



Metformin Dosis Rendah Jangka Pendek dan Risiko Timbulnya Aterosklerosis pada Prediabetes Non Obes

Djoko Hardiman*

ABSTRACT

Low-dose short-term metformin and the risk of atherosclerosis in non obese prediabetic.

Background: The establishment of macrovascular (cardiovascular) event is initiated in the period of prediabetic. Metformin plays role in the carbohydrate and lipid metabolism as well as vascular protection. The mechanism of the cardiovascular event risk increase in the prediabetic individual has not been clearly established. The study was to determine if insulin resistance control by low-dose short-term metformin administration in the non-obese prediabetic individual might decrease the atherosclerosis risk.

Method: The present study was a prospective, experimental study with pretest-posttest control group design. It was conducted on the first degree relative of type-2 DM patient who met the criteria of non-obese prediabetic individual. Subjects were randomly classified into treatment group (designed for metformin administration), and the control group (designed for placebo administration). The prediction of atherosclerosis risk was based on the hsCRP, PAI-1, VCAM-1 and fibrinogen levels.

Results: The margin between pre and post metformin administration term were 1.89 vs 0.06 mg/L ($p=0.001$), 1.42 vs 0.84 IU/mL ($p=0.015$), 180.85 vs 03.81 mg/L ($p=0.061$) and 80.15 vs 31.42 mg/dL ($p=0.001$) for hsCRP, PAI-1, VCAM-1 and Fibrinogen in the treatment and control group, respectively.

Conclusion: Low-dose short-term metformin administration might decrease the atherosclerosis risk factor in the non-obese prediabetic individuals.

Keywords: Metformin, non-obese prediabetic, hsCRP, PAI-1, Fibrinogen, VCAM-1

ABSTRAK

Latar belakang: Awal terjadinya penyakit makrovaskuler (kardiovaskuler) terjadi pada periode prediabetes. Metformin mempunyai efek terhadap metabolisme karbohidrat, lipid dan proteksi terhadap vaskuler. Mekanisme timbulnya peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler terjadi pada individu dengan prediabetes. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obes dengan metformin dosis rendah jangka pendek, dapat menurunkan resiko timbulnya aterosklerosis.

Metode: Penelitian ini adalah suatu penelitian eksperimental yang bersifat prospektif dengan pretest-posttest control group design. Sampel dalam penelitian ini adalah turunan dari penderita DM tipe 2 yang tergolong ke dalam kriteria prediabetes. Subjek penelitian dikelompokkan atas dua kelompok, yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan kapsul yang berisi metformin, dan kelompok kontrol yang mendapatkan kapsul yang berisi kontrol. Pemilihan kelompok yang mendapat kontrol atau metformin dilakukan secara acak. Penentuan risiko aterosklerosis dengan menggunakan kadar hs-CRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan rerata selisih kadar hs-CRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen pre dan post pemberian metformin antara kelompok perlakuan dan kontrol adalah kadar hs-CRP 1,89 dan -0,06 mg/L ($p=0,001$), PAI-1 1,42 dan -0,84 IU/mL ($p=0,015$), VCAM-180,85 dan -3,81 ng/mL ($p=0,061$) dan fibrinogen 80,15 dan -31,42 mg/dL ($p=0,001$).

Simpulan: Pemberian metformin dosis rendah jangka pendek menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis pada prediabetes non obes.

* SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNS/RS Dr. Moewardi Surakarta

PENDAHULUAN

Penderita *Diabetes Mellitus* (DM) berisiko tinggi mengalami percepatan timbulnya aterosklerosis atau ateroskleropati¹, yang selanjutnya akan menderita penyakit jantung koroner (PJK), penyakit vaskuler perifer (PVP) dan *stroke*, serta kemungkinan besar menderita hipertensi ataupun dislipidemia maupun obesitas.² Namun sampai sekarang belum jelas secara menyeluruh diketahui, mengenai mekanisme terjadinya peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler pada individu dengan prediabetes.³

Terdapat hubungan yang erat antara penurunan risiko terjadinya aterosklerosis dengan penurunan kadar glukosa pada penderita DM, tetapi belum dapat memper-tunjukkan secara pasti mengenai manfaat pengontrolan kadar glukosa darahnya.⁴ Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai manfaat penurunan kadar glukosa darah dalam hubungannya dengan aterosklerosis pada subyek dengan prediabetes (subyek dengan glukosa darah puasa terganggu/GDPT atau subyek dengan toleransi glukosa terganggu/TGT) saja, bukan pada penderita DM.^{3,5}

Awal terjadinya penyakit makrovaskuler (kardiovaskuler) terjadi pada periode prediabetes. Dasar pemikiran ini diperkuat oleh hasil penelitian⁶, 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.

