

EFFECT OF METFORMIN THERAPY ON PLASMA ADIPONECTIN IN OBESITY WITH PREDIABETES PATIENTS

Asman Manaf, Jazil Karimi, Sri Deswita, Syafril Syahbuddin, Eva Decroli,
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Andalas University/ dr M Djamil Hospital, Padang
Indonesia

ABSTRACT:

Objectives : We investigated the effect of metformin on adiponectin plasma in obesity with prediabetes patients, in connection with fasting plasma glucose, 2-h post prandial, lipid profile, BMI and waist circumference.

Methods: a clinical trial with 40 obesity-prediabetes, 30 received metformin 500 mg twice daily and other received placebo as control. Adiponectin level, fasting plasma glucose, 2-h post prandial, lipid profile, BMI and waist circumference was measured at beginning and after 12 weeks. Statistic analysis by using software SPPSS 12 for windows.

Results : adiponectin level significantly increased (3.56 ± 1.35 to 4.90 ± 2.24 ug/ml, $p=0.002$), in line with significant decreased of fasting plasma glucose (102.63 ± 20.3 to 96.57 ± 14.17 mg/dl, $p=0.045$), 2-h post prandial (167.03 ± 15.79 to 134.70 ± 21.54 mg/dl, $p=0.042$), triglyceride (164.93 ± 55.42 to 125.03 ± 32.98 mg/dl, $p=0.000$), no significant decreased LDL-Chol (148.41 ± 45.32 to 145.53 ± 40.22 mg/dl, $p=0.295$), increased HDL-Chol (47.20 ± 9.10 to 56.63 ± 10.56 mg/dl, $p=0.000$), decreased waist circumference (94.17 ± 17.0 to 92.40 ± 7.39 cm, $p=0.005$) and BMI (29.02 ± 1.88 to 27.89 ± 2.11 kg/m², $p=0.000$).

Conclusion: metformin remarkably increased adiponectine level and HDL-Chol significantly, decreased significantly another variable except LDL-Chol and Blood pressure.

Keywords : metformin, adiponectine and obesity with prediabetes

PENDAHULUAN

Kegemukan (obesitas) terutama obesitas sentral merupakan faktor utama terjadinya resistensi insulin (RI), sehingga pada kelompok obesitas sering dijumpai peningkatan kadar glukosa darah (KGD) yang dikenal dengan disglukemia berupa Toleransi glukosa Terganggu (TGT), Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) dan Diabetes Melitus tipe 2 (ADA 2004, Adam 2005, Nurainah 2005, Syahbuddin 2007).

Kadar asam lemak bebas (ALB) tinggi, yang diproduksi oleh jaringan lemak (adipose tissue) pada obesitas, diduga berperan penting dalam terjadinya RI, karena ALB yang tinggi didalam plasma akan masuk kedalam sel otot polos dan sel hati, sehingga akan hambatan asupan glukosa kedalam sel otot dan akan memacu proses glukoneogenesis

dalam sel hati. Kedua mekanisme tersebut merupakan penyebab terjadinya RI (Suwandi 2005, Adam 2006, Manaf 2008). Jaringan lemak pada obesitas juga memproduksi sejumlah adipositokin, yang berperan penting menimbulkan RI, antara lain adiponektin, leptin, C-reactive protein (CRP), Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), TNF alfa, Interleukin-6 (IL-6), Angiotensin II dan Resistin (Pischon 2006, Manaf 2007, Hartini 2007). Hubungan antara berbagai adipositokin tersebut dengan RI, secara biomolekuler belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi diduga bahwa RI berhubungan dengan menurunnya kadar adiponektin dan meningkatnya kadar TNF alfa, Leptin, PAI-1 dan Resistin (Suwandi 2005). Adiponektin dilaporkan bermanfaat memperbaiki sensitivitas insulin dan mencegah aterosklerosis (Goran 2004, Ahima 2006), berperan dalam meregulasi ALB dan metabolisme glukosa.

Mekanisme kerja metformin meningkatkan kadar adiponektin masih dalam perdebatan, diduga bahwa metformin mengaktivasi enzim Adenosin Monofosfat protein Kinase (AMPK) yang akan meningkatkan kadar adiponektin, disamping itu aktivasi AMPK akan menurunkan kadar TNF α dan interleukin (IL) 6 dan selanjutnya secara tidak langsung akan meningkatkan produksi dan sekresi adiponektin, sehingga kedua mekanisme diatas pada gilirannya akan memperbaiki resistensi insulin dan mencegah konversi prediabetes menjadi diabetes tipe 2 (Woods 2003, Hawley 2003, Stumpol 2005, Musi 2006). Sejauh mana peranan metformin dalam memperbaiki kadar adiponektin masih dalam perbedaan pendapat, maka penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian metformin terhadap kadar adiponektin plasma pada kelompok obesitas dengan prediabetes, yang belum pernah diteliti di Sumatera Barat.

METODA DAN CARA PENELITIAN

Penelitian ini adalah Uji klinis eksperimental, dengan subyek penelitian adalah obesitas dengan prediabetes (Toleransi Glukosa Terganggu = TGT) yang datang berobat di Poliklinik Endokrin Metabolik RSUP Dr M Djamil Padang, dan bersedia secara sukarela ikut dalam penelitian. Dengan metode randomisasi ditetapkan kelompok perlakuan atau kontrol. Lama penelitian 6 bulan (Mei – Oktober 2008). Pada kelompok perlakuan mendapat metformin dengan dosis 2 x 500 mg perhari selama 12 minggu.

Subyek yang setuju berpartisipasi dilakukan anamnesis tentang umur, jenis kelamin; dicatat data antropometri seperti TB, BB dan Lingkar pinggang (Lp), dihitung indeks

masa tubuh (IMT) dan tekanan darah. Sesuai perjanjian dan dalam keadaan puasa diminta untuk datang lagi guna pemeriksaan laboratorium seperti kadar adiponektin, Kadar Glukosa Darah Puasa (KGD) Puasa, Kadar Glukosa Darah 2 jam post prandial (KGD-2 jam pp), dan profil lemak (Trigliserida, Kol- HDL dan Kol- LDL).

