



Peran Metformin terhadap Dislipidemia Aterogenik pada Sindroma Metabolik dengan Diabetes Mellitus Tipe-2 yang terawat jelek

The Role of Metformin on Atherogenic Dyslipidemia in Poorly Controlled patients of Type-2 Diabetes Mellitus plus Metabolic Syndrome

Sugiarto¹, Diding HP², Guntur H³, Marsetio D⁴, Tjokroprawiro A⁴

¹Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University/Moewardi Hospital, Surakarta

²Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta

³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University/Moewardi Hospital, Surakarta

⁴Postgraduate School, Airlangga University, Surabaya

KATA KUNCI *Dislipidemia; risiko kardiometabolik; efek pleiotropik; kardioprotektif*
KEYWORDS *Dyslipidemia; cardiometabolic risk; pleiotropic effect; cardioprotective*

ABSTRAK *Sindroma Metabolik dengan Diabetes Mellitus tipe-2 [SIMET-DM] merupakan kelompok faktor risiko kardiometabolik dan mempunyai peranan terhadap peningkatan penyakit kardiovaskular. Metformin merupakan obat yang mempunyai efek pleiotropik yang meliputi efek metabolik, kardiovaskular dan anti-kanker. Penelitian ini dimaksudkan untuk menguji apakah metformin mempunyai efek kardioprotektif melalui perbaikan dislipidemia aterogenik pada SIMET-DM tipe-2 yang terawat jelek. Penelitian dilakukan dengan metode acak, uji klinik buta-ganda di klinik Penyakit Dalam RSUD Dr Moewardi Surakarta antara bulan Desember 2008 sampai dengan Juli 2009 pada penderita SIMET-DM tipe-2 yang terawat jelek. Empat puluh dua pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok metformin dan plasebo, masing-masing 21 pasien. Data dianalisis dengan independent samples t-test, dilanjutkan effect size metformin dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Hasilnya memperlihatkan bahwa secara bermakna metformin menurunkan LDL-C ($p = 0,012$) dibanding placebo, namun tidak untuk HDL-C ($p = 0,151$), TG ($p = 0,930$), maupun small-dense-LDL ($p = 0,323$). Sebagai simpulan metformin memperlihatkan efek kardioprotektif melalui perbaikan dislipidemia aterogenik (penurunan LDL-C) pada SIMET-DM tipe-2 yang terawat jelek.*

ABSTRACT *Patients with Type-2 Diabetes Mellitus plus Metabolic Syndrome (DM-MetS) bring along with group of cardiometabolic risk factors, which promote the high prevalence of cardiovascular diseases. Metformin has pleiotropic effects with metabolic, cardiovascular and anti-cancer effects. This study was aimed to examine whether metformin possessed cardioprotective effects through the improvements of atherogenic dyslipidemia on poorly controlled patients with DM-MetS. A randomized double blind clinical trial was*

performed using the out-patients clinic of the department of Internal Medicine dr. Moewardi Hospital Surakarta. The study was carried out from December 2008 to July 2009 on poorly controlled patients with DM –MetS. Fourty two patients were divided into two groups of 21 patients each i.e the experimental group of metformin and another group of placebo. The data were analyzed by independent samples t-test followed by metformin effect size with significant difference of $p < 0.05$. The results showed that metformin therapy significantly reduced LDL-C ($p = 0.020$) compared to those placebo. In contrast no significant difference was observed in the increase of HDL-C ($p = 0,151$), decrease of TG ($p = 0,930$) and small-dense-LDL ($p = 0,323$) compared with placebo. In conclusion, metformin therapy showed cardioprotective effects through the improvement of atherogenic dyslipidemia (reduced LDL-C) on poorly controlled patients with DM –MetS.

Sindroma Metabolik adalah sekelompok faktor risiko metabolik dan menjadi problem di seluruh dunia, sebagai penyebab penyakit jantung atero-sklerosis. Sindroma Metabolik dengan Diabetes Mellitus tipe-2 (SIMET-DM) merupakan kelompok faktor risiko kardiometabolik dan berperan terhadap peningkatan penyakit kardiovaskuler (Tjokroprawiro, 2007), dan sering mempunyai kelainan dislipoproteinemia (penurunan HDL-C, peningkatan trigliserid dan atau peningkatan *small dense-LDL*) (Brunzell *et al.*, 2008).

Akumulasi lemak terutama LDL dan trigliserid yang kaya lipoprotein pada dinding vaskuler berperan terhadap pembentukan *fatty streaks*, sebagai prekursor dari *plaque atherosclerosis*. Penurunan LDL-C dapat berguna sebagai pencegahan sekunder untuk meningkatkan *survival rate*. Dislipidemia (peningkatan trigliserid, LDL-C dan *ox-LDL-C*) merupakan faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskuler (Gotto *et al.*, 2003).

Prospective Quebec Cardiovascular Study memperlihatkan bahwa trias lemak (peningkatan LDL-C dan trigliserid serta penurunan HDL-C) berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner untuk 5 tahun yang akan datang. Kadar trigliserid puasa merupakan prediktor terbaik untuk LDL-C. Lingkar pinggang dan trigliserid

puasa dapat digunakan untuk identifikasi terhadap risiko penyakit jantung koroner (Lemieux *et al.*, 2000). Pada *Copenhagen City Heart Study*, Benn dkk, memperlihatkan bahwa LDL-C merupakan prediktor kejadian penyakit jantung iskemia (Benn *et al.*, 2007), selain sebagai indikator primer untuk terapi inisiasi dan target terapi.

Strategi umum diperlukan untuk menurunkan faktor risiko yang multi-faktorial (Brunzell *et al.*, 2008). Secara klinik target penatalaksanaan untuk menurunkan risiko penyakit aterosklerosis ditujukan terhadap faktor risiko utama yaitu LDL-C, hipertensi dan DM tipe-2 (Grundy *et al.*, 2005) serta menurunkan Apo-B, non-HDL-C dan memperbaiki pola hidup (Rosenzweig *et al.*, 2008).

Terapi optimal penderita DM memerlukan pendekatan terapi yang multi efek meliputi edukasi pasien, perubahan pola hidup, obat anti-hiperglikemia, anti-hipertensi serta anti-hiperlipidemia. Strategi pencegahan dengan edukasi dan intervensi farmakologi bertujuan untuk menurunkan

Correspondence:

Dr. Sugiarto, dr., SpPD, Endocrinology Division, Internal Medicine Department, Medical Faculty, Sebelas Maret University/Moewardi Hospital, Surakarta, Jalan Kol. Soetarto 132, Surakarta, Telephone/Facsimile: 0271-654513, E-mail: papdisolo@yahoo.com

prevalensi SIMET, IGT dan DM tipe-2 (Mattheal *et al.*, 2000). Target utama penatalaksanaan klinik pada pasien SIMET adalah menurunkan risiko penyakit aterosklerosis. Strategi yang penting untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler adalah dengan meningkatkan kadar HDL-C, menurunkan LDL-C, tekanan darah dan kontrol glikemia serta modifikasi pola hidup (Patel, 2008). Keberhasilan terapi pasien dengan risiko kardiometabolik tergantung pada seberapa besar menurunkan komponen-komponen dari faktor risiko dan kelainan lipoprotein. Direkomendasikan target yang dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler adalah LDL-C <70 mg/dL, non-HDL-C < 100 mg/dl dan Apo-B < 80 mg/dL (Brunzell *et al.*, 2008).

