

**PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN DAN VALSARTAN
TERHADAP HOMA-IR PADA PENDERITA SINDROM
METABOLIK DENGAN *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER
DISEASE* (NAFLD)**

TESIS

Diajukan untuk Memenuhi Sebagian dari Persyaratan Mendapatkan
Gelar keahlian/Spesialisasi di Bidang Ilmu Penyakit Dalam



Oleh:

Prasetio Kirmawanto

NIM: 09/302963/PKU/11401

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2016**

PENGESAHAN

Tesis yang berjudul:

**PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN DAN VALSARTAN TERHADAP
HOMA-IR PADA PENDERITA SINDROM METABOLIK DENGAN *NON-
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)***

Oleh

Prasetio Kirmawanto
NIM: 09/302963/PKU/11401

Telah diajukan di depan Dewan Penguji pada tanggal **10 Agustus 2016**
dan telah diterima sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam

Pembimbing I

Prof. dr. Siti Nurdjanah, M. Kes, SpPD, KGEH
NIP. 194512121974112001

Pembimbing II

dr. M. Robikhu Ikhsan, M. Kes, SpPD, KEMD
NIP. 197412312008121004

Mengetahui dan mengesahkan
Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta



Prof. Dr. dr. Nyoman Kertia, SpPD, KR
NIP. 196009161988011001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa, isi tesis ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang sengaja diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Agustus 2016



Prasetio Kirmawanto

KATA PENGANTAR

Segala Puji hanya bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Metformin dan Valsartan terhadap HOMA-IR pada Penderita Sindrom Metabolik dengan Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)” dapat terlaksana dan diselesaikan.

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat Prof. dr. Siti Nurdjanah, M.Kes, Sp.PD-KGEH sebagai Pembimbing Materi dan dr. M. Robikhul Ikhsan, M.Kes, Sp.PD-KEMD sebagai Pembimbing Metodologi. Ucapan terima kasih juga penulis haturkan kepada yang terhormat:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan Direktur RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.
2. Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP dr. Sardjito Yogyakarta, Prof. DR. dr. Nyoman Kertia, Sp.PD-KR.
3. Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP dr. Sardjito Yogyakarta, dr. Deddy Nur Wachid A, M.Kes, Sp.PD-KR .
4. Bapak asuh dr. Bambang Djarwoto, Sp.PD-KGH, Almarhum dr. Luthfan Budi Purnomo, Sp.PD-KEMD, dr. R. Bowo Pramono, Sp.PD-KEMD, dr. Hemi Sinorita, Sp.PD-KEMD, dr. Hasanah Mumpuni, Sp.PD, Sp.JP, dr. Heni Retno Wulan, Sp.PD-KP, seluruh pengajar dan staf akademik

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas
Gadjah Mada/RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

5. Seluruh pasien, perawat, karyawan RSUP dr. Sardjito beserta rumah sakit-
rumah sakit jejaring pendidikan lainnya.
6. Orang tua Prof. Drs. Sardjoko Apt. (Alm) dan ibu Sukirati (Alm), mertua
Kol (Purn) H. Toto Utara dan ibu Sumiati beserta keluarga besar.
7. Istriku tercinta DR. Drg. Tita “Puyi” Ratya Utari, Sp.Ort dan anak-anakku
tersayang Afrizal “Gubit” Fayis Pradanta, Reitan “Kunik” Aydin Pradanta
Mbak Krinik dan semua pihak yang tidak bisa penulis sebut satu per satu.

Yogyakarta, Agustus 2016

Penulis

dr. Prasetio Kirmawanto, M.Kes

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Persetujuan	ii
Halaman Pernyataan	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	viii
Daftar Gambar.....	ix
Daftar Lampiran.....	x
Daftar Singkatan	xi
Abstrak	xiii
Intisari	xiv
BAB I. Pendahuluan	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Permasalahan	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
E. Keaslian Penelitian.....	4
BAB II. Tinjauan Pustaka	6
A. Resistensi Insulin	6
1) Obesitas Sentral	10
2) Diet	11
3) Gaya Hidup Malas/ <i>Sedentary Life Style</i>	13
4) Inflamasi	13
5) Penyakit	13
6) Hiperinsulinemia	14
7) Hipomagnesia	14
8) Obat – obatan dan lain - lain.....	15
B. Sindrom Metabolik	25
C. <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>	30

D. Kerangka Teori	36
E. Kerangka Konsep	37
F. Hipotesis	38
BAB III. Metode Penelitian	39
A. Rancangan Penelitian.....	39
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
C. Populasi Penelitian.....	39
D. Cara Pemilihan Sampel.....	39
E. Besar Sampel	40
F. Kriteria Penelitian	40
G. Pengambilan Data	41
H. Protokol Penelitian.....	42
I. Skema Rancang Penelitian.....	43
J. Identifikasi Variabel.....	43
K. Definisi Operasional	44
L. Pengolahan Data dan Analisis Statistik	46
M. Pertimbangan Etik.....	47
BAB IV. Hasil dan Pembahasan	48
A. Hasil Penelitian	48
B. Pembahasan.....	52
BAB V. Kesimpulan dan Saran	57
A. Kesimpulan	57
B. Saran	57
Ringkasan	58
Summary	68
Daftar Pustaka	78
Lampiran	87

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian-penelitian sebelumnya tentang terapi metformin dan valsartan pada NAFLD.....	4
Tabel 2. Perbandingan aktifitas PPAR terhadap metabolik	21
Tabel 3. Aktivitas PPAR γ pada target gen	22
Tabel 4. Kriteria sindrom metabolik menurut beberapa sumber	28
Tabel 5. Nilai lingkar pinggang menurut kelompok etnik berdasarkan IDF 2006	29
Tabel 6. Deskriptif data secara statistik	48
Tabel 7. Uji Normalitas	49
Tabel 8. Uji Asumsi Normalitas	50
Tabel 9. Uji t berpasangan	50
Tabel 10. Uji Wilcoxon	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hubungan antara resistensi insulin, sindrom metabolik dan NAFLD .	1
Gambar 2. Lingkaran sebab akibat resistensi insulin, hiperinsulinemia dan kenaikan berat badan	7
Gambar 3. Hipotesis penyebab resistensi insulin	10
Gambar 4. Mekanisme kerja PPAR γ pada gen target dan metabolisme lemak ...	23
Gambar 5. Alur Diagnosis <i>Non-alcoholic fatty liver diseases</i> (NAFLD).....	32
Gambar 6. USG hati normal dan mengalami perlemakan non-alkoholik	34
Gambar 7. Skema patogenesis non-alkoholic fatty liver diseases	35
Gambar 8. Kerangka teori pengaruh metformin dan ARB terhadap resistensi insulin	36
Gambar 9. Kerangka konsep pengaruh metformin dan ARB terhadap HOMA IR	37
Gambar 10. Skema rancangan penelitian	43
Gambar 11. Grafik rerata HOMA-IR sebelum dan sesudah terapi	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Isian Persetujuan Penelitian	87
Lampiran 2. Case Report Form	89
Lampiran 3. Ethics Committee Approval.....	94

DAFTAR SINGKATAN

NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
ARB	<i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>
ACEI	<i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>
NASH	<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance</i>
GLUT-4	<i>Glucose Transporter Type 4</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
IKK-beta	<i>Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa-B Kinase Subunit Beta</i>
NF-kappa-B	<i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells</i>
EPA	<i>Enzyme Phospholipase A2</i>
DHA	<i>Docosahexaenoic Acid</i>
PCOS	<i>Sindrom Ovarii Polikistik</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
OGTT	<i>Uji Toleransi Glukosa Oral</i>
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
AT ₁ R	<i>Angiotensin Type I Receptor Blockers</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
FATP	<i>Fatty Acid Transport Protein</i>
CD36	<i>Cluster Of Differentiation 36</i>
TG	<i>Triglycerida</i>
NEFA	<i>N-Ethyl-4,4a,9,9a-Tetrahydro-1H-Fluoren-4a-Amine</i>
PEPC	<i>Phosphoenolpyruvate Carboxylase</i>
ACS	<i>Acetyl—Coa Synthetase</i>
ACEI	<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
EGIR	<i>European Group For The Study Of Insulin Resistance</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III</i>
IFG	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
WHR	<i>Waist-Hip Ratio</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
WC	<i>Waist Circumference</i>
BP	<i>Blood Pressure</i>
FPG	<i>Fasting Plasma Glucose</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
ALP	<i>Alkaline Phosphatase</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>
CT scan	<i>Computed Tomography Scan</i>

MRI	<i>Magnetic Resonancy Imaging</i>
AST	<i>Aspartate Aminotransferase</i>
AMPK	<i>Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase</i>
RAAS	<i>Renin–Angiotensin–Aldosterone System</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
CCB	<i>Calcium Channel Brocker</i>
HbSAg	<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
AST	<i>Aspartate Aminotransferase</i>
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
GGT	<i>Gamma-Glutamyl Transferase</i>
LP	<i>Lingkar Pinggang</i>
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i>
TZD	<i>Thiazolidindione</i>

ABSTRACT

Effect of Metformin and Valsartan toward HOMA-IR in Metabolic Syndrome Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Prasetio Kirmawanto*, Siti Nurdjanah**, M. Robikhul Ikhsan**

* Residence of Internal Medicine Specialistic Program, Faculty of Medicine UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

**Staf of Internal Medicine Department, Faculty of Medicine UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Background: Insuline sensitizer drugs such as metformin has suggested to be given to metabolic syndrome patient and NAFLD which both patogenesis were insulin resistancy. Angiotensin II receptor blocker (ARB), an anti hypertension drugs, has the similar properties to improve regulation of Proliferator-Activated Receptor Gama (PPAR γ). This study aim to prove the improvement of insuline resistance which examined by HOMA-IR method on metabolic syndrome patient with NAFLD after receiving metformin and valsatran medication.

