

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dalam kurun waktu 20 tahun terakhir, diabetes tipe 2 (DMT2) menjadi masalah kesehatan yang besar di seluruh dunia. Data epidemiologi dari IDF memperkirakan insiden penduduk dewasa dunia sebesar 6% (Mayor, 2006), sedangkan di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan dasar (RISKESDAS 2018) prevalensi DMT2 pada usia ≥ 15 tahun sebesar 10.9%. Dampak jangka panjang dari DMT2 ini, pasien mengalami peningkatan risiko penyakit vaskular, baik pada arteri besar (serebrovaskular, koroner, dan penyakit arteri perifer) maupun kecil (retinopati, neuropati, dan nefropati) yang pada akhirnya akan mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien (Papanas & Maltezos, 2009).

Dibutuhkan strategi terapi yang agresif dalam penatalaksanaan DMT2 untuk menurunkan risiko hiperglikemik dan penyakit kardiovaskular. Dalam hal ini, biguanid merupakan golongan pertama obat hipoglikemi oral dan metformin menjadi obat lini pertama pada pasien tanpa kontraindikasi yang diterima secara luas (Nathan *et al.*, 2009), terutama karena efek hipoglikemiknya yang tidak dominan, serta efek lain seperti perbaikan disfungsi endotel, hemostasis, perbaikan pada stres oksidatif, resistensi insulin, profil lipid, dan redistribusi lemak. Berbagai keuntungan penggunaan metformin ini berkontribusi pada penurunan risiko penyakit kardiovaskular yang merugikan. Dalam penelitian sebelumnya, penggunaan

metformin sebagai monoterapi sebesar 12%. Metformin diketahui memiliki nilai kontrol glukosa darah yang lebih baik daripada pengobatan lain, dengan persentase perburukan kondisi berkaitan dengan DM2 sebesar 32% lebih rendah, risiko kematian 36% lebih rendah, dan risiko infark miokard 39% lebih rendah dibanding pengobatan hipoglikemi oral yang lain (DeFronzo, 1999). Titik kerja Metformin terutama pada organ hati dengan mengurangi pengeluaran glukosa, di jaringan perifer metformin meningkatkan penyerapan glukosa, terutama pada jaringan otot (Rojas & Gomes, 2013).

Dalam regulasi glukosa darah, otot menjadi salah satu organ yang berperan penting (Jaiswal *et al.*, 2019). Terjadi perubahan dari kadar glukosa darah di pembuluh darah perifer selama kontraksi otot, terbukti dengan didapatkannya hubungan antara glukosa darah dengan kekuatan otot (Bawadi *et al.*, 2020). Penurunan kadar glukosa darah ini terjadi melalui kerja insulin yang memicu pengambilan glukosa oleh sel-sel otot. Yang berperan penting dalam pengambilan glukosa ini adalah protein yang berada di membran sel otot dan disebut sebagai *Glucose transporter* (GLUT) dan *Sodium dependent glucose transporter-2* (SGLT-2) (Evans *et al.*, 2019). Pada otot yang dilatih didapati peningkatan jumlah masa otot dan GLUT 4 yang berhubungan dengan ambilan glukosa lebih besar ke dalam otot. Sebaliknya, pada otot yg tidak sehat, terjadi penurunan masa otot dan penurunan jumlah GLUT 4 yang berakibat sedikitnya kemampuan ambilan glukosa (Sinacore & Gulve, 1993). Berdasarkan usia, terdapat penurunan massa otot dua kali lipat pada pasien DM2 berusia tua baik yang sudah terdiagnosa maupun belum dibanding

dengan orang tanpa DMT2 yang berusia tua (Seok *et al.*, 2009). Karena otot berperan penting sebagai jaringan utama untuk pengambilan glukosa dari darah, maka pengurangan masa otot akan berdampak pada perburukan resistensi insulin pada pasien DMT2 (Oztürk *et al.*, 2018).

Kondisi diabetes mellitus dapat menyebabkan massa otot menjadi jauh lebih berkurang dibanding kondisi normal (Prior *et al.*, 2009). Pengurangan massa otot ini dinilai lebih banyak terjadi pada fase awal terdiagnosa (Seok *et al.*, 2009). Atrofi otot rangka ini disebabkan oleh peningkatan degradasi protein karena peningkatan ubiquitin-proteasome, lysosomal-proteasome, dan degradasi protein yang dimediasi caspase 3 (Perry *et al.*, 2016). Selain itu, pada kondisi DMT2 terjadi penurunan sintesis protein melalui penurunan aktivasi jalur *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (Bassil & Gougeon, 2013). Atrofi otot yang terjadi semakin memperburuk ambilan glukosa oleh jaringan perifer sehingga akan memperburuk kontrol glukosa pada pasien DMT2. Sebuah studi *in vivo* membuktikan terlambatnya maturasi miofiber pada subyek tikus dengan diet tinggi lemak (Hu *et al.*, 2010), sedangkan pada percobaan *in vitro* sel satelit cenderung lebih mudah berubah mejadi sel adipose pada lingkungan tinggi glukosa (Aguiari *et al.*, 2008) yang menandakan sifat miogenik sel satelit terganggu pada diabetes yang tidak terkontrol.

Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) merupakan protein heterotrimeric yang tersusun atas subunit kinase α dan subunit regulator- β (Witczak *et al.*, 2008). AMPK sangat berperan dalam regulasi sintesis dan degradasi protein (Vilchinskaya *et al.*, 2018). Ia berperan sebagai regulator negatif pada sintesis

otot rangka dengan menghambat mTOR sebagai regulator sintesis protein melalui fosforilasi *tuberous sclerosis complex 2* (TSC2) dan raptor (Gwinn *et al.*, 2008). AMPK turut berperan dalam meningkatkan degradasi protein melalui aktivasi faktor transkripsi *forkhead box class O proteins* (FoxO) dan *Muscle Ring Finger Protein-1* (MuRF-1) (K. Nakashima *et al.*, 2008). Selain itu, penghambatan AMPK terhadap mTOR dapat mengaktifasi proses autofagi (Dunlop & Tee, 2013).

Terapi lini pertama pada DMT2 adalah metformin, yang merupakan salah satu turunan dari biguanid. Mekanisme kerja metformin adalah menurunkan glukosa darah salah satunya dengan menghambat glukoneogenesis melalui aktivasi AMPK (Zhou *et al.*, 2001). AMPK selanjutnya akan mengaktifasi jalur katabolisme dan menghambat jalur anabolisme (Pernicova & Korbonits, 2014). Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian metformin dapat memberikan efek yang positif terhadap tingkat resistensi insulin sel otot (Yuan *et al.*, 2017), mengurangi massa lemak dan meningkatkan massa otot yang atrofi karena obesitas pada tikus (Hasan *et al.*, 2019), serta mengendalikan stress oksidatif pada otot DMT2 pada tikus (Diniz Vilela *et al.*, 2016). Namun demikian, hasil yang bertentangan menyatakan bahwa metformin memberikan dampak negatif untuk otot melalui gangguan fungsi mitokondria (Wessels *et al.*, 2014), memperlambat aktivitas proliferasi sel satelit (Pavlidou *et al.*, 2019), dan menghambat peningkatan massa otot melalui aktivasi fosfo-AMPK (Walton *et al.*, 2019).

Sebagian besar dari penelitian sebelumnya menjelaskan efek metformin pada otot tikus. Meskipun begitu, belum banyak studi yang menjelaskan pengaruh

pemberian metformin pada terjadinya atrofi otot pada manusia melalui berbagai efek metabolik yang dihasilkannya. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan diteliti efek pemberian terapi metformin terhadap mekanisme atrofi otot pada penderita DMT2.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian Metformin memberikan pengaruh terhadap aktifitas sinyal jalur sintesis protein yang diwakili oleh ekspresi mTOR, dan sinyal degradasi protein otot melalui ekspresi FoxO3, ULK-1, LC3, dan MuRF1 pada otot skeletal pasien DM tipe 2 melalui aktivasi jalur AMPK α dan peningkatan aktifitas autofagi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan pengaruh efek pemberian metformin terhadap aktifitas sinyal jalur sintesis protein yang diwakili oleh ekspresi mTOR, dan aktifitas degradasi protein otot melalui ekspresi FoxO3, ULK-1, LC3, dan MuRF1 pada otot skeletal pasien DM tipe 2 melalui aktivasi jalur AMPK α dan peningkatan aktifitas autofagi.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis ekspresi AMPK α pada sel otot skeletal DMT2 dengan pemberian metformin

2. Menganalisis ekspresi ULK-1 sebagai penanda sinyal proses autofagi yang terjadi di otot skeletal pada kondisi DMT2 dengan pemberian metformin
3. Menganalisis LC3 sebagai penanda sinyal aktifitas Autofagi di otot skeletal pada kondisi DMT2 dengan pemberian metformin
4. Menganalisis FoxO3 sebagai penanda sinyal degradasi protein yang terjadi di otot skeletal pada kondisi DMT2 dengan pemberian metformin
5. Menganalisis mTOR sebagai penanda sinyal sintesis protein yang terjadi di otot skeletal pada kondisi DMT2 dengan pemberian metformin
6. Menganalisis MURF-1 sebagai penanda sinyal degradasi protein yang terjadi di otot skeletal pada kondisi DMT2 dengan pemberian metformin
7. Menganalisis kesetimbangan sinyal degradasi dan sintesis protein di myoblast setelah pemberian metformin

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan data ilmiah efek pemberian metformin terhadap aktifitas sinyal jalur sintesis protein yang diwakili oleh ekspresi mTOR, dan aktifitas sinyal degradasi protein otot.

1.4.2. Manfaat Praktis

Untuk memberikan informasi tambahan tentang pemberian terapi metformin pada penatalaksanaan DMT2 terutama dampaknya pada otot di tingkat seluler