Obesitas merupakan suatu keadaan terjadinya penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh, yang secara klinis biasanya dinyatakan dalam bentuk indeks masa tubuh (IMT) ≥ 30 kg/m²,⁷ sedangkan di negara-negara Asia menggunakan *the cut-offs* untuk kriteria berat badan lebih (*overweight*) lebih besar dari 23 kg/m² dan untuk obesitas IMT lebih besar dari 25 kg/m².⁸ Obesitas merupakan faktor resiko timbulnya DM tipe-2, hipertensi dan sindroma metabolik. Sebanyak 40-60% individu obes akan berkembang menjadi DM tipe-2.⁹ Individu dengan IMT ≥ 30 kg/m² mempunyai kecenderungan 5 kali lebih besar mempunyai resiko berkembang menjadi diabetes dibanding individu dengan IMT ≤ 25 kg/m².¹⁰

Metformin mempunyai efek (a) terhadap metabolisme karbohidrat; (b) terhadap metabolisme lipid; dan (c) proteksi terhadap vaskuler.^{11,12}

Sampai saat ini belum ada laporan penelitian pada subyek prediabetes baik TGT maupun GDPT yang non obes (IMT kurang atau sama 23 kg/m²), ataupun intervensi jangka pendek dengan metformin, untuk tujuan menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pengendalian resistensi insulin pada individu prediabetes non obes dengan metformin dosis rendah jangka pendek, dapat menurunkan risiko timbulnya aterosklerosis.

METODE

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*.

Populasi Penelitian

Yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah keturunan dari penderita DM tipe 2 yang tergolong dalam kriteria prediabetes (GDPT dan TGT), berdasar tes toleransi glukosa oral (TTGO) yang dilakukan berdasar kriteria yang baku.^{3,12}

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 2004*", yakni bila kadar glukosa plasma puasa sebesar 100-125 mg/dl dan kadar glukosa pasca beban <140 mg/dl, dan TGT bila kadar glukosa plasma 2 jam pasca beban glukosa 75 g sebesar 141-199 mg/dl dengan kadar glukosa puasa <100 mg/dl, dengan tes 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.

Pengelompokkan Sampel

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

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 kontrol).

Obat yang diberikan

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

Diet yang diberikan

Terhadap kedua kelompok diberikan B diet¹³, yang komposisinya terdiri dari karbohidrat 68% dari total kalori, protein 12%, dan lipid 20%. Materi karbohidrat berupa kompleks non gula, lipid dengan kolesterol <300 mg/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 relatif (BBR):

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

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

Olahraga yang dianjurkan

Sebagaimana dengan anjuran diet, maka anjuran mengenai intensitas olahraga juga disesuaikan dengan keadaan masing-masing individu subyek penelitian.¹⁴ Subyek dianjurkan latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu. Latihan diusahakan sesuai dengan konsep *CRIFE (Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive and Endurance training)*. Sewaktu latihan diusahakan mencapai zona sasaran yakni frekuensi denyut nadi maksimal 3/4 (220 - usia).

Kriteria eksklusi

Keadaan berikut ini apabila ditemukan, dikeluarkan dari penelitian, yaitu ; 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 $\geq 25\text{kg/m}^2$), usia >60 tahun, d) memerlukan pengobatan hormonal atau kortiko-steroid.

Kriteria inklusi

Semua subyek 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 subyek penelitian, sampai tercapai jumlah yang sesuai perhitungan besar sampel.