Method: This study was conducted to the patient in Endocrinology Clinic dr. Sardjito aged 35-36 years who meet diagnostic criteria for metabolic syndrome based on the IDF in 2006 and NAFLD. Convinience sampling method has been done for 11 months (May 2012 – March 2013) and expected sample size was 35. HOMA-IR examination was made before and after administration of metformin and valsatran for 12 weeks. Cut off value for HOMA –IR 0n pathological metabolic syndrome and NAFLD was ≥ 2 . This study protocol was approved by Medical and Health Research Ethic Committee (MHREC) Faculty of Medicine Universitas Gajah Mada

Result: Subject of study retrieved 15 (43%), 6 males (40%) and 9 females (60%) aged 43-63 years old. Median HOMA-IR base line was 2,8 (0,6-14,5) and at the end of therapy was 3,8 (1,72-14,1). Eleven (74%) have increased HOMA-IR valie and 4 (26%) experience declined but none of them reach value below 2. In general clinical improvement occurs in the form of AST and ALT reduction but not statistically significant.

Conclusion: This study does not prove that administration of metformin and valsartan in patient with metabolic syndrome with NAFLD would improve insulin resistance assessed by HOMA-IR method.

Key Words : Metformin, valsartan, metabolic syndrome, NAFLD, HOMA-IR

**Pengaruh Pemberian Metformin dan Valsartan terhadap HOMA-IR pada
Penderita Sindrom Metabolik dengan Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
(NAFLD)**

Prasetio Kirmawanto*, Siti Nurdjanah**, M. Robikhul Ikhsan**

*Residen Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas
Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

**Staf Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr.
Sardjito Yogyakarta

INTISARI

Latar Belakang Obat golongan *insulin sensitizer* seperti metformin disarankan untuk diberikan pada penderita sindrom metabolik dan NAFLD karena patogenesis keduanya adalah resistensi insulin. Obat anti hipertensi golongan *angiotensin II receptor blocker* (ARB) juga memiliki khasiat memperbaiki resistensi insulin dengan memperbaiki regulasi *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPAR γ). Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbaikan resistensi insulin yang diperiksa dengan metoda HOMA-IR pada penderita sindrom metabolik dengan NAFLD setelah mendapat terapi metformin dan valsartan.

Metode Penelitian ini dilakukan pada pasien di Poliklinik Endokrinologi RSUP dr. Sardjito berusia 35-65 tahun yang memenuhi kriteria diagnosis sindrom metabolik berdasar IDF 2006 dan diagnosis NAFLD berdasarkan pemeriksaan *non-invasive*. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *convenience sampling* dengan kurun waktu 11 bulan (Mei 2012-Maret 2013) dan besar sampel yang diharapkan adalah 35. Pemeriksaan HOMA-IR dilakukan sebelum dan sesudah pemberian terapi metformin dan valsartan selama 12 minggu. Nilai cut-off HOMA-IR untuk kondisi patologis sindrom metabolik dan NAFLD adalah ≥ 2 . Protokol penelitian ini telah disetujui oleh *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Hasil Diperoleh 15 (43%) subyek penelitian, 6 (40%) laki-laki dan 9 (60%) perempuan dengan usia antara 43-63 tahun. Median HOMA-IR awal penelitian adalah 2,8 (0,6-14,5) dan pada akhir terapi adalah 3,8 (1,72-14,1). Sebelas (74%) mengalami peningkatan nilai HOMA-IR dan 4 (26%) mengalami penurunan namun tidak ada yang mencapai nilai di bawah 2. Secara umum terjadi perbaikan klinis berupa penurunan AST dan ALT namun secara statistik penurunan ini tidak signifikan.

Kesimpulan Penelitian ini tidak membuktikan bahwa pemberian metformin dan valsartan pada penderita sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang dinilai dengan metode HOMA-IR.

Kata kunci: Metformin, valsartan, sindrom metabolik, NAFLD, HOMA-IR

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Sindrom metabolik adalah kumpulan gangguan kesehatan yang bersifat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Kriteria sindrom ini masih diperdebatkan seiring dengan hasil penelitian dari tiap kelompok studi, namun seluruh kelompok tersebut setuju jika obesitas, resistensi insulin, dyslipidemia dan hipertensi adalah komponen utama (Kahn *et al.*, 2005).

Satu kondisi klinis yang juga mempunyai hubungan erat dengan sindrom metabolik adalah *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Beberapa peneliti menempatkan NAFLD sebagai komponen sindrom metabolik (Paschos & Paletas, 2009) peneliti lain menganggap NAFLD adalah manifestasi sindrom metabolik di hati (Smits *et al.*, 2013). Menurut pertimbangan patofisiologis, asosiasi klinis dan pemeriksaan laboratorium disimpulkan bahwa resistensi insulin berperan sentral dalam pathogenesis sindrom metabolik maupun NAFLD (Bugianesi *et al.*, 2005).

Pemahaman ini menjadi alasan utama pemanfaatan obat *sensitizer* insulin seperti metformin dan thiazolidinedione untuk terapinya. Norberto *et al.* (2006) dalam artikel ulasan sistimatis menyimpulkan terapi *sensitizer* insulin pada NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin dan fungsi hati. Caldwell *et al.* (2006) dalam ulasannya menyebutkan bahwa pemberian thiazolidinedione pada NAFLD terbukti menurunkan lemak hati dan

mengurangi bukti adanya cedera seluler liver, tetapi dikaitkan dengan peningkatan lemak perifer dan berat badan, sedangkan metformin akan memperbaiki fungsi hati tanpa menaikkan berat badan.

Pasien dengan penyakit hati kronik sering terjadi aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS), sehingga dalam terapi komponen hipertensi pada sindrom metabolik dengan NAFLD dipilih obat golongan *angiotensin II reseptor blockers* (ARB) dan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI). Keuntungan lain obat golongan ini adalah adanya karakteristik antifibrotik dengan menurunkan proliferasi sel stellate hati (Hirose *et al.*, 2007). Enjoji *et al.* (2008) melakukan penelitian awal yang meneliti kemanjuran terapi *angiotensin II reseptor blockers* (ARB) pada pasien dengan NASH dan hipertensi, tujuh pasien diobati dengan losartan (50mg/hari) selama 48 minggu. Pasien tidak hanya menunjukkan penurunan signifikan penanda fibrosis hati, tetapi juga peningkatan kadar serum aminotransferase dan perbaikan indeks resistensi insulin yang diperiksa dengan metode pemeriksaan *Homeostasis Model Assesment-Insulin resistance* (HOMA-IR). Validitas penelitian ini terbatas karena jumlah subyek penelitiannya sedikit.

Fakta ini membuka pendekatan farmakologi lain untuk menurunkan risiko diabetes dengan penghambatan sistem renin-angiotensin. *The NAVIGATOR study group* (2010) melakukan penelitian besar, melibatkan 9306 pasien gangguan toleransi glukosa. Penelitian ini menilai efek valsartan terhadap insidensi diabetes dan kejadian kardiovaskular. Kesimpulannya adalah setelah terapi valsartan dan perubahan gaya hidup selama 5 tahun

terjadi penurunan relative 14% insidensi diabetes namun pengurangan risiko absolutnya kecil, kurang dari 1% pertahun.

B. Permasalahan

Dari uraian di atas muncul permasalahan adakah bukti bahwa pemberian metformin dan valsartan pada pasien sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang diperiksa dengan metode HOMA-IR?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian metformin dan valsartan pada pasien sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang diperiksa dengan metode HOMA-IR.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada pasien, peneliti maupun institusi, berupa:

1. Manfaat bagi pasien: sebagai dasar pengelolaan sindrom metabolik dan NAFLD yang lebih baik.
2. Manfaat bagi peneliti: mengetahui pengaruh pemberian metformin dan valsartan terhadap HOMA-IR pasien sindrom metabolik dengan NAFLD.
3. Manfaat bagi institusi: menjadi sumber data dan bukti klinis mengenai pengaruh pemberian metformin dan valsartan terhadap HOMA-IR pasien sindrom metabolik dengan NAFLD dan dapat dijadikan acuan penyusunan prosedur tetap penanganan pasien sindrom metabolik dengan NAFLD.