Terapi intensif dan agresif terhadap faktor risiko kardiovaskuler diperlukan untuk menurunkan penyakit kardiovaskuler, sehingga pendekatan multi-faktorial diperlukan untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler pada pasien DM tipe-2 (Berry *et al.*, 2007; Krzyzanowska *et al.*, 2007). Beberapa penelitian telah memperlihatkan manfaat terapi metformin terhadap perubahan glikemia, profil lemak, berat badan, distribusi lemak tubuh dan tekanan darah (Chan dan Davidson, 2007).

Selama ini metformin umumnya dipakai secara luas untuk terapi DM tipe-2, gangguan toleransi glukosa dan SIMET-DM (Zou *et al.*, 2004; Tjokropawiro, 2008). Metformin merupakan oral antidiabetik pilihan pertama pada DM tipe-2 atau resistensi insulin dengan *overweight*/obesitas (Matthael *et al.*, 2000; Defronzo, 2007) serta faktor risiko aterosklerosis (Charpentier *et al.*, 2001). Metformin bermanfaat terhadap penurunan risiko komplikasi vaskuler melalui perbaikan vaskuler endothel pada DM tipe-2 dan SIMET-DM (Aguiaret *et al.*, 2006; Tjokropawiro, 2008) dan kardiovaskuler (Tjokropawiro, 2004), berhubungan dengan proteksi ter-

hadap komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler (Chan dan Davidson, 2007).

Metformin merupakan obat dengan efek pleiotropik meliputi efek metabolik, kardiovaskuler dan anti-kanker (Tjokropawiro, 2009). Metformin mempunyai efek dislipidemia yang berhubungan dengan penurunan asam lemak bebas dan atau penurunan berat badan pada DM (Tandon, 2007). Monoterapi metformin dan kombinasi dengan sulfonilurea dapat memperbaiki glukosa dan lemak pada pasien DM tipe-2 yang tidak dapat dikontrol dengan diet atau monoterapi sulfonilurea (Defronzo dan Goodman, 1995). Metformin dapat mengontrol faktor risiko yang berhubungan dengan kardiovaskuler pada pasien DM tipe-2 dan obesitas (Tandon 2007). Terhadap perbaikan profil lemak, metformin menurunkan 10-20% kadar trigliserid, menurunkan sintesis VLDL di liver, menurunkan 5-10% kolesterol total, menurunkan LDL-C dan meningkatkan HDL-C (Matthael *et al.*, 2000; Golay, 2008). Peran metformin terhadap kardiovaskuler berhubungan dengan penurunan kadar lemak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran metformin terhadap efek kardio-protektif melalui penurunan aterogenik dislipidemia pada penderita sindroma metabolik dengan DM tipe-2 yang terawat jelek.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian eksperimental dengan metode *randomized, double-blind clinical trial*. Penelitian dilakukan diklinik penyakit dalam Rumah Sakit Dr Moewardi Surakarta.

Subyek penelitian adalah penderita sindroma metabolik dengan DM tipe-2 yang berobat di klinik penyakit dalam rumah sakit Dr Moewardi Surakarta.

Sampel penelitian ini adalah penderita sindroma metabolik dengan DM tipe-2

terawat jelek yang mendapat terapi meformin (Pola hidup, Glibenklamid dan Metformin) dan terapi placebo (Pola hidup, Glibenklamid dan Placebo).

Kriteria inklusi

Penderita Sindroma Metabolik dengan DM tipe-2 yang terawat jelek umur ≥ 18 tahun, A1C: 8-12% (PERKENI, 2006; Davies, 2005)

Kriteria eksklusi

Didapatkan kelainan fungsi ginjal (GFR <60), fungsi liver (3x harga normal), gagal jantung kongestif dan perokok. Laki-laki > 70 th, wanita posmenopause > 5 th. Penderita tidak dapat melanjutkan penelitian atau drop out.

Teknik pengambilan sampel

Begitu ada subyek yang memenuhi kriteria inklusi sesuai definisi operasional selanjutnya dialokasikan secara random menjadi dua kelompok, masing-masing kelompok 23 subyek yaitu

Kelompok terapi metformin.

Penderita Sindroma Metabolik dengan DM tipe-2 yang terawat jelek, diberikan terapi pola hidup (diit DM-KV dan latihan fisik), glibenklamid dosis sesuai *wash out* serta metformin dosis 3 kali 500mg sehari.

Kelompok terapi placebo.

Penderita Sindroma Metabolik dengan DM tipe-2 yang terawat jelek, yang diberikan terapi pola hidup (diit DM-KV dan latihan fisik), glibenklamid dosis sesuai *wash out* serta placebo dosis 3 kali sehari.

Dua minggu sebelum dirandom pasien diadaptasikan dengan diet DM-kardio-vakuler dan latihan fisik, serta terapi glibenklamid dan anti-hipertensi selama dua minggu, kemudian baru dilakukan alokasi random menjadi dua kelompok (terapi metformin dan terapi placebo). Hasil pemeriksaan dari kedua kelompok tersebut diamati selama 12 minggu selanjutnya dilakukan analisis. Pengamatan

dilakukan sebanyak dua kali yaitu pra terapi (sebelum diberi terapi metformin atau terapi placebo) dan post terapi (setelah 12 minggu terapi metformin atau terapi placebo).

Diagnosis SIMET menurut kriteria IDF (2005) pada etnik Asia adalah :

1. Peningkatan *waist circumference* (lingkar pinggang), laki-laki ≥ 90 cm, wanita ≥ 80 cm. Plus 2 dari berikut :
2. Peningkatan trigliserid ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L), atau obat untuk peningkatan trigliserid.
3. Penurunan HDL-C, laki-laki < 40 mg/dl (1,03 mmol/L), wanita < 50 mg/dl (1,3 mmol/L), atau obat untuk penurunan HDL-C.
4. Peningkatan tekanan darah, ≥ 130 mmHg tekanan darah sistolik dan ≥ 85 mmHg tekanan darah diastolik, atau obat antihipertensi dengan riwayat hipertensi.
5. Peningkatan glukosa puasa ≥ 100 mg/dl atau terapi obat terhadap peningkatan glukosa.

