tjokropawiro, 1978), yang komposisinya terdiri dari karbohidrat 68% dari total kalori, protein 12%, dan lipid 20%. Materi karbohidrat berupa kompleks non gula, lipid dengan kolesterol < 300mg/hari, protein mengandung kaya asam amino esensial dan serat 25-35 g/hari.

Diet diberikan 3 x sehari (pagi, siang, dan malam) yang diselingi oleh 3 X snack. Jumlah kalori yang diberikan disesuaikan dengan perhitungan berat badan relative (BBR):

$$\text{BBR (\%)} = \frac{\text{Berat Badan (dalam kilogram)}}{\text{Tinggi Badan (dalam sentimeter)}} \times 100\%$$

Kebutuhan kalori seseorang adalah apabila:

BB kurang	(< 90% BBR)	butuh kalori	40-60 Kal/kg. BB/ hari
BB normal	(90 – 110% x BBR)	butuh kalori	30 Kal/kg. BB/ hari
BB lebih	(> 110% BBR)	butuh kalori	20 Kal/kg. BB/ hari
Obesitas	(> 120% BBR)	butuh kalori	15 Kal/kg. BB/ hari

(Pelaksanaan serta pengawasan mengenai diet dilakukan bekerja sama dengan Bag. Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta).

4.9. Olah raga yang dianjurkan

Sebagaimana dengan anjuran diet, maka anjuran mengenai intensitas olah raga juga disesuaikan dengan keadaan masing-masing individu subjek penelitian (Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia, 2000). Subjek dianjurkan latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu. Latihan diusahakan sesuai dengan konsep *CRIPE*

(Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive and Endurance training). Sewaktu latihan diusahakan mencapai zona sasaran yakni frekuensi denyut nadi maksimal $3/4$ (220 - usia).

4.10 Kriteria eksklusi

Keadaan berikut ini apabila ditemukan, dikeluarkan dari penelitian.

- a. penyakit kronis seperti penyakit hati kronis, penyakit ginjal kronis, tuberkulosis.
- b. hipertensi arteriel yakni bila sistolik > 140 mmHg dan diastolik > 90 mmHg.
- c. obes ($BMI \geq 25 \text{kg/m}^2$)
- d. usia > 60 tahun
- e. memerlukan pengobatan hormonal atau kortikosteroid.

4.11 Kriteria inklusi

Semua subjek dari populasi yang memenuhi tes untuk penetapan kriteria prediabetes (GDPT dan TGT) dan memenuhi kriteria eksklusi, serta bersedia menandatangani persetujuan untuk mengikuti penelitian secara sukarela (informed consent). Kemudian subyek dipilih secara berurutan (*consecutive sampling*) sebagai subjek penelitian, sampai tercapai jumlah yang sesuai perhitungan besar sampel.

4.12. Variabel yang dicatat

Beberapa data klinis yang perlu dicatat dari semua subjek yang ikut penelitian yakni:

- a. Anamnesis : umur, jenis kelamin, bangsa / ras
- b. Pemeriksaan tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (body mass index), lingkar pinggang . Juga dilakukan pemeriksaan fisik secara umum.
- c. Pemeriksaan laboratorium

1. Glukosa plasma 0, dan 120 menit pasca beban 75g glukosa sesuai dengan teknik TTGO. Pemeriksaan glukosa dilakukan secara uji kolorimetrik enzimatis. (metoda GOD-PAP), di laboratorium Prodia Surakarta. Nilai normal Glukosa plasma puasa : 70-100 mg/dl, glukosa plasma 2 jam pasca beban < 140 mg/dl.
2. Lipid serum pada keadaan puasa juga diperiksa secara kolorimetrik enzimatis menggunakan alat Coba Mira Plus menggunakan Kit Human, di laboratorium Prodia Surakarta. Nilai normal untuk Kolesterol total < 200 mg/dl, Kol-HDL \geq 45 mg/dl, Kol.LDL < 100 mg/dl, Trigliserida < 150 mg/dl.
3. Insulin serum diperiksa secara Elisa di laboratorium Prodia Surabaya. Nilai normal puasa : 6- 27 μ IU/ml.
4. PAI-1 dan VCAM-1 diperiksa dengan metoda Elisa di laboratorium Prodia Jakarta, PAI-1 menggunakan kit Asserachrom PAI-1, sedangkan untuk VCAM-1 kit Parameter human's VCAM-1. Nilai normal kadar PAI-1 plasma adalah 1-12,28 IU/ml dan nilai normal VCAM-1 serum adalah 395-714 ng/ml.
5. Pemeriksaan A1C atau yang sebelum ini dikenal dengan pemeriksaan HbA1c, dilakukan di laboratorium Prodia Surakarta, menggunakan Variant Hemoglobine Testing System (BioRad Ca, USA). Nilai normal A1C adalah < 6,5 %.
6. Pemeriksaan hsCRP dilakukan di laboratorium Prodia Jakarta, dengan menggunakan metode pemeriksaan Chemiluminescent. Nilai normal \leq 10 mg/L. Untuk prediksi risiko Penyakit Kardiovaskuler : < 1,0 mg/L (resiko

rendah), 1,0 – 3,0 mg/L (risiko rata-rata), > 3,0 mg/L (risiko tinggi). Bila hasil hs-CRP > 10 mg/L – kemungkinan ada infeksi / inflamasi aktif.

7. Pemeriksaan fibrinogen dilakukan di laboratotium Prodia Surakarta, dengan menggunakan metode pemeriksaan Foto optical. Nilai normal Fibrinogen adalah : 146 – 380 mg/dl.

d. Penentuan indeks sensitifitas insulin

Pemeriksaan tentang sensitifitas jaringan terhadap insulin dilakukan dengan menggunakan teknik ‘oral glucose tolerance test’ menggunakan rumus indeks sensitifitas insulin (composite) yang menghasilkan indeks secara keseluruhan mencakup jaringan perifer dan hati (whole body insulin sensitivity indeks) (Matsuda & De Fronzo, 1999).

10.000

$$ISI (composite) = \frac{10.000}{\sqrt{FPg \times FPi \times \text{mean OGTT Pg} \times \text{mean OGTT Pi}}}$$

Keterangan :

FPg = kadar glukosa plasma puasa (mg/dl)

FPi = kadar insulin plasma puasa ($\mu\text{mol/ml}$)

Mean OGTT Pg = kadar rerata glukosa plasma selama OGTT

Mean OGTT Pi = kadar rerata insulin plasma selama OGTT

4.13. Definisi operasional

- a. Faktor keturunan DM tipe-2 (+), bila dari anamnesis didapatkan data bahwa

- ayah atau dan ibu subyek menderita DM tipe-2 berdasar hasil diagnosa dokter dan atau hasil laboratorium glukosa darah dan atau yang secara rutin kontrol di poliklinik diabetes RSUD Dr.Muwardi.
- b. Hipertensi : apabila pengukuran tekanan darah dalam keadaan istirahat > 140 mmHg untuk sistolik dan > 90 mmHg untuk diastolik.
 - c. TTGO (OGTT) : tes yang baku untuk menentukan tingkat toleransi tubuh terhadap glukosa dengan cara persiapan puasa 10-12 jam sebelumnya, kemudian dilakukan pemeriksaan glukosa plasma puasa, dilanjutkan dengan pemberian glukosa peroral sebanyak 75 g, dan diperiksa kadar glukosa pada dan 120 menit setelah pemberian beban glukosa.
 - d. GDPT : glukosa darah puasa terganggu adalah suatu terminologi yang digunakan apabila kadar glukosa plasma puasa sebesar 100-125 mg/dl dan kadar glukosa plasma 2 jam setelah beban glukosa 75 gram dengan TTGO hasilnya < 140 mg/dl.
 - e. TGT : toleransi glukosa terganggu, adalah suatu terminologi yang digunakan apabila kadar glukosa plasma 2 jam setelah beban glukosa dengan TTGO adalah diantara 140-199 mg/dl dan kadar glukosa plasma puasa sebesar < 100 mg/dl.
 - f. Indeks sensitifitas tubuh terhadap insulin (*“whole body insulin sensitivity index”*) adalah indeks gabungan antara indeks sensitivitas jaringan perifer dan jaringan hepar.
 - g. DM tipe-2 adalah suatu terminologi yang digunakan apabila didapatkan keluhan khas DM dengan hasil satu kali pemeriksaan kadar glukosa sewaktu

≥ 200 mg/dl atau kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, atau adanya keluhan tidak khas DM dengan dua kali pemeriksaan kadar glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl atau kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl.

h. Faktor Risiko Kardiovaskuler

Faktor risiko kardiovaskuler yang diperiksa dalam penelitian ini, meliputi hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL, dan trigliserida.



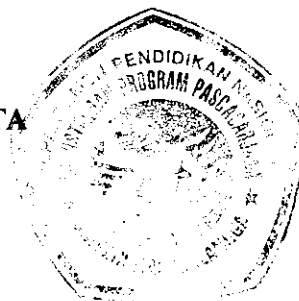
BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN

ANALISA DATA

BAB.5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA



5.1 UJI HOMOGENITAS

Uji homogenitas ini dimaksudkan untuk menjelaskan bahwa kondisi karakteristik kelompok perlakuan dan plasebo dari sampel penelitian yang digunakan bersifat homogen atau memiliki karakteristik yang relatif sama. Pengujian dilakukan dengan menggunakan uji statistik beda dua rerata (kelompok perlakuan dan plasebo), bagi data yang bersifat kuantitatif dan uji chi-kwadrat untuk data kualitatif.

Pengujian homogenitas atas variabel kualitatif jenis kelamin menggunakan analisis chi-kuadrat (Chi Square). Pengujian homogenitas variabel jenis kelamin itu menunjukkan bahwa kelompok sampel plasebo dan perlakuan memiliki karakteristik jenis kelamin yang homogen atau relatif sama.

Tabel 5.1 Hasil Pengujian Homogenitas Variabel Kualitatif (Jenis kelamin)

	Jenis Kelamin		Jumlah
	Wanita	Pria	
Kelompok Plasebo	6 (24,0 %)	6 (24,0 %)	12 (48,0 %)
Kelompok Perlakuan	6 (24,0 %)	7 (28,0 %)	13 (52,0 %)
Jumlah	12 (48,0 %)	13 (52,0 %)	25 (100 %)

Keterangan : Nilai chi-kuadrat = 0,848, prob. = 0,582.

Hasil pengujian chi-kuadrat tersebut menunjukkan bahwa antara jenis kelamin dan kelompok responden sampel penelitian adalah independen (berdiri

sendiri). Komposisi responden menurut jenis kelamin antar kedua kelompok sampel tersebut hampir sama.

Tabel 5.2 Hasil Pengujian Homogenitas Variabel Kuantitatif

No	Variabel	Nilai Rerata (Mean)		Keterangan	
		Plasebo	Perlakuan	Probabilitas	Keputusan
1.	Umur (tahun)	52,18	49,35	0,409	Homogen
2.	BMI (kg/m ²)	22,12	22,59	0,564	Homogen
3.	Berat Badan (kg)	60,54	60,46	0,978	Homogen
4.	Tinggi Badan (m)	1,65	1,64	0,525	Homogen
5.	Lingkar Pinggang (cm)	81,34	82,78	0,492	Homogen
6.	Kolesterol-total (mg/dl)	225,33	221,54	0,826	Homogen
7.	HDL-kolesterol (mg/dl)	45,83	47,85	0,584	Homogen
8.	LDL-kolesterol (mg/dl)	148,59	142,13	0,664	Homogen
9.	Trigliserida (mg/dl)	152,83	159,46	0,761	Homogen
10.	Glukosa Darah puasa (mg/dl)	99,25	103,69	0,441	Homogen
11.	Glukosa Darah 2j pb (mg/dl)	145,83	142,69	0,730	Homogen
12.	Insulin puasa (Iu/ml)	6,98	8,51	0,308	Homogen
13.	Insulin 2 j pb (Iu/ml)	100,19	63,80	0,043	Tdk Homogen
14.	Indeks ISI	5,60	6,15	0,526	Homogen
15.	A1C (%)	5,45	5,75	0,028	Tdk Homogen
16.	hsCRP (mg/dl)	2,34	1,68	0,173	Homogen
17.	PAI-1 (ng/ml)	3,81	4,85	0,361	Homogen
18.	VCAM-1 (ng/ml)	677,68	717,50	0,366	Homogen
19.	Fibrinogen (mg/dl)	326,13	332,48	0,730	Homogen

Hasil pengujian homogenitas atas seluruh variabel yang diteliti menunjukkan bahwa semua variabel penelitian homogen pada derajat signifikansi sebesar 5 persen, kecuali variabel insulin 2 jam pasca beban 75 gram glukosa (2 j pb) dan A1C yang

tidak homogen pada derajat signifikansi sebesar 5 persen. Namun pada derajat signifikansi 1 persen, variable insulin 2 j pb dan A1C ini homogen. Hasil ini menunjukkan bahwa pada kelompok plasebo dan perlakuan yang digunakan untuk sampel penelitian terdapat karakteristik yang relatif sama atau homogen.

5.2 UJI NORMALITAS DATA

Uji normalitas data dimaksudkan untuk mengidentifikasi apakah variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini memiliki distribusi normal atau tidak. Syarat berdistribusi normal itu diperlukan untuk memenuhi kriteria pengujian dengan menggunakan alat uji statistik parametrik. Pengujian normalitas data dalam penelitian ini menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Hasil pengujian normalitas data menunjukkan bahwa sebagian besar variabel yang diteliti memiliki distribusi normal (lihat.Lampiran 1).

5.3 PENGUJIAN INTERVENSI METFORMIN

Intervensi metformin yang akan diuji meliputi dua hal, yaitu : (1) dampaknya terhadap perkembangan diabetes mellitus tipe-2 dan (2) dampaknya terhadap perkembangan aterosklerosis. Dampak intervensi metformin ini dilakukan dengan membandingkan perubahan variabel-variabel yang menunjukkan perkembangan kedua hal itu pada sampel perlakuan, dan kemudian dikonfirmasi dengan perubahan variabel-variabel yang sama pada kelompok sampel plasebo. Pengujian perbedaan besaran variabel-variabel sebelum dan sesudah perlakuan itu dilakukan dengan menggunakan uji statistik beda dua rerata (mean).

5.3.1 Pengujian Dampak Metformin pada Kadar Insulin

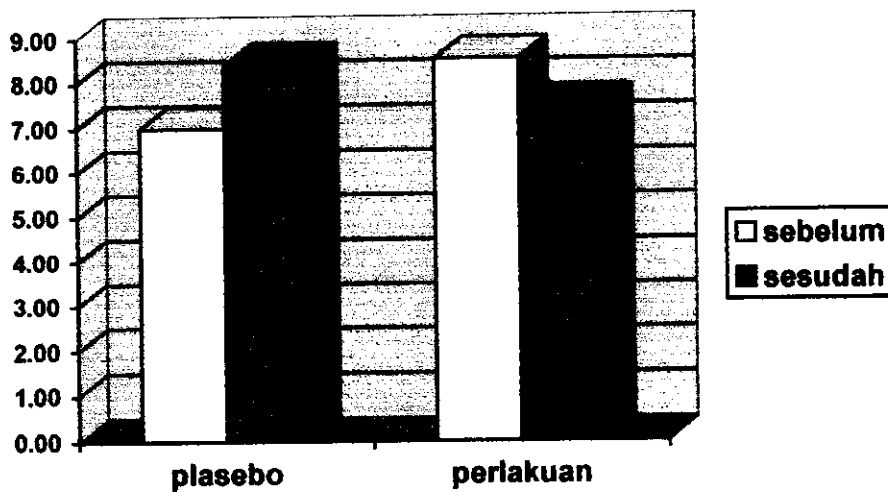
Intervensi metformin pada tubuh menyebabkan adanya kecenderungan menurunkan kadar insulin. Namun pada penelitian terhadap kelompok sampel perlakuan, didapatkan bahwa akibat intervensi metformin tidak secara signifikan mengakibatkan penurunan kadar insulin. Pada pengukuran insulin puasa, rerata sesudah perlakuan sedikit lebih rendah, walaupun perbedaan ini juga tidak signifikan ($p > 0,05$). Pada pengukuran insulin 2 j pb, rerata sesudah perlakuan memang meningkat, tetapi peningkatan tersebut juga tidak meyakinkan ($p > 0,05$). Indeks sensitifitas insulin (ISI), secara rerata mengalami sedikit peningkatan yaitu dari 6,15 sebelum masa perlakuan menjadi 6,90 setelah masa perlakuan, walaupun peningkatan itu tidak signifikan ($p > 0,05$).

Pada kelompok plasebo, kadar insulin tidak berbeda secara meyakinkan pada pengukuran pre maupun sesudah tiga bulan post perlakuan. Pengukuran insulin puasa, sesudah tiga bulan sedikit mengalami peningkatan walaupun tidak signifikan ($p > 0,05$). Pengukuran insulin 2 j pb setelah tiga bulan masa perlakuan nampak menurun walaupun dengan penurunan yang relatif kecil dan tidak signifikan ($p > 0,05$). Penurunan insulin 2 j pb tersebut dari 100,19 iu/ml pada pre perlakuan menurun menjadi 64,42 iu/ml setelah post perlakuan. Indeks sensitifitas insulin menurun secara tidak signifikan dengan $p > 0,05$. Penurunan ISI itu dari pemeriksaan pre sebesar 5.60 iu/ml menurun menjadi 5,47 iu/ml.

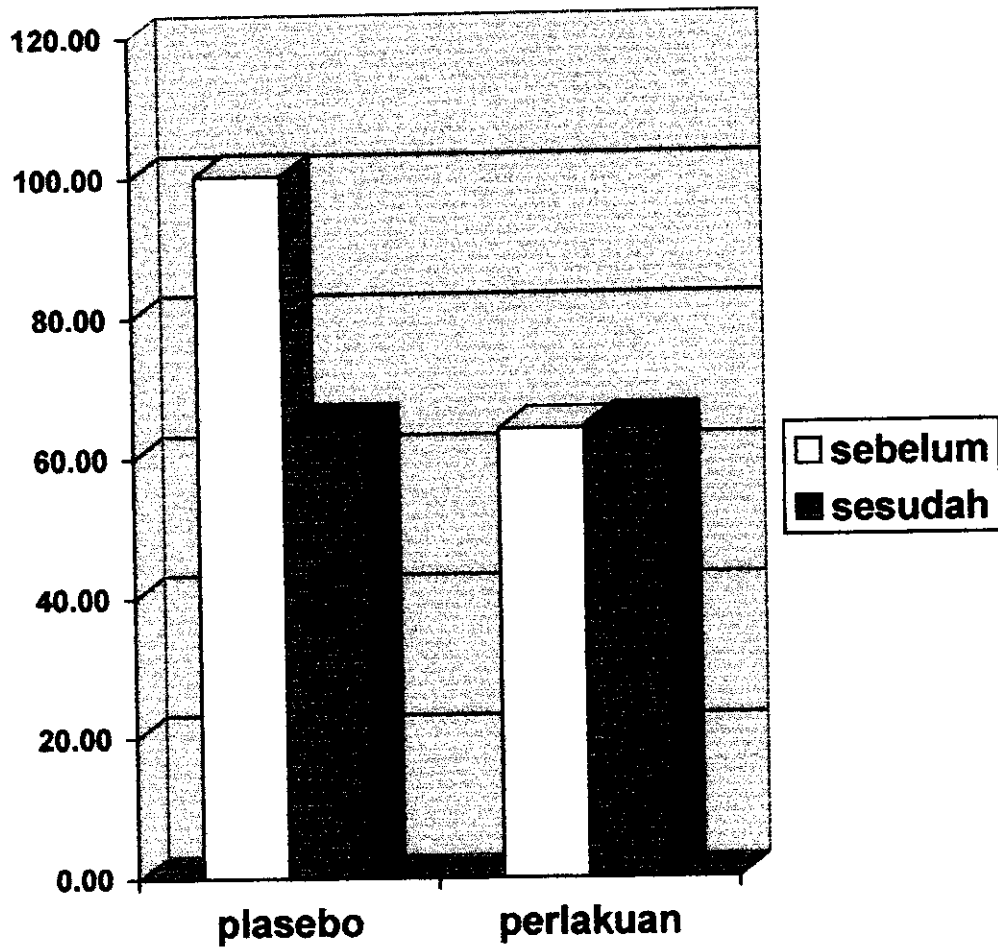
Tabel 5.3.1 Hasil Pengujian Intervensi Metformin Pada Insulin

No	Variabel	Rerata Kelompok Variabel					
		Plasebo			Perlakuan		
		Pre	Post	p	Pre	Post	P
1.	Insulin puasa	6,98	8,39	0,270	8,51	7,42	0,488
2.	Insulin 2 j pb	100,2	64,42	0,062	63,80	64,25	0,054
3.	ISI	5,60	5,47	0,869	6,15	6,90	0,674

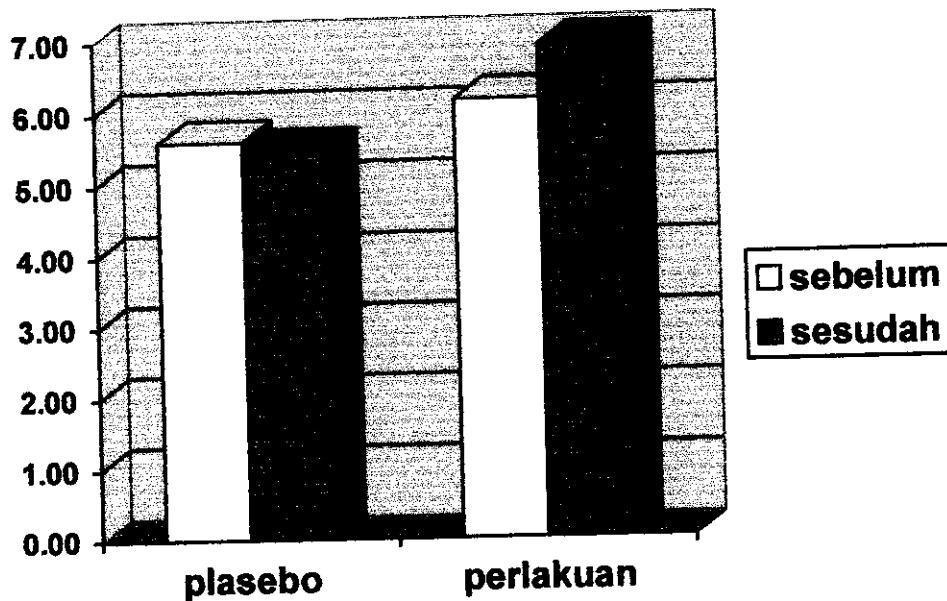
Pengukuran kadar insulin puasa pada kedua kelompok plasebo dan perlakuan pre serta post perlakuan dapat digambarkan dalam bentuk grafik sebagai berikut :



Gambar 5.3.1. Pengukuran Rerata Insulin Puasa Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.2. Pengukuran Rerata Insulin 2 j pb Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



**Gambar 5.3.3. Pengukuran Rerata Indeks Sensitivitas Insulin (ISI)
Pre dan Post Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)**

Pengujian dampak intervensi metformin juga dapat dilakukan dengan membandingkan rerata selisih pengukuran post perlakuan dan pre perlakuan masing-masing variable antara sample perlakuan dan sample plasebo. Selisih pengukuran post perlakuan dan pengukuran pre perlakuan mencerminkan dampak perubahan metformin pada sampel perlakuan, dan jika dibandingkan hal yang sama pada sampel plasebo berarti telah didapatkan uji beda rerata variabel sebagai dampak intervensi metformin. Pengujian perbedaan besaran rerata selisih variabel-variabel pre dan post perlakuan pada sample perlakuan dan plasebo itu dilakukan dengan menggunakan uji statistik beda dua rerata (mean).