4. Manfaat bagi ilmu pengetahuan: menambah bukti klinis baru tentang pengaruh pemberian metformin dan valsartan terhadap HOMA-IR pasien sindrom metabolik dengan NAFLD.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang manfaat kombinasi metformin dengan valsartan pernah diteliti oleh Haider *et al.* (2002), namun dilakukan pada pasien sindrom ovarii polikistik. Berdasarkan telaah literatur yang dilakukan oleh penulis, belum ada penelitian mengenai pengaruh terapi metformin dan valsartan terhadap HOMA-IR pasien sindrom metabolik dengan NAFLD yang dilakukan di Indonesia.

Tabel 1. Penelitian-penelitian sebelumnya tentang terapi metformin dan valsartan pada NAFLD.

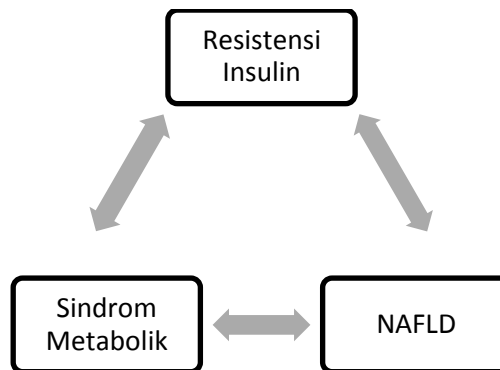
Peneliti/Metode	Judul	Hasil
Manaf <i>et al.</i> (2008) Uji klinis eksperimental, Subyek: 156 penderita obesitas dengan prediabetes	<i>Effect of metformin therapy on plasma adiponectin in obesity with prediabetes patients</i>	Kenaikan kadar adiponektin setelah terapi metformin 2x500 mg selama 12 minggu
Marchesini <i>et al.</i> (2001) <i>Open label, single arm</i> Subyek: 20 penderita <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>	<i>Metformin in non-alcoholic steatohepatitis</i>	Penurunan transaminase dan perbaikan resistensi insulin setelah terapi metformin 2g/hari selama 4 bulan
Garinis <i>et al.</i> (2010) <i>Open label, randomized</i> subyek: 50 penderita <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>	<i>Metformin versus dietary treatment in non-alcoholic steatohepatitis</i>	Perbaikan gambaran USG dan kenaikan kadar adiponektin setelah terapi metformin 1g/hari+diet selama 6 bulan dibanding diet
Haukeland <i>et al.</i> (2009) <i>A randomized controlled trial</i> Subyek: 48 penderita <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>	<i>Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease</i>	Perbaikan resistensi insulin, penurunan kadar transaminase setelah terapi metformin 6 bulan dibanding plasebo
Van Der Zijl <i>et al.</i> (2011) <i>A randomized controlled trial</i> Subyek: 40 pasien dengan gangguan metabolisme glukosa	<i>Valsartan improves β-Cell function and insulin sensitivity in subject with impaired glucose metabolism</i>	Perbaikan fungsi sel β dan sensitivitas insulin setelah terapi valsartan selama 26 minggu dengan dosis 1x320 mg/hari
Lee <i>et al.</i> (2010) <i>Multicenter, open label</i> Subyek: 91 pasien dengan DM dan hipertensi	<i>Valsartan increase circulating adiponektin levels without changing HOMA-IR in patients with type 2 DM and hypertension</i>	Peningkatan kadar adiponektin setelah terapi valsartan 1x80 mg selama 4 minggu dilanjutkan 1x160 mg selama 8 minggu

Penelitian yang akan dilakukan menggunakan kombinasi dua obat yaitu metformin dan valsartan sehingga diharapkan memberikan efektifitas yang sinergis dan lama pengobatan yang lebih pendek dalam memperbaiki resistensi insulin pada pasien sindrom metabolik dengan NAFLD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Hubungan sebab akibat antara resistensi insulin, sindrom metabolik dan NAFLD dapat dilihat pada gambar 1. Cornier *et al.* (2008) menyimpulkan bahwa resistensi insulin menjadi kondisi awal dari sindrom metabolik maupun NAFLD. Ada kemungkinan salah satu dari mereka muncul pertama dan menjadi penyebab yang lain atau NAFLD mungkin timbul secara independen akibat dari resistensi insulin dan sindrom metabolik, tetapi akhirnya memperkuat satu sama lain.



Gambar 1. Hubungan antara resistensi insulin, sindrom metabolik dan NAFLD (Bonora & Targher, 2012)

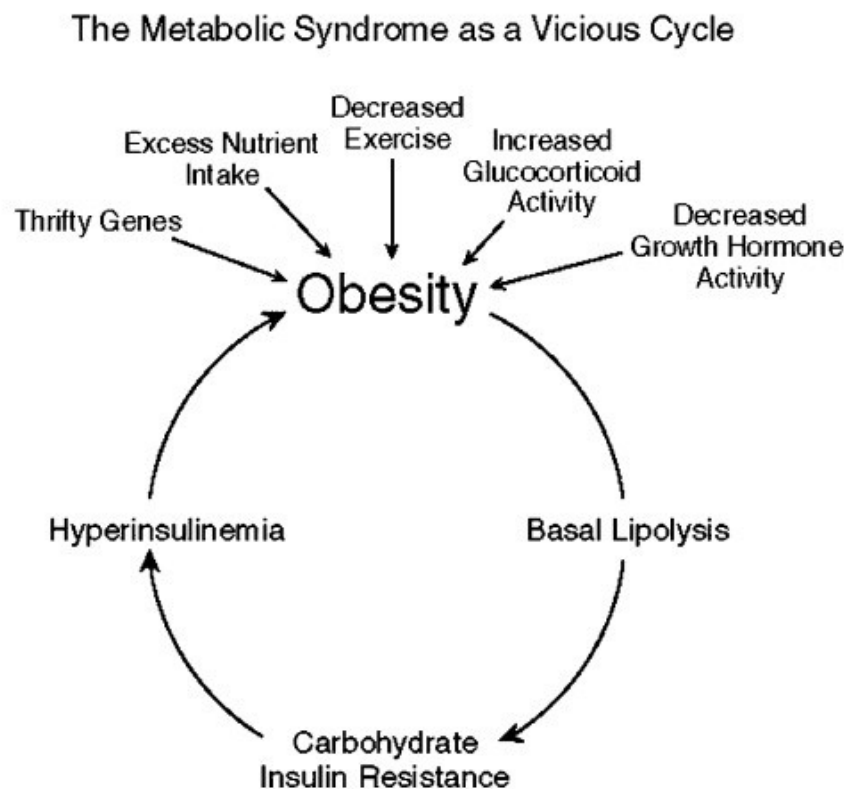
Patofisiologi ketiga kondisi ini sangat saling terkait dan tumpang tindih. Pola makan tinggi lemak dapat berperan sebagai penyebab ketiganya, sehingga dalam penatalaksanaannya pun akan saling terkait.

A. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah suatu kondisi sel tubuh yang gagal menanggapi rangsangan normal hormon insulin. Tubuh memproduksi insulin tetapi sel-sel melalui perubahan pada reseptor di membran menjadi resisten terhadap

insulin dan tidak dapat menggunakan secara efektif, sebagai kompensasinya sel-sel beta pankreas meningkatkan produksi insulin dan berakibat tubuh memiliki terlalu banyak insulin, hiperinsulinemia. Muncul masalah baru yaitu penambahan massa tubuh karena insulin juga bersifat seperti hormon pertumbuhan.

Terjadi penambahan berat badan yang sangat mudah, terutama di bagian tengah tubuh. Inilah sebabnya mengapa masih terjadi kenaikan berat badan walau telah melakukan perubahan pola makan atau berolahraga. Semakin besar kenaikan berat badan semakin banyak insulin diproduksi dan semakin mendapatkan kenaikan berat badan, menjadi sebuah “lingkaran setan”.



Gambar 2. “Lingkaran setan” sebab akibat resistensi insulin, hiperinsulinemia dan kenaikan berat badan (Girod dan Brotman, 2003)

Keluhan yang sering disampaikan dan tanda yang muncul pada penderita resistensi insulin tidak selalu ada dan bervariasi untuk tiap individu. Keluhan-keluhan tersebut diantaranya: kesulitan atau ketidakmampuan untuk konsentrasi hingga depresi, peningkatan rasa lapar, kantuk dan kembung terutama setelah makan. Tanda-tanda resistensi insulin yang sering di temukan adalah adanya kulit yang menebal/*skin tag* dan kelainan kulit berbentuk *patch* yang kering, kasar, kotor dan kehitaman yang disebut *acanthosis nigricans*, biasanya ditemukan di belakang leher, siku, lutut, ketiak, di antara payudara, buku-buku jari dan pangkal paha. Orang dengan kulit lebih terang akan bermanifestasi berupa kulit yang kecoklatan dan kasar di siku dan leher. Semakin besar hiperinsulinemia semakin parah *acanthosis nigricans*. Tanda pada kulit lainnya adalah keratosis pada folikel rambut di lengan atas.