Diagnosis DM tipe-2 ditegakkan menurut kriteria PERKENI (2006)

Kecurigaan diabetes apabila terdapat keluhan klasik DM seperti poliuri, polidipsi, polifagi dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, serta keluhan lain berupa: badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Diagnosis DM tipe-2 ditegakkan dengan 3 cara yaitu (i) jika ditemukan gejala klasik DM dan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl, (ii) dengan TTGO (beban 75 g glukosa) dan (iii) dengan kriteria sebagai berikut:

1. Gejala klasik DM + glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) atau
2. Gejala klasik DM + glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L)
3. Kadar glukosa darah 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Pemeriksaan laboratorium

- a) Konsentrasi LDL-Cholestrol (LDL-C) puasa.
Sampel diambil dalam keadaan puasa 12 jam. Pengukuran konsentrasi LDL-Cholestrol dalam serum diukur dengan metode homogenus dengan menggunakan alat *fotometer autoanalyzer Hitachi 912* (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, German). Konsentrasi LDL-Cholestrol darah dinyatakan dalam mg/dL.
- b) Konsentrasi HDL-Cholestrol (HDL-C) puasa.
Sampel diambil dalam keadaan puasa 12 jam. Pengukuran konsentrasi HDL-Cholestrol dalam serum diukur dengan metode homogenus dengan menggunakan alat *fotometer autoanalyzer Hitachi 912* (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, German). Konsentrasi HDL-Cholestrol darah dinyatakan dalam mg/dL.
- c) Konsentrasi trigliserid puasa.
Sampel diambil dalam keadaan puasa 12 jam. Konsentrasi trigliserid diukur dengan menggunakan metode GDP-PAP dengan menggunakan alat *fotometer autoanalyzer Hitachi 912* (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, German). Konsentrasi trigliserid darah puasa dinyatakan dalam mg/dL.
- d) Small dense-LDL dihitung dengan rasio Apo-B dibagi LDL-C.
- e) Konsentrasi glukosa darah puasa (GDP).
Sampel diambil dalam keadaan puasa 12 jam. Konsentrasi glukosa darah diukur dengan menggunakan metode heksokinase dengan menggunakan alat *fotometer autoanalyzer Modular P 800*. Konsentrasi glukosa darah puasa dinyatakan dalam mg/dL.
- f) Konsentrasi glukosa darah 2 jam post prandial (GD 2JPP).
Sampel diambil 2 jam setelah makan. Konsentrasi glukosa darah diukur

dengan menggunakan metode heksokinase dengan menggunakan alat *fotometer autoanalyzer Modular P 800*. Konsentrasi glukosa darah puasa dinyatakan dalam mg/dL.

Analisis data

Penelitian diamati selama 12 minggu. Terdapat 46 pasien yang ikut penelitian, pasien drop out sebanyak 1 (2%) pasien dan 3 (7%) pasien dikeluarkan dalam penelitian karena kadar insulin tidak terdeteksi, sehingga jumlah pasien yang dilakukan analisis ada 42 pasien.

Perbedaan rata-rata antara kedua kelompok dianalisis dengan *independent samples t-test*, bila uji normalitas dengan *Shapiro wilk* didapatkan $p > 0,05$, sebaliknya menggunakan *Mann-whitney U-test*, bila uji normalitas dengan *Shapiro wilk* didapatkan $p < 0,05$.

Analisis diskriptif dilakukan untuk melihat rata-rata variabel pada kelompok terapi metformin dan kontrol. Sedangkan analisis *chi²* dilakukan untuk melihat perbedaan rata-rata antar variabel antara kelompok metformin dan kontrol. Bermakna bila tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$.

HASIL

Karakteristik subyek penelitian pra-terapi

Subyek penelitian pada pra-terapi metformin berjumlah 21 pasien terdiri dari laki-laki 8 (38,1%) dan wanita 13 (61,9%). Rata-rata usia 50,86±6,82 tahun. Rata-rata lingkaran pinggang (LP) 94,91±7,04 cm, tekanan darah sistolik 128,10±23,21 mmHg, dengan tekanan darah diastolik 84,52±9,61 mmHg. Rata-rata HbA1C 9,68±0,98%, hasil ini memperlihatkan kontrol gula darah yang jelek.

Subyek penelitian pada pra-terapi placebo berjumlah 21 pasien terdiri dari laki-laki 6 (28,6%) dan wanita 15 (71,4%). Rata-

rata usia $52,52 \pm 5,58$ tahun. Rata-rata LP $93,57 \pm 7,18$ cm, tekanan darah sistolik $125,95 \pm 14,72$ mmHg, dengan tekanan darah diastolik $80,95 \pm 8,89$ mmHg. Rata-rata HbA1C $9,69 \pm 1,11\%$, hasil ini memperlihatkan kontrol gula darah yang jelek. Karakteristik subyek secara lengkap disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 di bawah memperlihatkan tidak terdapat perbedaan karakteristik di antara kedua kelompok.

Karakteristik Subyek Penelitian Pasca Terapi 12 minggu.

Peran metformin terhadap profil lemak

a. *Low-Density Lipoprotein -Cholesterol*

Setelah terapi 12 minggu terlihat bahwa rata-rata LDL-C pada kelompok metformin $137,52 \pm 19,34$ mg/dL vs kelompok placebo $163,62 \pm 34,71$ mg/dL ($p < 0,05$). Hasil ini memperlihatkan metformin menurunkan LDL-C plasma

(Tabel 2). Perbedaan rata-rata penurunan LDL-C pada kelompok metformin adalah $-14,43 \pm 13,73$ (-9,5%) mg/dL vs kelompok placebo $5,19 \pm 21,81$ mg/dL (3,3%), yang berarti bahwa metformin menurunkan kadar plasma LDL-C sebesar 9,5%.

b. *Hight-Density Lipoprotein- Cholesterol*

Penelitian ini memperlihatkan setelah 12 minggu terdapat perbedaan rata-rata HDL-C antara kelompok metformin $48,24 \pm 9,51$ mg/dL vs plasebo $53,43 \pm 13,12$ mg/dL ($p > 0,05$) (Tabel 2), seperti halnya Pra-terapi metformin $48,05 \pm 7,15$ mg/dL vs Pasca-terapi metformin $48,24 \pm 9,51$ mg/dL ($p > 0,05$). Hasil ini memperlihatkan bahwa metformin tidak meningkatkan HDL-C.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian pra-terapi