Analisis statistik yang digunakan adalah Uji t tidak berpasangan untuk menganalisis perbedaan rerata sampel kedua kelompok pada awal penelitian, dan Uji t berpasangan untuk menilai perbedaan setiap variabel sebelum dan setelah diberi metformin. Uji korelasi untuk menilai hubungan antara masing-masing variabel. Menggunakan program SPSS 12. Data disajikan secara deskriptif berupa tabel dan grafik.

HASIL PENELITIAN

Sebanyak 156 subyek obesitas (anak atau saudara dari penderita DMT2) yang bersedia ikut serta dalam penelitian, didapatkan 43 subyek(27.56%) dengan TGT (24 diantaranya juga GDPT atau 60%), terdiri atas 32 (74.4 %) wanita dan 11 (25.6%) laki-laki.

Secara random subyek dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kontrol (31 vs 12 subyek), selama penelitian 12 minggu sebanyak 3 subyek drop out, sehingga yang mengikuti penelitian sampai akhir adalah 30 subyek pada kelompok perlakuan vs 10 kontrol (tabel 1). Penyebab drop out adalah tidak patuh aturan 2 subyek dari kelompok kontrol dan pindah alamat 1 subyek dari kelompok perlakuan.

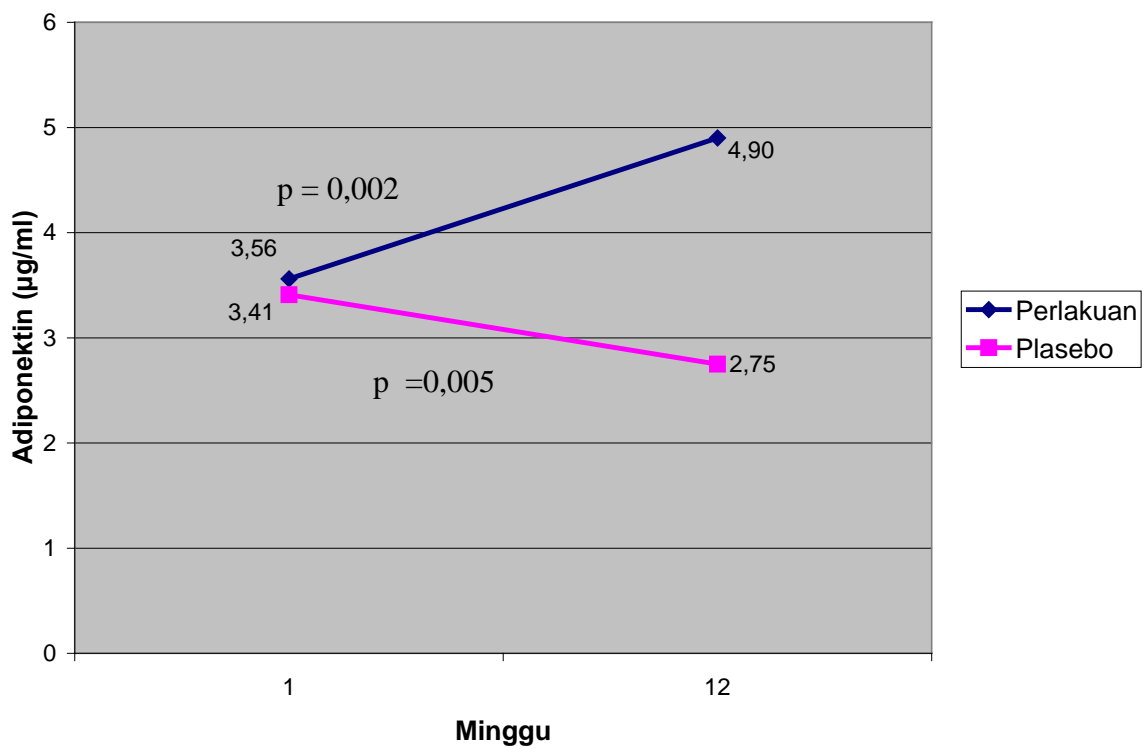
Pada tabel 1 terlihat karakteristik dasar subyek pada kedua kelompok yang meliputi berbagai variabel menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik ($p > 0.05$), kadar adiponektin pada kelompok perlakuan 3.56 ± 1.35 ug/ml vs 3.41 ± 0.97 ($p=0.703$)

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek kelompok perlakuan dan kontrol (plasebo).

	Kelompok		<i>p</i>
	Perlakuan (n = 30)	Plasebo (n = 10)	
Jenis Kelamin (N)			
Perempuan	25	6	
Pria	5	4	
Umur (th)	48,47 ± 8,07	44,80 ± 11,18	0,357
IMT (kg/m ²)	29,02 ± 1,88	29,37 ± 1,41	0,545
Lingkar Pinggang (cm)	94,17 ± 6,05	96,10 ± 8,84	0,532
Tekanan Darah Sistolik (mmhg)	125,60 ± 10,70	120,00 ± 15,63	0,313
Tekanan Darah Diastolik (mmhg)	84,00 ± 6,21	82,00 ± 9,19	0,534
Trigliserida (mg/dl)	164,93 ± 55,42	159,20 ± 47,37	0,755
Kolesterol LDL(mg/dl)	148,41 ± 39,02	153,40 ± 45,31	0,886
Kolesterol HDL (mg/dl)	47,20 ± 9,10	46,10 ± 8,47	0,731
Glukosa Darah Puasa (GDP) (mg/dl)	102,63 ± 20,31	105,30 ± 13,08	0,635
Glukosa Darah 2 Jam PP (GD 2 jam pp) (mg/dl)	167,03 ± 15,79	173,80 ± 21,51	0,377
TGT (n)	30/30	10/10	
TGT + GDPT (n)	18/30	6/10	
Adiponektin (µg/ml)	3,56 ± 1,35	3,41 ± 0,97	0,703