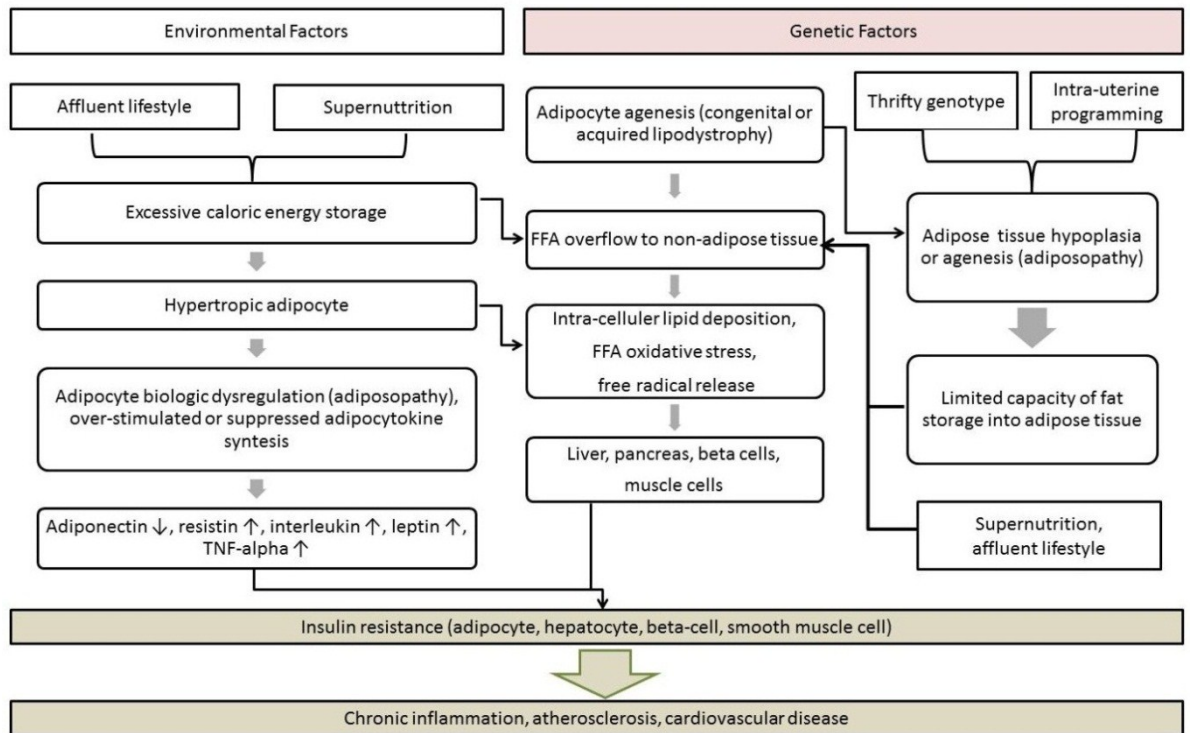
Kondisi resistensi insulin berperan dalam terjadinya hiperglikemia dan menjadi predisposisi diabetes tipe 2. Konsep bahwa resistensi insulin adalah penyebab diabetes mellitus tipe 2 pertama dikemukakan oleh Falta dan Boller pada tahun 1931 dan dikonfirmasi Sir Harold Percival Himsworth dari College Hospital Medical Centre University, London tahun 1936. Menurut Nolan (2010) diabetes tipe 2 tidak akan terjadi kecuali jika ada kegagalan kompensasi sekresi insulin secara bersama dengan resistensi insulin.

Penyebab resistensi insulin secara umum dapat dikelompokkan menjadi kelainan *pre receptor insulin*, reseptor dan post receptor. Kelainan *pre receptor* disebabkan insulin yang abnormal atau adanya antibodi anti insulin.

Kelainan reseptor insulin disebabkan penurunan jumlah reseptor, penurunan ikatan reseptor dengan insulin, mutasi reseptor reseptor insulin dan antibodi mengemblok reseptor insulin. Penurunan jumlah reseptor insulin terutama disebabkan kegagalan aktivasi tirosin kinase. Kelainan *post receptor* disebabkan gangguan sinyal transduksi atau mutasi GLUT-4. Secara teori mutasi GLUT-4 dapat menyebabkan resistensi insulin tetapi polimorfisme pada GLUT-4 jarang terjadi (Olatunbosun, 2013).

Kondisi lain yang dapat di golongkan dalam kelainan reseptor atau *post receptor* adalah sindrom tipe A, sindrom tipe B, *Leprechaunism*, *lipodystrophic state*, *Werner syndrome*, *Rabson-Mendenhall syndrome*, *pineal hypertropic syndrome*. Sindrom tipe A berkaitan dengan disfungsi reseptor. Sindrom tipe B berhubungan dengan autoantibodi reseptor insulin (Olatunbosun, 2013).

Penelitian untuk mencari penyebab resistensi insulin terus dilakukan, beberapa kondisi telah terbukti menyebabkan resistensi insulin (Gambar 3), namun penyebab pastinya belum diketahui. Penyebabnya sering tidak hanya tunggal, kemungkinan salah satu muncul pertama dan menyebabkan yang lain, yang akhirnya memperkuat satu sama lain.



Gambar 3. Hipotesis penyebab resistensi insulin (Wang *et al.*, 2007)

1) Obesitas Sentral

Obesitas sentral diperkirakan menjadi penyebab prinsip resistensi insulin sangat berkaitan dengan kelainan *post receptor* dan penurunan jumlah reseptor. Sel-sel adiposa visceral tidak seperti sel-sel adiposa subkutan, karena menghasilkan sejumlah besar sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin-1, interleukin-6 dan lain-lain. Dari berbagai model eksperimental, sitokin proinflamasi ini akan mengganggu aksi insulin yang normal pada jaringan lemak dan otot. Saat ini sebagian besar perhatian difokuskan pada produksi sitokin proinflamasi jalur IKK-beta/NF-kappa-B, protein yang meningkatkan transkripsi penanda inflamasi dan mediator penyebab resistensi insulin.

2) Diet

Studi Kraegen *et al.* (1991) pada hewan membuktikan terjadinya resistensi insulin yang signifikan pada tikus hanya dengan pemberian diet tinggi lemak (59% lemak) selama 3 minggu. Peningkatan kadar asam lemak bebas dan trigliserida dalam darah dan jaringan telah ditemukan sebagai faktor yang berkontribusi dalam penurunan sensitivitas insulin dari banyak penelitian (Storlien *et al.*, 1991; Roden *et al.*, 1996; Koyama *et al.*, 1997 dan Schinner *et al.*, 2005).

Pengaruh lemak makanan tidak semuanya sama, pemberian dalam jumlah besar lemak jenuh, tak jenuh tunggal dan tak jenuh ganda (Omega-6) semua menyebabkan resistensi insulin, tetapi lemak jenuh adalah yang paling efektif (Storlien *et al.*, 1991). Makanan yang mengandung asam lemak *polyunsaturated omega-3* rantai panjang yang disebut EPA dan DHA memiliki efek perlindungan. Lemak jenis ini ditemukan dalam minyak ikan. Efek ini menjelaskan insiden resistensi insulin, diabetes tipe 2 dan obesitas yang relatif rendah pada suku Eskimo yang banyak mengonsumsi diet sangat tinggi lemak tapi mengandung sejumlah besar omega-3 (Ebbesson *et al.*, 1999 dan 2005).

Beberapa peneliti menyimpulkan bahwa asupan gula sederhana (sukrosa, fruktosa, dan glukosa) merupakan faktor yang berkontribusi terhadap resistensi insulin, khususnya fruktosa. Fruktosa dimetabolisme hati menjadi trigliserida karena itu dapat menyebabkan resistensi insulin melalui mekanisme yang sama seperti lemak makanan (Basciano *et al.*, 2005). Satu

studi menemukan bahwa diet rendah lemak tinggi gula sederhana secara signifikan merangsang sintesis asam lemak, karena itu secara paradoks akan menghasilkan pola asam lemak plasma yang mirip dengan yang dihasilkan oleh diet tinggi lemak jenuh (Hudgins, 2000). Penelitian ini secara khusus terbatas pada minuman manis dan formulasi gula sederhana pada minuman ringan, sangat sedikit yang diketahui tentang efek dari gula sederhana dari buah dan sayuran.