Uji beda dua rerata selisih pengukuran post perlakuan dan pre perlakuan untuk sampel plasebo dan perlakuan menunjukkan bahwa:

- a. Rerata selisih pengukuran post perlakuan dan pre perlakuan variabel insulin puasa pada sampel plasebo adalah sebesar 1,42 iu/ml dan pada sampel perlakuan adalah sebesar - 1,09 iu/ml. Rerata selisih positif pada sampel plasebo ini menunjukkan bahwa pada masa perlakuan variabel insulin puasa mengalami peningkatan (pengukuran post > pengukuran pre atau selisihnya positif). Sedangkan rerata selisih negative pada sampel perlakuan menunjukkan bahwa variable kadar insulin puasa menurun setelah masa perlakuan (pengukuran post perlakuan < pengukuran pre atau selisihnya negatif). Uji beda dua mean rerata selisih post dan pre pengukuran variabel kadar insulin puasa ternyata cukup signifikan ($p < 0,05$).
- b. Rerata selisih post dan pre perlakuan variable kadar insulin 2 j pb pada sampel plasebo adalah sebesar - 35,77 iu/ml, sedangkan pada sampel perlakuan rerata selisih itu sebesar 0,45 iu/ml. Hal itu dapat diartikan bahwa pada sampel perlakuan telah terjadi peningkatan kadar insulin 2 j pb, sedangkan pada sampel plasebo telah terjadi penurunan variabel dimaksud. Pengujian beda dua mean selisih post dan pre perlakuan pada kelompok plasebo dan perlakuan untuk variable kadar insulin 2 j pb adalah kurang signifikan ($p > 0,05$).
- c. Rerata selisih post dan pre perlakuan variabel ISI pada sampel plasebo adalah - 0,1283 dan pada sampel perlakuan sebesar 0,7492. Hal itu berarti bahwa baik pada sampel plasebo variabel ISI menurun setelah masa perlakuan, sedangkan pada sampel perlakuan variabel ISI meningkat setelah masa

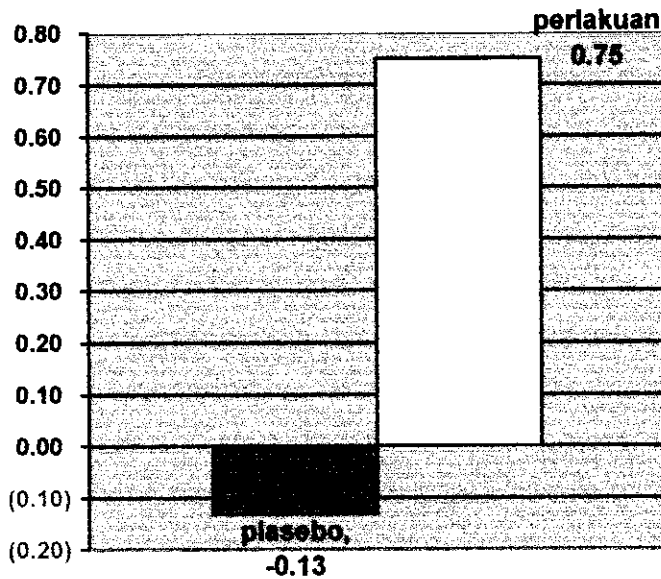
perlakuan. Uji beda dua mean selisih pengukuran post dan pre perlakuan atas variable ISI itu pada sample plasebo dan perlakuan ternyata tidak meyakinkan ($p > 0,05$).

Rerata selisih pengukuran post perlakuan dan pre perlakuan atas variabel-variabel kadar insulin puasa, insulin 2 j pb dan ISI untuk sampel plasebo dan perlakuan dapat diperhatikan dalam tabel berikut ini :

Tabel 5.3.2 Dampak Intervensi Metformin Pada Insulin
(Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

No	Variabel	Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan		
		Plasebo	Perlakuan	Probabilitas
1.	Insulin puasa	1,42	-1,09	0,003
2.	Insulin 2 j pb	- 35,77	0,45	0,051
3.	ISI	- 0,13	0,75	0,259

Pengukuran rerata selisih kadar insulin puasa post dan pre perlakuan pada kedua sampel plasebo dan perlakuan dapat digambarkan dalam sebagai berikut :



Gambar 5.3.6. Pengukuran Rerata Selisih Indeks Sensitivitas Insulin (ISI) Post dan Pre Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

5.3.2 Pengujian Dampak Metformin pada Kadar Glukosa Darah

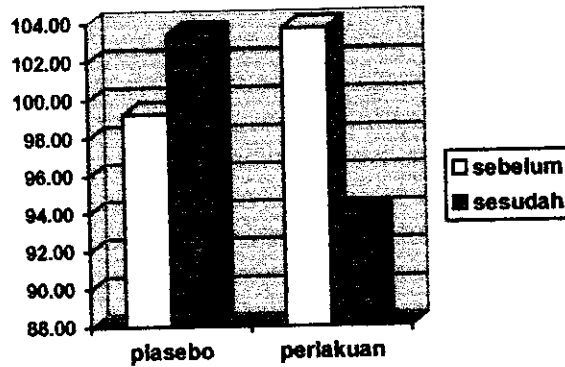
Selain berpengaruh pada kadar insulin, intervensi metformin diharapkan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pengukuran kadar glukosa darah puasa (GDP) pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa intervensi metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah dari rata-rata sebesar 103,69 mg/dl pre perlakuan menjadi sebesar 93,92 mg/dl setelah post perlakuan. Namun penurunan yang relatif kecil tersebut belum signifikan pada derajat signifikansi sampai 5 persen ($p > 0,05$).

Demikian pula pengukuran kadar glukosa darah 2 j pb pada kelompok perlakuan juga menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa setelah masa perlakuan, namun penurunan tersebut tidak signifikan ($p > 0,05$). Hasil pengukuran kadar glukosa darah dan pengujian beda dua rerata tersebut dapat disarikan dalam tabel berikut :

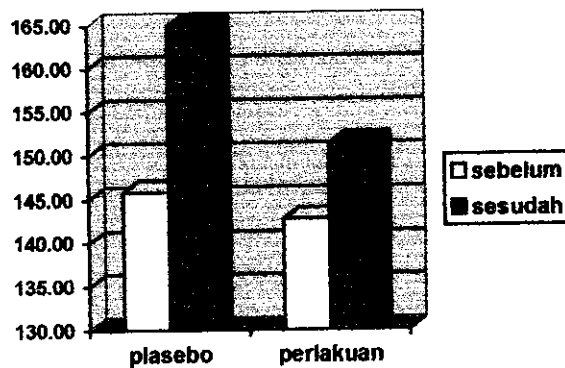
Tabel 5.3.3 Dampak Intervensi Metformin Pada Kadar Glukosa Darah

No	Variabel	Rerata Kelompok Variabel					
		Plasebo			Perlakuan		
		Pre	Post	P	Pre	Post	P
1.	Glukosa darah puasa	99,25	103,4	0,488	103,7	93,92	0,056
2.	Glukosa darah 2 j pb	145,8	164,9	0,068	142,7	151,2	0,501

Pada kelompok plasebo menunjukkan bahwa setelah melalui masa perlakuan, kadar glukosa darah ada kecenderungan meningkat, walaupun dengan angka peningkatan yang belum meyakinkan. Pengukuran glukosa darah puasa meningkat dari 99,25 mg/dl menjadi 103,42 mg/dl setelah post perlakuan dan pengukuran glukosa darah 2 j pp meningkat dari rerata sebesar 145,83 mg/dl pre perlakuan menjadi sebesar 164,87 mg/dl post perlakuan. Dengan demikian hal ini menguatkan, bahwa pada prinsipnya intervensi dengan metformin akan mengakibatkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah puasa maupun kadar glukosa darah 2 jam post pembebanan.



Gambar 5.3.7. Pengukuran Rerata Glukosa darah Puasa Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.8. Pengukuran Rerata Glukosa darah 2 j pp Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

Pengukuran selisih rerata kadar glukosa darah post perlakuan dan pre perlakuan menghasilkan hal-hal seperti berikut ini :

- a. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan untuk variabel glukosa darah puasa pada sampel plasebo adalah sebesar 4,17 mg/dl dan pada sampel perlakuan sebesar - 9,77 mg/dl. Hal itu berarti bahwa pada sampel plasebo

kadar glukosa darah puasa mengalami peningkatan setelah post perlakuan, sedangkan pada sampel perlakuan terjadi hal sebaliknya yaitu terjadi penurunan kadar glukosa darah puasa post perlakuan. Pengujian perbedaan rata-rata selisih kedua sampel tersebut (plasebo dan perlakuan) ternyata mendapatkan hasil yang cukup meyakinkan ($p < 0,05$), yang berarti intervensi dengan metformin mengakibatkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah puasa cukup signifikan.

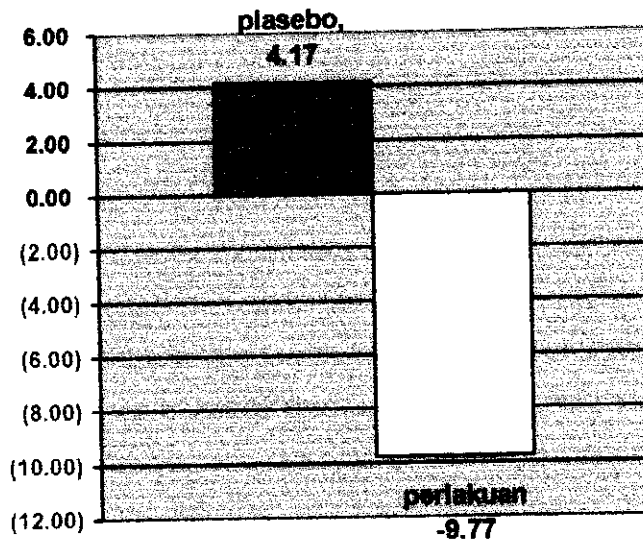
- b. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan untuk variabel glukosa puasa 2 j pb pada sampel plasebo adalah sebesar 10,03 mg/dl dan pada sampel perlakuan sebesar 8,54 mg/dl. Hal itu berarti bahwa pada sampel plasebo maupun perlakuan telah terjadi peningkatan kadar gula darah 2 j pb selama masa perlakuan. Uji beda 2 mean untuk rerata selisih kedua sampel tersebut ternyata hasilnya tidak signifikan ($p > 0,05$).

Pengukuran rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan untuk kedua variabel yaitu kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah 2 j pb pada sampel plasebo dan perlakuan dapat diperhatikan dalam tabel berikut :

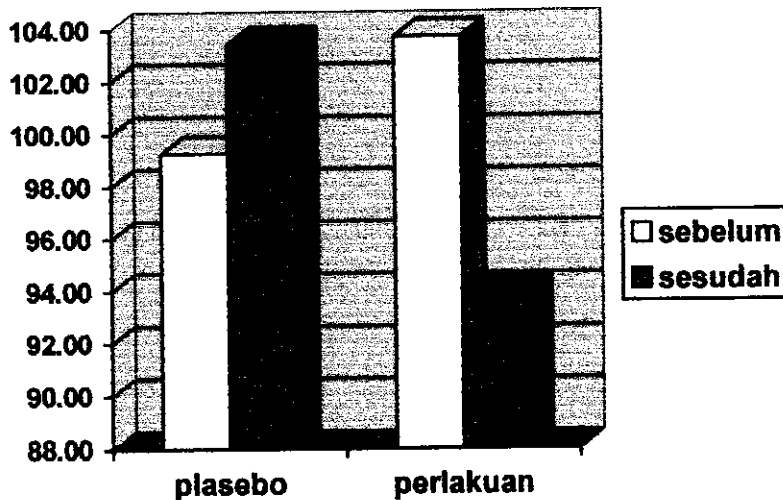
Tabel 5.3.4 Dampak Intervensi Metformin Pada Kadar Glukosa Darah
(Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

No	Variabel	Rerata Selisih Post dan Pre Pengukuran		
		Plasebo	Perlakuan	Probabilitas
1.	Gula darah puasa	4,17	- 9,77	0,004
2.	Gula darah 2 j pb	19,03	8,54	0,395

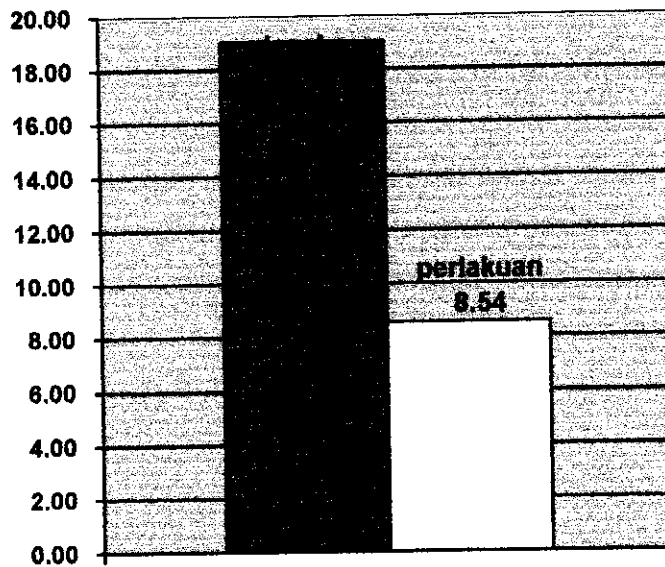
Pengukuran rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan kedua variabel pada sampel plasebo dan perlakuan dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 5.3.9 Pengukuran Rerata Selisih Glukosa darah Puasa Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.10 Pengukuran Rerata Glukosa darah Puasa Post dan Pre Perlakuan Indikator Rata-rata selisih Glukosa darah Puasa (Pada Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.11 Pengukuran Rerata Selisih Glukosa Darah 2 j.pb
Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

Kecenderungan adanya penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan (glukosa darah puasa) dan peningkatan pada kelompok plasebo ini diperkuat dengan analisis pengukuran gula darah yang dilakukan bulanan selama masa perlakuan (bulan ke 0 sampai dengan bulan ke 3). Analisis perubahan dari bulan ke bulan ini dilakukan dengan analisis statistik ANOVA yang akan menjelaskan apakah ada variasi yang signifikan perubahan variabel dari bulan ke bulan itu. Kemudian analisis perbedaan antar bulanan masing-masing dipertajam dengan analisis lanjutan Post-Hoc Test – LSD.

Hasil pengujian ANOVA atas variabel kadar glukosa darah puasa pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya variasi variabel itu dari bulan ke bulan (bulan ke 0 sampai dengan bulan ke 3), namun variasi dimaksud tidak signifikan ($p > 0,05$), dan variasi itu menampakkan adanya fluktuasi dari bulan ke bulan.

Sedangkan pada kelompok plasebo, variasi perubahan variabel gula darah puasa menunjukkan gejala peningkatan, namun kecenderungan peningkatan itu tidak signifikan ($p > 0,05$).

Pengujian ANOVA atas variabel kadar glukosa darah 2 j pb menunjukkan pola perubahan yang cukup berbeda dibandingkan dengan variabel kadar glukosa darah puasa. Perkembangan pengukuran bulanan atas kadar glukosa darah 2 j pb 75 gram glukosa menunjukkan adanya kecenderungan meningkat dari bulan ke bulan, baik pada sampel perlakuan maupun plasebo. Pada kelompok plasebo, ada variasi perubahan variabel kadar glukosa darah 2 j pb yang cenderung meningkat, namun peningkatan dimaksud tidak signifikan ($p > 0,05$). Pada kelompok perlakuan, terdapat variasi perubahan variabel kadar glukosa darah 2 j pb dari bulan ke 0 sampai dengan bulan ke 3, namun tidak signifikan ($p > 0,05$), dan variasi perubahan itu menunjukkan adanya kecenderungan meningkat. Hasil pengujian ANOVA terhadap kedua variabel itu dapat dinyatakan dalam tabel sebagai berikut:

Tabel 5.3.5 Hasil Pengujian ANOVA Perubahan Kadar Glukosa Darah Bulanan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

No	Variabel	Kelompok Plasebo		Kelompok Perlakuan	
		F Hitung	Prob.	F Hitung	Prob.
1.	Glukosa darah puasa	1,319	0,280	2,223	0,098
2.	Glukosa darah 2 j pb	1,394	0,257	2,751	0,053

Analisis kelanjutan dari ANOVA untuk melihat perbedaan perubahan per bulan atas kedua variabel itu dilakukan dengan Post-Hoc Test – LSD. Pada kelompok plasebo analisis Post Hoc Test ini menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa meningkat pada bulan ke 1 dari pengukuran bulan ke 0. Peningkatan itu terjadi lagi pada pengukuran bulan ke 2 dari bulan ke 1, dan kemudian terjadi penurunan pada bulan ke 3 dari bulan ke 2. Semua perubahan kecenderungan meningkat itu terjadi secara tidak signifikan ($p > 0,05$).

Perubahan kadar glukosa darah 2 jam pasca beban untuk sample plasebo pada bulan ke 1 meningkat dari bulan ke 0, demikian pula pada bulan ke 2 meningkat dari bulan ke 1. Sedangkan pada bulan ke 3 mengalami penurunan dibandingkan bulan ke 2. Kecenderungan peningkatan dan penurunan variabel kadar glukosa darah 2 jam pasca beban 75 gram glukosa dari bulan ke bulan tersebut terjadi secara tidak signifikan ($p > 0,05$).

Pada kelompok perlakuan, variabel kadar glukosa darah puasa menurun pada pengukuran bulan ke 1 dari bulan ke 0 dan penurunan ini cukup signifikan ($p < 0,05$). Pada bulan ke 2 juga mengalami peningkatan, dan pada bulan ke 3 variabel ini mengalami penurunan lagi dibandingkan dengan pengukuran bulan ke 2. Peningkatan pada bulan ke 2 dan penurunan pada bulan ke 3 variabel ini merupakan penurunan yang tidak meyakinkan ($p > 0,50$).