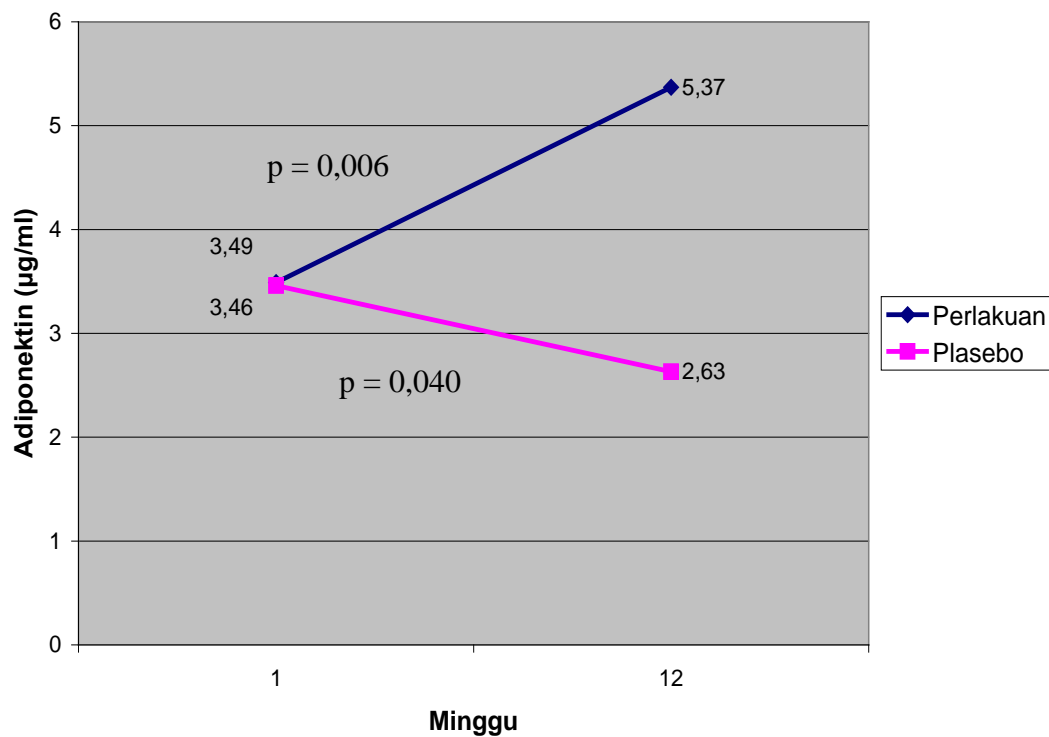
Setelah 12 minggu pemberian metformin pada kelompok perlakuan, dilakukan pengukuran kembali berbagai variabel untuk dibandingkan hasil antara sebelum dan sesudah perlakuan, kemudian dengan uji t tidak berpasangan dibandingkan hasil antara kedua kelompok perlakuan dengan kontrol.

Pada gambar 1, terlihat peningkatan kadar adiponektin plasma secara bermakna pada kelompok obesitas dengan TGT yang mendapat perlakuan, dari 3.56 ± 1.35 ug/ml menjadi 4.90 ± 2.24 ($p= 0.002$), sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi penurunan kadar adiponektin dari 3.41 ± 0.97 ug/ml menjadi 2.75 ± 0.73 ($p= 0.005$). Bila dibandingkan antara kedua kelompok perlakuan dengan kontrol terbukti bahwa perubahan kadar adiponektin plasma berbeda sangat bermakna ($p= 0.000$).



Gambar 1. Kadar adiponektin plasma pada obesitas dengan TGT antara kelompok perlakuan dengan kelompok placebo, sebelum dan sesudah penelitian

Demikian pula pada gambar 2, bahwa kelompok obesitas dengan TGT disertai GDPT yang mendapat perlakuan, menunjukkan peningkatan kadar adiponektin plasma yang bermakna dari 3.49 ± 1.35 ug/ml menjadi 5.37 ± 2.46 ($p = 0.006$), sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi penurunan kadar adiponektin dari 3.46 ± 1.05 ug/ml menjadi 2.63 ± 0.77 ($p = 0.04$). Bila dibandingkan antara kedua kelompok tersebut menunjukkan rerata perubahan kadar adiponektin yang berbeda sangat bermakna ($p = 0.001$)



Gambar 2. Kadar adiponektin plasma pada obesitas dengan TGT disertai GDPT antara kelompok perlakuan dengan kelompok plasebo, sebelum dan sesudah penelitian

Pada tabel 2, dapat dilihat berbagai variabel pada kelompok perlakuan dengan hasil rerata sebelum dan sesudah penelitian, sedangkan pada tabel 3 menunjukkan hasil rerata berbagai variabel pada kelompok kontrol sebelum dan sesudah penelitian.

Tabel 2. Hasil rerata beberapa variabel pada kelompok perlakuan sebelum dan sesudah penelitian

Variabel	Sebelum	Sesudah	p
GDP pada kelompok TGT (mg/dl)	102,63 ± 20,30	96,57 ± 14,17	0,103
GDP pada kelompok TGT + GDPT (mg/dl)	114,67 ± 15,86	101,72 ± 11,20	0,003^{**}
GD2jpp pada kelompok TGT (mg/dl)	167,03 ± 15,79	134,70 ± 21,54	0,000^{**}
GD2jpp pada kelompok TGT + GDPT (mg/dl)	173,55 ± 14,42	134,05 ± 20,59	0,000^{**}
Trigliserida (mg/dl)	164,93 ± 55,42	125,03 ± 32,98	0,000^{**}
Kolesterol LDL (mg/dl)	148,41 ± 45,32	145,53 ± 40,22	0,295
Kolesterol HDL (mg/dl)	47,20 ± 9,10	56,63 ± 10,56	0,000^{**}
Indeks Masa Tubuh (kg/m ²)	29,02 ± 1,88	27,89 ± 2,11	0,000^{**}
Lingkar Pinggang (cm)	94,17 ± 6,05	92,40 ± 7,39	0,005
Tekanan darah Sistolik (mmhg)	128,27 ± 11,47	124,00 ± 12,76	0,131
Tekanan darah Diastolik (mmhg)	84,33 ± 6,26	81,33 ± 8,19	0,059