Makanan cepat saji memiliki beberapa karakteristik yang terkait dengan resistensi insulin: enak, murah, padat energy, lemak, dan fruktosa, rendah omega-3 dan memiliki indeks glikemik yang tinggi. Konsumsi makanan ini diusulkan sebagai faktor fundamental terjadinya epidemi obesitas (Isganaitis dan Lustig, 2005).

Beberapa peneliti menemukan bahwa asupan komponen tertentu dari diet akan meningkatkan insidensi resistensi insulin. Sebuah studi menunjukkan bahwa tingkat kortisol darah yang tinggi karena diet protein hewani berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin (Giovannini *et al.*, 1982 dan Sluijs *et al.*, 2010). Protein hewani karena kandungan tinggi purin akan menyebabkan peningkatan asam urat yang juga penyebab signifikan resistensi insulin (Voorinen-Markkola & Yki-Jarvinen, 1994). Kekurangan vitamin D juga berhubungan dengan resistensi insulin (Chiu *et al.*, 2004). Studi Pham *et al.*, (2007) menunjukkan bahwa glukosamin juga menyebabkan resistensi insulin.

3) Gaya Hidup Malas/*Sedentary Life Style*

Penelitian Helmrigh (1991) dan Mayer-Davis *et al.* (1998) membuktikan bahwa gaya hidup malas meningkatkan kemungkinan terjadinya resistensi insulin. Pengeluaran energy yang berhubungan dengan aktifitas kira-kira 500 kkal/minggu diperkirakan akan mengurangi risiko diabetes tipe 2 sebesar 6%. Penelitian lain menemukan bahwa olahraga berat setidaknya sekali seminggu mengurangi risiko diabetes tipe 2 pada wanita sebesar 33% (Manson *et al.*, 1991).

4) Inflamasi

Banyak faktor yang dapat menyebabkan peningkatan kortisol dalam aliran darah. Kortisol melawan insulin, dan memberikan kontribusi untuk hiperglikemia menyebabkan gluconeogenesis-hati dan menghambat pemanfaatan glukosa perifer yang akhirnya menyebabkan resistensi insulin. Hal ini karena kortisol akan mengurangi translokasi transporter glukosa (GLUT-4 terutama) ke membran sel (King, 2005 dan Piroli *et al.*, 2007).

Walaupun peradangan sering disebabkan oleh kortisol, peradangan dengan sendirinya juga tampaknya terlibat dalam menyebabkan resistensi insulin. Tikus tanpa JNK1-signaling tidak mengembangkan resistensi insulin dalam kondisi diet yang biasanya memicunya (Solinas *et al.*, 2008).

5) Penyakit

Berbagai kondisi penyakit membuat jaringan tubuh lebih resisten terhadap aksi insulin, contohnya infeksi (dimediasi oleh sitokin TNFa) dan asidosis. Penelitian terbaru dan eksperimen telah menemukan koneksi non-

obesitas yang berhubungan dengan resistensi insulin dan diabetes tipe 2, misalnya sindrom ovarii polikistik (PCOS), *sleep apneu* dan hepatitis C. Hepatitis C membuat orang tiga sampai empat kali lebih mungkin untuk terjadinya resistensi insulin dan diabetes tipe 2. Diabetes yang disebabkan oleh Hepatitis C tampaknya diabetes yang terjadi pada usia muda, usai 40-an (Milner *et al*, 2010). Resistensi insulin juga sering dikaitkan dengan keadaan hiperkoagulasi (gangguan fibrinolysis) dan meningkatkan kadar sitokin inflamasi (Nagaev *et al.*, 2006)

6) Hiperinsulinemia

Resistensi insulin akan mengakibatkan peningkatan tingkat sirkulasi insulin, tingkat insulin yang tinggi sendiri memiliki efek resistensi insulin, setiap kali sel terkena insulin, produksi GLUT4 (reseptor glukosa tipe empat) membrane sel berkurang (Flores-Riveros *et al.*, 1993), disebabkan oleh down-regulasi akibat meningkatnya kebutuhan insulin. Latihan akan membalikkan proses ini pada jaringan otot (MacLean *et al.*, 2002).

7) Hipomagnesia

Konsentrasi Mg intraseluler yang rendah seperti yang ditemukan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dan hipertensi dapat mengakibatkan gangguan aktivitas tirosin kinase pada tingkat reseptor insulin dan konsentrasi kalsium intraseluler yang berlebihan. Kondisi ini bertanggung jawab untuk penurunan aksi insulin dan memburuknya resistensi insulin pada pasien diabetes dan hipertensi. Pemberian tiap hari suplemen Mg akan memulihkan konsentrasi Mg intraseluler dan akan meningkatkan uptake glukosa insulin-mediated.

8) Obat-obatan dan lain-lain.

Obat-obatan berikut dikaitkan dengan kejadian resistensi insulin: rifampisin, isoniazid, olanzapine, risperidone, progestogens, kortikosteroid, glukokortikoid, methadone dan beberapa antiretrovirals. Protease inhibitor ditemukan dalam obat HIV terkait dengan resistensi insulin (Fantry, 2003).

Ras kulit hitam, Hispanik, Indian dan Asia memiliki kecenderungan resistensi insulin, namun hal ini terkait juga dengan variasi budaya diet menurut ras dan kelas (Mayfield, 1998).

Untuk mendiagnosa resistensi insulin dilakukan pemeriksaan kadar insulin puasa dan uji toleransi glukosa. Kadar insulin serum puasa lebih besar dari batas atas normal (60 pmol/L) dianggap sebagai bukti resistensi insulin. Uji toleransi glukosa dilakukan dengan pemberian glukosa oral 75 gram setelah puasa selama 10 jam. Kadar glukosa darah kemudian diukur setelah 2 jam berikut. Hasil uji toleransi glukosa oral (OGTT) bisa normal atau sedikit abnormal pada resistensi insulin sederhana. Seringkali ada peningkatan kadar glukosa dalam pengukuran awal, menandakan hilangnya puncak produksi insulin postprandial. Perpanjangan pengujian (selama beberapa jam lebih) dapat mengungkapkan “dip” hipoglikemik yang merupakan hasil dari peningkatan tajam produksi setelah kegagalan respon fisiologis insulin postprandial.

Standar emas untuk menyelidiki dan mengukur resistensi insulin adalah *hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp* disebut demikian karena mengukur jumlah glukosa yang diperlukan untuk mengkompensasi

meningkatnya tingkat insulin tanpa menyebabkan hipoglikemia. Teknik ini menjadi referensi untuk mengukur sensitifitas insulin pada manusia karena mengukur kerja insulin secara langsung dalam penggunaan glukosa pada kondisi steady-state diluar tubuh (Singh & Saxena, 2010).

Pada teknik *glucose clamp* ini pasien diberikan infus insulin intra vena dan infus glukosa 10% melalui vena antekubiti lengan kiri. Di lengan kanan dipasang kateter vena untuk mengambil sample darah berulang. Infus insulin diberikan sebagai dosis inisiasi pada 10 menit pertama untuk mencapai kadar insulin serum yang dikehendaki (1200 pmol/l). Kadar insulin dipertahankan dengan infus insulin kontinyu dengan kecepatan 13, 44 pmol/kg/menit dalam 120 menit. Kadar insulin rata-rata mencapai nilai yang stabil dalam 90-120 menit setelah pemeriksaan *glucose clamp* dimulai. Glukosa darah dipertahankan pada kadar yang diinginkan dengan infus glukosa 10% kontinyu. Kecepatan rata-rata pemberian glukosa yang dibutuhkan selama 30 menit terakhir dicatat sebagai nilai *clamp insulin resistance* (Katsuki et al., 2001). Pemeriksaan ini tidak praktis dan sulit dilakukan pada penelitian skala besar karena banyak melibatkan laboratorium, berbiaya mahal dan menyakitkan pasien (Singh & Saxena, 2010).

Alternative dari metode *hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp* untuk menyederhanakan pengukuran resistensi insulin adalah *assessment model homeostasis* (HOMA) dan *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI). Pemeriksaan QUICKI serupa dengan HOMA namun penghitungan menggunakan algoritma. Tiap laboratorium harus selalu

mencantumkan nilai normal QUICKI masing–masing karena variasi penentuan kadar insulin (Singh & Saxena, 2010). HOMA IR merupakan metode yang telah dikembangkan sejak tahun 1985 oleh Matthews *et al.* HOMA IR telah dikembangkan secara luas dan telah di setujui untuk menunjukkan adanya resistensi insulin. HOMA IR dihitung berdasarkan konsentrasi glukosa basal dan insulin (atau *C-peptide*) dalam keadaan puasa. Kadar insulin tergantung pada efek sel beta pancreas terhadap konsentrasi glukosa, sementara konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa oleh liver. HOMA IR merupakan penghitungan matematika yang sederhana dan tidak invasif sehingga dapat digunakan dalam praktek klinik maupun kepentingan epidemiologi (Singh & Saxena, 2010). HOMA IR mempunyai ketepatan yang sebanding dengan pemeriksaan standar emas dengan *glucose clamp* namun lebih inferior dalam hal keakuratannya (Esteghamati *et al.*, 2010). Hasil *glucose clamp* berkorelasi kuat dengan kadar insulin puasa maupun HOMA IR (Katsuki *et al.*, 2001). Batasan nilai HOMA IR yang digunakan untuk menentukan resistensi insulin belum dapat disimpulkan. Batasan nilai HOMA IR berbeda-beda pada ras dan kelompok usia yang berbeda (Esteghamati *et al.*, 2010).