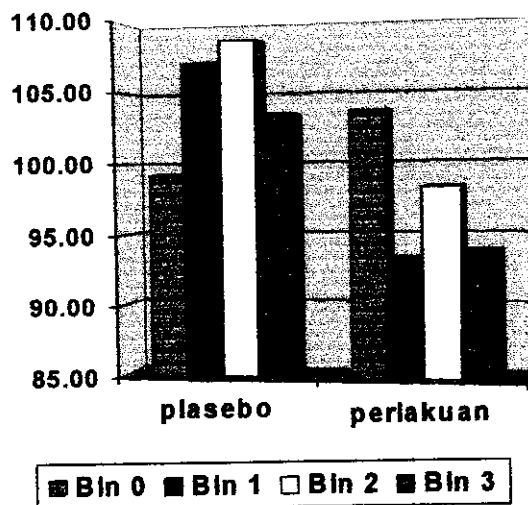
Sementara itu perubahan variabel kadar glukosa darah 2 j pb pada bulan ke 1 menurun dari bulan ke 0, dengan penurunan yang tidak meyakinkan ($p > 0,50$). Pada bulan ke 2 kadar glukosa darah 2 j pb ini mengalami peningkatan dibandingkan bulan 1. Pada bulan ke 3, variabel ini mengalami peningkatan lagi dibandingkan pengukuran bulan ke 2. Peningkatan variable kadar glukosa darah 2

jam pasca beban pada bulan ke 2 dan ke 3 ini terjadi secara tidak meyakinkan ($p > 0,50$). Perbandingan bulanan kedua variabel pengukuran kadar glukosa darah ini dapat digambarkan dalam tabel berikut:

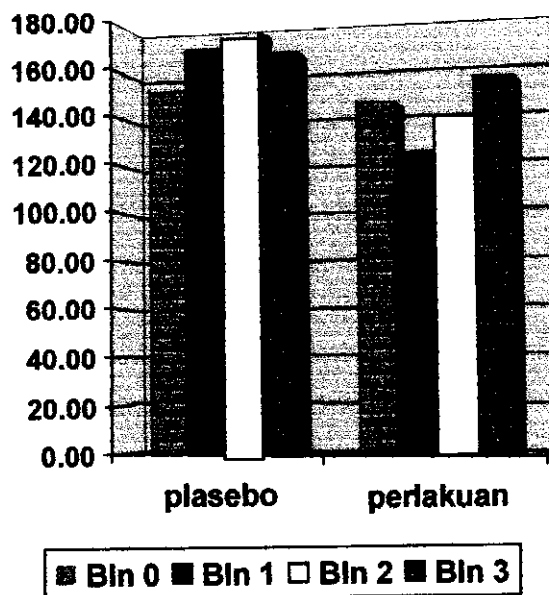
Tabel 5.3.6 Hasil Pengujian Post-Hoc Test Perubahan Kadar Glukosa Darah Bulanan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

No	Variabel	Perubahan Bln ke Bln	Klp Plasebo		Klp Perlakuan	
			+ / -	Prob.	+ / -	Prob.
1.	Glukosa darah puasa	Bln 0 ke 1	Naik	0,134	Turun	0,028
		Bln 1 ke 2	Naik	0,771	Naik	0,283
		Bln 2 ke 3	Turun	0,319	Turun	0,339
2.	Glukosa darah 2 j pasca beban	Bln 0 ke 1	Naik	0,159	Turun	0,054
		Bln 1 ke 2	Naik	0,588	Naik	0,199
		Bln 2 ke 3	Turun	0,435	Naik	0,149

Perubahan variabel kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah 2 jam pasca beban dari bulan ke bulan itu dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 5.3.12 Perubahan Rerata Pengukuran Bulanan Kadar Glukosa Darah Puasa (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.13. Perubahan Rerata Pengukuran Bulanan Kadar Glukosa Darah 2j.pb (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

Nampak dalam gambar tersebut bahwa perubahan dari bulan ke bulan kadar glukosa darah puasa pada kelompok plasebo cenderung meningkat, dan pada kelompok perlakuan cenderung berfluktuasi. Sedangkan pada variabel kadar glukosa darah 2 j pb terjadi pola perubahan yang sedikit berbeda, dimana pada sampel plasebo di bulan ke 1 dan bulan ke 2 mengalami peningkatan dan turun pada bulan ke 3, sedangkan untuk sampel perlakuan di bulan ke 1 menurun dan terus meningkat pada bulan ke 2 dan bulan ke 3.

5.3.2.1 Pengujian Dampak Metformin pada A1C

Dampak selanjutnya intervensi metformin ini sehubungan dengan penurunan kadar glukosa darah, adalah meningkatnya kemampuan pengendalian Diabetes Mellitus yang ditandai dengan penurunan variabel A1C. Pada pengukuran A1C pre dan post perlakuan pada sampel perlakuan memang didapatkan besaran rata-rata A1C yang menurun yaitu dari 5,75 % menjadi 5,55 %, namun secara statistik penurunan ini tidak meyakinkan ($p > 0,05$). Dan dengan rerata tersebut, berarti pada kelompok perlakuan pre dan post perlakuan memiliki nilai yang lebih rendah lagi dari $A1C < 6,5$ % atau memiliki tingkat pengendalian diabetes mellitus yang lebih baik dibanding pre perlakuan.

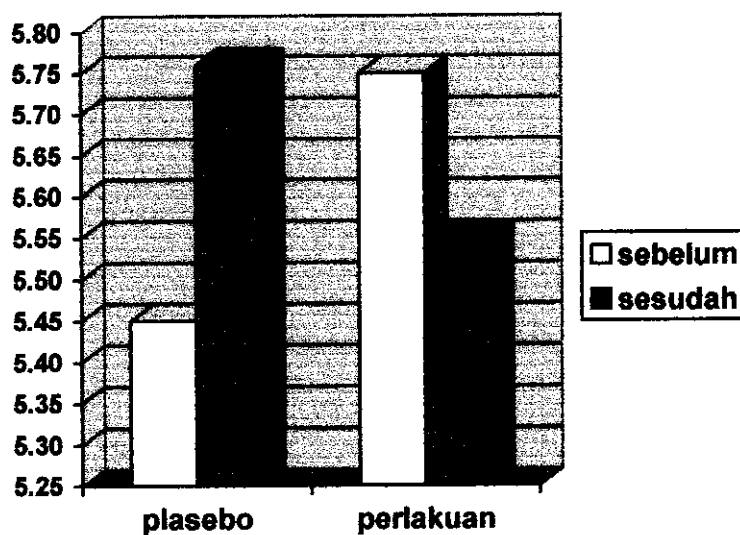
Pada kelompok plasebo terjadi perubahan yang bertolak belakang dengan kelompok perlakuan dimana setelah post perlakuan, nilai A1C mengalami peningkatan. Pada Pre perlakuan, pengukuran A1C kelompok plasebo sebesar 5,45 % dan sesudah masa perlakuan meningkat menjadi 5,76 %. Peningkatan A1C tersebut secara statistik merupakan peningkatan yang meyakinkan ($p < 0,05$). Meskipun mengalami kenaikan yang signifikan, kategori tingkat

pengendalian Diabetes Mellitus pre dan post perlakuan tidak berubah, walaupun masih dalam batas-batas tingkat pengendalian yang baik. Hasil pengukuran dan pengujian beda dua rerata variabel A1C dapat dilihat dalam tabel berikut ini :

Tabel 5.3.7 Hasil Pengujian Dampak Intervensi Metformin Pada HbA1c

No	Variabel	Rerata Kelompok Variabel					
		Plasebo			Perlakuan		
		Pre	Post	P	Pre	Post	P
1.	A1C	5,45	5,76	0,021	5,75	5,55	0,174

Perbandingan pengukuran rerata A1C pada kedua kelompok sampel pada sebelum dan sesudah masa perlakuan itu dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 5.3.14 Pengukuran Rerata A1C Pre dan Post Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

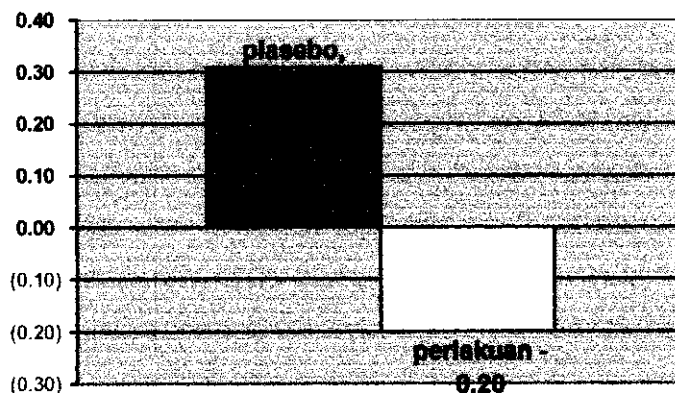
Pada pengukuran rerata selisih variabel A1C post perlakuan dan pre perlakuan untuk sampel plasebo dan perlakuan masing-masing mendapatkan nilai sebesar: 0,31 % dan - 0,20 %. Artinya, pada sampel plasebo telah terjadi peningkatan A1C post perlakuan, sedangkan pada sampel perlakuan telah terjadi penurunan variabel A1C post perlakuan. Pengujian beda dua mean rerata selisih post dan pre perlakuan antara sampel plasebo dan perlakuan mendapatkan hasil bahwa perbedaan itu sangat meyakinkan ($p < 0,05$). Hal itu dapat diartikan bahwa dampak intervensi metformin dapat menurunkan A1C secara signifikan.

Hasil pengukuran dan pengujian rerata selisih post dan pre perlakuan variabel A1C pada sampel plasebo dan perlakuan dapat diperhatikan dalam tabel berikut:

Tabel 5.3.8 Dampak Intervensi Metformin Pada A1C
(Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

No	Variabel	Rerata Selisih Post dan Pre Pengukuran		
		Plasebo	Perlakuan	Probabilitas
1.	A1C	0,31	- 0,20	0,001

Perbandingan pengukuran rerata selisih post dan pre perlakuan variabel A1C pada kedua kelompok sampel plasebo dan perlakuan itu dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 5.3.15 Rerata selisih AIC post dan pre perlakuan
(Kelompok perlakuan dan placebo)

5.3.3 Pengujian Dampak Metformin pada profil Lipid

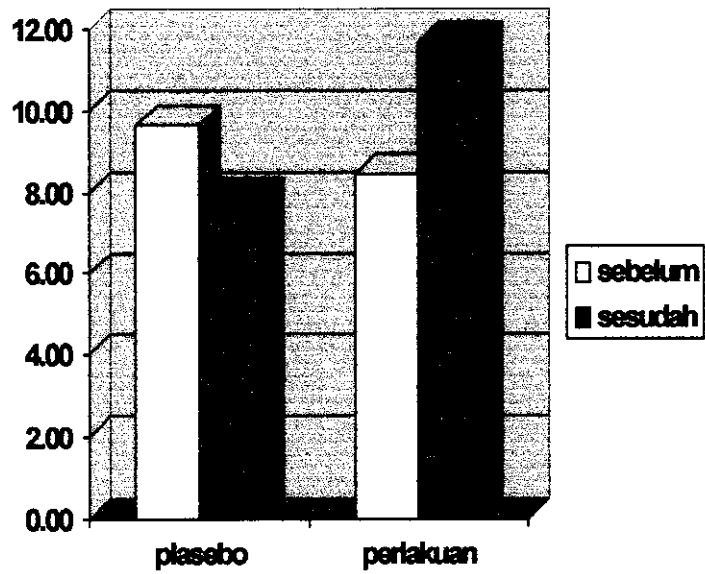
Intervensi metformin dapat memperbaiki dislipidemia yang terjadi pada penderita dengan resistensi insulin. Metformin menyebabkan kadar kolesterol total, LDL-kolesterol dan trigliserida menurun, dan meningkatkan kadar HDL-kolesterol. Pengukuran kadar kolesterol pada kelompok perlakuan menunjukkan hasil bahwa: total kolesterol mengalami penurunan dari 221,54 mg/dl pada pre perlakuan menjadi sebesar 202,46 mg/dl pada post perlakuan. Penurunan kadar kolesterol total ini tidak signifikan ($p > 0,05$).

Pengukuran LDL-kolesterol pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa kadar kolesterol mengalami penurunan selama masa perlakuan yaitu dari sebesar 142,13 mg/dl pre perlakuan menjadi sebesar 124,64 mg/dl pada post perlakuan. Namun penurunan ini juga tidak signifikan ($p > 0,50$). Trigliserida juga mengalami penurunan selama masa perlakuan yaitu dari sebesar 159,46 mg/dl

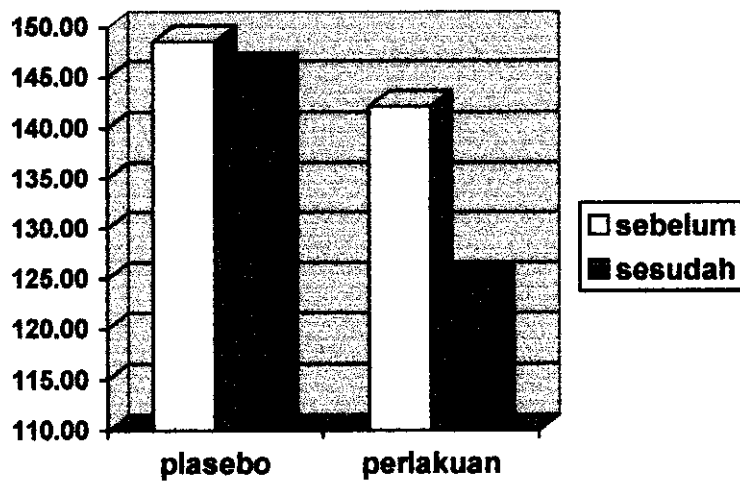
menjadi 147,85 mg/dl setelah pre perlakuan, dan penurunan ini tidak signifikan ($p > 0,50$). Kadar HDL-kolesterol yang diduga meningkat akibat intervensi metformin pada kenyataannya memang meningkat yaitu dari 47,85 mg/dl menjadi sebesar 48,69 mg/dl meskipun peningkatan ini juga tidak signifikan ($p > 0,05$).

Pola perubahan sebelum dan sesudah masa perubahan ini walaupun tidak signifikan secara statistik tetapi memiliki pola seperti yang diharapkan. Pada kelompok plasebo pola perubahan kadar kolesterol dan trigliserida sedikit berbeda dengan yang terjadi pada kelompok perlakuan di atas. Pengukuran kolesterol-total pada kelompok plasebo post perlakuan mengalami penurunan dari 225,33 mg/dl menjadi 218,17 mg/dl. Demikian pula pengukuran kadar LDL-kolesterol menurun dari sebesar 148,59 mg/dl menjadi sebesar 145,83 mg/dl setelah post perlakuan. Meskipun mengalami penurunan, keduanya turun dengan tidak signifikan ($p > 0,05$).

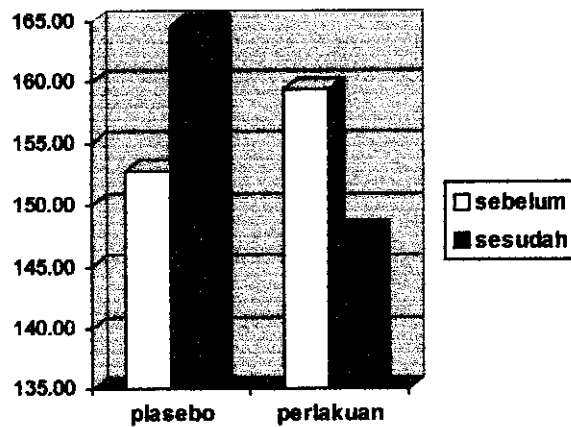
Pengukuran HDL-kolesterol yang pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan, pada kelompok plasebo justru mengalami penurunan yaitu dari 45,83 mg/dl menurun menjadi 41,83 mg/dl. Pengukuran trigliserida yang pada kelompok perlakuan mengalami penurunan, ternyata pada kelompok plasebo justru mengalami peningkatan yaitu dari 152,83 mg/dl menjadi 164,58 mg/dl. Penurunan HDL-kolesterol dan peningkatan trigliserida pada kelompok plasebo ini tidak signifikan karena masing-masing memiliki probabilitas $> 0,50$.



Gambar 5.3.17 Rerata Kadar HDL- Kolesterol Pre dan Post Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.18 Rerata Kadar LDL- Kolesterol Pre dan Post Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.19 Rerata Kadar Trigliserida Pre dan Post Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

Nampak dalam gambar tersebut di atas, bahwa kadar HDL-kolesterol pada kelompok plasebo menurun post perlakuan, sedangkan pada kelompok perlakuan kadar HDL-kolesterol itu meningkat post perlakuan seperti yang diharapkan.

Pengukuran kadar LDL-kolesterol pre dan post perlakuan pada kelompok plasebo maupun perlakuan sama seperti yang diharapkan yaitu mengalami penurunan. Namun pada pengukuran trigliserida nampak pada kelompok plasebo mengalami peningkatan, sedangkan pada kelompok perlakuan menurun seperti yang diharapkan.

Pengukuran rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan terhadap kadar kolesterol menghasilkan hal-hal sebagai berikut:

- a. Rerata selisih post perlakuan dan pre sebelum perlakuan variable kolesterol-total pada sampel plasebo adalah sebesar $-7,17$ mg/dl dan pada sampel perlakuan sebesar $-19,08$ mg/dl. Hal ini berarti variabel kolesterol-total setelah masa perlakuan mengalami penurunan baik pada sampel plasebo maupun perlakuan. Uji beda dua mean selisih post perlakuan dan pre perlakuan untuk variabel kolesterol-total pada sampel plasebo dan perlakuan tidak cukup meyakinkan ($p > 0,05$).
- b. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan variable HDL-kolesterol pada sampel plasebo adalah sebesar $-4,00$ mg/dl dan pada sample perlakuan sebesar $0,85$ mg/dl. Hal ini berarti pada kelompok plasebo HDL-kolesterol mengalami penurunan setelah masa perlakuan, sedangkan pada sample perlakuan HDL-kolesterol mengalami peningkatan setelah masa perlakuan. Uji beda dua mean atas rerata selisih variabel tersebut untuk sampel plasebo dan perlakuan ternyata juga tidak cukup meyakinkan ($p > 0,05$).

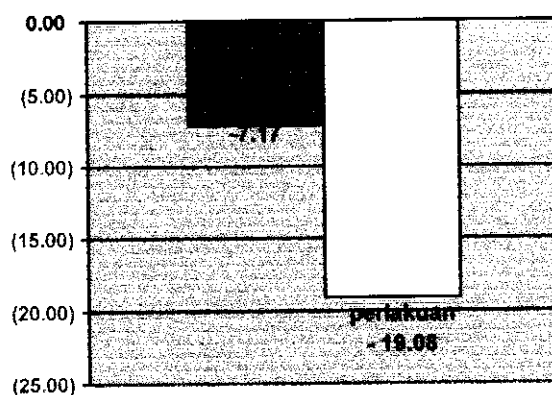
- c. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan variabel LDL-kolesterol pada sample plasebo adalah sebesar -2,77 mg/dl dan pada sampel perlakuan sebesar - 17,49 mg/dl. Hal itu berarti bahwa baik pada sampel plasebo maupun sampel perlakuan variabel LDL-kolesterol menurun post perlakuan. Pengujian beda dua mean selisih variable LDL-kolesterol post dan pre perlakuan antara sampel plasebo dan perlakuan ternyata tidak signifikan ($p > 0,05$).
- d. Variabel trigliserida memiliki rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan sebesar 11,75 mg/dl untuk sampel plasebo dan sebesar - 11,62 mg/dl untuk sampel perlakuan. Hal itu berarti pada sampel plasebo telah terjadi peningkatan trigliserida setelah masa perlakuan, sedangkan pada sampel perlakuan variable trigliserida menurun setelah masa perlakuan. Pengujian beda dua rerata selisih variabel trigliserida untuk sampel plasebo dan perlakuan mendapatkan hasil tidak signifikan ($p > 0,05$).

Dengan demikian dapat diartikan bahwa dampak intervensi metformin pada profil lipid darah memang dapat menurunkan kolesterol-total, LDL-kolesterol dan trigliserida serta dapat meningkatkan HDL-kolesterol tetapi penurunan dan peningkatan dimaksud tidak cukup signifikan.