No.	Variabel	metformin (rata-rata \pm SD) (n=21)	placebo (rata-rata \pm SD) (n=21)	Tingkat kemaknaan (p)
1.	Jenis kelamin			
	Laki-laki	8 (38,10 %)	6 (28,57 %)	-
	Wanita.	13 (61,90 %)	15 (71,47 %)	
2.	Umur (tahun)	$50,86 \pm 6,82$	$52,52 \pm 5,58$	0,392
3.	Status Gizi :			
	Tinggi Badan (cm)	$155,48 \pm 7,40$	$153,00 \pm 6,96$	0,270
	Berat Badan (kg)	$68,43 \pm 9,28$	$65,00 \pm 7,23$	0,190
	IMT(kg/m ²)	$28,88 \pm 4,35$	$27,76 \pm 2,50$	0,513
	LP (cm)	$94,91 \pm 7,04$	$93,57 \pm 7,18$	0,547
	HbA1C (%)	$9,68 \pm 0,98$	$9,69 \pm 1,11$	0,977
4.	Tekanan darah (mmHg):			
	Sistolik	$128,10 \pm 23,21$	$125,95 \pm 1,72$	0,808
	Diastolik	$84,52 \pm 9,61$	$80,95 \pm 8,89$	0,257
5.	Profil lemak:			
	LDL-C (mg/dL)	$151,95 \pm 28,48$	$158,43 \pm 36,69$	0,527
	HDL-C (mg/dL)	$48,05 \pm 7,15$	$49,61 \pm 9,03$	0,535
	Trigliserida (mg/dL)	$229,91 \pm 94,24$	$270,53 \pm 192,72$	0,910
	Small dense -LDL	$1,17 \pm 0,13$	$1,16 \pm 0,19$	0,519

*Bermakna bila $p < 0,05$.

c. *Trigliserid*

Perbedaan rata-rata trigliserid setelah 12 minggu kelompok metformin 246,67±114,84 mg/dL vs plasebo 283,10±186,231 mg/dL (p > 0,05) (Tabel 2), maupun Pra-terapi metformin 229,91±94,24 mg/dL vs Pasca-terapi metformin 246,67±114,84 mg/dL (p >0,05). Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa terapi metformin dan placebo tidak memperlihatkan perbedaan bermakna.

d. *Small Dense- Low-Density Lipoprotein [s.d-LDL]*

Pada penelitian ini rata-rata *s.d*-LDL kelompok metformin 1,11±0,19 vs kelompok placebo 1,16±0,21 dengan tingkat kemaknaan p > 0,05, sehingga pada penelitian ini memperlihatkan bahwa metformin tidak bermakna menurunkan *s.d*-LDL dibanding placebo (Tabel 2).

Hasil penelitian pasca-terapi metformin dan placebo didapatkan kadar HDL-C, trigliserid, dan *small dense*-LDL(p =0,323), sebaliknya kadar LDL-C (p =0,012). Secara lengkap hasil disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2.Karakteristik Subyek Penelitian Pasca -terapi 12 minggu

Profil lemak	metformin (rata-rata±SD)	placebo (rata-rata±SD)	Tingkat kemaknaan (p)
LDL-C (mg/dL)	137,52±19,34	163,62±34,71	0,012*
HDL-C (mg/dL)	48,24±9,51	53,43±13,12	0,151
Trigliserida (mg/dL)	246,67±114,84	283,10±186,23	0,930
<i>Small dense</i> -LDL	1,11±0,19	1,16±0,21	0,323

*Bermakna bila p <0,05.

PEMBAHASAN

Risiko Kardiometabolik

Hasil penelitian ini memperlihatkan penurunan LDL-C dibandingkan placebo. Hasilini mendukung hipotesis bahwa metformin menurunkan aterogenik dislipidemia pada pasien SIMET-DM setelah terapi 12 minggu.

Kedua kelompok baik terapi metformin dan terapi placebo diperlakukan dengan terapi pola hidup yang sama. Pola hidup yang dilakukan adalah dengan memberikan terapi gizi medik berupa diit kardiovaskuler dengan memperhitungkan kebutuhan jumlah kalori pasien berdasarkan

IMT serta latihan fisik yang dilakukan secara intensif setiap hari dengan lama latihan antara 45-60 menit. LDL-C merupakan proaterogenik, penurunan LDL-Coleh metformin akan menurunkan kejadian aterosklerosis. Penurunan aterosklerosis oleh metformin mempunyai peran terhadap pencegahan penyakit kardiovaskuler, karenametformin menurunkan LDL-C.

Penurunan resiko kardiometabolik ini didukung lewat perbandingan dengan placebo pada penderita SIMET-DM (Tabel 2). Pendekatan multifaktorial diperlukan untuk mengurangi faktor risiko penyakit kardiovaskuler dan DM (Berry *et al.*, 2007). Intervensi multifaktorial merupakan cara

menurunkan penyakit vaskuler pada penderita DM tipe-2. Terapi terhadap faktor risiko mempunyai arti penting dalam menurunkan kesakitan penyakit kardiovaskuler. Perubahan pola hidup dan meningkatkan kadar HDL-C, menurunkan LDL-C, tekanan darah dan kontrol glikemia merupakan strategi yang penting untuk menurunkan risiko kardiovaskuler (Patel, 2008).

Peningkatan LDL-C telah terbukti sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner. Sejumlah penelitian primer dan sekunder telah memperlihatkan bahwa penurunan LDL-C menurunkan kejadian penyakit jantung koroner. Pada SIMET, diabetes adalah suatu kondisi dimana terjadi peningkatan *small dense* LDL-C dan HDL-C. Kombinasi keduanya dapat meningkatkan risiko kardiovaskuler (Mudd *et al.*, 2007). Pada penelitian *EPIC-Norfolk prospective population study* memperlihatkan bahwa peningkatan *small dense*-LDL merupakan prediktor penyakit jantung koroner pada laki-laki dan wanita sehat (Arsenault *et al.*, 2007). Penelitian ini memperlihatkan metformin mampu menurunkan LDL-C. Penurunan atero-genik dislipidemia yang diperlihatkan pada penurunan LDL-C membuktikan bahwa metformin mempunyai efek kardioprotektif dan diharapkan dapat dimanfaatkan untuk mencegah penyakit kardiovaskuler

Intervensi pola hidup lebih baik dari pada terapi metformin dalam menurunkan kejadian diabetes (Knowler *et al.*, 2002). Telah direkomendasikan modifikasi pola hidup yang meliputi latihan fisik dan pembatasan kalori digunakan pendekatan terapi dan pencegahan SIMET. Modifikasi pola hidup telah dibuktikan memperbaiki semua komponen SIMET (Janiszewski, 2008). Terapi metformin pada DM tipe-2 merupakan upaya penurunan kadar gula darah yang berefek terhadap perbaikan resistensi insulin dan proteksi terhadap vaskuler (Aguiar *et al.*,

2006) serta dapat menurunkan faktor risiko aterosklerosis (Charpentier *et al.*, 2001). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metformin mempunyai efek kardioprotektif dengan memperbaiki iskemia atau injuri pada otot jantung. Penelitian pada anjing dengan gagal jantung memperlihatkan bahwa pemberian metformin mencegah apoptosis dan progresivitas gagal jantung (Sasaki *et al.*, 2009). Penelitian kali ini memperlihatkan bahwa metformin mempunyai efek kardioprotektif melalui perbaikan faktor risiko kardiometabolik dengan penurunan beberapa variabel yang telah teruji. Penelitian ini merupakan uji klinik dengan menggunakan variabel laboratorium untuk mengetahui efek metformin terhadap faktor risiko kardiometabolik yang berbeda dengan beberapa penelitian epidemiologi sebelumnya.