Cara menghitung HOMA IR menggunakan rumus berikut (Qu *et al.*, 2011):

$$\frac{\text{kadar insulin plasma puasa (mU/L)} \times \text{kadar glukosa plasma puasa (mmol/L)}}{22,5}$$

atau

$$\frac{\text{kadar insulin plasma puasa (mU/L)} \times \text{kadar glukosa plasma puasa (mg/dL)}}{405}$$

Wallace et al. (2004) melakukan review penggunaan metode HOMA. Penggunaan HOMA untuk menilai fungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin yang masih dibenarkan adalah dalam penelitian cohort maupun potong-lintang. Penggunaan metoda HOMA yang dianggap salah adalah pada penelitian in vitro dan penelitian pada binatang. Penelitian Okita et al. (2013) adalah salah satu contoh penelitian yang menggunakan metode HOMA untuk mengevaluasi perubahan resistensi insulin akibat terapi.

Penatalaksanaan utama untuk resistensi insulin adalah penurunan berat badan dan latihan. Diet rendah glikemik juga telah dibuktikan dapat membantu menurunkan resistensi insulin. Metformin dan thiazolidinediones telah menjadi salah satu obat yang sering diresepkan untuk resistensi insulin.

Program pencegahan DM menunjukkan bahwa latihan dan diet hampir dua kali lebih efektif dari metformin untuk mengurangi risiko DM tipe 2. Beberapa jenis asam lemak tak jenuh ganda (Omega-3) dapat menekan perkembangan moderat resistensi insulin menjadi DM tipe 2, namun asam lemak omega-3 tampaknya memiliki kemampuan terbatas untuk membalikkan resistensi insulin, dan mereka berhenti berkhasiat ketika diabetes tipe 2 telah terjadi.

Pasien yang telah memenuhi kriteria DM penanganannya disesuaikan dengan tata laksana penderita DM berdasar Perkeni 2011, meliputi: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis. Pada kondisi DM yang tidak terkontrol dengan terapi non farmakologi maka dapat menggunakan terapi farmakologi berupa obat oral dan atau suntukan insulin (Rudianto dkk, 2011).

Metformin ialah salah satu obat golongan biguanid yang telah digunakan sejak tahun 1950 untuk mengobati diabetes. Metformin memperbaiki resistensi insulin yang ditunjukkan dengan penurunan glukosa darah puasa dan konsentrasi insulin. Pada pasien DM tipe 2, efek penurunan glukosa darah dicapai melalui penurunan produksi glukosa hepar dan peningkatan ambilan glukosa di perifer. Mekanisme lain juga berperan memperbaiki resistensi insulin seperti peningkatan penggunaan glukosa di intestinal dan penurunan oksidasi asam lemak.

Di hepatosit metformin meningkatkan supresi glukoneogenesis melalui stimulasi glukagon. Metformin meningkatkan pembuangan glukosa pada pasien DM tipe 2 dengan target kerja di otot. Pada binatang coba telah dibuktikan metformin meningkatkan pemakaian glukosa di otot, menghasilkan pembentukan glikogen dan oksidasi glukosa tanpa peningkatan produksi laktat. Metformin juga meningkatkan ambilan dan oksidasi glukosa di jaringan lemak sebagai lipogenesis. Kerja metformin di jaringan perifer membutuhkan kadar yang tinggi dan onset yang lambat. Metformin meningkatkan ikatan insulin terhadap reseptornya, meningkatkan fosforilasi dan aktivitas tirosin kinase reseptor insulin. Metformin juga meningkatkan translokasi GLUT-1 dan -4 dan mencegah berkembangnya resistensi insulin pada hepatosit dan adipositas yang terpapar insulin dosis tinggi pada waktu yang lama (Bailey & Turner, 1996).

Metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah setelah makan dengan menghambat absorpsi gula. Metformin juga menurunkan oksidasi asam lemak sebesar 10-20% yang akan menurunkan kadar glukosa darah melalui siklus asam lemak-glukosa. Efek metformin terhadap metabolisme oksidatif bisa ditunjukkan

dengan pemeriksaan kalorimetri indirek berupa penurunan ringan oksidasi asam lemak dan peningkatan ringan oksidasi glukosa yang akan mempengaruhi pembentukan glikogen. Metformin tidak efektif pada jaringan yang tidak sensitif terhadap insulin seperti otak, medulla ginjal dan kulit.

Secara farmakokinetik, metformin diabsorpsi jaringan intestinal dengan perkiraan waktu paruh penyerapan 0,9-2,6 jam. Konsentrasi plasma maksimal dicapai pada 1-2 jam setelah dosis peroral 500-1000 mg tanpa memperhitungkan ikatan protein. Waktu paruh dalam darah kira-kira 1,5-4, 9 jam. Metformin didistribusikan ke sebagian besar jaringan pada konsentrasi yang sama dengan di plasma perifer. Kadar yang tinggi dicapai di hepar dan ginjal sedangkan tertinggi di kelenjar saliva dan dinding intestinal. Sebesar 90% metformin dieliminasi melalui urin (sekresi tubulus) dalam 12 jam (Bailey & Turner, 1996).

Sediaan metformin dalam tablet 500 mg dan 850 mg, diminum bersama makan. Dosis metformin dinaikkan bertahap sampai dosis maksimal 2550 mg tiap hari. Efek samping metformin adalah gangguan gastrointestinal: mual, muntah, diare, perut tidak nyaman dan anoreksia, keluhan berkurang dengan menurunkan dosis. Selain itu, metformin dapat menimbulkan asidosis laktat. Kontra indikasi pemakaian metformin adalah gangguan hepar, ginjal, jantung, paru, kondisi hipoksia dan infeksi berat (Bailey & Turner, 1996).

Angiotensin type I receptor (AT₁R) blockers telah digunakan secara luas dalam terapi hipertensi dan penyakit kardiovaskuler yang berhubungan dengan hipertensi. Peran penting ARB selain sebagai anti hipertensi adalah mempunyai aktivitas metabolik. Penelitian terakhir menyatakan (AT₁R) *blockers* menurunkan

risiko DM tipe 2 dibanding anti hipertensi yang lain, obat ini meningkatkan sensitivitas insulin pada model binatang dengan resistensi insulin. Angiotensin II menghambat sinyal insulin intraseluler dan ARB memperbaiki resistensi di tingkat molekuler. Percobaan pada binatang ARB memperbaiki resistensi insulin dengan memperbaiki regulasi *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) γ pada gen target GLUT-4 (Schupp *et al.*, 2004). PPAR merupakan faktor transkripsi yang diaktifasi oleh stimulasi hormone. PPAR mempunyai 3 bentuk yaitu PPAR α , PPAR β/δ dan PPAR γ . Ketiga bentuk PPAR bekerja tergantung pada ligan yang berupa berbagai jenis asam lemak dan derivatnya. Perbandingan aktifitas PPAR terhadap metabolik dijelaskan pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan aktifitas PPAR terhadap metabolik

	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
<i>Sites of highest expression</i>	<i>Liver, kidney, heart</i>	<i>Adipose tissue, macrophages</i>	<i>Adipose tissue, skin, brain, but widespread</i>
<i>Cellular processes activated</i>	<i>Fatty acid β-oxidation, lipoprotein sintesis, amino acid catabolism</i>	<i>Adipocyte differentiation, triglyseride synthesis</i>	<i>Fatty acid β-oxidation</i>
<i>Physiological function</i>	<i>Coordination of metabolic response to fasting</i>	<i>Differentiation of adipocytes, FA trapping</i>	<i>Muscle fiber type determination</i>
<i>Examples of target genes</i>	<i>Carnitine palmitoyl transferase I, HMG CoA synthase 2, apoA-1</i>	<i>Fatty acid-binding protein 4, lipoprotein lipase, adiponectin</i>	<i>Acyl CoA oxidase, Carnitine palmitoyl transferase I</i>
<i>Metabolic phenotype of knockout mice</i>	<i>Fasting hypoglycemia, hypothermia, hypoketonemia and hepatic steatosis</i>	<i>-/- Lethal, -/+ More insulin sensitive at baseline</i>	<i>Reduced base-line adiposity, increased obesity on high-fat feeding</i>

Sumber: Semple *et al.*, 2006

PPAR α banyak terlibat dalam sindrom metabolik, PPAR α mengatur oksidasi asam lemak, transport dan pembentukan lipoprotein. Statin memperbaiki ambilan lipid, meningkatkan lipolysis trigliserid dan menurunkan kadar trigliserid darah melalui aktifasi PPAR α . Pada percobaan binatang PPAR menghambat

sindrom metabolik dan penurunan glukosa darah. Pengetahuan saat ini diketahui PPAR β/δ mempunyai efek terkecil terhadap sindrom metabolik dibanding kedua bentuk PPAR yang lain. PPAR β/δ banyak dilibatkan dalam kanker, osteogenesis dan reproduksi. PPAR β/δ meningkatkan adipogenesis sel 3T3-L1. Pada penelitian *in vivo* didapatkan pemberian PPAR β/δ akan memperbaiki obesitas, dyslipidemia dan menurunkan resistensi insulin (Fei, 2012).