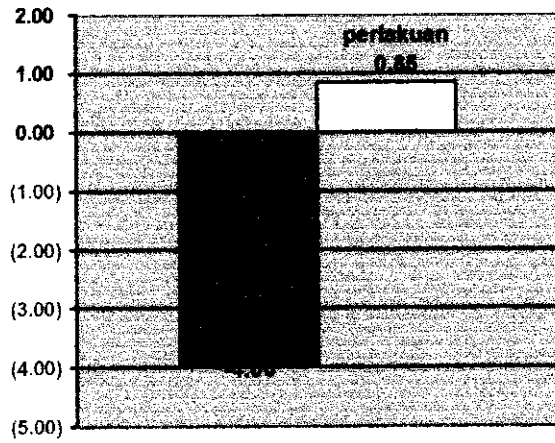
Tabel 5.3.10 Dampak Intervensi Metformin Pada Profil Lipid
(Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

No	Variabel	Rerata Selisih Post dan Pre Pengukuran		
		Plasebo	Perlakuan	Probabilitas
1.	Kolesterol total	- 7,17	- 19,08	0,552
2.	HDL kolesterol	- 4,00	0,85	0,073
3.	LDL kolesterol	- 2,77	- 17,49	0,373
4.	Trigliserida	11,75	- 11,62	0,307

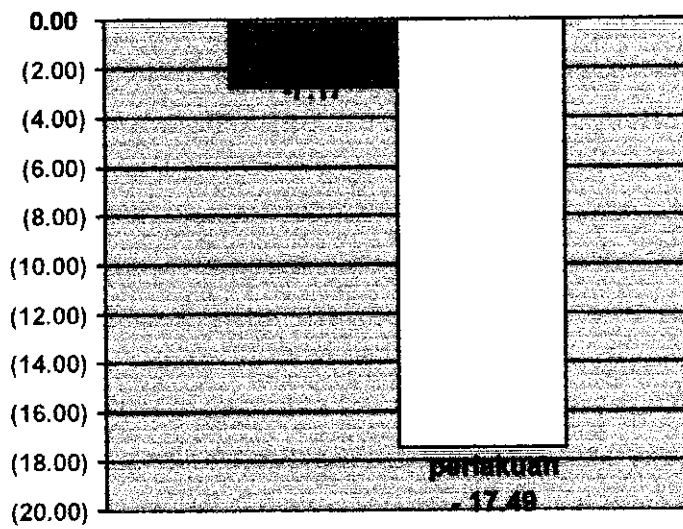
Pengukuran selisih post dan pre perlakuan masing-masing variabel itu dapat digambarkan sebagai berikut :



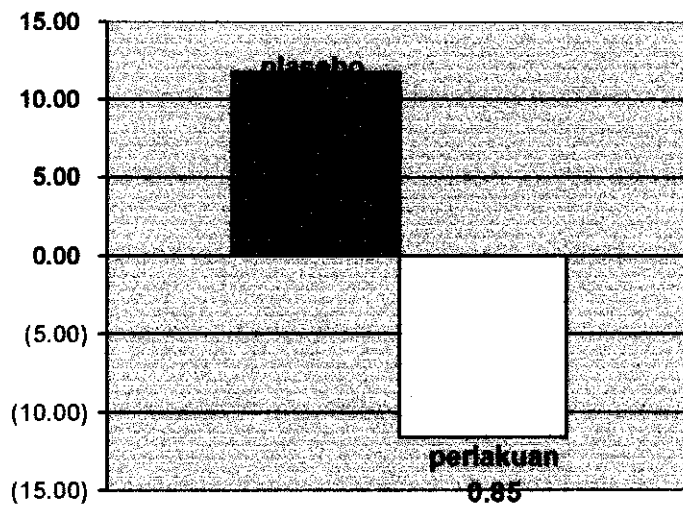
Gambar 5.3.20 Rerata Selisih Total Kolesterol Post dan Pre Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan plasebo)



Gambar 5.3.21. Rerata Selisih HDL-kolesterol Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan plasebo)



Gambar 5.3.22 Rerata Selisih LDL-kolesterol Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan plasebo)



Gambar 5.3.23 Rerata Selisih Trigliserida Post dan Pre Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan plasebo)

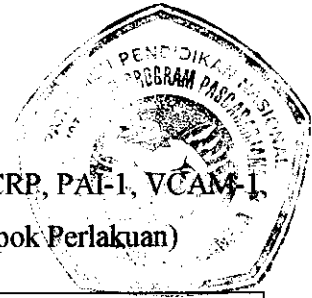
5.3.4 Pengujian Dampak Metformin terhadap Risiko Arteriosklerosis

Dampak intervensi metformin pada variabel-variabel hsCRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen nampak juga seperti yang diharapkan yaitu mengalami penurunan setelah masa perlakuan. Pengukuran variabel hsCRP pada sampel perlakuan mendapatkan hasil bahwa post perlakuan hsCRP mengalami penurunan yaitu dari sebesar 1,68 mg/L menjadi sebesar 1,62 mg/L. Penurunan yang relatif sangat kecil ini menjadi tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Pengukuran variabel PAI-1 pada kelompok pengukuran juga menurun setelah masa perlakuan yaitu dari sebesar 4,85 IU/ml menjadi 4,01 IU/ml, dan penurunan ini juga tidak meyakinkan ($p > 0,05$).

Pengukuran variabel VCAM-1 pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa setelah perlakuan variabel ini menurun dari 717,50 ng/ml menjadi 713,69 ng/ml dengan probabilitas penurunan yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Variabel

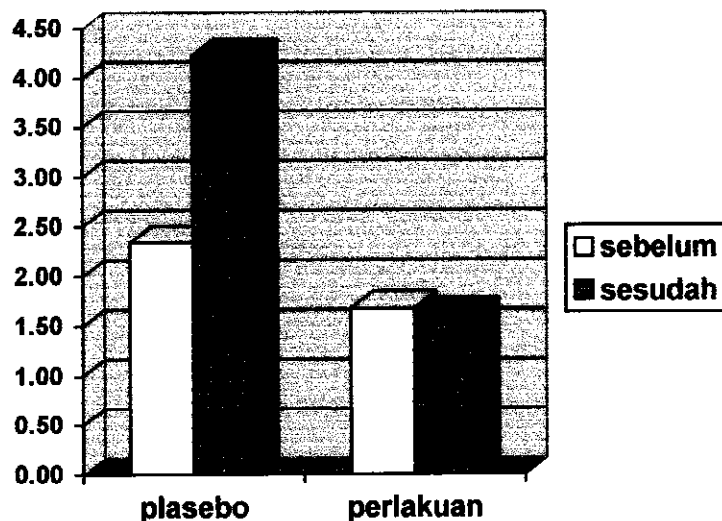
fibrinogen juga mengalami penurunan setelah melalui masa perlakuan yaitu dari 332,48 mg/dl menjadi sebesar 301,07 mg/dl, dimana penurunan ini cukup meyakinkan ($p < 0,05$).

Pengukuran atas variabel-variabel tersebut di atas pada kelompok plasebo mendapatkan hasil bahwa semua variabel-variabel itu mengalami peningkatan post masa perlakuan. Variabel hsCRP mengalami peningkatan dari sebesar 2,34 mg/L menjadi sebesar 4,23 mg/L. Peningkatan variable hsCRP ini cukup meyakinkan ($p < 0,05$). Demikian pula pengukuran atas variabel PAI-1 pada kelompok plasebo ini mengalami peningkatan dari 3,81 IU/ml menjadi 5,23 IU/ml, namun peningkatan ini kurang meyakinkan ($p > 0,05$). Peningkatan juga terjadi pada variabel VCAM-1 dimana pre perlakuan sebesar 677,68 ng/ml dan post perlakuan meningkat menjadi 758,53 ng/ml, dengan peningkatan yang tidak meyakinkan ($p > 0,05$). Sedangkan variabel fibrinogen pada kelompok plasebo ini juga meningkat dari angka 326.13 mg/dl pre perlakuan menjadi sebesar 406,28 mg/dl post perlakuan, dengan peningkatan yang cukup meyakinkan ($p < 0,05$). Keseluruhan hasil pengujian beda dua mean variabel-variabel tersebut dapat dinyatakan dalam tabel sebagai berikut:



Tabel 5.3.11 Hasil Pengukuran Intervensi Metformin Pada hsCRP, PAI-1, VCAM-1, Fibrinogen (Pre dan Post Perlakuan Pada Kelompok Perlakuan)

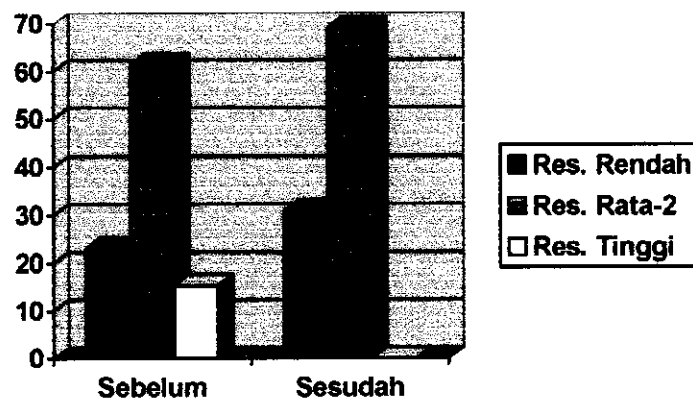
No	Variabel	Rerata Kelompok Variabel					
		Plasebo			Perlakuan		
		Pre	Post	P	Pre	Post	P
1.	hsCRP	2,34	4,23	0,014	1,68	1,62	0,864
2.	PAI-1	3,81	5,23	0,132	4,85	4,01	0,612
3.	VCAM-1	677,68	758,53	0,143	717,50	713,69	0,931
4.	Fibrinogen	326,13	406,28	0,011	332,48	301,07	0,030



Gambar 5.3.24 Pengukuran Rerata hsCRP Pre dan Post Perlakuan (Pada Kelompok Perlakuan dan plasebo)

Nampak bahwa pada kelompok perlakuan, variabel hsCRP mengalami penurunan post perlakuan, sedangkan pada kelompok plasebo justru mengalami peningkatan yang cukup meyakinkan ($p < 0,05$).

Variabel hsCRP ini dapat digunakan untuk prediksi risiko penyakit kardiovaskuler dengan kategori rendah ($\text{hsCRP} < 1,0 \text{ mg/L}$), rata-rata ($1,0 - 3,0 \text{ mg/L}$), dan tinggi ($\text{hsCRP} > 3,0 \text{ mg/L}$). Pada sampel perlakuan, saat awal pengukuran variabel hsCRP menunjukkan bahwa 23,1 persen memiliki risiko rendah, 61,5 persen memiliki risiko rerata dan sebanyak 15,4 persen memiliki risiko tinggi. Setelah perlakuan dengan intervensi metformin, pengukuran hsCRP menunjukkan bahwa 30,8 persen memiliki risiko rendah dan 69,2 persen memiliki risiko rerata, sedangkan penderita yang memiliki risiko tinggi sudah tidak ada lagi.



Gambar 5.3.25 Prosentase Prediksi Risiko Aterosklerosis Pre dan Post Perlakuan Dengan Indikator hsCRP (Pada Kelompok Perlakuan)

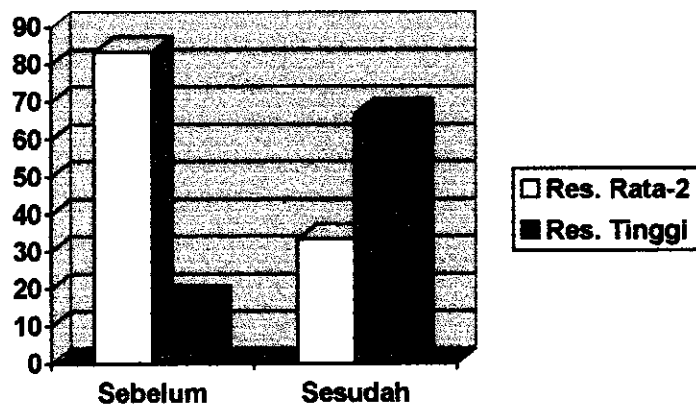
Kondisi kelompok perlakuan tersebut di atas sangat berbeda dengan kelompok plasebo. Pengukuran atas variabel hsCRP menunjukkan bahwa pada pre perlakuan, jumlah penderita yang memiliki resiko rerata penyakit kardiovaskuler adalah sebesar 83,3 persen dan resiko tinggi sebesar 16,7 persen. Namun setelah masa perlakuan, pengukuran hsCRP menunjukkan terjadi peningkatan proporsi penderita dengan risiko tinggi yaitu menjadi sebesar 66,7 persen sedangkan penderita dengan risiko rerata menurun sampai menjadi 33,3 persen.

Perubahan proporsi prediksi risiko penyakit kardiovaskuler ini ternyata sangat meyakinkan ($p < 0,05$). Pengujian perubahan proporsi prediksi resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler ini digunakan uji chi kuadrat (chi square). Hasil pengujian proporsi ini menunjukkan nilai chi kuadrat sebesar 6,171 dengan probabilitas sebesar 0,018, yang berarti perbedaan perubahan proporsi risiko penyakit kardiovaskuler pada sample plasebo ini cukup meyakinkan. Secara lengkap tabulasi silang pengujian perubahan proporsi itu adalah sebagai berikut :

Tabel 5.3.12 Hasil Pengujian Perbedaan Proporsi Risiko Aterosklerosis Dengan Indikator hsCRP (Pada Kelompok Plasebo)

	Resiko Penyakit Radio Vaskuler		Jumlah
	Rerata	Tinggi	
Sebelum perlakuan	10 (41,7 %)	2 (8,3 %)	12 (50,0 %)
Sesudah perlakuan	4 (16,7 %)	8 (33,3 %)	12 (50,0 %)
Jumlah	14 (58,3 %)	10 (41,7 %)	24 (100 %)

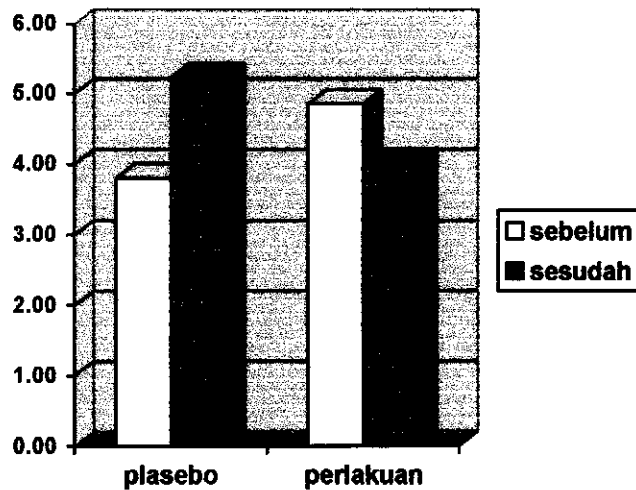
Keterangan : Nilai chi-kuadrat = 6,171, prob. = 0,018.



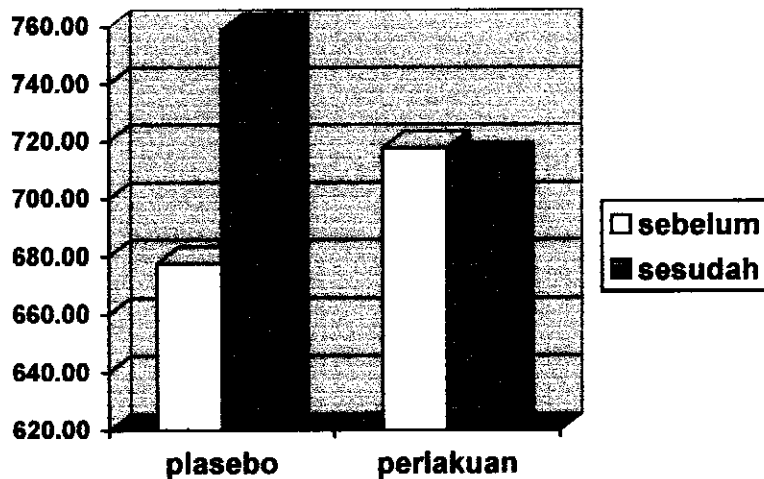
Gambar 5.3.26 Prosentase Prediksi Risiko Aterosklerosis Pre dan Post Perlakuan Dengan Indikator hsCRP (Kelompok Plasebo)

Artinya jika penderita tidak diberikan intervensi metformin akan terjadi risiko penyakit kardiovaskuler yang lebih serius dibandingkan dengan penderita yang diberikan intervensi metformin itu.

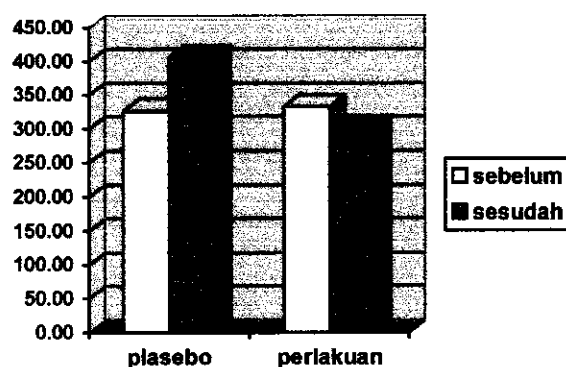
Selanjutnya pengukuran variabel PAI-1 pre dan post perlakuan pada kelompok plasebo dan perlakuan nampak dalam gambar berikut ini:



Gambar 5.3.27 .Pengukuran Rerata PAI-1 Pre dan Post Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.28 Pengukuran Rerata VCAM-1 Pre dan Post Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.29 Pengukuran Rerata Fibrinogen Pre dan Post Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

Nampak dalam gambar-gambar tersebut bahwa variabel PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen pada kelompok perlakuan mengalami penurunan setelah masa perlakuan, sedangkan pada kelompok plasebo justru ketiga variabel tersebut mengalami peningkatan.

Pengukuran rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan terhadap variabel-variabel tersebut mendapatkan hasil sebagai berikut:

- a. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan variabel hsCRP pada sampel plasebo adalah sebesar 1,89 mg/L dan pada sampel perlakuan sebesar - 0,06 mg/L. Hal ini berarti bahwa hsCRP mengalami penurunan setelah masa perlakuan untuk sampel perlakuan dan mengalami peningkatan pada sampel plasebo. Pengujian beda dua rerata selisih post dan pre perlakuan variabel hsCRP pada sampel plasebo dan perlakuan mendapatkan hasil yang cukup signifikan (p

- < 0,05). Hal itu berarti bahwa intervensi metformin dapat menurunkan parameter hsCRP secara signifikan..
- b. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan variabel PAI-1 pada sampel plasebo adalah sebesar 1,42 IU/ml dan sampel perlakuan sebesar - 0,84 IU/ml. Hal itu berarti pada sampel perlakuan, variabel PAI-1 mengalami penurunan setelah post perlakuan sedangkan pada sampel plasebo variabel PAI-1 justru meningkat setelah post perlakuan. Pengujian beda dua rata-rata selisih post perlakuan dan pre perlakuan variabel PAI-1 untuk sampel plasebo dan perlakuan mendapatkan hasil yang cukup signifikan ($p < 0,05$). Hal ini berarti bahwa intervensi metformin dapat menurunkan PAI-1 secara signifikan.
- c. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan variabel VCAM-1 untuk sampel plasebo adalah sebesar 80,85 ng/ml dan pada sampel perlakuan adalah sebesar - 3,81 ng/ml. Hal itu menunjukkan bahwa pada sampel plasebo terjadi peningkatan variabel VCAM-1 setelah post perlakuan dan untuk sampel perlakuan variabel VCAM-1 mengalami penurunan setelah perlakuan. Pengujian beda dua mean selisih variabel VCAM-1 kelompok plasebo dan perlakuan ini menunjukkan hasil yang tidak cukup signifikan ($p > 0,05$). Artinya, intervensi metformin memang dapat menurunkan VCAM-1 tetapi tidak signifikan.
- d. Rerata selisih post perlakuan dan pre perlakuan variabel fibrinogen untuk sampel plasebo adalah sebesar 80,15 mg/dl dan pada sampel perlakuan adalah sebesar - 31,42 mg/dl. Hal itu menunjukkan bahwa pada sampel plasebo terjadi peningkatan variabel fibrinogen post perlakuan dan untuk sampel perlakuan variabel fibrinogen mengalami penurunan post perlakuan. Pengujian beda dua mean selisih variabel fibrinogen kelompok plasebo dan perlakuan ini

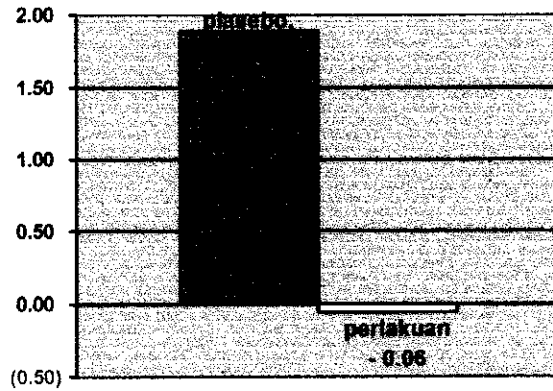
menunjukkan hasil yang cukup signifikan ($p < 0,05$). Artinya, intervensi metformin memang dapat menurunkan fibrinogen secara signifikan.