Keterangan: ******): Berbeda sangat bermakna

Tabel 3. Hasil rerata beberapa variabel yang diperiksa pada kelompok kontrol sebelum dan sesudah penelitian

Variabel	Sebelum	Sesudah	p
GDP pada kelompok TGT (mg/dl)	105,30 ± 13,08	110,80 ± 10,12	0,215
GDP pada kelompok TGT + GDPT (mg/dl)	114,50 ± 6,95	114,33 ± 7,45	0,965
GD2jpp pada kelompok TGT (mg/dl)	173,80 ± 21,51	159,90 ± 32,67	0,235
GD2jpp pada kelompok TGT + GDPT (mg/dl)	159,33 ± 13,74	154,50 ± 27,09	0,675
Trigliserida (mg/dl)	159,20 ± 47,37	150,80 ± 33,90	0,129
Kolesterol LDL (mg/dl)	153,40 ± 45,30	146,20 ± 40,57	0,560
Kolesterol HDL (mg/dl)	46,10 ± 8,46	44,20 ± 7,19	0,309
Indeks Masa Tubuh (kg/m ²)	29,37 ± 1,41	29,41 ± 1	0,851
Lingkar Pinggang (cm)	96,10 ± 8,83	96,30 ± 9,45	0,923
Tekanan darah Sistolik (mmhg)	124,00 ± 15,06	122,00 ± 12,29	0,555
Tekanan darah Diastolik (mmhg)	82,00 ± 9,19	81,00 ± 7,8	0,798

Bila dibandingkan rerata perubahan dari beberapa variabel antara kelompok perlakuan (tabel 2) dibandingkan kelompok kontrol (tabel 3) maka didapatkan sbb :

Rerata perubahan kadar glukosa darah (KGD) Puasa, pada obesitas dengan TGT antara kelompok perlakuan bila dibandingkan kelompok kontrol didapatkan perbedaan secara bermakna $p = 0.045$; demikian pula pada obesitas dengan TGT yang disertai GDPT antara kelompok perlakuan dengan kontrol menunjukkan rerata perubahan KGD Puasa berbeda secara bermakna $p = 0.022$.

Rerata KGD 2 jam post prandial (pp) pada obesitas dengan TGT antara kelompok perlakuan dibandingkan kontrol menunjukkan perubahan secara bermakna $p = 0.042$; sedangkan pada obesitas dengan TGT disertai GDPT antara kelompok perlakuan dibanding kontrol menunjukkan berrubahan secara bermakna $p= 0.026$.

Rerata kadar Trigliserida pada kelompok perlakuan menurun secara bermakna dari $164,93 \pm 55,42$ mg/dl menjadi $125,03 \pm 32,98$ $p = 0.000$, dan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol terdapat perubahan bermakna $p = 0.006$

Rerata kadar kolesterol HDL pada kelompok perlakuan terlihat meningkat bermakna dari $47,20 \pm 9,10$ mg/dl menjadi $56,63 \pm 10,56$ $p = 0.000$; bila dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan perubahan sangat bermakna $p = 0.000$

Rerata kadar kolesterol LDL pada kelompok perlakuan terlihat menurun dari $148,41 \pm 45,23$ mg/dl menjadi $145,53 \pm 40,22$ tetapi tidak bermakna $p = 0.295$; dan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol juga tidak berbeda bermakna $p = 0.724$

Rerata Lingkar pinggang pada kelompok perlakuan tampak menurun dari $94,17 \pm 6,05$ cm menjadi $92,40 \pm 7,39$ bermakna dengan $p = 0,005$; bila dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan rerata perubahan secara bermakna $p = 0.039$.

Rerata Indeks massa tubuh pada kelompok perlakuan tampak menurun dari rerata $29,02 \pm 1,88$ kg/m² menjadi $27,89 \pm 2,11$, $p = 0.000$; bila dibandingkan dengan kontrol menunjukkan perubahan bermakna $p = 0.001$

Rerata Tekanan darah sistolik pada kelompok perlakuan tampak menurun dari $128,27 \pm 11,47$ mmHg menjadi $124,00 \pm 12,76$ tetapi tidak bermakna $p = 0.131$; sedangkan rerata tekanan diastolik pada kedua kelompok tidak menunjukkan penurunan bermakna $p = 0.633$

Bila dilihat hubungan (korelasi) antara perubahan kadar adiponektin plasma dengan berbagai variabel dapat dikategori atas korelasi lemah, sedang dan kuat (tabel 4)

Tabel 4. Hubungan korelasi perubahan kadar adiponektin plasma dengan beberapa variabel setelah perlakuan

	Variabel	Korelasi (r)
Adiponektin	KGD puasa dgn TGT	r = - 0,113 p = 0,552
	KGD puasa dgn TGT+ GDPT	r = - 0,572 ** p = 0,013
	KGD 2 jam PP dgn TGT	r = - 0,249 p = 0,185
	KGD 2 jam PP dgn TGT + GDPT	r = - 0,581 ** p = 0,011
Adiponektin	Trigliserid	r = - 0,459 ** p = 0,011
	Kol - HDL	r = 0,387 p = 0,035
	Kol - LDL	r = - 0,312 p = 0,091
Adiponektin	Indeks Massa Tubuh	r = - 0,215 p = 0,254
	Lingkar pinggang	r = - 0,647 *** p = 0,000
Adiponektin	Tekanan sistole	r = - 0,311 p = 0,074
	Tekanan Diastole	r = - 0,333 p = 0,072
Keterangan : ** Korelasi sedang, *** korelasi kuat		