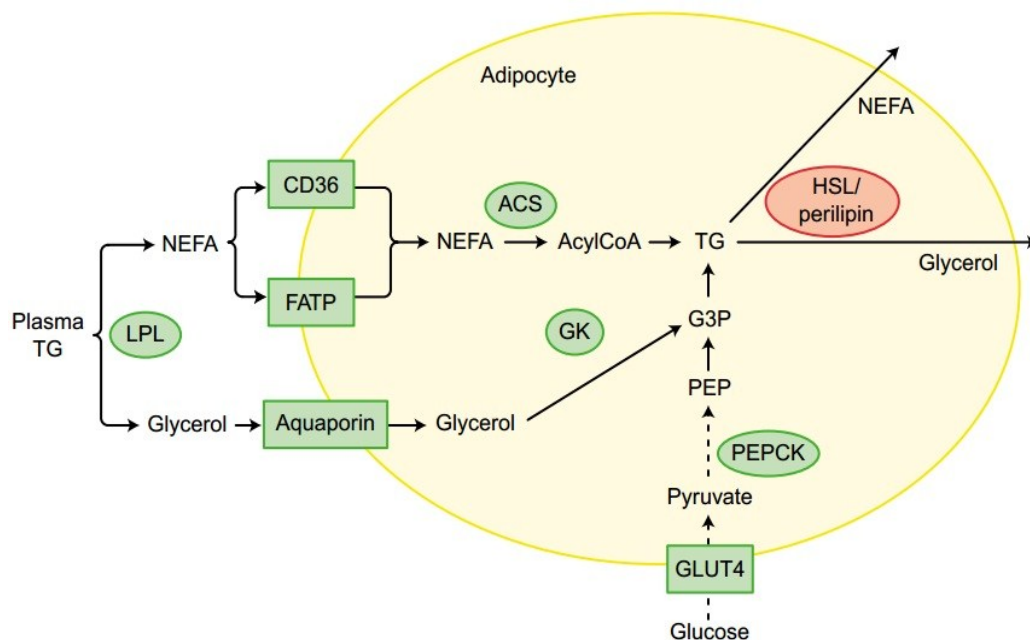
PPAR γ juga mempunyai peran besar dalam memperbaiki sindrom metabolik. PPAR γ merupakan regulator adipogenesis. Fungsi PPAR γ berperan pada obesitas dan mutasi PPAR γ akan meningkatkan trigliserid dan menurunkan HDL. PPAR γ juga mempunyai efek anti inflamasi melalui penghambatan TNF- dan IL-6 (Fei, 2012). Aktivasi PPAR γ juga memberi efek anti oksidasi dan anti proliferasi pada sel dinding pembuluh darah sehingga menurunkan risiko aterosklerosis. Cara kerja ARB sebagai modulator aktivitas PPAR γ ini dikatakan sebagai *cardiometabolic sartan* yang bermanfaat bagi pasien hipertensi dengan DM maupun penyakit kardiovaskuler (Yamagishi & Nakamura, 2006). Target aktivitas PPAR γ dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Aktivitas PPAR γ pada target gen

Function	Examples
Triglyseride hydrolysis	Lipoprotein lipase
Fatty acid uptake/esterification	CD36, fatty-acid- transport protein 1 Fatty-acid-binding protein 4 (aP2) AcylCoA synthase
Lipogenesis and triglyceride synthesis	Phosphoenolpyruvate carboxykinase Glycerol kinase
Lipolysis regulation	Perilipin
Adipokines	Adiponectin Resistin
Insulin signalling and glucose uptake	Cbl-associated protein Insulin receptor substrate 2 Glucose transporter 4

Sumber: Savage, 2005

Aktifitas PPAR γ adalah mengatur transkripsi gen yang terlibat pada sebagian besar asam lemak di adiposit (*fatty acid trapping*). PPAR γ meningkatkan hidrolisis trigliserid melalui lipoprotein lipase di endotel dan ambilan asam lemak bebas ke dalam adiposit melalui *fatty acid transport protein* (FATP) dan CD36. PPAR γ juga memodifikasi sintesis trigliserid, memulai esterifikasi asam lemak bebas melalui *acyl CoA synthase*. PPAR γ menurunkan asam lemak bebas di vena yang mengalir dari jaringan adipose sehingga menurunkan lipotoksitas di jaringan yang sensitif terhadap insulin (Semple *et al.*, 2006). Mekanisme ini dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Mekanisme kerja PPAR γ pada gen target dan metabolisme lemak (Savage, 2005)

Aktivitas untuk menginduksi PPAR γ dimiliki oleh beberapa jenis ARB. Beberapa jenis ARB mempunyai aktivitas untuk menginduksi PPAR γ dengan konsentrasi yang berbeda. Kemampuan induksi tergantung pada fisikokimia masing-masing obat terutama sifat lipofiliknya. ARB membutuhkan sifat lipofilik

yang tinggi untuk mampu melakukan penetrasi yang cepat terhadap ikatan intraseluler PPAR γ . Telmisartan merupakan ARB dengan sifat lipofilik yang tertinggi sehingga paling poten untuk menginduksi PPAR γ . Kemampuan ARB dalam mengaktivasi PPAR γ dapat dibandingkan dengan pioglitazone. Perbandingan keduanya berdasarkan pada mekanisme tingkat molekuler oleh ARB yang bersifat lipofilik (Schupp *et al.*, 2004).

Secara farmakologi, kemampuan stimulasi PPAR γ oleh telmisartan relevan dengan konsentrasinya. Konsentrasi telmisartan dalam plasma yang dibutuhkan untuk mengaktivasi PPAR γ pada pasien hipertensi harus mencapai 280 ng/mL. Pada konsentrasi ini telmisartan akan berefek anti hipertensi sekaligus memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan glukosa plasma. Kondisi ini sesuai antara penelitian *in vivo* maupun dalam penelitian klinis. *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) juga punya efek pencegahan terhadap DM namun tidak mempunyai kemampuan menginduksi PPAR γ . ACEI memperbaiki sensitivitas insulin melalui jalur bradikinin (Schupp *et al.*, 2004).

Telah lama diamati bahwa pasien yang menjalani operasi bariatric telah meningkatkan sensitivitas insulin bahkan kesembuhan diabetes tipe 2. Spekulasi bahwa terdapat substansi yang diproduksi dari bagian usus kecil yang memberi sinyal ke sel-sel tubuh menjadi resisten insulin. Jika jaringan yang memproduksi substansi ini dihilangkan sel sel tubuh kembali sensitif. Tidak ada bukti substansi tersebut telah ditemukan, sehingga keberadaannya masih bersifat spekulatif.

B. Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik adalah terminologi untuk menggambarkan terjadinya kombinasi gangguan-gangguan kesehatan yang secara bersama akan menaikkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus (DM) tipe II, istilah ini mulai umum dipakai pada akhir tahun 70-an. Sindrom metabolik berhubungan dengan kondisi overnutrisi, gaya hidup *sedentary*, dan jaringan adipose yang berlebihan.

Tahun 1947 dokter Jean Vague dari Marseilles Perancis melaporkan bahwa obesitas tubuh bagian atas adalah predisposisi penyakit aterosklerosis, diabetes, hiperurisemia dan batu ginjal. Tahun 1977, Haller mulai menggunakan istilah sindrom metabolik untuk menjelaskan hubungan obesitas, diabetes mellitus, hyperlipoproteinemia, hiperurisemia, dan steatosis hati sebagai faktor risiko aterosklerosis. Pada tahun yang sama, Singer menggunakan istilah ini untuk asosiasi antara obesitas, hiperurisemia, diabetes mellitus dan hipertensi dengan hyperlipoproteinemia (Singer, 1977).

Pada tahun 1977 dan 1978, Gerald B. Phillips mengembangkan konsep bahwa faktor risiko untuk infark miokard membentuk sebuah konstelasi kelainan: intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia dan hipertensi yang tidak hanya terkait dengan penyakit jantung, namun juga dengan penuaan dan obesitas dan mengajukan hipotesis bahwa faktor yang mendasari adalah hormon seks. Pada tahun 1988, dalam ceramahnya pada acara *Banting Lectures*, Gerald M. Reaven mengusulkan

resistensi insulin sebagai faktor yang mendasari konstelasi kelainan ini, beliau memakai istilah sindrom X.