Keseluruhan hasil pengujian beda dua mean selisih variabel-variabel tersebut post perlakuan dan pre perlakuan dapat diperhatikan dalam tabel berikut:

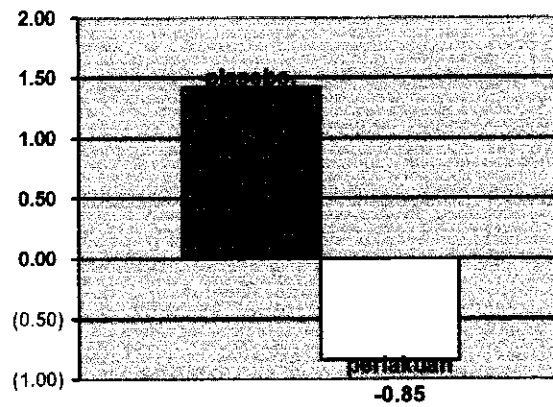
Tabel 5.3.13 Dampak Intervensi Metformin Pada hsCRP, PAI-1, VCAM-1, dan Fibrinogen (Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

No	Variabel	Rerata Selisih Post dan Pre Pengukuran		
		Plasebo	Perlakuan	Probabilitas
1.	hsCRP	1,89	- 0,06	0,001
2.	PAI-1	1,42	- 0,84	0,015
3.	VCAM-1	80,85	- 3,81	0,061
4.	Fibrinogen	80,15	- 31,42	0,001

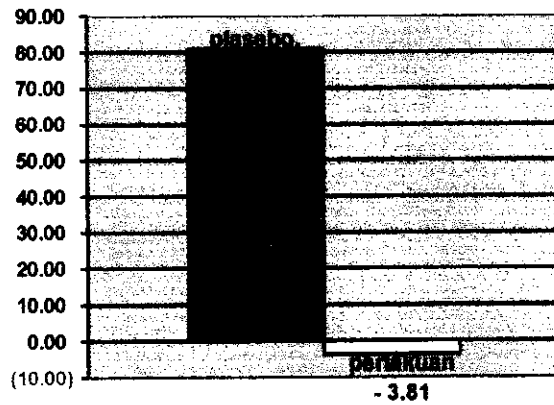
Pengukuran rerata selisih variabel-variabel tersebut post perlakuan dan pre perlakuan dapat digambarkan sebagai berikut:



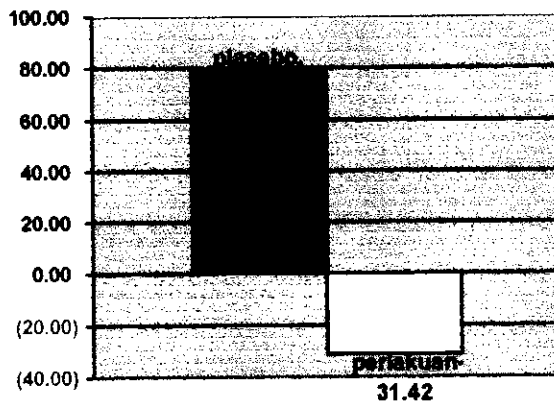
Gambar 5.3.30 . Pengukuran Rerata Selisih hsCRP Post dan Pre Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.31 Pengukuran Rerata Selisih PAI-1 Post dan Pre Perlakuan
(Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.32 Pengukuran Rerata Selisih VCAM-1 Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)



Gambar 5.3.33 Pengukuran Rerata Selisih Fibrinogen Post dan Pre Perlakuan (Kelompok Perlakuan dan Plasebo)

5.3.5 Pengujian Multivariate Dampak Metformin

Pengujian multivariate dampak metformin pada prinsipnya dibagi menjadi dua bagian yaitu: (1) pengujian secara serentak terhadap serangkaian *dependent variable* yang dipengaruhi oleh intervensi metformin, dan (2) pengujian secara individual untuk masing-masing *dependent variable* yang diduga dipengaruhi oleh intervensi metformin. Pengujian secara serempak menggunakan multivariate tests, dimana pengujian dilakukan dengan prosedur Pillai's Trace, Wilks' Lambda, Hotelling's Trace dan Roy's Largest Root. Keempat prosedur pengujian serempak itu menghasilkan probabilitas signifikansi sebesar 0,009 yang berarti secara bersama-sama seluruh variable : HbA1c, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, kolesterol total, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserida, kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa 2 jam pasca beban, kadar insulin puasa dan kadar insulin 2 jam pasca beban, dipengaruhi adanya intervensi metformin.

Pengujian secara individual menggunakan uji variance dengan hasil masing-masing pengaruh intervensi metformin sebagai berikut :

**Tabel 5.3.14 Hasil Pengujian Dampak Intervensi Metformin
(Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)**

No	Variabel	Indikator Pengujian Individual Multivariat	
		Nilai F hitung	Probabilitas
1.	hsCRP	1.196	0,001
2.	PAI-I	6,471	0,019
3.	VCAM-I	2,729	0,113
4.	Fibrinogen	15,727	0,001
5.	A1C	21,509	0,001
6.	Kolesterol total	0,075	0,787
7.	HDL-Kolesterol	3,789	0,064
8.	LDL- Kolesterol	0,327	0,573
9.	Trigliserida	0,946	0,341
10.	Glukosa darah puasa	9,329	0,008
11.	Glukosa darah 2 j pb	0,350	0,560
12.	Insulin puasa	10,689	0,004
13.	Insulin 2 j pb	10,504	0,004

Nampak dalam tabel tersebut bahwa untuk variabel-variabel: A1C, hsCRP, PAI-1, fibrinogen, glukosa darah puasa, insulin puasa dan insulin 2 jam pasca beban dipengaruhi adanya intervensi metformin secara signifikan ($p < 0,05$). Sedangkan variabel-variabel lainnya seperti: VCAM-1, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserida, dan glukosa darah 2 jam pasca beban, kurang dipengaruhi oleh adanya intervensi metformin ($p > 0,05$).

Sementara itu variabel indeks sensitivitas insulin (ISI) secara bersama-sama mempengaruhi variabel-variabel lain dengan probabilitas $p = 0,002$. Namun secara individual variabel ISI secara meyakinkan hanya berpengaruh pada variabel kadar gula darah puasa dan insulin 2 jam pasca beban ($p < 0,05$). Hampir semua variabel yang lain tidak dipengaruhi ISI secara meyakinkan ($p > 0,05$).

Secara keseluruhan, dampak intervensi metformin baik untuk kelompok plasebo maupun perlakuan dapat dinyatakan dalam tabel sebagai berikut:

Tabel 5.3.15 Rekapitulasi Dampak Intervensi Metformin
Kelompok Perlakuan dan Plasebo

No	Variabel	Perubahan Yg diharapkan	Perubahan Setelah Masa Perlakuan			
			Klp. Plasebo		Klp. Perlakuan	
			+ / -	Prob.	+ / -	Prob.
1.	Insulin puasa	Turun	Naik	0,270	Turun	0,488
2.	Insulin 2 j pb	Turun	Turun	0,062	Naik	0,054
3.	ISI	Naik	Turun	0,869	Naik	0,674
4.	Glukosa darah puasa	Turun	Naik	0,488	Turun	0,056
5.	Glukosa darah 2 j pb	Turun	Naik	0,068	Naik	0,501
6.	Kolesterol total	Turun	Turun	0,659	Turun	0,230
7.	HDL-kolesterol	Naik	Turun	0,278	Naik	0,834
8.	LDL-kolesterol	Turun	Turun	0,832	Turun	0,189
9.	Trigliserida	Turun	Naik	0,590	Turun	0,585
10.	Fibrinogen	Turun	Naik	0,011	Turun	0,030
11.	A1C	Turun	Naik	0,021	Turun	0,174
12.	hsCRP	Turun	Naik	0,014	Turun	0,864
13.	PAI-1	Turun	Naik	0,132	Turun	0,612
14.	VCAM-1	Turun	Naik	0,143	Turun	0,931

5.3.5.1 Pengujian Multivariate Dampak Metformin terhadap Risiko

berkembangnya menjadi DM tipe-2

Pengujian multivariate dampak metformin terhadap risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2 pada prinsipnya dibagi menjadi dua bagian yaitu: (1) pengujian secara serentak terhadap serangkaian *dependent variable* yang

dipengaruhi oleh intervensi metformin, dan (2) pengujian secara individual untuk setiap *dependent variable* yang diduga dipengaruhi oleh intervensi metformin, seperti terlihat pada tabel. 5.3.16 dan tabel. 5.3.17.

- 5.3.5.1.1** Pengujian secara serempak menggunakan multivariate test, dimana pengujian dilakukan dengan prosedur Hotelling's Trace, dengan ISI sebagai confounding variabel (covariate). Dari Uji ini memberikan hasil bahwa intervensi metformin memberikan pengaruh yang signifikan terhadap variabel glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam post pembebanan, dan A1C ($p = 0.000$).
- 5.3.5.1.2** Pengujian secara serempak menggunakan multivariate test, dimana pengujian dilakukan dengan prosedur Hotelling's Trace, dengan ISI sebagai confounding variabel (covariate). Dari Uji ini memberikan hasil bahwa ISI memberikan pengaruh yang signifikan terhadap variabel glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam post pembebanan, dan A1C ($p = 0.001$).
- 5.3.5.1.3** Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh bersama intervensi metformin dan ISI, menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap variabel glukosa darah puasa ($p=0.000$), dan A1C ($p = 0.001$), serta adanya pengaruh yang tidak signifikan terhadap variabel glukosa darah post pembebanan ($p=0.394$).

Tabel. 5.3.16 Multivariate Tests^b Dampak intervensi Metformin terhadap Risiko-Berkembangnya menjadi DM tipe-2
(Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

Effect	Value	F	Sig
Intercept			
Hotelling's Trace	.353	2.353 ^a	.103
ISI_S			
Hotelling's Trace	1.154	7.691 ^a	.001
KEL_SAM			
Hotelling's Trace	2.367	15.778 ^a	.000

Disadur : dari print-out hasil analisa

Tabel. 5.3 17 Pengujian secara individual dengan Uji Variance Dampak intervensi Metformin terhadap Risiko Berkembangnya menjadi DM tipe-2
(Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

Source	Dependent Variable	Type III Sum Of Squares	df	Mean Square	F	Sig
Corrected Model	GDP_S	2478.137a	2	1239.068	17.797	.000
	GD2J_S	1759.247b	2	879.624	.971	.394
	A1C_S	1.673c	2	.837	10.776	.001
Intercept	GDP_S	60.872	1	60.872	.874	.360
	GD2J_S	5388.250	1	5388.250	5.948	.023
	A1C_S	5.070E-02	1	5.070E-02	.653	.428
ISI_S	GDP_S	1266.271	1	1266.271	18.188	.000
	GD2J_S	1071.959	1	1071.959	1.183	.288
	A1C_S	6.099E-02	1	6.099E-02	.786	.385
KEL_SAM	GDP_S	649.526	1	649.526	9.329	.006
	GD2J_S	316.765	1	316.765	.350	.560
	A1C_S	1.670	1	1.670	21.509	.000

Disadur : dari print-out hasil analisa

- 5.3.5.1.4** Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh intervensi metformin, menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap variabel glukosa darah puasa ($p=0.006$), dan A1C ($p = 0.000$), serta adanya pengaruh yang tidak signifikan terhadap variabel glukosa darah post pembebanan ($p=0.560$).
- 5.3.5.1.5** Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh ISI, menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap variabel glukosa darah puasa ($p=0.000$), dan adanya pengaruh yang tidak signifikan terhadap variabel glukosa darah post pembebanan ($p=0.288$) maupun A1C ($p=0.385$)

Uji Multivariate tersebut memberikan pembuktian bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi metformin dapat menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2.

5.3.5.2 Pengujian Multivariate Dampak Metformin terhadap Risiko Aterosklerosis (indikator variabel hsCRP, PAI-1, VCAM-1, dan fibrinogen)

Pengujian multivariate dampak metformin terhadap risiko terjadinya aterosklerosis pada prinsipnya dibagi menjadi dua bagian yaitu: (1) pengujian secara serentak terhadap serangkaian *dependent variable* yang dipengaruhi oleh intervensi metformin, dan (2) pengujian secara individual untuk sebagai *dependent variable* yang diduga dipengaruhi oleh intervensi metformin, seperti terlihat pada tabel. 5.3.18 dan tabel. 5.3.19.

- 5.3.5.2.1** Pengujian secara serempak menggunakan multivariate test, dimana pengujian dilakukan dengan prosedur Hotelling's Trace, dengan ISI sebagai confounding variabel (covariate). Dari Uji ini memberikan hasil bahwa intervensi metformin memberikan pengaruh yang signifikan terhadap variabel hsCRP, PAI-1, VCAM-1, dan fibrinogen ($p = 0.003$).
- 5.3.5.2.2** Pengujian secara serempak menggunakan multivariate test, dimana pengujian dilakukan dengan prosedur Hotelling's Trace, dengan ISI sebagai confounding variabel (covariate). Dari Uji ini memberikan hasil bahwa ISI memberikan pengaruh yang tidak signifikan terhadap variabel hsCRP, PAI-1, VCAM-1, dan fibrinogen ($p = 0.661$).
- 5.3.5.2.3** Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh bersama intervensi metformin dan ISI, menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap hsCRP ($p=0.001$) dan fibrinogen ($p=0.002$).

Tabel. 5.3.18 Multivariate Tests^b Dampak intervensi Metformin terhadap Risiko-Aterosklerosis (Indikator Rerata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

Effect	Value	F	Sig
Intercept			
Hotelling's Trace	.940	4.465 ^a	.010
ISI_S			
Hotelling's Trace	.128	.609 ^a	.661
KEL_SAM			
Hotelling's Trace	1.275	6.056 ^a	.003

Tabel. 5.3 19 Pengujian secara individual dengan Uji Variance Dampak Metformin terhadap Risiko Aterosklerosis (Indikator Rata-rata Selisih Post dan Pre Perlakuan)

Source	Dependent Variable	Type III Sum Of Squares	df	Mean Square	F	Sig
Corrected Model	HSCRP_S	25.236 ^a	2	12.618	9.975	.001
	PAI_1-S	31.964 ^b	2	15.982	3.353	.054
	VCAM_1-S	60513.799 ^c	2	30256.900	2.664	.092
	FIBRIN-S	78416.754 ^d	2	39208.377	8.815	.002
Intercept	HSCRP_S	22.103	1	22.103	17.474	.000
	PAI_1-S	1.884	1	1.884	.395	.536
	VCAM_1-S	44465.075	1	44465.075	3.914	.061
	FIBRIN-S	15527.104	1	15527.104	3.491	.075
ISI_S	HSCRP_S	1.513	1	1.513	1.196	.286
	PAI_1-S	7.442E-02	1	7.442E-02	.016	.902
	VCAM_1-S	15792.188	1	15792.188	1.390	.251
	FIBRIN-S	748.504	1	748.504	.168	.686
KEL_SAM	HSCRP_S	19.765	1	19.765	15.625	.001
	PAI_1-S	30.839	1	30.839	6.471	.019
	VCAM_1-S	30999.234	1	30999.234	2.729	.113
	FIBRIN-S	69949.935	1	69949.935	15.727	.001

5.3.5.2.4 Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh intervensi metformin, menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap hsCRP ($p=0.001$), PAI-1 ($p=0.019$), dan fibrinogen ($p=0.001$), serta adanya pengaruh tidak signifikan terhadap VCAM-1 ($p=113$).

5.3.5.2.5 Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh ISI, menghasilkan adanya pengaruh

yang tidak signifikan terhadap hsCRP ($p=0.286$), PAI-1 ($p=0.902$), VCAM-1 ($p=0.251$), dan fibrinogen ($p=0.686$).

Hasil Uji Multivariate tersebut memberikan pembuktian bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi metformin dapat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

5.3.5.3 Pengujian Multivariate Dampak Metformin terhadap Risiko

Aterosklerosis (indikator variabel total kolesterol, HDL-kol, LDL-kol, trigliserida, hsCRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen)

Pengujian multivariate dampak metformin terhadap risiko terjadinya aterosklerosis pada prinsipnya dibagi menjadi dua bagian, yaitu: (1) pengujian secara serempak terhadap serangkaian *dependent variable* yang dipengaruhi oleh intervensi metformin, dan (2) pengujian secara individual masing-masing *dependent variable* yang diduga dipengaruhi oleh intervensi metformin, seperti terlihat pada tabel 5.3.20 dan tabel 5.3.21

5.3.5.3.1 Pengujian secara serempak menggunakan multivariate test, dimana pengujian dilakukan dengan prosedur Hotelling's Trace, dengan variable ISI sebagai *confounding variable* (covariate). Pengujian secara serempak ini memberikan hasil bahwa intervensi metformin memberikan pengaruh yang signifikan terhadap variable-variabel: Kolesterol total, HDL-kolesterol, LDL_kolesterol, trigliserida, hsCRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen ($p = 0,024$).

5.3.5.3.2 Pengujian secara serempak menggunakan multivariate test, dimana pengujian dilakukan dengan prosedur Hotelling's Trace, dengan variable ISI sebagai confounding variable (covariate). Pengujian ini memberikan hasil bahwa ISI memberikan pengaruh yang tidak signifikan terhadap variable-variabel: Kolesterol total, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserida, hsCRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen ($p = 0,884$).

Tabel 5.3.20. Uji Multivariate Dampak Intervensi Metformin terhadap Risiko Aterosklerosis.

Effect		Value	F	Sig.
Intercept	Hotelling's Trace	2.192	4.110	.009
ISI_S	Hotelling's Trace	.230	.432	.884
KEL_SAM	Hotelling's Trace	1.725	3.234	.024

Tabel 5.3.21. Pengujian Individual dengan Uji Variance Dampak Intervensi
Metformin terhadap Risiko Aterosklerosis.

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	KOLTTL_S	5367.431	2	2683.715	1.150	.335
	HDLKOL_S	162.216	2	81.108	1.906	.172
	LDLKOL_S	4447.756	2	2223.878	1.412	.265
	TRIGLI_S	3432.510	2	1716.255	.526	.598
	hsCRP_S	25.236	2	12.618	9.975	.001
	PAI_1_S	31.964	2	15.982	3.353	.054
	VCAM_1_S	60513.799	2	30256.900	2.664	.092
	FIBRIN_S	78416.754	2	39208.377	8.815	.002
Intercept	KOLTTL_S	2845.611	1	2845.611	1.220	.281
	HDLKOL_S	50.397	1	50.397	1.185	.288
	LDLKOL_S	1641.450	1	1641.450	1.043	.318
	TRIGLI_S	1.410	1	1.410	.000	.984
	hsCRP_S	22.103	1	22.103	17.474	.000
	PAI_1_S	1.884	1	1.884	.395	.536
	VCAM_1_S	44465.075	1	44465.075	3.914	.061
	FIBRIN_S	15527.104	1	15527.104	3.491	.075
ISI_S	KOLTTL_S	4482.260	1	4482.260	1.921	.180
	HDLKOL_S	15.668	1	15.668	.368	.550
	LDLKOL_S	3094.646	1	3094.646	1.965	.175
	TRIGLI_S	25.837	1	25.837	.008	.930
	hsCRP_S	1.513	1	1.513	1.196	.286
	PAI_1_S	7.442E-02	1	7.442E-02	.016	.902
	VCAM_1_S	15792.188	1	15792.188	1.390	.251
	FIBRIN_S	748.504	1	748.504	.168	.686
KEL_SAM	KOL TTL_S	174.356	1	174.356	.075	.787
	HDLKOL_S	161.204	1	161.204	3.789	.064
	LDLKOL_S	515.201	1	515.201	.327	.573
	TRIGLI_S	3084.977	1	3084.977	.946	.341
	hsCRP_S	19.765	1	19.765	15.625	.001
	PAI_1_S	30.839	1	30.839	6.471	.019
	VCAM_1_S	30999.234	1	30999.234	2.729	.113
	FIBRIN_S	69949.935	1	69949.935	15.727	.001

3.5.3.3.3. Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh bersama intervensi metformin dan ISI, menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap variabel: hsCRP ($p = 0,001$), dan fibrinogen ($p = 0,002$), serta adanya pengaruh yang tidak signifikan terhadap variabel: Kolesterol total ($p = 0,335$), HDL-kolesterol ($p = 0,172$), LDL-kolesterol ($p = 0,265$), trigliserida ($p = 0,598$), PAI-1 ($p = 0,054$), dan VCAM-1 ($p = 0,092$).

3.5.3.3.4 Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh intervensi metformin, menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap variabel: hsCRP ($p = 0,001$), PAI-1 ($p = 0,019$), dan fibrinogen ($p = 0,001$), serta adanya pengaruh tidak signifikan terhadap variable: Kolesterol total ($p = 0,787$), HDL-kolesterol ($p = 0,064$), LDL-kolesterol ($p = 0,573$), trigliserida ($p = 0,341$), dan VCAM-1 ($p = 0,113$).

3.5.3.3.5 Pengujian secara individual menggunakan uji variance, dengan hasil masing-masing oleh karena pengaruh variable ISI, menghasilkan adanya pengaruh yang tidak signifikan terhadap variable: Kolesterol total ($p = 0,180$), HDL-kolesterol ($p = 0,550$), LDL-kolesterol ($p = 0,175$), trigliserida ($p = 0,930$), hsCRP ($p = 0,286$), PAI-1 ($p = 0,902$), VCAM-1 ($p = 0,251$), dan fibrinogen ($p = 0,686$).

Hasil uji multivariate tersebut secara umum memberikan pembuktian bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi metformin dapat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

BAB 6

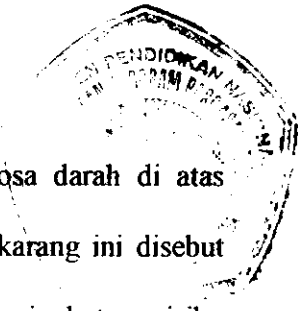
PEMBAHASAN

BAB 6

PEMBAHASAN

Pada bab ini dibahas hasil penelitian untuk mendapatkan pembuktian bahwa pengendalian resistensi insulin dengan intervensi jangka pendek metformin pada prediabetes non obese akan menurunkan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2 timbulnya aterosklerosis dan akan menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis. Pembuktian terjadinya penurunan risiko timbulnya aterosklerosis dapat terbukti, bila didapatkan adanya penurunan parameter aterosklerosis seperti hsCRP atau dan VCAM-1 atau dan PAI-1 atau dan fibrinogen, serta perbaikan profil lipid subyek penelitian. Penurunan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2 ditandai adanya penurunan A1C. Sebelum dilakukan kajian dan atau pembahasan data hasil penelitian, terlebih dahulu disampaikan secara garis besar beberapa hal yang terkait, yaitu tentang sampel penelitian, maupun kerangka konseptual penelitian.