Variabel yang dicatat

Beberapa data klinis yang perlu dicatat dari semua subyek yang ikut penelitian yakni; a) Anamnesis : umur, jenis kelamin, bangsa/ras. b) Pemeriksaan tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (*body mass index*), lingkaran pinggang. Juga dilakukan pemeriksaan fisik secara umum. c) Pemeriksaan laboratorium:

- Glukosa plasma 0 dan 120 menit pasca beban 75g glukosa sesuai dengan teknik TTGO. Pemeriksaan glukosa dilakukan secara uji koloro-metrik enzimatik (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.
- Pemeriksaan hs-CRP dilakukan di Laboratorium Prodia Jakarta, dengan menggunakan metode pemeriksaan Chemiluminescent. Nilai normal ≤ 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.
- Pemeriksaan fibrinogen dilakukan di Laboratorium Prodia Surakarta, dengan menggunakan metode pemeriksaan Foto optikal. Nilai normal Fibrinogen adalah: 146–380 mg/dl.
- 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.

HASIL

Pengujian Intervensi Metformin Terhadap Resiko Arteriosklerosis

Untuk melihat dampak intervensi metformin terhadap perkembangan risiko aterosklerosis, maka dilakukan dengan membandingkan perubahan variabel-variabel pada sampel perlakuan, dan kemudian dikonfirmasi dengan perubahan variabel-variabel yang sama pada kelompok kontrol. Pengujian perbedaan besaran variabel-variabel sebelum dan sesudah perlakuan dilakukan dengan menggunakan uji statistik beda dua rerata (*mean*).

Dampak intervensi metformin pada variabel-variabel hs-CRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen nampak mengalami penurunan setelah masa perlakuan. Penurunan hs-CRP pada kelompok perlakuan didapatkan sebesar

1,68 mg/L pada preperlakuan menjadi sebesar 1,62 mg/L pada post perlakuan. Penurunan ini tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Kadar PAI-1 pada kelompok perlakuan juga menurun setelah perlakuan yaitu dari sebesar 4,85 IU/ml menjadi 4,01 IU/ml ($p > 0,05$). Kadar VCAM-1 pada kelompok perlakuan menunjukkan penurunan dari 717,50 ng/ml menjadi 713,69 ng/ml ($p > 0,05$), sedangkan fibrinogen mengalami penurunan dari 332,48 mg/dl menjadi 301,07 mg/dl ($p < 0,05$).

Pengukuran hs-CRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen pada kelompok kontrol mengalami peningkatan pasca perlakuan. Kadar hs-CRP mengalami peningkatan dari 2,34 mg/L menjadi 4,23 mg/L ($p < 0,05$). Kadar PAI-1 mengalami peningkatan dari 3,81 IU/ml menjadi 5,23 IU/ml ($p > 0,05$). Kadar VCAM-1 juga meningkat dari 677,68 ng/ml menjadi 758,53 ng/ml ($p > 0,05$). Begitu juga kadar fibrinogen meningkat dari 326,13 mg/dl menjadi 406,28 mg/dl ($p < 0,05$). Keseluruhan hasil pengujian beda dua *mean* variabel-variabel tersebut dapat dilihat dalam Tabel 1.

Rerata selisih kadar masing-masing variabel sebelum dan sesudah pemberian metformin dosis rendah jangka pendek, dapat dilihat pada Tabel 2.

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.¹⁵

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

1. Pengujian dampak intervensi metformin terhadap kadar hs-CRP

Rerata kadar hs-CRP kelompok perlakuan, kadar pada *pre test* (1,68 mg/L) dan kadarnya menurun saat *post test* (1,62 mg/L). Sedang pada kontrol, kadar pada *pre test* (2,34 mg/L) dan kadarnya meningkat saat *post test* (4,23 mg/L).

PEMBAHASAN

Metformin merupakan suatu *insulin-sensitizing agent* dengan khasiat antihiperqlikemik yang poten. Khasiat antihiperqlikemik metformin utamanya dalam menurunkan produksi glukosa hati, terutama glukoneogenesis

Tabel 1. Hasil pengukuran intervensi metformin terhadap kadar hs-CRP, PAI-1, VCAM-1 dan Fibrinogen.

No	Variabel	Rerata Kelompok Variabel					
		Kontrol			Perlakuan		
		Pre	Post	p	Pre	Post	p
1.	hs-CRP	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

Tabel 2. Rerata selisih kadar hs-CRP, PAI-1, VCAM-1 dan fibrinogen pada *pre* dan *post* pemberian metformin.