Pada tabel 4 terlihat bahwa peningkatan kadar adiponektin plasma berkorelasi sedang dengan KGD puasa dan KGD 2 jam pp pada kelompok Obesitas dengan TGT disertai GDPT ($p = 0.013$, $r = - 0.572$ dan $p = 0.011$, $r = - 0.581$); berkorelasi kuat dengan penurunan Lingkar pinggang ($p = 0.000$, $r = - 0.647$); juga berkorelasi sedang dengan kadar Trigliserida ($p = 0.011$, $r = - 0.459$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dari 156 subyek obesitas yang diperiksa 43 (27,56 %) adalah TGT, tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian lain yang melaporkan prevalensi TGT 28-34,4% (Goran 2004, Nurainah 2005), dan secara umum prevalensi prediabetes (TGT dan/atau GDPT) sebesar 2 – 25 % (Alberty 1998).

Secara random subyek dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan vs kontrol (31 vs 12) yang terdistribusi secara homogen berdasarkan tes uji t independent ($p > 0,05$). Dari 43 subyek tersebut sebanyak 24 (60 %) disertai GDPT, dibandingkan hasil penelitian lain di Australia sebesar 16,4% (Dunstan 2002), perbedaan prevalensi ini kemungkinan karena berbagai faktor seperti usia, lamanya obesitas, perbedaan kelompok sasaran dan faktor genetik

Pada penelitian ini tidak memperhitungkan efek diet dan aktivitas harian subyek, karena hasil penelitian lain membuktikan bahwa pengaruh diet dan olahraga ketat terhadap kelompok TGT terlihat efektif setelah 18 bulan (Donnelly 2000), sedangkan penelitian ini berlangsung hanya 12 bulan, sehingga pengaruh diet dan olah raga dapat diabaikan.

Selama penelitian 12 minggu sebanyak 3 subyek dikeluarkan karena alasan pindah alamat 1 orang dari kelompok perlakuan dan 2 orang karena tidak mampu mengikuti prosedur dari kelompok kontrol, dan tidak ada hubungan dengan efek samping metformin.

Kadar adiponektin pada data dasar di kedua kelompok perlakuan dan kontrol adalah 3,56 vs 3,41 ug/ml, yang berada di level dibawah normal yaitu 5- 30 ug/ml (Ahima 2006, Tarquini 2007). Berbagai alasan telah dikemukakan dan diduga sebagai penyebab rendahnya kadar adiponektin pada kelompok obesitas dengan prediabetes, pada suatu

penelitian cross-sectional yang membandingkan antara kelompok obesitas dan kurus didapatkan hubungan negatif antara kadar adiponektin plasma dengan lemak visceral mempunyai hubungan lebih kuat bila dibandingkan hubungan adiponektin dengan lemak subkutan, hal ini diduga karena sel adiposit visceral yang berukuran besar dan mengandung banyak trigliserida, sehingga kemampuan untuk memproduksi adiponektin lebih sedikit bila dibandingkan sel adiposit normal yang berukuran kecil (Cnop 2003).

Disamping itu jaringan adiposa pada obesitas juga diinfiltrasi oleh sel makrofag yang banyak memproduksi faktor inflamasi TNF alfa, yang bekerja berlawanan dengan adiponektin dan disamping itu diduga karena TNF alfa juga akan menekan sintesis adiponektin, dengan demikian TNF alfa menghambat ekspresi adiponektin (Keppes 2000). Peningkatan TNF alfa pada keadaan resistensi insulin (RI), akan menekan proses penyandian *post receptor* sehingga menghambat aktivitas IRT(Insulin Receptor Tyrosine) Kinase dan menghambat translokasi GLUT 4, sehingga berakibat uptake glukosa kedalam sel berkurang dan KGD darah meningkat (Nurainah 2005, Suwandi 2005).

Hasil penelitian setelah pemberian metformin 12 minggu, menunjukkan bahwa kadar adiponektin meningkat secara bermakna, baik pada kelompok perlakuan GTT atau GTT yang disertai GDPT, sebaliknya pada kelompok kontrol kadar adiponektin justru menurun. Meskipun ada pro dan kontra tentang mamfaat pemberian metformin untuk meningkatkan kadar adiponektin, ternyata bahwa hasil penelitian ini membuktikan metformin dapat meningkatkan kadar adiponektin secara bermakna.

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian lain oleh Fu 2007, yang memberikan metformin dan perubahan life-style pada kelompok sindroma metabolik selama 3 bulan, dan Adamia 2007 yang memberikan metformin selama 6 bulan pada subyek obesitas ternyata dapat meningkatkan kadar adiponektin plasma secara bermakna.

Menurut Musi 2006, metformin bekerja di jaringan adiposa melalui aktivasi enzim AMPK (Adenosin monophosphat Protein Kinase) lewat jalur LKB-1, dimana metformin akan menurunkan konsentrasi ATP sel sehingga ratio AMP/ ATP meningkat dan berakibat aktivasi jalur LKB-1 sehingga enzim AMPK teraktivasi, Linn 2004 mengemukakan bahwa aktivasi AMPK pada jaringan adiposa, akan menghambat sekresi

dan ekspresi dari sitokin proinflamasi TNF alfa dan Interleukin -6 (IL-6). Berhubung adiponektin dengan TNF alfa dan IL-6 berkerja saling menghambat (Ouchi 2003), maka penurunan produksi TNF alfa dan IL-6 akan meningkatkan produksi adiponektin (Sell 2006).

Dan adapun penurunan kadar adiponektin pada kelompok kontrol diduga karena meningkatnya resistensi insulin.