Diabetes Mellitus tipe-2 merupakan penyakit yang heterogen, dengan dua faktor utama yang menentukan yaitu adanya defek genetik dan pengaruh faktor lingkungan. Telah banyak disepakati oleh sebagian besar pakar dibidang endokrinologi, bahwa resistensi insulin merupakan kelainan yang mendahului (awal) dibanding munculnya defek sel β pancreas atau penurunan sekresi insulin pada penderita DM (DeFronzo, 1997; Vaukhonen, 1997; Lebovitz, 2001). Penelitian pada penderita kembar dengan DM tipe-2, menunjukkan bahwa kembar *monozygot* dua kali lebih banyak dibanding kembar *dizygot* (34-80% dibanding 16-40%), memberikan bukti yang lebih kuat adanya faktor yang diturunkan. Fakta lain yang lebih mendukung, yaitu bahwa DM tipe-2 lebih banyak pada kelompok etnik tertentu dan adanya faktor keturunan dari orang tuanya dengan DM tipe-2 (Rewers & Hamman, 1995).



Fakta yang berkembang menunjukkan bahwa pada kadar glukosa darah di atas normal tetapi masih di bawah nilai ambang untuk diagnosis DM sekarang ini disebut sebagai pre-diabetes, dan pada periode ini telah didapatkan peningkatan risiko percepatan timbulnya aterosklerosis atau ateroskleropati (Hayden & Tyagi, 2002), yang selanjutnya terjadi penyakit kardiovaskuler (PKV) dan kematian dini akibat komplikasi penyakit kardiovaskuler aterosklerotik (Eastman, 1997; Balkau et al., 1998 ; Coutinho, 1999 ; The DECODE study group, 2001 ; Saydah et al., 2001). Beberapa laporan hasil penelitian menunjukkan, bahwa awal terjadinya penyakit makrovaskuler (kardiovaskuler) ini terjadi pada periode sebelum keluhan dan gejala DM-nya nyata atau terjadi pada periode pre-diabetes. Dasar pemikiran ini diperkuat oleh hasil penelitian Yamasaki et al., (1995), yang dengan pemeriksaan menggunakan USG menunjukkan bahwa secara bermakna sudah terjadi penebalan dinding arteria karotis pada subyek dengan TGT dibanding subyek kontrol dengan kadar glukosa darahnya normal.

Metformin merupakan suatu insulin-sensitizing agen dengan khasiat antihiperqlikemik yang poten. Khasiat antihiperqlikemik metformin utamanya dalam menurunkan produksi glukosa hati, terutama glukoneogenesis dalam hati, dan peningkatan sensitivitas sel-sel terhadap insulin pada jaringan perifer. Sampai saat ini mekanisme efek hipoglikemik metformin belum secara tuntas diketahui, diduga metformin mempunyai efek meredam proses oksidatif stres pada hati dan mampu memperbaiki abnormalitas metabolisme kalsium intraseluler pada jaringan yang peka terhadap insulin (seperti pada hati, otot skeletal, dan sel-sel adiposit) dan jaringan kardiovaskuler (Kirpichnikov et al., 2002).

Subyek penelitian dalam penelitian yang kami jalankan, merupakan kelompok individu yang termasuk dalam tahap prediabetes yang non obes. Tahap prediabetes

merupakan tahap yang sangat penting, karena dapat teridentifikasi sejumlah besar subyek ($\pm 50\%$), dalam kurun waktu sekitar sepuluh tahun akan berkembang menjadi DM tipe-2, oleh karenanya perlu intervensi untuk memperlambat atau mencegah perkembangannya. Yang termasuk dalam tahap prediabetes adalah individu dengan ciri TGT maupun dari individu dengan ciri GDPT. Individu dengan TGT ditandai adanya resistensi insulin yang masih tinggi dan adanya abnormalitas respon terhadap beban glukosa, dengan kadar glukosa 2 jam pasca pembebanan 75 gram glukosa sekitar 140-199 mg/dl dan kadar glukosa puasa yang normal. Sedangkan individu dengan GDPT ditandai dengan kadar glukosa puasa plasma sebesar 100-125 mg/dl, akibat adanya resistensi insulin yang masih tinggi, dengan jumlah insulin yang tidak cukup untuk mengkompensasi adanya peningkatan resistensi insulin hepatic dengan akibat terjadinya peningkatan glukoneogenesis dan asam lemak bebas dalam hati (Shaw et al., 1999; Zimmet et al., 2001; Hayden & Tyagi, 2002)

Obesitas merupakan faktor risiko timbulnya DM tipe-2, hipertensi dan sindroma metabolik. Sebanyak 40-60 % individu obes akan berkembang menjadi DM tipe-2 (Dulloo et al., 2002). Peningkatan berat badan rata-rata 11 kg selama *midlife* akan meningkatkan risiko perkembangan terjadinya DM tipe-2 sebesar 21 kali lebih tinggi dibanding peningkatan berat badan kurang dari 5 kg setelah berumur 21 tahun (Chan et al, 1994). Laporan dari studi populasi, bahwa obesitas terutama obesitas sentral (*visceral fat region*), merupakan faktor risiko yang paling sering dihubungkan dengan status prediabetes (Pi-Sunyer FX, 2002). Di negara Barat penderita DM tipe-2 biasanya obes, sedangkan di kawasan Asia termasuk Indonesia relatif tidak obes. Subyek dalam penelitian ini tidak obes, yaitu dengan IMT yang kurang atau sama dengan 23 kg/m^2 .

6.1 Data awal

Dari sejumlah 25 subyek penelitian, yang terbagi atas dua kelompok yakni kelompok perlakuan (yang diberi metformin), dan kelompok plasebo (yang mendapatkan plasebo). Pada tabel 3.1 terlihat hasil pengujian homogenitas atas variabel kualitatif jenis kelamin dengan menggunakan analisis chi-kuadrat (Chi Square), menunjukkan bahwa kelompok sampel perlakuan dan plasebo memiliki karakteristik jenis kelamin yang homogen. Demikian juga hasil pengujian homogenitas dengan menggunakan uji statistik beda dua rerata (t-test for equality of mean) atas variabel-variabel kuantitatif yang diteliti pada kedua kelompok, menunjukkan bahwa semua variabel penelitian tersebut homogen pada derajat signifikansi sebesar 5 %, kecuali variabel insulin 2 jam pasca pembebanan dan A1C yang tidak homogen pada derajat signifikansi sebesar 5 %, namun pada derajat signifikansi sebesar 1 % kedua variabel insulin 2 jam pasca pembebanan serta A1C ini homogen, distribusinya terlihat pada tabel 3.2. Mengingat pengelompokan antar kelompok dilakukan secara random sampling, sehingga kemungkinan penyebaran subyek penelitian kurang merata yang berakibat terjadi dua variabel yaitu insulin 2 jam pasca pembebanan dan A1C kurang homogen.

Hasil uji normalitas dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov terhadap semua variabel pada kedua kelompok dalam penelitian ini, menunjukkan bahwa sebagian besar variabel yang diteliti memiliki distribusi normal, kecuali BMI dalam kelompok perlakuan baik pada “pre” maupun “post” perlakuan, baik kadar glukosa darah 2 jam pasca pembebanan maupun insulin puasa dalam kelompok perlakuan pada “post” perlakuan, kadar insulin 2 jam pasca pembebanan dalam kelompok plasebo pada “post” perlakuan, kolesterol total dalam kelompok perlakuan pada “post” perlakuan, kolesterol LDL dalam kelompok plasebo pada “post” perlakuan, baik kadar hsCRP dan PAI-1

maupun fibrinogen dalam kelompok plasebo pada “pre” perlakuan, dan kadar VCAM-1 dalam kelompok perlakuan pada “pre” perlakuan. Kondisi tersebut kemungkinan oleh karena pengambilan sampel secara acak, sehingga penyebarannya tidak merata.

6.2 Hasil Pengujian Dampak Intervensi Metformin pada Kadar Insulin

Intervensi dengan metformin 2 kali 500 mg selama 12 minggu pada subyek prediabetes dalam penelitian ini, mengakibatkan terjadinya penurunan kadar insulin puasa yang signifikan ($p < 0,05$) dan peningkatan kadar insulin 2 jam pasca beban yang tidak signifikan ($p > 0,05$) serta terjadinya peningkatan ISI yang tidak signifikan ($p > 0,05$).

Peningkatan ISI dapat terjadi oleh karena metformin sebagai salah satu *insulin sensitizer*, dalam aksinya mampu menghambat aktivitas enzim kompleks I pada mitokhondria yang berakibat menurunnya fungsi mitokhondria dan fungsi respirasi sel, yang menyebabkan terjadinya penurunan ketersediaan energi intraseluler, akan terjadi aktivasi enzim *activated mitogen protein kinase* (AMPK), yang akan menstimuli transport glukosa ataupun glikolisis dan glikogenolisis, yang pada akhirnya akan terjadi peningkatan sensitivitas sel reseptor terhadap insulin dan perbaikan metabolisme glukosa (Kirpichnikov et al., 2002; Brunmair et al., 2004). Dalam penelitian ini jelas bahwa intervensi dengan metformin terbukti memperbaiki dan meningkatkan sensitivitas sel reseptor terhadap insulin walaupun tidak signifikan, mengingat bahwa dalam penelitian ini juga didapatkan hasil terjadinya penurunan kadar insulin puasa yang signifikan dan penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan, salah satu kemungkinan tentunya penurunan kadar glukosa puasa terjadi akibat perbaikan sensitivitas reseptor terhadap insulin di jaringan otot atau lemak sehingga ambilan glukosa oleh otot meningkat.

6.3 Hasil Pengujian Dampak Intervensi Metformin pada Kadar Glukosa Darah

Intervensi dengan metformin pada penelitian ini mengakibatkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan ($p < 0.05$), peningkatan kadar glukosa darah 2 jam pasca pembebanan yang tidak signifikan ($p > 0.05$), dan penurunan A1C secara signifikan ($p < 0.05$).

Penurunan kadar glukosa darah puasa yang terjadi akibat intervensi metformin, terutama disebabkan efek metformin dalam menurunkan produksi glukosa hati melalui penurunan glukoneogenesis dan glikogenolisis, serta peningkatan pengambilan glukosa yang diperantarai insulin pada otot skeletal maupun sel adiposit. Pengaruh metformin dalam menurunkan produksi glukosa hati, diduga diawali melalui pengaruhnya pada mitokondria di sel hati, dengan menghambat *respiratory chain oxidation of complex I substrates*. Akibat penghambatan ini akan terjadi peningkatan ekspresi *glucose transporters* dan peningkatan utilisasi glukosa. Namun belum jelas diketahui apakah metformin berpengaruh langsung terhadap *mitochondrial respiration* dengan menembus secara perlahan-lahan membrana internal mitokondria atau melalui pengaruh (yang belum teridentifikasi) terhadap *cell-signaling pathway* (Yki-Jarvinen et al, 1999; Wiernsperger & Bailey, 1999). Metformin berikatan secara kompetitif pada kedua cation (divalent cation) protein mitokondria, yang mengakibatkan terjadinya gangguan kestabilan Ca^{++} intraseluler. Dengan dosis rendah metformin mampu meningkatkan kecepatan pengambilan (uptake) Ca^{++} oleh mitokondria sel hati yang terisolasi, yang mana Ca^{++} sebagai aktivator poten dari *mitochondrial respiration* (Davidoff et al., 1978). Bahwa dengan konsentrasi metformin sekitar 5 – 10 μ m,

konsentrasi yang diperkirakan mampu sebagai antihiperqlikemik pada hepatosit, dan 20 – 50 kali lebih rendah dari konsentrasi yang mampu menghambat *mitochondrial respiration*. Pada berbagai jaringan seperti otot skeletal dan sel adiposit, metformin memfasilitasi lalulintas glukosa transporter-4 pada plasma membran, selanjutnya metformin akan meningkatkan kapasitas pengangkutan glukosa oleh glukosa transporter-4. Metformin juga memfasilitasi terjadinya penurunan glukoneogenesis yang diperantarai insulin dari beberapa substrat, meliputi laktat, piruvat, gliserol, dan asam amino, dan meniadakan efek glukoneogenik dari glukagon (Kirpichnikov et al., 2002).

Pada penelitian ini pengujian beda dua mean rerata selisih *post* dan *pre* perlakuan antara sampel placebo dan perlakuan, didapatkan hasil bahwa terjadinya pengendalian resistensi insulin sebagai dampak intervensi metformin dapat menurunkan A1C secara signifikan ($p < 0.05$). Sedang hasil penelitian *The Diabetes Prevention Program Research Group* (2002), diilaporkan bahwa dari 3234 subyek penelitian non-DM, yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok, secara random sampling, kelompok satu mendapatkan *standard lifestyle* plus metformin 2 X 850 mg perhari, kelompok dua mendapatkan *standard lifestyle* plus 2 X plasebo perhari, dan kelompok ketiga mendapatkan *an intensive program of lifestyle modification*. Pada kelompok satu yang mendapatkan *standard lifestyle* dan 2 X 850 mg metformin, pada setengah tahun pertama penelitian didapatkan penurunan A1C (dari 5,91 % menjadi 5,87 %) dan meningkat menjadi 5,94 % pada tahun ketiga. Hasil ini berbeda secara signifikan ($p < 0.001$) bila dibandingkan baik dengan kelompok dua atau ketiga (pada setengah tahun pertama sampai dengan tahun ketiga).

A1C mencerminkan pengendalian glukosa darah jangka panjang, merupakan suatu ukuran yang lebih stabil dan akurat dibanding kadar glukosa darah puasa Kadar A1C

merupakan indikator rerata kadar glukosa darah yang kurang lebih 3 bulan dan sudah dipergunakan sebagai sarana diagnostik dan pemeriksaan penyaring DM. Beberapa hasil penelitian *meta-regression* analisis melaporkan adanya suatu hubungan yang berkesinambungan antara kadar glukosa darah puasa atau kadar glukosa darah 2 jam pasca beban dengan terjadinya komplikasi makrovaskuler (Khaw et al., 2001). Kadar A1C dihubungkan dengan tingginya kejadian penyakit jantung koroner atau penebalan tunika intimal aortis karotis pada populasi non-DM (Singer et al., 1992; Vitelli et al., 1997). Demikian juga hasil laporan dua penelitian yang menunjukkan bahwa A1C sebagai prediktor terjadinya penyakit kardiovaskuler pada populasi non-DM (Park et al., 1996; DeVeget et al., 1999). Penelitian cohort selama 6 tahun terhadap 10.232 subyek DM dan non-DM, baik pada pria dan wanita berusia antara 45-79 tahun, melaporkan bahwa setelah (after adjustment) terhadap tekanan darah sistolik, kadar kolesterol, BMI, *Waist-Hip ratio*, merokok, dan sebelumnya pernah menderita infark miokard atau stroke, didapatkan hasil yang signifikan ($p < 0.001$) terjadinya peningkatan 21% kejadian kardiovaskuler setiap adanya peningkatan 1% pada subyek dengan kadar A1C diatas 5% (Khaw et al., 2004). Dari meta analisis 10 penelitian cohort yang meliputi 7435 DM dan 3 penelitian cohort dengan 1688 subyek DM tipe-1, dilaporkan bahwa setiap kenaikan absolut A1C-1% dihubungkan dengan meningkatnya risiko penyakit jantung koroner atau stroke sebanyak 18%, dan 28% adanya peningkatan risiko PAD (Selvin et al., 2004).

6.4 Pengujian Dampak Intervensi Metformin pada profil Lipid

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa dengan terjadinya pengendalian resistensi insulin, yang berakibat terjadinya perbaikan efek pada reseptor maupun pasca reseptor, pada kelompok perlakuan *post* perlakuan terjadi perbaikan profil lipid yaitu terjadinya

penurunan baik kadar kolesterol total atau LDL-kolesterol maupun trigliserida, dan peningkatan HDL-kolesterol. Sedangkan pada kelompok plasebo *post* perlakuan terjadi penurunan baik pada kolesterol total juga pada LDL-kolesterol dan HDL-kolesterol, Namun dijumpai terjadinya peningkatan kadar trigliseridanya. Tidak ada perbedaan yang signifikan bila dibandingkan hasil-hasil tersebut antara kelompok perlakuan dan kelompok placebo, demikian juga bila dibandingkan rata-rata selisih *post* dan *pre* perlakuan antara kelompok perlakuan dan placebo juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Insulin berpengaruh terhadap *adipose tissue LPL*, pada defisiensi insulin akan terjadi penurunan kadar *adipose tissue LPL* yang berakibat terjadinya peningkatan kadar trigliserida. Demikian juga insulin akan meningkatkan *receptor-mediated LDL degradation*, terjadinya penurunan insulin akan mengganggu katabolisme LDL, yang akan berakibat peningkatan kadar kolesterol total dan LDL-kolesterol. Pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar insulin puasa yang signifikan sedangkan kadar insulin 2 jam pasca beban justru meningkat walau tak signifikan, hal ini mungkin yang mengakibatkan penurunan kadar kolesterol total ataupun LDL-kolesterol dan kadar trigliserida, namun tidak signifikan.

Pada penelitian Diabetes Prevention Program Research Group (2002), pada kelompok satu yang mendapatkan *standard lifestyle* plus 2X850mg metformin perhari baru pada minggu ke-29 didapatkan penurunan baik pada kadar total kolesterol atau LDL-kolesterol maupun kadar trigliseridanya, sedang pada kelompok dua yang mendapatkan *standard lifestyle* plus 2X850mg plasebo perhari tidak didapatkan perubahan.

6.5 Pengujian Dampak Intervensi Metformin terhadap Faktor Risiko Kardiovaskuler

Pengendalian resistensi insulin sebagai dampak intervensi metformin, berakibat terjadinya perubahan yang mengarah perbaikan, yaitu terjadinya penurunan pada variabel-variabel hsCRP, PAI-1, VCAM-1, dan fibrinogen pada kelompok perlakuan, sebaliknya terjadi efek sebaliknya pada kelompok plasebo.

6.5.1 Pengujian dampak intervensi metformin pada variabel hsCRP

Kadar rerata variabel PAI-1 kelompok perlakuan, kadar pada *pre* test (1,68 mg/L) dan kadarnya menurun saat *post* test (1,62 mg/L). Sedang pada plasebo, kadar pada *pre* test (2,34 mg/L) dan kadarnya meningkat saat *post* test (4,23 mg/L).

Pada pengujian beda dua rata-rata selisih *post* dan *pre* test variabel hsCRP pada sampel perlakuan dan plasebo menunjukkan hasil yang cukup signifikan ($p=0,001$), hal ini berarti bahwa intervensi metformin dapat menurunkan parameter hsCRP secara signifikan.

Laporan hasil penelitian observasional yang bertujuan mencari hubungan antara gangguan sensitivitas insulin dengan petanda inflamasi (CRP, dan TNF- α) dan generasi trombin (PAI-1, F.VIIa) maupun TGF- β 1 terhadap kelompok I yang terdiri dari 32 subyek wanita obese (BMI > 28kg/m²) dengan sensitivitas terhadap insulin normal (14 subyek) dan adanya gangguan sensitivitas terhadap insulin (18 subyek) dibanding dengan kelompok II (kontrol) yang terdiri dari subyek wanita sehat (10 subyek dengan BMI < 25 kg/m²), didapatkan bahwa ada korelasi negatif antara sensitivitas reseptor terhadap insulin dengan hsCRP maupun PAI-1 dan F.VIIa serta TGF- β 1 (Romano et al., 2003). Beberapa peneliti juga melaporkan adanya hubungan yang kuat antara kadar CRP dengan kadar insulin puasa (Tracy et al., 1997; Yudkin et al., 1999; Festa et al., 2000).

Merujuk hasil-hasil penelitian tersebut, pada kelompok perlakuan terjadi pengendalian resistensi insulin yang lebih baik, yang berakibat efek kadar hsCRP pada *post* test lebih rendah dari pada saat *pre* test, dan pada *post* test kadar insulin puasa juga lebih rendah dibanding saat *pre* test.

Dalam penelitian yang dilakukan *The Diabetes Prevention Program Research Group* (2005) dilaporkan bahwa kelompok subyek penelitian pria dengan TGT yang mendapat metformin 2 X 850 mg perhari selama 12 bulan terjadi penurunan hsCRP sebesar 7 % dari data awal, dibanding kelompok subyek pria yang mendapatkan plasebo 2 X 850 mg perhari justru terjadi peningkatan sebesar 5 %, namun pada kelompok subyek penelitian dengan an intensive program of lifestyle intervention terjadi penurunan sebesar 33 %. Sedang pada kelompok wanita terjadi penurunan hsCRP sebesar 14 % (yang mendapat metformin), 29 % (yang dengan an intensive program of lifestyle intervention), dan 0 % (yang mendapat plasebo). Namun belum terungkap mengenai bagaimana mekanisme metformin dapat menurunkan faktor risiko hsCRP pada subyek penelitian dengan TGT.

6.5.2 Pengujian dampak intervensi metformin pada variabel PAI-1

Kadar rata-rata variabel PAI-1 kelompok perlakuan, pada *pre* test (4,85 IU/ml) dan *post* test (4,01 IU/ml). Sedang pada plasebo, pada *pre* test (3,61 IU/ml) dan *post* test (5,23 IU/ml).