No	Variabel	Rerata Selisih <i>Post</i> dan <i>Pre</i> Pengukuran		
		Kontrol	Perlakuan	p
1.	hs-CRP	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

Pada pengujian beda dua rata-rata selisih *post* dan *pretest* variabel hs-CRP pada sampel perlakuan dan kontrol menunjukkan hasil yang cukup signifikan ($p=0,001$). Hal ini berarti bahwa intervensi metformin dapat menurunkan parameter hs-CRP 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 $>28\text{kg/m}^2$) 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 $<25\text{kg/m}^2$), didapatkan bahwa ada korelasi negatif antara sensitivitas reseptor terhadap insulin dengan hs-CRP maupun PAI-1 dan F.VIIa serta TGF- β 1.¹⁶

Beberapa peneliti juga melaporkan adanya hubungan yang kuat antara kadar CRP dengan kadar insulin puasa.^{17,18} Merujuk hasil-hasil penelitian tersebut, pada kelompok perlakuan terjadi pengendalian resistensi insulin yang lebih baik, yang berakibat efek kadar hs-CRP pada *posttest* lebih rendah dari pada saat *pretest*, dan pada *posttest* kadar insulin puasa juga lebih rendah dibanding saat *pretest*.

Dalam penelitian yang dilakukan¹⁹ dilaporkan bahwa kelompok subyek penelitian pria dengan TGT yang mendapat metformin 2 X 850 mg per hari selama 12 bulan terjadi penurunan hs-CRP sebesar 7% dari data awal, dibanding kelompok subyek pria yang mendapatkan kontrol 2 X 850 mg per hari 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 hs-CRP sebesar 14% (yang mendapat metformin), 29% (yang dengan *an intensive program of lifestyle intervention*), dan 0% (yang mendapat kontrol). Namun belum terungkap mengenai bagaimana mekanisme metformin dapat menurunkan faktor risiko hs-CRP pada subyek penelitian dengan TGT.

2. Pengujian dampak intervensi metformin pada variabel PAI-1

Kadar rerata PAI-1 kelompok perlakuan, pada *pretest* (4,85 IU/ml) dan *posttest* (4,01 IU/ml). Sedang pada kontrol, pada *pretest* (3,61 IU/ml) dan *posttest* (5,23 IU/ml).

Pada pengujian beda dua rerata selisih *post* dan *pretest* variabel PAI-1 pada sampel perlakuan dan kontrol 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.^{20,21} Oleh karena itu pada kelompok perlakuan kadar PAI-1 pada *posttest* akibat intervensi metformin lebih rendah daripada saat *pretest*, sebab pada *posttest* baik kadar insulin puasa maupun kadar glukosa darah puasa lebih rendah dari pada saat *pretest*, sehingga pada *posttest* 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 *pretest*. Sebaliknya pada kelompok kontrol, pada saat *posttest* baik kadar insulin puasa maupun kadar glukosa puasa lebih tinggi dibanding baik kadar insulin puasa maupun kadar glukosa puasa pada saat *pretest*, sehingga saat *posttest* oleh karena stimulinnya lebih besar sehingga hasil sintesisnya PAI-1 lebih tinggi daripada saat *pretest*.

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.^{22,23}

3. Pengujian dampak intervensi metformin terhadap kadar VCAM-1

Kadar rata-rata VCAM-1 kelompok perlakuan, pada *pretest* (717,50 ng/ml) dan *posttest* (713,69 ng/ml), sedang pada kontrol, pada *pretest* (677,68 ng/ml) dan *posttest* (758,53 ng/ml).

Beberapa laporan hasil penelitian menunjukkan bahwa insulin merupakan salah satu faktor yang mempunyai korelasi yang erat dengan terjadinya disfungsi endotel yang 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 *pretest* variabel VCAM-1 pada sampel perlakuan dan kontrol 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.

4. Pengujian dampak intervensi metformin terhadap kadar Fibrinogen

Kadar rerata fibrinogen kelompok perlakuan, pada *pretest* (332,48 mg/ml) dan kadarnya menurun pada *posttest* (301,07 mg/ml), sedang pada kontrol, pada *pretest*

(326,13 mg/ml) dan kadarnya meningkat pada *posttest* (406,28 mg/ml).