Hasil penelitian dengan pemberian metformin selama 12 minggu, menunjukkan bahwa kadar glukosa darah (KGD) Puasa pada kelompok perlakuan dengan TGT yang disertai GDPT, terjadi penurunan KGD Puasa bermakna ($p = 0.003$), sedangkan kelompok kontrol tidak bermakna ($p=0.965$). Dan bila dilihat korelasi antara kenaikan kadar adiponektin dengan penurunan KGD Puasa pada kelompok tersebut terlihat korelasi sedang ($r = - 0.572$).

Adapun KGD 2 jam pp pada kelompok perlakuan GTG maupun GTG yang disertai GDPT menurun secara bermakna ($p=0.000$ $p=0.000$), sedangkan pada kontrol tak bermakna. Tetapi korelasi antara kadar adiponektin dengan penurunan KGD 2 jam pp pada kelompok TGT yang disertai GDPT adalah berkorelasi sedang bila dibandingkan dengan kelompok GTG saja yang berkorelasi lemah. Untuk menerangkan mekanisme terjadinya penurunan KGD puasa maupun 2 jam pp tersebut diatas, disebabkan oleh efek metformin pada hati dan otot (Zhou 2001), yaitu dihati aktivasi AMPK oleh metformin akan menghambat proses glukoneogenesis dan produksi glukosa di hati menurun, sehingga KGD Puasa menurun; sedangkan di otot metformin melalui aktivasi AMPK akan meningkatkan translokasi GLUT4 sehingga uptake glukosa ke dalam sel otot akan meningkat akibatnya KGD 2 jam pp meningkat(Zhou 2001, Ruan 2002). Menurut Maeda 2001 dan Lindsay 2002, pada percobaan binatang melaporkan bahwa pemberian adiponektin rekombinan menurunkan KGD, disebabkan adiponektin bekerja meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara meningkatkan oksidasi asam lemak dan menghambat produksi glukosa di hati. Penurunan KGD diotot melalui stimulasi oksidasi asam lemak oleh adiponektin domain globuler, sedangkan efek supresi produksi glukosa di hati adalah adiponektin domain full length (Berg 2001, Yamauchi 2001).

Sebaliknya KGD Puasa pada kelompok perlakuan dengan TGT menunjukkan penurunan tidak bermakna. Hal ini dapat diterangkan *pertama* kemungkinan sampel pada penelitian ini sebagian adalah dengan KGD Puasa normal, jadi merupakan TGT *isolated*, menurut Davidson 2007, bahwa TGT *isolated* adalah resistensi insulin (RI) terjadi pada jaringan otot sedangkan RI di hepar normal, sebaliknya pada TGT dengan GDPT maka RI terjadi pada hati dan pada otot. Metformin sebagai antidiabetik oral (ADO) pada keadaan RI berkerja terutama menekan produksi glukosa di hati, jadi pada TGT *isolated* dimana KGD Puasa masih normal maka pemberberian metformin tidak akan menurunkan KGD Puasa.

Penelitian oleh Schuster 2004, terapi metformin selama 24 bulan pada kelompok TGT, ternyata tidak terdapat perbedaan KGD yang bermakna, walaupun terlihat ada peningkatan bermakna dari kadar HIE (hepatic insulin extration). HIE diduga berperan memperbaiki metabolisme glukosa di hati pada kelompok dengan KGD Puasa normal tanpa menimbulkan hipoglikemia.

Hasil penelitian setelah pemberian metformin selama 12 minggu, pada kelompok perlakuan terlihat penurunan lingkar pinggang dan Indeks masa tubuh, dimana peningkatan kadar adiponektin berkorelasi kuat terhadap penurunan lingkar pinggang ($r = -0,647$) dan berkorelasi sedang terhadap penurunan indeks masa tubuh ($r = -0,215$). Sesuai dengan hasil penelitian oleh Hotta 2000, melaporkan bahwa kadar adiponektin meningkat setelah berat badan diturunkan, sedangkan Faraj 2003 melaporkan bahwa kadar adiponektin menjadi normal setelah berat badan dapat diturunkan melalui operasi pintas gaster. Dapat dipahami karena pada keadaan obesitas, sel adiposit visceral mempunyai ukuran lebih besar dan mengandung trigliserida lebih banyak, tetapi kemampuan untuk memproduksi adiponektin justru menurun bila dibandingkan dengan sel adiposit normal (Cnop 2003), dengan demikian maka penurunan lingkar pinggan dan indeks masa tubuh akan mengurangi ukuran sel adiposit sehingga akan meningkatkan produksi adiponektin.

Pada penelitian ini terbukti bahwa peningkatan adiponektin, berkorelasi sedang dengan penurunan kadar trigliserida ($r = -0,459$ $p= 0.01$), berkorelasi lemah terhadap

peningkatan kadar kolesterol HDL ($r = 0,387$ $p= 0,03$) dan penurunan kadar kolesterol LDL ($r = - 0,312$ $p=0,091$). Bagaimana mekanisme bahwa peningkatan kadar adiponektin dapat menurunkan trigliserida? Dapat ditinjau *pertama* di jaringan adiposa, adiponektin akan mengaktivasi enzim AMPK sehingga akan menghambat sintesis asam lemak dan menekan lipolisis, akibatnya adalah sintesis trigliserida menurun. *Kedua* di hati, adiponektin mengaktifkan enzim AMPK yang akan menghambat fosforilasi dari Asetil Co-A Carboxilase (ACC) yang mengkatalisis lipogenesis, sehingga akan menurunkan produksi asam lemak dan meningkatkan oksidasi asam lemak (Zhou 2001); disamping itu aktivasi AMPK tersebut akan mengurangi ekspresi SREBP-1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1) dengan akibat akan menurunkan ekspresi enzim-enzim lipogenik yang berperan dalam proses sintesis trigliserida dan perlemakan hati (Zhou 2001, Ruan 2002). Yamauchi 2001, membuktikan pada tikus percobaan bahwa pemberian adiponektin akan menurunkan ekspresi protein terkait dalam tranport asam lemak, sehingga influks asam lemak ke dalam sel hati menurun maka produksi trigliserida di hati menurun.