Metformin mempunyai peran terhadap faktor risiko kardiometabolik. Beberapa penelitian memperlihatkan manfaat metformin terhadap perubahan glikemia, profil lemak, berat badan, distribusi lemak tubuh dan tekanan darah (Chan dan Davidson, 2007). Pengaruh kardioprotektif metformin dapat diamati melalui perbaikan aktivitas vaskuler, mitokondria, hemostasis, dan pembentukan AGE (Golay, 2008). Pada penelitian ini terapi metformin memperlihatkan peranannya terhadap komponen faktor risiko kardiometabolik dibanding plasebo (Tabel 2). Kemungkinan pengaruh ini diperantarai oleh penurunan proaterogenik akibat penurunan LDL-C setelah 12 minggu.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (1998) memperlihatkan terapi metformin mempunyai efek terhadap anti-aterogenik dengan memperbaiki komponen SIMET. Karena efektivitas, keamanan dan bermanfaat terhadap multiple metabolik serta kardiovaskuler, metformin adalah oral hipoglikemia sebagai terapi lini pertama untuk DM tipe-2 di seluruh dunia (DeFronzo, 2007). Penelitian ini diharapkan memperkuat

hasil penelitian sebelumnya bahwa metformin selain bermanfaat sebagai terapi hipoglikemia, juga dapat digunakan untuk memperbaiki kelainan metabolik pada pasien SIMET-DM.

Pada *randomized-controlled trial* tampak manfaat metformin terhadap pasien pediatri dengan resistensi insulin dan obesitas, aman dan dapat ditolerir dengan baik serta bermanfaat terhadap perbaikan berat badan, BMI, lingkaran pinggang, lemak subkutan abdominal, insulin dan glukosa puasa (Srinivasan *et al.*, 2006). Studi *open-label treatment* dengan metformin dapat memperbaiki lemak liver, sensitivitas insulin dan kualitas hidup (Schwimmer *et al.*, 2005). Metodarandomized *double-blind controlled trial* metformin selama 12 minggu pada penelitian ini mampu menurunkan profil lipid yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler pada pasien SIMET-DM.

Peran Metformin terhadap Penyakit Kardiovaskuler

Hasil penelitian ini memperkuat UKPDS bahwa metformin bermanfaat terhadap penurunan kesakitan dan kematian akibat komplikasi makrovaskuler pada DM tipe-2 (Tjokroprawiro, 2004; Jager *et al.*, 2005). Pada pasien DM tipe-2 metformin mempunyai efek protektif terhadap vaskuler (Aguilar *et al.*, 2006). Terapi metformin dapat memperbaiki resistensi insulin dan fungsi endothel sehingga dapat digunakan untuk terapi penyakit vaskuler pada DM tipe-2 (Mather *et al.*, 2001). Pada SIMET-DM metformin dalam memperbaiki reaktivitas vaskuler tidak tergantung pada pengaruh antihiperlikemia. Metformin dapat memperlambat progresifitas aterosclerosis dan memperbaiki penyakit kardiovaskuler (Aguilar *et al.*, 2006). Pada penyakit kardiovaskuler terapi metformin kemungkinan menurunkan proses aterosclerosis (Tandon, 2007), sedangkan pada SIMET metformin

dapat memperbaiki disfungsi endothel dan resistensi insulin (Vitale *et al.*, 2005). Berdasarkan hasil penelitian ini terapi metformin selama 12 minggu mempunyai efek terhadap penurunan aterosclerosis dislipidemia sehingga diharapkan dapat menurunkan proses aterosclerosis pada SIMET-DM yang terawat jelek.

Peran metformin terhadap profil lemak

a. Low-Density Lipoprotein - Cholesterol

Patogenesis aterosclerosis juga melibatkan oksidasi LDL-C. Paparan glikasi dan produknya dapat memperpanjang waktu paruh LDL-C pada dinding vaskuler sehingga memungkinkan meningkatnya oksidasi LDL-C. Peningkatan risiko penyakit jantung berhubungan dengan peningkatan konsentrasi LDL-C dari 150-220 mg/dl (Garber, 2000). Peningkatan kolesterol berperan terhadap inisiasi dan progresivitas aterosclerosis. Beberapa pasien dengan risiko kardio-metabolik dan DM mempunyai kadar LDL-C relatif normal, tetapi terjadi peningkatan aterosclerosis lipoprotein dan *small dense* LDL-C (Brunzell *et al.*, 2008). VLDL dan *intermediate-density lipoprotein* (IDL) berpotensi terhadap aterosclerosis. VLDL adalah partikel yang dapat mengaktivasi fungsi inflamasi pada endothelium. Sebaliknya HDL mempunyai potensi sebagai anti-aterogenik (Libby *et al.*, 2002), sehingga lemak berperan terhadap perubahan metabolik dan inflamasi (Wellen dan Hotamisligil, 2005). Peningkatan *modified low-density lipoprotein* dan radikal bebas menyebabkan disfungsi endothel (Ross, 1999; Lele, 2008).

Meningkatnya LDL-C merupakan faktor risiko terhadap penyakit vaskuler aterosclerosis dan prediktor risiko kardio-metabolik atau DM (Ross, 1999; Smilde *et al.*, 2001; Brunzell *et al.*, 2008). Pada DM tipe-2 dan resistensi insulin, kadar LDL-C

mempunyai faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskuler dibandingkan tanpa DM dan resistensi insulin (Brunzell *et al.*, 2008). Peningkatan LDL-C 150-220 mg/dl berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner (Garber, 2000). Beberapa penelitian dalam jumlah besar dengan *randomized controlled trial* telah membuktikan bahwa penurunan LDL-C pada individu DM atau risiko kardiometabolik dapat menurunkan kejadian penyakit kardiovaskuler baik untuk pencegahan primer maupun sekunder (Brunzell *et al.*, 2008). LDL-C adalah komponen yang berperan terhadap atherogenesis dan terapi yang bertujuan menurunkan LDL-C telah diketahui menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler dan stroke. Target optimal penurunan terhadap LDL-C adalah <100 mg/dL (Brunzell *et al.*, 2008). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa metformin secara klinis bermanfaat terhadap penurunan penyakit kardiovaskuler pada SIMET-DM terutama yang terawat jelek sehingga metformin mempunyai efek kardioprotektif karena dapat menurunkan LDL-C sebagai bahan pro-aterogenik yang poten terutama bila mengalami oksidasi terhadap LDL-C.