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

Suatu hasil penelitian menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara kadar fibrinogen sebagai faktor hemostasis dengan kadar insulin. Merujuk hasil penelitian tersebut, penurunan kadar fibrinogen kelompok perlakuan pada *posttest* dimungkinkan oleh karena terjadinya perbaikan resistensi insulin yang lebih baik dibandingkan pada kelompok kontrol, yang mengakibatkan kadar insulin puasa yang menurun pada *posttest*, sebaliknya peningkatan kadar fibrinogen kelompok kontrol pada *posttest* dimungkinkan oleh karena kadar insulin puasa yang meningkat pada *posttest*.²⁴

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 per hari selama 12 bulan terjadi penurunan fibrinogen sebesar 0,3% dari data awal, dibanding kelompok subyek yang mendapatkan kontrol 2 X 850 mg per hari 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 kontrol: $p < 0.001$; metformin vs kontrol: tidak signifikan). Namun belum terungkap mengenai bagaimana mekanisme metformin dapat menurunkan faktor risiko fibrinogen pada subyek penelitian dengan TGT.

Pengujian multivariat 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 hs-CRP, PAI-1, VCAM-1, dan fibrinogen.

SIMPULAN

Pemberian metformin 2x500 mg per hari jangka pendek (12 minggu) pada prediabetes non-obes baik yang termasuk TGT ataupun GDPT, dapat menurunkan hs-CRP, PAI-1, dan fibrinogen secara bermakna, sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis.

KEPUSTAKAAN

- Hayden MR, Tyagi SC. Intimal redox stress: accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclero-pathy. Cardiovascular Diabetology*. 2002; 1: p.3-8.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Holman RR. Risk factor for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 23). *BMJ*. 1998; 316 : p.823-828.
- American Diabetes Association National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;(27); Suppl 1 : S47-52.
- Stratton IM, Adler AL, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS-35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321 : p.405-412.
- American Diabetes Association National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; (26) Suppl 1 : S62-69.
- Yamasaki Y, Kawamon R, Matsushima H, Nushizawa H, Kodama M, Kubota M. Asymtomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia*. 1995; 38: p.585-591.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1998.
- Inoue S, Zimmet P. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. 2000.
- Dullo AG, Antic V, Montani JP. Preface: patogenesis of the worst killers of the 21st century. *Int J Obes Relat metab Disord*. 2002; 26:S1-S2.
- Chamberlain J, DeMouy J. Diet and exercise dramatically delay type 2 diabetes: diabetes medication metformin also effective. *N Engl J Med*. 2002; 346: p.393-403.
- Garber AJ. Metformin and vascular protection: a cardiologist's view. *Diabetes Metab*. 2003;29; 6S : 113.
- Tjokropawiro A. Metformin with metabolic cardiovascular effects. A breakthrough in the metabolic cardiovascular care in T2DM the roles of fixed dose oral agent combination. *Proceeding of the 5th symposium of clinical endocrinology 2004*. Bandung: Indonesian Society of Endocrinology-Bandung Branch (PERKENI), 19-20 June 2004.
- Tjokropawiro A. 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.
- PERKENI. Konsensus pengelolaan diabetes mellitus tipe-2 di Indonesia. 2002.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sower JR. Metformin: an update. *Annual of Int Med*. 2002; 137:972-978.
- Romano M, Guagnano MT, Pacini G, Vigneri S, Falco A, Mainopicolli M, et al. Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women. *The Journal of Clin Endocrinology & Metab*. 2003;88;(11): 5321-5326.
- Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornel ES, et al. 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*. 1997; 17:p.2167-2176.
- Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. 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*. 1999; 19:p.972-978.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with

- impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2005; 54:b1566-1572.
20. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation*. 1995; 91: p.764-770.
21. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 283: F209-F220.
22. Grant PJ, Stickland MH, Booth NA, Prentice CR. Metformin causes a reduction in basal and post-venous occlusion plasminogen activator inhibitor-1 in type-2 Diabetes patients. *Diabet Med*. 1991; 8:361-5.
23. Nagi DK, Yudkins JS. 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*. 1993; 16:621-9.
24. Festa A, D'Agostino R, Leena Mykkanen Jr, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. 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*. 1999; 19: p.562-568.