Peningkatan kadar adiponektin berkorelasi lemah terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL ($r = 0,387$), bahwa peningkatan kadar kolesterol HDL disebabkan oleh menurunnya produksi asam lemak dan meningkatnya oksidasi asam lemak yang disebabkan oleh aktivasi enzim AMPK, melalui mekanisme penekanan terhadap Asetil Co-A Carboxilase (Zhou 2001, Ruan 2002); penelitian oleh Schuleze 2004 pada pasien DMT2 melaporkan korelasi positif ($r = 0,42$) antara kadar adiponektin dengan kadar kolesterol HDL.

Meskipun terjadi penurunan kadar Kolesterol-LDL, tetapi secara statistik korelasi antara peningkatan adiponektin dengan penurunan kadar kolesterol LDL lemah ($r = - 0,295$). Pada keadaan hipoadiponektin terjadi pengecilan ukuran partikel LDL yang disebut small dense LDL kolesterol (19,48), yang disebabkan oleh produksi asam lemak bebas yang meningkat pada keadaan resistensi insulin, berakibat peningkatan produksi VLDL dan melalui berbagai mekanisme akan menghasilkan LDL yang kaya trigliserida tetapi miskin kolesterol ester, selanjutnya LDL tersebut akan dihidrolisis oleh enzim Hepatik Lipase sehingga menghasilkan LDL ukuran kecil tapi padat 76. Jadi hasil penelitian ini menyokong dugaan bahwa kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan kadar trigliserida, LDL kecil dan padat dan berkorelasi positif dengan kadar kolesterol HDL.

Pada penelitian ini tekanan darah sistolik dan diastolik menurun tidak bermakna pada kelompok perlakuan, diduga karena berbagai faktor lain dapat mempengaruhi. Bila dilihat korelasi peningkatan adiponektin terhadap tekanan darah adalah korelasi lemah ($r = - 0.331$), dikatakan bahwa beberapa faktor yang terkait dengan kejadian hipertensi pada obesitas dan RI (Adam 2006), angiotensin II berperan merusak sel endotel berakibat terjadi atherosklerosis dan timbulnya hipertensi (Decroli 2008)). Sebaliknya dilaporkan bahwa adiponektin berfungsi sebagai anti-atherogenik dan mencegah disfungsi endotel dengan cara menghambat sinyal transkripsi NF-kB, yang memediasi efek TNF alfa dan sitokin proinflamasi; disamping itu adiponektin juga menstimulasi produksi NO (nitrid oksida) pada sel endotel vaskuler serta menghambat ekspresi molekul scavenger class A di sel makrofag (Park 2002, Ouchi 2003, Manaf 2007). Adiponektin menghambat ekspresi TNF alfa di sel makrofag, menghambat perlekatan monosit ke endotel, menghambat transformasi makrofag menjadi sel busa maupun proliferas sel otot polos (6,17,19,48, 56). Jadi berarti peningkatan adiponektin secara tidak langsung berperan dalam mengendalikan tekanan darah.

KESIMPULAN

1. Pemberian metformin selama 12 minggu meningkatkan kadar adiponektin pada kelompok obesitas dengan prediabetes.
2. Peningkatan kadar adiponektin setelah pemberian metformin, berkorelasi sedang terhadap penurunan kadar glukosa darah (KGD) Puasa dan KGD 2 jam post prandial pada kelompok TGT yang disertai GDPT, tetapi berkorelasi lemah pada kelompok TGT saja.
3. Peningkatan kadar adiponektin setelah pemberian metformin, berkorelasi kuat terhadap penurunan lingkar pinggang, tetapi berkorelasi lemah terhadap penurunan Indeks massa tubuh.
4. Peningkatan kadar adiponektin setelah pemberian metformin, berkorelasi sedang terhadap penurunan kadar trigliserida, dan berkorelasi lemah terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL maupun penurunan kadar kolesterol LDL.
5. Peningkatan kadar adiponektin setelah pemberian metformin, berkorelasi lemah terhadap penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik.

SARAN

Penggunaan metformin dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan kadar adiponektin plasma pada penderita obesitas dengan prediabetes dalam upaya pencegahan konversi prediabetes menjadi DMT2

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association. Clinical practice recommendation 2004 : Diab Care 2004 ; 27 : S5-10.

Adam FMS, Adam JMS . Adiponektin, resistensi insulin pada obesitas . Dalam : Naskah lengkap the 4th national obesity symposium and the 2nd national symposium on metabolic syndrome. Makasar : PERKENI ; 2005 .hal. 254-69.

Adam JMS. Obesitas dan diabetes melitus tipe 2 . Dalam : Obesitas dan sindroma metabolik : FK Universitas Hasanudin ; 2006 .hal. 9-19.

Alberty KGMM. The clinical implication of impaired glucose tolerance. Diab Med 1998 ; 13 : 927-37.

Ahima RS. Metabolic action of adipocyte hormones : Fokus on adiponectin. Obesity 2006 ; 14 (suppl) : 9S-15S.

Adamia N, Virsaladze D, Charkviani N, et al . The impact of metformin therapy on plasma adiponectin and leptin in obese and insulin resistant postmenopausal females. The 2th International Congress of on Prediabetes and The Metabolic Syndrome ; 2006 : 1-3.

Adam JF. Obesitas, toleransi glukosa terganggu dan risiko kardiovaskular. dalam obesitas dan sidroma metabolik. Editor Adam JF. Bandung : 2006 : 21-31.

Berg AH, Combs TP, Scherer PE et al. ACRP30 / adiponectin : an adipokine regulating glucose and lipid metabolism : Trends Endocrinol Metab 2001 ; 13 : 84-89.

Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM et al . Relationship of adiponectin to body fat distribution , insulin sensitivity, and plasma lipoprotein. Diabetologia 2003 ; 46 : 456-69.

Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2002 ; 25 : 829-34.