Penelitian prospektif *Quebec Cardiovascular Study* memperlihatkan bahwa trias lemak (peningkatan LDL-C atau trigliserid serta penurunan HDL-C) berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner pada 5 tahun yang akan datang (Lemieux *et al.*, 2000). Penurunan LDL-C sebagai pencegahan sekunder dapat meningkatkan *survival rate* (Gotto *et al.*, 2003). Salah satu usaha menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler menurut *guideline* ADA dan NCEP ATP-III adalah menurunkan LDL-C. UKPDS memperlihatkan bahwa penurunan LDL-C sebesar 39 mg/dL pada pasien diabetes

berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler 36% (Nesto, 2008). Pada penelitian ini metformin dapat menurunkan LDL-C sebesar 14,43 mg/dL. Penurunan LDL-C oleh metformin diharapkan dapat dimanfaatkan untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler pada SIMET-DM yang terawat jelek. Sehingga metformin secara klinis dapat dimanfaatkan untuk mencegah penyakit kardiovaskuler. Efek kardioprotektif oleh metformin akhirnya berhubungan dengan penurunan kejadian dan kematian penyakit kardiovaskuler pada SIMET-DM yang merupakan penyebab kematian terbanyak.

Peningkatan LDL-C telah terbukti sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner. Sejumlah penelitian primer dan sekunder memperlihatkan bahwa penurunan LDL-C menurunkan kejadian penyakit jantung koroner (Mudd *et al.*, 2007).

AMPK merupakan regulator utama dari jalur biosintesis lemak disebabkan perannya dalam fosforilasi dan penurunan aktivitas enzim *acetyl-CoA carboxylase* (ACC) (Zhou *et al.*, 2001). Aktifasi AMPK merangsang oksidasi *free fatty acid* (FFA) dengan menghambat sintesis FFA melalui fosforilasi dan menghambat ACC. Meningkatnya aktivasi AMPK oleh metformin (Levine *et al.*, 2007) merangsang ambilan glukosa pada otot, oksidasi asam lemak pada otot dan hepar serta menghambat produksi glukosa hepar, sintesis kolesterol, trigliserid dan lipogenesis (Fryer *et al.*, 2002; Musi *et al.*, 2002; Toyoda *et al.*, 2004; Zang *et al.*, 2004). HMG-CoA merupakan enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol dan aktivitasnya dihambat oleh AMPK, metformin mempunyai peranan terhadap peningkatan AMPK (Fryer *et al.*, 2002; Sasaki *et al.*, 2009). Penghambatan terhadap *3-hydroxy-*

3methylglutaryl-CoA reductase(HMG-CoA) memperbaiki disfungsi endotel, menurunkan inflamasi dan menurunkan kadar ET-1 pada individu dengan DM tipe-2 dan resistensi insulin (Muniyappa *et al.*, 2007). Fosforilasi AMPK mengakibatkan penghambatan ACC dan meningkatkan translokasi GLUT4 (Chen *et al.*, 2007). Terapi metformin selama 4 dan 8 minggu dengan dosis 1 gr/hari secara bermakna meningkatkan aktivitas AMPK- α 2. Sementara itu terapi metformin selama 10 minggu secara bermakna meningkatkan aktivitas AMPK- α 2 pada otot rangka dan menurunkan aktivasi ACC-2 (Musi *et al.*, 2002). Terapi metformin selama 12 minggu secara bermakna menurunkan LDL-C dibanding placebo. Barangkali penurunan LDL-C dikarenakan peran metformin terhadap peningkatan aktivitas AMPK yang mengakibatkan penurunan enzim ACC dan penghambatan terhadap HMG-CoA di liver sehingga sintesis kolesterol dan trigliserid dihambat.

b. *Hight-Density Lipoprotein-Cholesterol*

Penelitian epidemiologi memperlihatkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan LDL-C atau penurunan HDL-C dengan komplikasi vaskuler pada pasien DM dibanding non DM. Keduanya merupakan faktor risiko penting terhadap penyakit jantung koroner (Wascher, 2003). HDL-C tidak sekedar transport kolesterol, tetapi mempunyai aktivitas sebagai antioksidan. VLDL bersifat proinflamasi dan atherogenik (Shishehbor dan Bhatt, 2004). Tingginya VLDL berhubungan dengan meningkatnya risiko aterosklerosis, melalui aktivasi NF- κ B. Peningkatan VLDL berhubungan dengan rendahnya HDL-C dan peningkatan PAI-1 pada endotelial (Dichtl *et al.*, 1999).

HDL mempunyai potensi sebagai anti-aterogenik (Libby *et al.*, 2002). Kadar

HDL-C prediktor terbalik terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler baik pada DM dan non DM. Masih belum dipastikan apakah kenaikan HDL-C dapat menurunkan kejadian kardiovaskuler karena semua intervensi yang menaikkan HDL-C akan menaikkan lipoprotein lainnya (Brunzell *et al.*, 2008). Strategi untuk meningkatkan HDL-C masih perlu penelitian lebih lanjut terutama untuk mencegah penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan risiko kardiometabolik dan DM (Brunzell *et al.*, 2008). Pada penelitian ini penurunan LDL-C tidak diikuti peningkatan HDL-C kemungkinan terapi metformin tidak berhubungan dengan metabolisme HDL-C.

c. *Trigliserid*

Triglyceride-rich lipoprotein mempunyai peran atherogenik (Kane dan Malloy, 1994). Kadar trigliserid puasa dan nonpuasa merupakan petanda penyakit kardiovaskuler, serta indikator lebih rendah bila dibandingkan dengan LDL-C (Pischon *et al.*, 2005). Hipertrigliseridemia berhubungan kuat dengan kehadiran *small-dense* LDL-C dan penurunan HDL-C, serta sebagai prediktor penyakit jantung koroner (Brunzell, 2007). Tingginya prevalensi penyakit kardiovaskuler tergantung pada tingginya trigliserid dan LDL-C (Barter *et al.*, 2007). Peningkatan trigliserid plasma berhubungan dengan penurunan HDL-C dari pada Apo-A1 (McQueen *et al.*, 2008). Beberapa uji klinik tidak menyakini bahwa penurunan trigliserid pada individu DM dan atau tanpa DM mempunyai peran terhadap penurunan kejadian penyakit kardiovaskuler (Brunzell *et al.*, 2008). Pemberian metformin pada penelitian ini memperlihatkan peningkatan trigliserid walaupun tidak bermakna kemungkinan berhubungan dengan HDL-C yang tidak meningkat.