Pada pengujian beda dua rerata selisih *post* dan *pre* test variabel PAI-1 pada sampel perlakuan dan plasebo menunjukkan hasil yang cukup signifikan ($p < 0.05$), hal ini berarti bahwa dengan pengendalian resistensi insulin dapat menurunkan parameter PAI-1 secara signifikan.

Faktor metabolik seperti kadar glukosa, insulin, LDL-teroksidasi, dilaporkan dapat menstimuli sintesis PAI-1 baik pada hepatosit ataupun sel endotel (Nordt², et al, 1993; Nordt¹ et al., 1995; Eddy, 2002). Oleh karena itu pada kelompok perlakuan kadar PAI-1 pada *post test* akibat intervensi metformin lebih rendah dari pada saat *pre test*, sebab pada *post test* baik kadar insulin puasa maupun kadar glukosa darah puasa lebih rendah dari pada saat *pre test*, sehingga pada *post test* stimuli (kadar insulin puasa maupun kadar glukosa puasa yang lebih rendah) akan terbentuk sintesis PAI-1 yang lebih rendah dari pada stimuli (kadar insulin puasa maupun kadar glukosa puasa yang lebih tinggi) pada saat *pre test*. Sebaliknya pada kelompok plasebo, pada saat *post test* baik kadar insulin puasa maupun kadar glukosa puasa lebih tinggi dibanding baik kadar insulin puasa maupun kadar glukosa puasa pada saat *pre test*, sehingga saat *post test* oleh karena stimulinya lebih besar sehingga hasil sintesisnya PAI-1 lebih tinggi dari pada saat *pre test*.

Metformin juga telah dilaporkan dapat menurunkan hiperkoagulasi dan menurunkan fibrinolisis pada kondisi resistensi insulin dengan menurunkan kadar PAI-1 dan meningkatkan aktivitas t-PA antigen (Grant et al., 1991; Nagi & Yudkin, 1993).

6.5.3 Pengujian dampak intervensi metformin pada variabel VCAM-1

Kadar rata-rata variabel VCAM-1 kelompok perlakuan, pada *pre test* (717,50 ng/ml) dan *post test* (713,69 ng/ml). Sedang pada plasebo, pada *pre test* (677,68 ng/ml) dan *post test* (758,53 ng/ml).

Beberapa laporan hasil penelitian menunjukkan bahwa insulin merupakan salah satu faktor yang mempunyai korelasi yang erat dengan terjadinya disfungsi endotel, terjadinya disfungsi endotel akan meningkatkan ekspresi VCAM-1. Pada penelitian ini

pada kelompok perlakuan didapatkan kadar insulin puasa yang menurun secara signifikan namun kadar insulin 2 jam pasca pembebanan meningkat tetapi tidak signifikan, hal ini mungkin yang dapat menjelaskan bahwa terjadi penurunan VCAM-1 yang tidak signifikan pada kelompok perlakuan.

Pada pengujian beda dua rerata selisih *post* dan *pre test* variabel VCAM-1 pada sampel perlakuan dan plasebo menunjukkan hasil yang tidak cukup signifikan ($p > 0.05$), hal ini berarti bahwa pada penelitian ini dengan pengendalian resistensi insulin yang membaik dapat menurunkan variabel VCAM-1 walaupun tidak signifikan.

6.5.4 Pengujian dampak intervensi metformin pada variabel Fibrinogen

Kadar rerata variabel fibrinogen kelompok perlakuan, pada *pre test* (332,48 mg/ml) dan kadarnya menurun pada *post test* (301,07 mg/ml). Sedang pada plasebo, pada *pre test* (326,13 mg/ml) dan kadarnya meningkat pada *post test* (406,28 mg/ml).

Pada pengujian beda dua rerata selisih *pre* dan *post test* variabel fibrinogen pada sampel perlakuan dan plasebo menunjukkan hasil yang cukup signifikan ($p < 0.05$), hal ini berarti bahwa intervensi metformin dapat menurunkan parameter fibrinogen secara signifikan.

Hasil penelitian Festa et al., (1999), menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara kadar fibrinogen sebagai faktor hemostasis dengan kadar insulin. Dengan merujuk hasil penelitian Festa et al., (1999), penurunan kadar fibrinogen kelompok perlakuan pada *post test* dimungkinkan oleh karena terjadinya perbaikan resistensi insulin yang lebih yang lebih baik dibanding pada kelompok plasebo, yang mengakibatkan kadar insulin puasa yang menurun pada *post test*, sebaliknya

peningkatan kadar fibrinogen kelompok plasebo pada *post test* dimungkinkan oleh karena kadar insulin puasa yang meningkat pada *post test*.

Dalam penelitian yang dilakukan *The Diabetes Prevention Program Research Group* (2005) dilaporkan bahwa kelompok subyek penelitian dengan TGT yang mendapat metformin 2 X 850 mg perhari selama 12 bulan terjadi penurunan fibrinogen sebesar 0,3 % dari data awal, dibanding kelompok subyek yang mendapatkan plasebo 2 X 850 mg perhari justru terjadi peningkatan sebesar 5 %, namun pada kelompok subyek penelitian dengan *an intensive program of lifestyle intervention* terjadi penurunan sebesar 2 % (lifestyle vs metformin : $p < 0.001$; lifestyle vs plasebo : $p < 0.001$; metformin vs plasebo : tidak signifikan). Namun belum terungkap mengenai bagaimana mekanisme metformin dapat menurunkan faktor risiko fibrinogen pada subyek penelitian dengan TGT.

6.6 Pengujian multivariate dan uji variance dampak intervensi metformin

6.6.1 Pengujian multivariate secara serentak terhadap serangkaian *dependent variable* yang dipengaruhi oleh intervensi metformin

Hasil serentak menghasilkan probabilitas signifikansi sebesar 0,009 yang berarti bahwa secara bersama-sama seluruh 13 variabel : AIC, glukosa darah puasa, glukosa 2 jam pasca pembebanan, insulin puasa, insulin 2 jam pasca pembebanan, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, fibrinogen, kolesteroltotal, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL, dan trigliserida dipengaruhi oleh intervensi metformin secara bermakna ($p=0,009$). Mengingat ciri utama pada pre-diabetes adalah adanya resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas, maka sangat mungkin perbaikan yang terjadi oleh karena primer adanya perbaikan resistensi insulin, yang selanjutnya

dengan perbaikan resistensi insulin akan menurunkan hiperinsulinemia, perbaikan pada tahap reseptor dan pasca reseptor akan menurunkan kelainan pada variabel tersebut diatas.



6.6.1.1 Pengujian secara individual menggunakan uji variance dengan hasil masing-masing pengaruh intervensi metformin, sebagai berikut :

Didapatkan 7 variabel yang dipengaruhi secara signifikan, yaitu :

- | | |
|------------------------------|-----------|
| a. AIC | (p=0,001) |
| b. glukosa darah puasa | (p=0,008) |
| c insulin puasa | (p=0,004) |
| d. insulin 2 jam pasca beban | (p=0,004) |
| e. hsCRP | (p=0,001) |
| f. PAI-1 | (p=0,019) |
| g. fibrinogen | (p=0,001) |

Didapatkan 6 variabel yang dipengaruhi secara tidak bermakna, yaitu :

- | | |
|------------------------------------|-----------|
| 1. glukosa darah 2 jam pasca beban | (p=0,560) |
| 2. VCAM-1 | (p=0,113) |
| 3. kolesterol total | (p=0,787) |
| 4. kolesterol-HDL | (p=0,064) |
| 5. kolesterol-LDL | (p=0,573) |
| 6. trigliserida | (p=0,341) |

6.6.2 Pengujian multivariate sebagai dampak intervensi metformin terhadap risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2

Pengujian multivariate secara serentak terhadap serangkaian *dependent variable* yang dipengaruhi oleh intervensi metformin ini menghasilkan : pengaruh secara signifikan terhadap seluruh variabel – variabel glukosa darah puasa, glukosa 2 jam pasca pembebanan, dan AIC ($p=0,000$). Pengaruh yang signifikan ini, kemungkinan juga adanya peran perbaikan resistensi insulin, ambilan glukosa meningkat dan *glukotoxicity* menurun sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah dan penurunan AIC.

6.6.2.1 Pengujian individual menggunakan uji variance dampak metformin terhadap risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2

Pengujian ini menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap variabel glukosa darah puasa ($p = 0,006$), dan AIC ($p = 0,000$), serta berpengaruh tidak signifikan terhadap glukosa darah 2 jam pasca pembebanan ($p = 0,560$). Pengaruh yang tidak signifikan ini disebabkan belum terjadi perbaikan menyeluruh pada peningkatan respon terhadap rangsangan glukosa.

6.6.3 Pengujian multivariate sebagai dampak intervensi metformin terhadap risiko kardiovaskuler

Pengujian multivariate secara serentak terhadap serangkaian *dependent variable* yang dipengaruhi oleh pengendalian resistensi insulin sebagai dampak intervensi metformin ini menghasilkan : pengaruh yang signifikan terhadap seluruh variabel risiko kardiovaskuler seperti hsCRP, PAI-1, VCAM-1,

fibrinogen, kolesterol total, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, dan trigliserida ($p=0,024$).

6.6.3.1 Pengujian individual menggunakan uji variance sebagai dampak metformin terhadap risiko kardiovaskuler

Pengujian ini menghasilkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap variabel hsCRP ($p=0,001$), PAI-1 ($p=0,019$), dan fibrinogen ($p=0,001$), serta adanya pengaruh yang tidak signifikan terhadap VCAM-1 ($p=0,113$), kolesterol total ($p=0,787$), kolesterol-HDL ($p=0,064$), kolesterol-LDL ($p=0,573$), dan trigliserida ($p=0,341$).

6.7 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini jumlah sampel yang mengikuti penelitian 13 subyek pada kelompok perlakuan dan 12 subyek pada kelompok plasebo. Dari 13 variabel yang diteliti, ternyata didapatkan hasil 7 (tujuh) variabel yang dipengaruhi secara bermakna. Diantaranya penurunan kadar insulin puasa, kadar glukosa darah puasa dan A1C yang berpengaruh menguntungkan menurunkan risiko berkembangnya subyek prediabetes menjadi DM tipe-2. Demikian juga terjadi penurunan faktor-faktor risiko kardiovaskuler seperti hsCRP, PAI-1, dan fibrinogen. Beberapa hasil yang kurang signifikan, kemungkinan dapat disebabkan oleh karena faktor-faktor seperti lama waktu penelitian ataupun dosis metformin yang hanya 2x500 mg, maupun subyek prediabetes yang dengan gangguan toleransi glukosa dan glukosa darah puasa terganggu yang tampaknya mempunyai perbedaan sifat yang heterogen.

BAB 7 PENUTUP

BAB 7

PENUTUP



7.1. Kesimpulan

Dari 114 individu sehat dengan faktor keturunan DM tipe-2 yang diteliti, didapatkan 34 (29,8 %) individu yang ternyata termasuk dalam terminologi prediabetes baik yang termasuk TGT ataupun GDPT. Temuan yang diperoleh ini, tentunya dapat dipergunakan sebagai data acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya, khususnya di bidang epidemiologi prediabetes.

Pengendalian resistensi insulin pada prediabetes baik yang termasuk TGT ataupun GDPT, yang non obes, dengan intervensi jangka pendek (12 minggu) pemberian metformin 2 x 500 mg perhari, dapat menurunkan kadar insulin puasa, kadar glukosa darah puasa, dan kadar AIC secara bermakna, walaupun pengaruh intervensi metformin terhadap perbaikan resistensi insulin pada penelitian ini kurang signifikan, berdasar pengetrapan perhitungan Rumus *insulin sensitivity index* (ISI). Namun demikian terjadinya penurunan kadar insulin puasa dan kadar glukosa darah puasa secara signifikan, menggambarkan terjadinya peningkatan sensitivitas sel terhadap insulin. Penurunan kadar insulin puasa, kadar glukosa darah puasa, dan AIC memberikan hasil yang sangat menguntungkan karena dapat menurunkan risiko berkembangnya individu prediabetes menjadi DM tipe-2.

Pengendalian resistensi insulin pada prediabetes baik yang termasuk TGT ataupun GDPT, yang non obes, dengan intervensi jangka pendek (12 minggu)

pemberian metformin 2 x 500 mg perhari, dapat menurunkan faktor-faktor risiko kardiovaskuler seperti hsCRP, PAI-1, dan fibrinogen secara bermakna, walaupun pengaruh intervensi metformin terhadap perbaikan resistensi insulin pada penelitian ini kurang signifikan. Penurunan faktor-faktor risiko kardiovaskuler seperti hsCRP, PAI-1, dan fibrinogen secara bermakna memberikan hasil yang sangat menguntungkan yaitu dapat menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis.

7.2 Saran

Berdasar hasil dari penelitian ini, tampaknya intervensi jangka pendek selama 12 minggu dengan metformin 2 x 500 mg perhari, pada prediabetes baik yang termasuk TGT ataupun GDPT yang non obes , dapat dipertimbangkan penggunaannya untuk tujuan menurunkan dan pencegahan risiko berkembangnya menjadi DM tipe-2, dan penurunan risiko terjadinya aterosklerosis dini.

DAFTAR PUSTAKA

DISERTASI

INTERVENSI JURNALIS PENDEK ...

DJOKO HARJO



Daftar Pustaka

- American Diabetes Association, 1998. Type 2 Diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23 : 381-389
- American Diabetes Association National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, 2003. The Prevention or Delay of type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26; Suppl 1 : S62-69
- American Diabetes Association National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, 2004. The Prevention or Delay of type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27; Suppl 1 : S47-52
- Ashby B, Daniec JL, Smith JB, 1990. Mechanism of platelet activation and inhibition. *Hematological Oncology and Clinics North* 4: 1-26
- Arslanian S, Suprasongsin C, 1996. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood : is a "syndrome x" present ?. *Clin Endocrinol Metab* 81 : 1058- 1062
- Ashby B, Daniec JL, Smith JB, 1990. Mechanism of platelet activation and inhibition. *Hematological Oncology and Clinics North* 4: 1-26
- Balkau B, Shiply M, Jarret RJ, Pyorala K, Forhan A, Eschwege E, 1998. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men : 20-year follow up in the Whitehall study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen study. *Diabetes Care* 21 : 360-367
- Bonnefoy A, Harrgan R, Legrand C, Frojmovic MM, 2001. A model of platelet aggregation involving multiple interactions of thrombospondin-1, fibrinogen, and GPIIb/IIIa receptor. *Journal of Biological Chemistry* 276: 5605-5612
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz Z, Hodis HN, Azen SP, 2002. Preservation of pancreatic β - cell function and prevention of type-2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women. *Diabetes* 51 : 2796-2803
- Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A, 1999. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at the risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48 : 1856-1862
- Carr ME, 2001. Diabetes mellitus : a hypercoagulable state. *Journal of Diabetes and Its complications* 15: 44-54

- Ceriello A, Guigalno D, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Lafebvre P, 1996. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 33: 163-167
- Chamberlain J & DeMouy J, 2002. Diet and Exercise Dramatically Delay Type 2 Diabetes: Diabetes Medication Metformin Also Effective. *N Engl J Med* 346: 393-403
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stamfer MJ, Willett WC, 1994. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17 : 961-969
- Charles MA, Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I, 1998. Effects of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPROI Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity. *Diabetes Care* 21:1967-72
- Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M, 1998. The STOP NIDDM Trial : an international study on the efficacy of an-alpha glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance : rationale, design, and preliminary screening data : Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21: 1720-1725
- Dabelea D, hanson RI, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Knowler WC, 2000. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity : a study of discordant sibships. *Diabetes* 49: 2208-2211
- De Fronzo RA, Ferrannini E, 1991. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-194
- De Feght F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al., 1999. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Horn population: the Horn Study. *Diabetologia* 42:926-31
- Dullo AG, Antic V, Montani JP, 2002. Preface: Pathogenesis of the worst killers of the 21st century. *Int J Obes Relat metab Disord* 26:S1-S2
- Eastman RC, Cowie CC, Harris MI, 1997. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular. *Diabetes Care* 20 : 127-128
- Eddy AA, 2002. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F209-F220

- Festa A, D'Agostino R, Leena Mykkanen Jr, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM, 1999. relative Contribution of Insulin and Its Precursors to Fibrinogen and PAI-1 in a Large Population With Different States of Glucose Tolerance. The Insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:562-568
- Grant PJ, Stickland MH, Booth NA, Prentice CR, 1991. Metformin causes a reduction in basal and post-venous occlusion plasminogen activator inhibitor-1 in type-2 Diabetes patients. *Diabet Med* 8:361-5
- Gryglewski RJ, 1995. Interactions between endothelial mediators. *Pharmacology and Toxicology* 77: 1-9
- Hayden MR & Tyagi SC, 2002, Intimal redox stress : Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. *Cardiovascular Diabetology* 1 : 3
- Hayden MR, Tyagi SC, 2002. Islet Redox Stress : The manifold toxicities of insulin resistance, metabolic syndrome and amylin derived islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Pancreas* 3: 86-108
- Hayden MR, Tyagi SC, 2001. "A" is for amylin and amyloid in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Pancreas* 2 : 124-139
- Hayden MR, Tyagi SC, 2000. Remodeling of the endocrine pancreas : The central role of amylin and insulin resistance. *South Med J* 93 : 24-28
- Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U, 1977. Differences in cardiovascular morbidity and mortality between previously known and newly diagnosed adult diabetics. *Diabetologia* 13 : 229-234
- Hu FB, Manson JE, Stamfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willet WC, 1999. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345 : 790-797
- Jaap AJ, Pym CA, Seemark C, Shore AC, Tooke JE, 1995. Microvascular function in In type 2 diabetes mellitus : improved vasodilatation after one year of good glycaemic control. *Diabetes Medicine* 12: 1086-1091
- Janson J, Soeller WC, Rosche PC, Nelson RT, Torcia AJ, Kreutter DK, Butler PC, 1996. Spontaneous diabetes mellitus in transgenic mice expressing human islet amyloid polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 7283-7288
- Jarrett RJ & Shipley MJ, 1988. Type 2 diabetes mellitus (NIDDM) and cardiovascular disease-putative association via common antecedents : further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 31 : 737-740

- Jones LC, Clark A, 2002. Beta cell neogenesis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 50; Suppl-1 : S.186-A.187
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N, 2004. Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 141:413-20
- Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N, 2001. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322 : 15-18
- King H, Aubert RE, Herman WH, 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21 : 1414 - 1431
- Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, Bergeron J, Despres JP, 2001. Elevated C-Reactive Protein ; Another Component of the Atherothrombotic Profile of Abdominal Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 961-967
- Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM, 1994. The association of glycaemia and cause specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med* 154 : 2473-2479
- Nagi DK, Yudkins JS, 1993. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic group. *Diabetes Care* 16:621-9
- Neubauer B, Christensen NJ, Christensen T, Gundersen HJ, Jorgensen J, 1984. Diabetic macroangiopathy. Medial calcifications, narrowing, rugosities, stiffness, norepinephrine, depletion and reduced blood flow capacity in the leg arteries. *Acta Medica Scandinavica* 687: 37-45
- Nolan RD, Vinik A, 1996. Pathogenesis of platelet dysfunction in diabetes. In: D. Le Roth, JM Olefsky, S Taylor (Eds), *Diabetes mellitus : a fundamental and Clinical text*. Philadelphia Lippincon-Raven (in press)
- Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE, 1995. Induction of Plasminogen Activator Inhibitor Tyep-1 (PAI-1) by Proinsulin and Insulin In Vivo. *Circulation.* 91:764-770

- Park S, Barret-Connor E, Wingard DL, Shan J, Edelstein S, 1996. Ghb is better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 19:450-6
- Petitt DJ, Moll PK, Knowler WC, Mott DM, Nelson RG, Saad MF, Bennet PH, Kott-ke BA, 1993. Insulinemia in children at low and high risk of NIDDM. *Diabetes Care* 16 : 608-615
- Pi-Sunyer FX, 2002. The obesity epidemic : pathophysiology and consequences of Obesity. *Obes Res* 10 : 97S-104S
- Read RSD & Kaouris-Blazos A, 1997. Overweight and obesity. In: Wahlqvist ML, ed. *Food and Nutrition: Australia, Asia and the Pasific*. St Leonards, New South Wales: Allen and Unwin. P.346-365
- Reaven GM, 1998. Banting Lecture : role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607
- Rewers M & Hamman RF, 1995. Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group, editors. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda (MD): National Institutes of Health/NIDDK. P.179-220
- Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL, 2001. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 24 : 447-453
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al., 2004. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 141:421-31
- Shaw JE, Zimmet P, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Garceebou H, 1999. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius ?. *Diabetes Care* 22: 399-402
- Shattil SJ, Hoxie JA, Cunningham MA, Bass LF, 1985. Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex during platelet activation. *Journal of Bio-logical Chemistry* 260 : 11107-11114
- Sinaiko AR, Donahoue RP, Jacobs JR, Prineas RJ, 1999. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adult : The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 99 : 1471-1476
- Singer DE, Nathan DM, Keaven MA, Wilson PWF, Evans JC, 1992. Association Of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41:202-8