Donnelly JE , Jacobsen DJ, Heelen KS et al. The effect of 18 months intermitten vs continue exercise on aerobic capacity, body weight and composition. Int Obes 2000 ; 24 : 566-72.

Davidson MB, Genuth S, Fagan TF. American diabetes association consensus steatment on IFG and IGT. Diabetes 2007 ;10 : 1-4.

Decroli E. Adiponektin : Penatalaksanaan hipertensi pada diabetes. Dalam : Naskah lengkap pertemuan Ilmiah berkala IX Ilmu Penyakit Dalam. Padang : Bagian IPD FK Unand ; 2008 .hal. 81-89.

Fu JF, Liang L, Zou CC, et al . Prevalence of the metabolic syndrome in zhejiang chinese obese children and adolescent and the effect of metformin combined with lifestyle intervention. Intern Journal of Obesity 2007 ; 31 : 15-22.

Faraj M, Havel PJ, Phelish S et al. Plasma acylation stimulating protein adiponectin leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric by pass surgery in obes subject . J Clin Endocr Metab 2003 ; 88 : 1594-02.

Goran MI, Bergman RN, Avila Q et al. Impaired glucose tolerance and reduce beta cell fuction in overweight latino children. J Clin Endocr Metab 2004 ; 89 : 207-12.

Hartini S. Masalah dan tantangan mengatasi diabetes melitus. Dalam : Naskah lengkap forum diabetes nasional 4 . Padang : PB PERKENI & PERKENI cab.Padang ; 2007.hal. 40-50.

Hawley SA, Boudeau J, Reid JL, et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STARD and MO 25 are upstream kinases in the AMP activated protein kinase. Cell metab 2003 ; 2 : 9-19.

Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentration of novel adipose specific protein, adiponectin in type 2 diabetes melitus . Arterioscler Thromb vasc biol 2000 ; 20 : 1595-99.

Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat derivate hormone adiponectin reverse insulin resistance associated with both lipoarthropi and obecity. Nature med 2001 ; 7 : 941-46.

Kappes A and Loffler G. Influences of ionomycin dibutyryl-cyclo AMP and tumour necrosis factor alpha on intracelluler amount secretion of apM1 in diferentiating primary human preadipocyte. Horm Metab res 2000 ; 32 : 548-54.

Linn AS, Jesse N, Pedersen SB et al . AICAR stimulates adiponectin and inhibits cytokynes in adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun 2004 ; 316 : 853-58.

Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al . Adiponectin & development of type 2 diabetes mellitus. The Lancet 2002 ; 360 : 9236-53.

Manaf A. Aggressive treatment on type 2 diabetes mellitus earlier with combination therapy . Dalam : Naskah lengkap pertemuan ilmiah berkala IX ilmu penyakit dalam . Padang : Bagian IPD FK Unand ; 2008 .hal. 7-18.

Manaf A .The role of adiponectin in blood glucose regulation. Dalam : Naskah lengkap forum diabetes nasional 4. Padang : PB PERKENI & PERKENI Cab.Padang ; 2007 .hal. 132-33.

Musi N . AMP activated protein kinase and type 2 diabetes. Curr Med Chem 2006 ; 13 : 583-89.

Maeda N, Takahashi M, Funahashi M et al . PPRy ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin . Diabetes 2001 ; 50 : 2094-99.

Nurainah, Suhuyanly N, Adam FMS, dkk. Disglikemia pada obesitas. Dalam : Naskah lengkap the 4th national obesity symposium and the 2nd national symposium on metabolic syndrome . Makasar : PERKENI ; 2005 .hal. 322-32.

Ruan H, Hacoheh NIR, Golub TR. et al. Tumor necrosis factor α suppresses adipocyte specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes. Diabetes 2002 ; 51 : 1319-35.

Syahbuddin S. Resistensi insulin dan implikasinya. Dalam : Naskah lengkap forum diabetes nasional 4. Padang : PB PERKENI & PERKENI cab.Padang ; 2007 .hal. 1-11.

Suwandi S, Adam FMS, Nara MGB dkk. TNF α dan resistensi insulin pada subjek obes. Dalam : Naskah lengkap the 4th national obesity symposium and the 2nd national symposium on metabolic syndrome. Makasar: PERKENI ; 2005 .hal. 333-42.

Sell H, Schroeder DD, Eckardt K, et al. Cytokine secretion by human adipocytes is differentially regulated by adiponectin, AICAR and troglitazone. Biochem Biophys Res Commun 2006 ; 343 : 700-06.

Schulze MB, Rimm EB, Shai I et al. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory in men with type 2 diabetes melitus. Diabetes Care 2004 ; 27 : 1680-87.

Stumvoll M, Goldstein JB, Haeften TW. Type 2 diabetes : Principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005 ; 365 : 1333-46.

Schuster D, Gaillard T, Rhinesmith S at al. Impact of metformin on glucose metabolism in non diabetic , obese african americans. Diabetes Care 2004 ; 27 : 2768-69.

Tjokprawiro A. Novel OHA : A prandial glucose regulatory. Symposium on Diabetes in World Diabetes Day ; 2000 ; Makasar.

Tarquini R, Lazzeri C, Gensini GF. Adiponectin and the cardiovascular system: from risk to diseases.: Intern Emerg Med 2007 ; 2 : 165-76.

Pischon T , Rimm EB. Adiponectin : A promising marker for cardiovascular diseases. Clin. Chem 2006 ; 52 : 797-99.

Park H, Kauhik K, Constant S, et al. Coordinate regulation of malonyl co adecarboxylase and acetyl co A carboxylase by AMP : activated protein kinase in rat tissue response to exercise . J. biol chem 2002 ; 227 : 32571-77.

Woods A, Johnstones SR ,Dickerson K et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP activated protein kinase cascade. Curr Biol 2003 ; 13 : 2004-08.

Zhow G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP activated protein kinase in mechanism of metformin action. J. Clinical Investigation 2001 ; 108 : 1167-74.