Pada kondisi resistensi insulin terjadi peningkatan FFA, peningkatan produksi trigliserid, turunnya hidrolisis Apo-B dan meningkatnya produksi dan sekresi partikel *TG-rich VLDL* dalam jumlah besar (Mudd *et al.*, 2007). FFA berpengaruh terhadap meningkatnya produksi *acetyl-CoA* dan hambatan terhadap oksidasi glukosa mengakibatkan resistensi insulin pada liver dan otot skeletal (Matthael *et al.*, 2000). Meningkatnya FFA dan hiperglikemia merupakan predisposisi terhadap peningkatan sintesis trigliserid oleh liver dan meningkatnya trigliserid plasma yang akan berdampak terhadap penurunan kadar HDL-C (Opie, 2006). Pada penelitian ini subyek penelitian rata-rata kadar glukosa darah masih tinggi, kemungkinan berhubungan dengan ketidak-maknaan pada penelitian ini terhadap peningkatan kadar trigliserid.

Trigliserid berhubungan dengan ketebalan tunika media intima dan regresi aterosklerosis. *Triglycerid-rich LDL* dihidrolisis menjadi partikel-partikel yang kecil oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) menjadi *s.d-LDL* yang lebih mudah teroksidasi dan aterogenik (Smilde *et al.*, 2001). Metformin berhubungan dengan masukan glukosa perifer, penurunan FFA dan oksidasi lemak (Matthael *et al.*, 2000). Penurunan kadar FFA oleh metformin terjadi melalui penghambatan lipolisis dari triasilgliserol pada adiposit tikus (Ren *et al.*, 2006). Defisiensi insulin berdampak terhadap penurunan aktivitas LPL. Enzim LPL berfungsi menghidrolisis trigliserid menjadi FFA. Pemberian insulin akan mengembalikan kadar trigliserid menjadi normal dalam beberapa hari (Kane dan Malloy, 1994). Penelitian ini tidak memperlihatkan penurunan trigliserid kemungkinan metformin tidak berefek terhadap aktivitas LPL atau peningkatan insulin. Peningkatan insulin akan me-

ningkatkan LPL, dimana LPL berfungsi menghidrolisis trigliserid menjadi FFA dan gliserol, karena pada penelitian ini metformin tidak bermakna meningkatkan insulin sehingga tidak terlihat penurunan trigliserid.

d. *Small Dense- Low-Density Lipoprotein*[*s.d-LDL*]

Penelitian Kathiresan dkk memperlihatkan bahwa *s.d-LDL* meningkat pada SIMET dan berkorelasi dengan meningkatnya trigliserid dan rendahnya HDL-C dan tingginya konsentrasi tidak berhubungan dengan besarnya kejadian penyakit kardiovaskuler (Kathiresan *et al.*, 2006). *Muti-Ethnic study* dan *High-density lipoprotein cholesterol intervention trial* (VAHIT) melaporkan bahwa baik LDL-C ukuran kecil dan besar berhubungan dengan penebalan tunika intima karotis dan kejadian penyakit kardiovaskuler (Brunzell *et al.*, 2008). Partikel LDL yang lebih kecil, lebih peka terhadap oksidasi dan lebih aterogenik (Fonseca *et al.*, 2004). Partikel *s.d-LDL* meningkatkan permeabilitas endothel sehingga memudahkan terjadinya oksidasi dan glikasi serta berikatan dengan proteoglycan pada dinding pembuluh darah dibanding dengan partikel yang lebih besar (Fonseca *et al.*, 2004; Brunzell *et al.*, 2008). Penelitian prospektif *Quebec cardiovascular study* melaporkan bahwa *s.d-LDL* berhubungan dengan meningkatnya penyakit jantung koroner (Lamarch *et al.*, 1997). Secara klinis *s.d-LDL* cukup informatif untuk diperkirakan penyakit jantung koroner pada pasien obesitas visceral, tetapi pada pasien dengan SIMET masih diperlukan penelitian lebih lanjut (Arsenault *et al.*, 2007). Terapi metformin tidak berakibat pada penurunan *s.d-LDL-C*. Pada penelitian ini kadar *s.d-LDL-C* dihitung berdasarkan rumus rasio Apo-B dibagi LDL-C.

Simpulan

Metformin memperlihatkan efek kardioprotektif melalui penurunan LDL-C dan Apo-B pada SIMET-DM yang terawat jelek. Penelitian ini dapat memperkuat penelitian klinis sebelumnya bahwa metformin dapat menurunkan faktor risiko kardiovaskuler yang berdampak terhadap penurunan kesakitan dan kematian pasien SIMET-DM yang terawat jelek.

KEPUSTAKAAN

- Aguiar LGKD, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N, Bottino D, Bouskela E 2006. Metformin Improved Endothelial Vascular Reactivity in First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patient With Metabolic Syndrome and Normal Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 29: 1083-1089
- Arsenault BJ, Lemieux I, Depress JP, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJP, Khaw KT, Boekholdt M 2007. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *European Heart Journal* 28: 2770-2777.
- Benn M, Borge G, Nordestgaard, Jensen GB, Tyjaerg-Hansen A 2007. Improving Prediction of Ischemic Cardiovascular Disease in the general population Using Apolipoprotein B: The Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 661-670
- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG 2007. Coronary heart disease in patients with diabetes: Part I: Recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol* 49: 631-642
- Brunzell JD 2007. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 357: 1009-1017
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howaed BV, Stein JH, Witztum JL 2008. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 31: 811-822
- Chan JCN, dan Davidson JA 2007. Mechanisme of vascular protection with metformin. In (Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, eds). *Metformin: The gold standart, A scientific hanbook*. Canada: John Wiley & Son Ltd, pp 135-152.
- Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S 2001. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 18: 828-834
- Chen MF, Xie XM, Yang TL, Wang YJ, Zhang XH, Luo BL, Li YJ 2007. Role of asymmetric dimethylarginine in inflammatory reactions by angiotensin II. *J Vasc Res* 44: 391-402
- Defronzo RA 2007. Efficacy. In (Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, eds). *Metformin: The gold standart, A scientific hanbook*. Canada: John Wiley & Son Ltd : 37
- Defronzo RA, dan Goodman AM 1995. Efficacy of metformin in patients with non-insulin -dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 541-549
- Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, Ares MPS, Banfi C, Calara F, Hamstern A, Eriksson P, Nilsson J 1999. Very low-Density Lipoprotein activates Nuclear Factor- κ B in Endothelial Cells. *Circ Res* 84: 1085-1094
- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I 2004. Nontraditional risk factor for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Review* 25(1): 153-175
- Fryer LGD, Parbu-Patel A, Carling D 2002. The Anti-diabetic Drugs Rosiglitazone and Metformin Stimulate AMP-activated Protein Kinase through Distinct Signaling Pathways. *The Journal of Biological Chemistry* 28: 25226-25232
- Garber AJ 2000. Attenuating Cardiovascular Risk Factors in Patients with type 2 Diabetes. *American Family Physician* 62: 2633-2642
- Golay A 2008. Review Metformin and body weight. *International Journal of Obesity* 32: 61-72
- Gotto AM, Amarenco P, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Fruchart JC, Kastelein JJP, Paoletti R, Tonkin A 2003. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. *The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice*, 3rd Edition. International Lipid Information Bureau, New York
- Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DL, Krauss RM, Savage PJ, Smitk SC, Spertus JJA, and Costa F 2005. Diagnosis and Management of the Metabolic syndrome: An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-2752
- Jager JD, Kooy A, Lehert PH, Bets D, Wulffele MG, Teerlink T, Scheffer PG, Schalkwijk CG, Donker AJM, Stehouwer CDA 2005. Effects of short-term treatment with on marker of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 257: 100-109
- Janiszewski PM, Saunders TJ, Ross R 2008. Themed Review: Lifestyle Treatment of the Metabolic syndrome. *American Journal of Lifestyle Medicine* 2: 99-108
- Kane JP dan Malloy MJ 1994. Disorder of lipoprotein metabolism : in Francis SG, John D.D (edt) *Basic &*