- Sinha R, Fish G, Teague B, Tamboraine WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger-V, Taksali S, 2002. Prevalence among children and adolescents with marked Obesity. *N Engl J Med* 346 : 802-810
- Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneidec DJ, Holt RE, 1998. Increased plasmin-activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients : a potential factor predisposing to thrombosis and it's persistence. *Circulation* 97 : 2213-222.
- Srinivasan SR, Meyers L, Berenson GS, 1999. Temporal association between obesity and hyperinsulinemia in children, adolescents and young adults : The Bogalusa Heart Study. *Metab Clin Exp* 48 : 928-934
- Srinivasan SR, Meyers L, Berenson GS, 2002. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome in young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 51 : 204-209
- Stanberry KB, Resnick HE, Tiriveedi M, Tesoriere PJ, Morgan PJ, Vinik A, 2000. Diabetic peripheral neuropathy impairs balance beyond the effects of aging and diabetic alone. *Diabetes* 49 : A-167
- Stenberg PE, McEver RP, Shuman MA, Jacques YV, Bainton DF, 1985. A platelet alpha - granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *Journal of Cell Biology* 101: 880-886
- Stratton IM, Adler AL, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR, 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS-35): prospective observational study, *BMJ* 321 : 405-412
- The DECODE study group, 2001. Glucose tolerance and cardiovascular mortality comparison of fasting and 2 hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161 : 397- 405
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (DCCT), 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 : 977-986
- The Diabetes Prevention Program Research Group, 2005. Intensive Lifestyle Intervention or Metformin on Inflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* 54:1566-1572
- Tjokropawiro A, 1978. The Dietetic Regimen For Indonesian Patients With Diabetes Mellitus. An Experimental Study on 200 orally treated and 60 Insulin treated Diabetic Patients. Airlangga University Press 1978

- Tjokrowawiro A, 1994. Metformin. Efek Metabolik dan Aplikasi Klinik Pada DM. Pada Simposium Penggunaan Metformin dalam penatalaksanaan DM yang Rasional. Surabaya, 28 Mei 1994
- Tjokrowawiro A, 1999. Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Classification of Insulin resistance. *Diabetes mellitus and Syndrome* 32: 1-2
- Tjokrowawiro A, 2002. Obesity and Insulin resistance : Molecular basis for clinical appraised. *Acta Medica Indosiana* 34: 146-150
- Tjokrowawiro A, 2004^a. One Year Clinical Experiences with Diamicron-MR (Opening Remark). Diamicron-MR Expert Meeting. He First Anniversary of Diamicron-MR. Surabaya, 3 July 2004
- Tjokrowawiro A, 2004. Metformin with Metabolic-Cardiovascular Effects. A Breakthrough in The Metabolic-Cardiovascular care in T2DM. the Roles of Fixed Dose Oral Agent Combination. The 5th Symposium of Clinical Endocrinology 2004. Indonesian Society of Endocrinology-Bandung Branch (PERKENI) Bandung, 19-20 June 2004
- Tuomileho J, Qiao Q, Balkau B, Borch-Johnson K, 2001. Glucose tolerance and all cause mortality. *Cardiol Rev* 18: 241-253
- Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornel ES, Kuler LH, 1997. Lifetime Smoking Exposure Affects the Association of C-Reactive Protein with Cardiovascular Disease Risk Factors and Subclinical Disease in Healthy Elderly Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2167-2176
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, 1998. Holman RR. Risk factor for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ*; 316 : 823-828
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998. Effect of intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type-2 diabetes (UKPDS-33). *Lancet* 352 : 837-853
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type-2 diabetes (UKPDS-34). *Lancet* 352 : 854-865
- Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Takala JK. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes* 23 : 656-659

- Vinik A, Flemmer M, 2002. Diabetes and macrovascular disease. *Journal of Diabetes and Its complications* 16: 235-245
- Vinik A, Erbas T, Park T, Stansberry, KB, Pizenger G, 2001. Platelet and neurovascular dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 24: 1476-1485
- Vitelli LL, Shahar E, Heiss G, McGovern PG, Brancati FL, Eckfeldt JH, et al., 1997. Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in non-diabetic individuals. *Diabetes Care* 20:154-8
- Walsh DM, Kluybin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, 2002. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416 : 535-539
- Watala C, Boncer M, Golanski J, Kozoikiewez W, Trojanowski Z, Walkowiak B, 1998. Platelet membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilize in type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Haematology* 61: 319-326
- WHO, 1998. *Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic*
- Winocour PD, 1992. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 41 : 26-31
- Winocour PD, Bryszewska M, Watala C, Rand ML, Epanand RM, Kinlough-Rathbone RL, Pacham MA, Mustard JF, 1990. Reduced membrane fluidity I platelet from diabetes patients. *Diabetes* 39: 241-244
- Yamasaki Y, Kawamon R, Matsushima H, Nushizawa H, Kodama M, Kubota M, Kajimoto Y, Kamada T, 1995. Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38 : 585-591
- Yudkin JS, Stchouwer C.D.A, Emeis JJ, Coppack SW, 1999. C-Reactive protein in Healthy Subjects : Association With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction. A potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue. *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 19:972-978
- Zimmet P, 2000. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic : can the Domsday acenario be averted ?. *J Intern Med* 247: 301-310
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J, 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414 : 782-787
- Zimmet P, 2003. The burden of type 2 diabetes : are we doing enough ?. *Diabetes Metab* 29 : 6S9-6S18

LAMPIRAN



Tabel. 3.3 Hasil Pengujian Normalitas Data Variabel Penelitian

No	Variabel	Kelompok Sampel	Waktu Penelitian	Nilai Probabilitas	Keterangan
01.	Umur Responden	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
02.	BMI Responden	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,043	Tdk Normal
			Sesudah	0,043	Tdk Normal
03.	Tinggi badan	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,162	Normal
			Sesudah	0,162	Normal
04.	Lingkar Pinggang	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,062	Normal
			Sesudah	0,062	Normal
05.	Berat badan	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
06.	Kolesterol Total	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,001	Tdk. Normal

07.	HDL Kolesterol	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
08.	LDL Kolesterol	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,011	Tdk. Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
09.	Trigliserida	Plasebo	Sebelum	0,173	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
10.	Glukosa darah puasa	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,072	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
11.	Glukosa darah 2 jam pasca beban 75 gram glukosa	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,142	Normal
			Sesudah	0,022	Tdk Normal
12.	Insulin puasa	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,109	Normal
			Sesudah	0,012	Tdk Normal
13.	Insulin 2 jam pasca beban 75 gram glukosa	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,018	Tdk. Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,159	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
14.	Indeks ISI	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal

			Sesudah	0,200	Normal
15.	AIC	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
16.	hsCRP	Plasebo	Sebelum	0,013	Tdk. Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
17.	PAI-1	Plasebo	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,200	Normal
			Sesudah	0,001	Tdk. Normal
18.	VCAM-1	Plasebo	Sebelum	0,064	Normal
			Sesudah	0,200	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,036	Tdk. Normal
			Sesudah	0,200	Normal
19.	Fibrinogen	Plasebo	Sebelum	0,033	Tdk. Normal
			Sesudah	0,061	Normal
		Perlakuan	Sebelum	0,093	Normal
			Sesudah	0,200	Normal

Sumber : Data primer, 2005, diolah.

Glukosa Plasma Puasa (mg/dl)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							GD	GD
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	84,0	81,0
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	121,0	113,0
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	92,0	88,0
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	112,0	90,0
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	116,0	111,0
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	84,0	74,0
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	111,0	96,0
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	108,0	107,0
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	117,0	96,0
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	116,0	100,0
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	99,0	92,0
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	89,0	84,0
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	99,0	89,0
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	118,0	104,0
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	72,0	115
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	116,0	114,0
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	80,0	84,0
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	108,0	116,0
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	97,0	99,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	83,0	88,0
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	92,0	78,0
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	112,0	114,0
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	112,0	118,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	96,0	99,0
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	105,0	112,0

**Glukosa Plasma 2 jam Pasca Beban 75 gram glukosa (mg/dl)
PRE & POST PERLAKUAN**

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							GD	GD
							120 menit	120 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	191,0	143,0
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	103,0	88,0
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	149,0	110,0
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	124,0	180,0
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	124,0	160,0
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	174,0	184,0
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	132,0	174,0
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	131,0	173,0
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	129,0	157,0
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	120,0	74,0
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	164,0	162,0
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	161,0	168,0
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	153,0	193,0
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	122,0	170,0
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	172,0	223,0
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	128,0	152,0
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	148,0	181,0
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	136,0	140,0
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	174,0	164,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	169,0	172,4
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	157,0	183,6
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	124,0	142,0
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	133,0	164,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	157,0	178,4
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	130,0	108,0

**Insulin Serum Puasa (μ IU/ml)
PRE & POST PERLAKUAN**

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							Ins	Ins
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	4,5	3,1
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	5,3	4,8
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	12,4	5,5
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	6,7	6,3
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	4,6	5,8
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	11,7	10,8
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	12,3	11,2
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	9,2	8,8
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	5,8	4,2
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	7,5	6,7
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	18,2	17,4
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	6,8	6,5
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	5,6	5,3
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	14,3	11,8
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	8,1	9,5
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	3,8	4,2
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	3,2	5,8
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	3,6	5,8
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	8,1	8,2
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	5,6	6,6
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	5,6	6,4
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	9,8	11,4
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	9,4	14,2
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	6,8	7,6
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	5,4	9,2

Insulin Serum 2 jam Pasca Beban 75 gram glukosa (μ IU/ml)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							Ins 120 menitt	Ins 120 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	38,4	80,3
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	37,1	27,2
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	44,0	64,6
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	80,7	24,7
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	29,9	33,7
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	80,3	102,2
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	72,3	84,4
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	140,0	59,8
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	35,8	60,3
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	37,5	22,4
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	70,2	91,4
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	80,8	93,5
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	82,4	90,7
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	127,0	161,0
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	20,6	63,7
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	70,1	70,3
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	152,6	37,4
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	120,4	40,8
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	70,2	42,8
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	84,6	67,4
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	58,4	42,8
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	224,4	97,8
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	98,7	36,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	86,8	64,4
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	88,4	48,6

**Insulin Sensitivity Index
PRE & POST PERLAKUAN**

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							ISI	ISI
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	9,47	9,23
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	8,10	10,70
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	8,00	7,71
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	5,08	9,18
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	9,51	7,62
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	4,14	4,14
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	3,86	3,79
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	3,36	4,70
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	7,58	7,79
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	6,58	10,85
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	3,09	3,01
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	5,49	5,39
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	5,70	5,59
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	2,64	2,62
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	9,90	3,84
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	7,09	6,49
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	6,63	7,63
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	5,83	7,05
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	4,89	6,06
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	6,15	5,97
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	6,97	7,89
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	2,56	3,31
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	3,78	4,10
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	5,08	5,15
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	5,65	5,52

Kadar A1C (%)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							A1C	A1C
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	5,3	4,8
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	6,0	5,7
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	5,5	5,4
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	6,2	5,6
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	6,2	6,3
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	6,0	6,0
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	5,7	5,5
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	5,8	5,4
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	5,8	5,4
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	5,0	5,5
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	5,4	5,2
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	6,0	5,8
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	5,9	5,6
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	5,7	6,1
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	5,6	5,7
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	5,4	5,8
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	5,1	5,4
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	5,6	5,9
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	5,3	6,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	5,9	6,1
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	6,1	6,1
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	5,2	5,2
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	5,8	6,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	5,1	5,3
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	5,5	5,5

Kadar hsCRP (mg/L)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							hsCRP	hsCRP
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	1,51	0,81
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	3,66	1,86
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	3,20	2,16
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	0,89	0,24
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	2,21	1,73
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	1,86	1,40
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	1,60	1,86
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	0,42	0,54
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	1,91	1,98
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	0,19	0,22
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	1,61	0,84
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	1,67	1,42
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	1,12	2,48
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	4,63	8,2
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	1,24	4,3
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	5,45	6,99
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	2,93	5,86
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	1,86	1,09
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	1,72	3,41
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	1,43	3,28
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	1,92	2,84
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	1,29	5,38
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	2,26	4,18
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	1,16	2,47
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	2,24	2,78

Kadar PAI-1 (IU/ml)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							PAI-1	PAI-1
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	1,2	1,0
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	1,1	1,1
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	3,36	1,30
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	2,25	1,3
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	2,74	1,2
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	12,20	18,78
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	8,87	5,47
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	2,34	1,1
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	5,47	2,12
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	3,91	1,1
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	4,45	2,34
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	6,36	4,73
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	8,16	8,42
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	3,26	5,26
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	1,0	2,28
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	1,5	1,4
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	1,2	3,91
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	4,18	5,08
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	2,38	4,88
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	4,54	5,49
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	8,26	6,68
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	3,86	8,82
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	6,42	7,18
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	2,28	3,43
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	6,05	8,24



Kadar VCAM-1 (ng/ml)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							VCAM-1 0 menit	VCAM-1 0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	603,0	581,5
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	678,0	644,0
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	664,5	585,0
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	684,5	717,0
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	704,0	1008,5
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	630,5	748,5
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	905,5	899,5
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	637,5	691,0
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	723,5	779,5
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	911,0	710,5
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	724,0	673,0
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	694,0	586,0
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	767,5	654,0
14	02030037	2P	50,00	P	20,52	77,6	866,5	951,0
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	678,0	767,5
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	723,5	779,5
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	655,0	645,0
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	440,7	465,9
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	488,0	688,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	726,0	822,0
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	648,0	876,0
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	827,0	967,0
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	703,5	661,2
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	718,0	705,0
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	658,0	774,3

Kadar Fibrinogen (mg/dl)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							Fibrinog 0 menit	Fibrinog 0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	354,5	312,9
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	350,3	329,6
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	371,1	346,3
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	361,3	295,6
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	325,3	332,3
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	345,0	230,6
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	373,0	276,0
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	295,0	299,8
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	345,0	312,9
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	299,5	259,3
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	319,0	281,4
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	342,0	310,8
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	241,3	326,4
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	461,9	605,4
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	325,0	399,7
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	271,1	385,6
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	297,6	399,8
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	328,9	312,6
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	336,0	442,4
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	341,0	464,0
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	298,0	396,0
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	327,0	429,4
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	348,7	396,6
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	346,3	249,8
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	332,0	394,0

**Kadar Kolesterol Total (mg/dl)
PRE & POST PERLAKUAN**

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							Kol.Tot 0 menit	Kol.Tot 0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	243,0	201,0
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	303,0	203,0
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	209,0	190,0
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	270,0	264,0
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	149,0	280,0
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	215,0	205,0
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	191,0	182,0
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	192,0	178,0
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	202,0	165,0
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	161,0	172,0
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	240,0	199,0
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	231,0	201,0
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	274,0	192,0
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	193,0	274,0
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	236,0	259,0
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	209,0	204,0
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	203,0	194,0
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	308,0	275,0
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	274,0	186,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	218,0	224,0
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	210,0	212,0
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	178,0	156,0
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	263,0	246,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	174,0	204,0
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	238,0	184,0

Kadar Kolesterol HDL (mg/dl)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							Kol-HDL	K.ol-HDL
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	55,0	65,0
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	52,0	58,0
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	43,0	55,0
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	62,0	59,0
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	36,0	29,0
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	40,0	37,0
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	36,0	40,0
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	43,0	46,0
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	45,0	45,0
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	61,0	67,0
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	47,0	51,0
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	51,0	45,0
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	51,0	36,0
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	31,0	28,0
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	41,0	48,0
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	43,0	42,0
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	45,0	46,0
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	45,0	40,0
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	51,0	42,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	65,0	56,0
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	49,0	45,0
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	40,0	36,0
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	32,0	29,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	56,0	44,0
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	52,0	46,0

**Kadar Kolesterol LDL (mg/dl)
PRE & POST PERLAKUAN**

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							Kol-LDL 0 menit	Kol-LDL 0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	174,1	124,6
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	222,6	146,6
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	139,0	92,0
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	171,5	172,3
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	86,8	175,5
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	136,2	139,3
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	135,1	114,4
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	115,4	111,9
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	134,0	103,0
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	81,0	89,5
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	133,0	124,4
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	143,0	114,0
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	176,0	112,8
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	126,0	174,9
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	158,0	193,8
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	139,0	124,2
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	149,7	132,0
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	228,4	122,0
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	176,0	164,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	142,0	172,0
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	126,0	132,0
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	109,0	116,0
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	191,0	171,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	110,0	116,0
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	128,0	132,0

Kadar Trigliserida (mg/dl)
PRE & POST PERLAKUAN

No	No.Lab	Kode	Umur	Jenis Kela- min	BMI	Lingkar Pingg	(PRE)	(POST)
							Trig.	Trig.
							0 menit	0 menit
1	08270081	1M	42,10	P	15,94	75,5	78,0	92,0
2	09150027	2M	58,50	P	22,68	88,0	159,0	142,0
3	08030051	1M	36,10	P	22,50	89,6	124,0	135,0
4	11250090	2M	60,00	w	21,23	78,8	153,0	114,0
5	03080037	2M	50,20	w	24,65	79,4	110,0	238,0
6	01200012	1M	45,30	P	24,39	92,4	173,0	160,0
7	01240025	2M	59,30	P	23,51	89,8	164,0	152,0
8	01260065	2M	53,20	w	22,68	79,8	234,0	133,0
9	02010002	2M	36,20	P	23,31	82,4	139,0	136,0
10	03080003	2M	42,10	w	21,63	78,2	94,0	83,0
11	01180065	1M	46,60	w	24,60	77,8	314,0	210,0
12	03180037	1M	57,30	w	22,41	75,8	137,0	145,0
13	02040028	1M	54,70	P	24,16	88,6	194,0	182,0
14	02030037	2P	60,00	P	20,52	77,6	181,0	312,0
15	02180046	1P	57,30	w	24,91	82,4	157,0	77,0
16	02120099	2P	53,40	P	23,99	86,6	124,0	190,0
17	03080084	1P	56,00	w	21,93	79,8	119,0	160,0
18	01130053	2P	48,20	w	22,86	78,4	175,0	204,0
19	09220062	1P	38,60	P	18,51	76,8	194,0	143,0
20	01080107	1P	58,20	P	22,76	84,6	95,0	120,0
21	01070030	1P	49,30	w	21,37	79,8	177,0	180,0
22	04020012	2P	35,00	w	22,06	81,5	157,0	146,0
23	03260125	2P	52,40	P	22,55	82,4	200	184,0
24	04050045	1P	58,10	w	20,93	76,8	65,0	89,0
25	01070072	2P	59,60	P	23,05	89,4	190,0	170,0

ETHICAL REVIEW COMMITTEE
PANITIA KELAIKAN ETIK

School of Medicine Sebelas Maret University,
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret,

Moewardi Hospital of Surakarta
RS. dr. Moewardi Surakarta



ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

No. : EC.17/I/2005

The Ethical Review Committee School of Medicine Sebelas Maret University, Moewardi
Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD. Moewardi

Hospital of Surakarta, after reviewing the proposed design, herewith to certify
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

that the research proposal :
bahwa usulan penelitian

INTERVENSI DENGAN METFORMIN PADA TAHAP PREDIABETIK
 (GLUKOSA PUASA TERGANGGU DAN TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU)

topic
berjudul : SUATU PERSPEKTIF DALAM PENCEGAHAN PRIMER PERKEMBANGAN
ATEROSKLEROSIS DAN DIABETES MELLITUS TIPE -2
(PENELITIAN EKSPERIMENTAL)

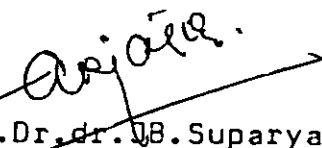
principal investigator
peneliti utama : dr.Djoko Hardiman, SpPD.

location of research
tempat penelitian : RSUD. DR. MOEWARDI SURAKARTA

is ethically approved.
dinyatakan laik etik.

Issued on: January 10, 2005

Chairman
Ketua


 Prof. Dr. dr. U.B. Suparyatmo, SpPK.

SURAT PERSETUJUAN

Yang bertanda tangan di bawah ini ;

Nama :
 Umur / Jenis Kelamin : Tahun/Laki-laki/ Perempuan
 No. KTP/SIM :
 Alamat :

Untuk diri sendiri Istri Suami
 Anak Orang tua Lainnya

Nama Pasien :
 Umur / Jenis Kelamin : Tahun/Laki-laki/Perempuan
 Alamat :
 Ruangan / Poliklinik :
 Rekam Medis No :

Dengan ini menyatakan sesungguhnya telah

MEMBERIKAN PERSETUJUAN

Untuk dilakukan tindakan medik serta kemungkinan timbulnya akibat / risiko yang telah dijelaskan sepenuhnya oleh Dokter yang telah saya mengerti seluruhnya. Saya juga menyatakan telah memberikan persetujuan saya untuk pemberian obat-obatan / bahan medik lain yang diperlukan untuk dapat terlaksananya prosedur medik dan juga tindakan –tindakan lain yang harus dilakukan untuk penyelamatan jiwa.

Surakarta,

Dokter yang menerangkan

Penderita

(.....)

(.....)

Saksi-saksi :

- 1.
- 2.