- Clinical Endocrinology*. 4 edition, Appleton & Lange, New Jersey : 649-678
- Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino RB, Vasan RS, Robin SJ 2006. Increased small dense low-density lipoprotein particle number. A Prominent feature of the Metabolic Syndrome in Framingham Heart Study. *Circulation* 113: 20-29
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman R, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403
- Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Scherthaner G 2007. Asymmetric Dimethylarginine Predicts cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 30: 1834-1839
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP 1997. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 95: 69-75
- Lele RD 2008. Causation, prevention and reversal of vascular endothelial dysfunction (review article). 3rd National Congress of Indian Stroke Association, 8-9 February, Golden view Resort
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Despres JP 2000. Hypertriglyceridemic Waist A marker of the atherogenic metabolic triad (Hyperinsulinemia; Hyperapoprotein B; Small, Dense LDL) in Men? *Circulation* 102: 179-184
- Levine YC, Li GK, Michel T 2007. Agonist-modulated Regulation of AMP-activated protein Kinase (AMPK) in Endothelial cells. *J Biol Chem* 282: 20351-20364
- Libby P, Ridker PM, Maseri A 2002. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135-1143
- Mather KJ, Verma S, Anderson TJ 2001. Improved endothelial function in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 37: 1344-1350
- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU 2000. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 21: 585-618.
- McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JF, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S 2008. Lipid, lipoprotein, and apolipoprotein as risk markers of myocardial infarction in 52 countries I the INTERHEART Study): a case-control study. *The Lancet* 372: 224-233
- Mudd JO, Borlang BA, Jonhston PV, Kral BG, Rouf R, Blumenthal RS, Kwiterovich PO 2007. Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol: Defining the Role of Low-Density Lipoprotein Heterogeneity in Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 50: 1735-1741
- Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ 2007. Cardiovascular action of insulin. *Endocrine Reviews* 28: 467-491
- Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, Zhou G, Williamson JM, Ljunqvist O, Efendic S, Moller DE, Thorell A, Goodyer LJ 2002. Metformin Increases AMP-Activated Protein Kinase Activity in Skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 2074-2081
- Nesto RW 2008. LDL Cholesterol lowering in type 2 diabetes : What is the optimum approach ?. *Clinical Diabetes* 26 : 8-13
- Opie L 2006. The Metabolic Syndrome—Does it exist?. In (Opie, LH, Kasuga, M, Yellon DM, eds). *Diabetes at the limit II*. Kyoto: University of Cape Town Press, pp 97-110
- Patel S 2008. High-density lipoprotein: The next frontier in lipid management (editorials). *MJA*: 189: 421-22
- Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB 2005. Non-High-Density Lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in Men. *Circulation* 112: 3375-3383
- PERKENI 2006. *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe-2 di Indonesia 2006*. Juni-2006, Jakarta
- Ren T, He J, Jiang H, Zu L, Pu S, Guo X, Xu G 2006. Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulation by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *Journal of Molecular Endocrinology* 37: 175-183
- Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori 2008. Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Patients at Metabolic Risk : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3671-3689
- Ross R 1999. Atherosclerosis—An inflammatory Disease. *N Engl J Med* 340: 115-126
- Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M 2009. Metformin prevents progression of heart failure in dogs (Abstract). *Circulation* 119: 2568-2577
- Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE 2005. A phase 2 clinical trial of metformin as treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 21: 871-879
- Shishehbor MH, dan Bhatt DL 2004. Inflammation and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 6: 131-139

- Smilde TJ, Wissen SV, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH 2001. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet*; 357: 577-581
- Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Ganett SP, Tepsa M, Yap F, Ward GM, Cowell CT 2006. Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2074-2080
- Tandon VR 2007. Review Article. Metformin therapy : Benefits beyond glycemic control. *Int J Diab Ctries* 27: 1-4
- Toyoda T, Hayashi T, Miyamoto L, Yonemitsu S, Nakano M, Tanaka S, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Inoue G, Otaka A, Sato K, Funshiki T, Nakao K 2004. Possible involvement of the α 1 isosform of 5' AMP-activated protein kinase in oxidative stress-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E 166-173
- Tjokroprawiro A 2004. New strategy for the treatment of T2DM the roles of fixed oral agent combination Dalam: *Naskah lengkap Surabaya diabetes Update-XIII*, Surabaya, 21-22 Februari:17-30
- Tjokroprawiro A 2007A. Cardiometabolic risk factor in patients with Diabetes (therapeutic approach with novel FDC-glimepiride/Metformin. *Naskah Lengkap Scientific Symposium New insights into the Management of Diabetic patients with Cardio-Metabolic Risk (CMR)*. Surabaya, 27 October
- Tjokroprawiro A 2008. The trend in emerging lifestyle-related disease in Indonesia. *Kobe Association for the study of food and health Kasfah memorial meeting*, Kobe, 5 juli 2008.
- Tjokroprawiro A 2009. Capita Selecta in Diabetes Mellitus-2009 (Based on Updates and Clinical Experiences). Dalam: *Surabaya Diabetes Update -XIX (SDU-IX), Metabolic Cardiovascular Disease Surabaya Update-5 (MECARSU-5)*, Surabaya, 6-8 November
- Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, Fini M, Volterrani M, Rosano GMC 2005. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 258:250-256
- Wascher TC 2003. Diabetes Mellitus-How to Prevent Macrovascular Disease ? *J Cardiol* 10: 149-151
- Wellen KE, dan Hotamisligil GS 2005. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 115: 1111-1119
- Zhang M, Zuccollo A, Hou X, Nagata D, Waish K, Hercovitz H, Brecher P, Ruderman NB, Cohen RA 2004. AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistance human HepG2 cells. *J Biol Chem* 279: 47898-47905
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyer LJ, Moller DE 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 108: 1167-1174
- Zou MH, Kirkpatrick SS, Davis BJ, Nelson JS, Wiles WG, Schlattner U, Neumann D, Bromnlee M, Freeman MB, Goldman MH 2004. Activation of the AMP-activated Protein Kinase by the Anti-diabetic Drug Metformin in vivo. *The Journal of Biological Chemistry* 42: 43940- 43951