Sindrom metabolik didefinisikan sebagai sebuah sindrom yang terdiri atas faktor-faktor yang saling berhubungan dalam meningkatkan risiko atherosclerosis, kejadian kardiovaskuler dan Dm tipe 2 (Kassi *et al.*, 2011). Risiko penyakit kardiovaskuler meningkat 2 kali lipat dan risiko kejadian DM tipe 2 meningkat 5 kali lipat dengan adanya sindrom ini.

Penggunaan sindrom metabolik sebagai diagnosis dalam praktek klinis masih sering diperdebatkan, terdapat set kriteria diagnostik yang berbeda-beda. Kriteria penegakan diagnosis sindrom metabolik yang berkembang saat ini disusun oleh beberapa organisasi kesehatan, diantaranya adalah:

1. *World Health Organization* (WHO) tahun 1999, terdapat salah satu dari diabetes mellitus, gangguan toleransi glukosa, glukosa puasa terganggu atau resistensi insulin dan dua dari berikut ini:
 - a. Tekanan darah: $\geq 140/90$ mmHg
 - b. Dyslipidemia: Trigliserida $\geq 1,695$ mmol/L dan high-density lipoprotein kolesterol $\leq 0,9$ mmol/L (laki – laki), $\leq 1,0$ mmol/L.
 - c. Obesitas sentral: rasio pinggang: pinggul: > 0.90 m (laki – laki); $0,85$ m (perempuan), atau indeks masa tubuh > 30 kg/m²
 - d. Mikroalbuminuria: rasio ekskresi albumin urin ≥ 20 mg/menit atau rasio albumin: kreatinin ≥ 30 mg/dL.
2. *European Group For The Study Of Insulin Resistance* (EGIR) tahun 1999, terdapat resistensi insulin yang didefinisikan sebagai masuk dalam

kelompok 25% teratas dari nilai insulin puasa individu non diabetes dan dua atau lebih:

- a. Obesitas sentral: lingkar pinggang ≥ 94 cm (laki – laki), ≥ 80 cm (perempuan)
- b. TG ≥ 2.0 mmol/L dan/atau HDL-C $< 1,0$ mmol/L atau dalam terapi
- c. Tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg atau dalam terapi anti hipertensi
- d. Glukosa plasma puasa ≥ 6.1 mmol/L

3. *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP II) tahun 2001, terdapat tiga atau lebih hal berikut:

- a. Lingkar pinggang ≥ 102 cm (laki – laki), ≥ 88 cm (perempuan)
- b. Triglicerida $\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL)
- c. Dyslipidemia: HDL-C < 40 mg/dL (laki – laki), < 50 mg/dL (wanita)
- d. Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg atau dirawat untuk hipertensi
- e. Glukosa plasma puasa ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dl)

Tabel 4. Kriteria sindrom metabolik menurut beberapa sumber

WHO, 1998	Peningkatan kadar insulin, IFG atau IGT, dan 2 dari hal berikut: Obesitas sentral: WHR > 0,9, BMI \geq 30 kg/m ² , WC > 94 cm Profil lipid TG > 150 mg/dl, HDL-C < 35 mg/dl BP > 140/90 mmHg
EGIR, 1999	25% nilai tertinggi insulin puasa individu normal dan 2 dari hal berikut: WC \geq 94 cm untuk laki-laki, \geq 80 cm untuk wanita TG \geq 2,0 mmol/liter (177 mg/dl) dan HDL < 1,0 mmol/liter (38,7 mg/dl) BP \geq 140/90 mmHg atau dalam tx anti hipertensi FPG \geq 110 mg/dl)
NCEP-ATP III, 2001	3 atau lebih dari hal-hal berikut: WC > 40 inchi untuk laki-laki (101,6 cm), > 35 inchi (89 cm) untuk wanita TG \geq 150 mg/dl HDL-C: < 40 mg/dl untuk laki-laki, < 50 mg/dl untuk wanita BP \geq 130/85 mmHg FPG \geq 110 mg/dl
AACE, 2003	IGT dan 2 atau lebih dari hal berikut: TG \geq 150 mg/dl HDL-C < 40 mg/dl untuk laki-laki, < 50 mg/dl untuk wanita BP \geq 130/85 mmHg
IDF, 2006	Obesitas sentral sesuai ras/etnis, WC spesifik, dan 2 dari hal-hal berikut: TG \geq 150 mg/dl HDL-C < 40 mg/dl untuk laki-laki, < 50 mg/dl untuk wanita BP \geq 130/85 mmHg FPG \geq 100 mg/dl

Keterangan: IFG: *impaired fasting glucose*; IGT: *impaired glucose tolerance*; WHR: *waist-hip ratio*; BMI: *body mass index*; WC: *waist circumference*; BP: *blood pressure*; FPG: *fasting plasma glucose*; TG: *trigliserida*

Sumber: Cornier *et al.*, 2008

4. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2006 mengeluarkan konsensus untuk diagnosis sindrom metabolik yaitu: obesitas sentral (didefinisikan sebagai lingkaran pinggang lebih dari batas yang sesuai dengan nilai-nilai etnis-spesifik atau jika BMI > 30 kg/m² dapat diasumsikan obesitas sentral dan lingkaran pinggang tidak perlu diukur) dan dua dari hal berikut:
- Trigliserida > 150 mg/dL (1,7 mmol/L) atau dalam terapi spesifik.
 - Kolesterol HDL: <40 mg/dL atau 1,03 mmol/L (laki – laki), <50 mg/dL atau 1,29 mmol/L (wanita) atau dalam terapi spesifik.
 - Tekanan darah sistolik >130 mmHg atau tekanan diastolic > 85 mmHg atau dalam pengobatan hipertensi.

- d. Glukosa plasma puasa > 100 mg/dL atau sudah terdiagnosis DM tipe 2.

Obesitas sentral dinilai dengan pemeriksaan lingkar pinggang, dan secara independen berhubungan dengan komponen sindrom metabolik lain termasuk resistensi insulin (Alberti *et al.*, 2006). Pengukuran lingkar pinggang dilakukan dengan cara melingkarkan alat ukur pada garis pertengahan antara costa terbawah dengan *crista ilica* pada saat akhir ekspirasi normal (WHO, 2008). IDF 2006 telah menetapkan nilai lingkar pinggang yang masuk dalam kriteria sindrom metabolik berdasarkan kelompok etnik seperti pada tabel 5 berikut ini:

Tabel 5. Nilai lingkar pinggang menurut kelompok etnik berdasarkan IDF 2006

Negara/kelompok etnik	Lingkar pinggang	
Eropa Amerika menggunakan ketetapan ATP III (laki-laki 102 cm, perempuan 88 cm) untuk kepentingan klinis	Laki-laki	≥ 94 cm
	Perempuan	≥ 80 cm
Asia Selatan (Berdasarkan populasi Cina, Melayu, dan India-Asia)	Laki-laki	≥ 90 cm
	Perempuan	≥ 80 cm
Cina	Laki-laki	≥ 90 cm
	Perempuan	≥ 80 cm
Jepang	Laki-laki	≥ 90 cm
	Perempuan	≥ 80 cm
Amerika Tengah dan Selatan	Menggunakan rekomendasi untuk Asia Selatan sampai tersedia data spesifik	
Afrika Sub-Sahara	Menggunakan data Eropa sampai tersedia data spesifik	
Mediterania dan Timur Tengah (Arab)	Menggunakan data Eropa sampai tersedia data spesifik	

Sumber: Alberti *et al.*, 2006

Penyebab sindrom metabolik disimpulkan dari beberapa patofisiologi, obesitas sentral dan resistensi insulin tampaknya menjadi inti dari patofisiologi sindrom metabolik (Cornier *et al.*, 2008). Terapi sindrom metabolik didasarkan pada komponen yang menyusun sindrom metabolik dengan tujuan menurunkan risiko penyakit serebrovaskuler dan DM tipe 2 (Cournier *et al.*, 2008).

Satu kondisi klinis yang juga punya hubungan erat dengan sindrom metabolik adalah perlemakan hati tidak terkait alkohol (*Non-alcoholic fatty liver disease/NAFLD*). Beberapa peneliti menempatkan NAFLD sebagai komponen sindrom metabolik (Paschos & Paletas, 2009) peneliti lain menganggap sebagai manifestasi sindrom metabolik pada hati (Smits *et al.*, 2013).

C. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Non-alcoholic fatty liver disease adalah perlemakan hati yang tidak dipicu oleh konsumsi alkohol. Batas untuk menyatakan seorang minum alkohol sampai 20gram per hari masih digolongkan non-alkoholik (Hasan, 2009).

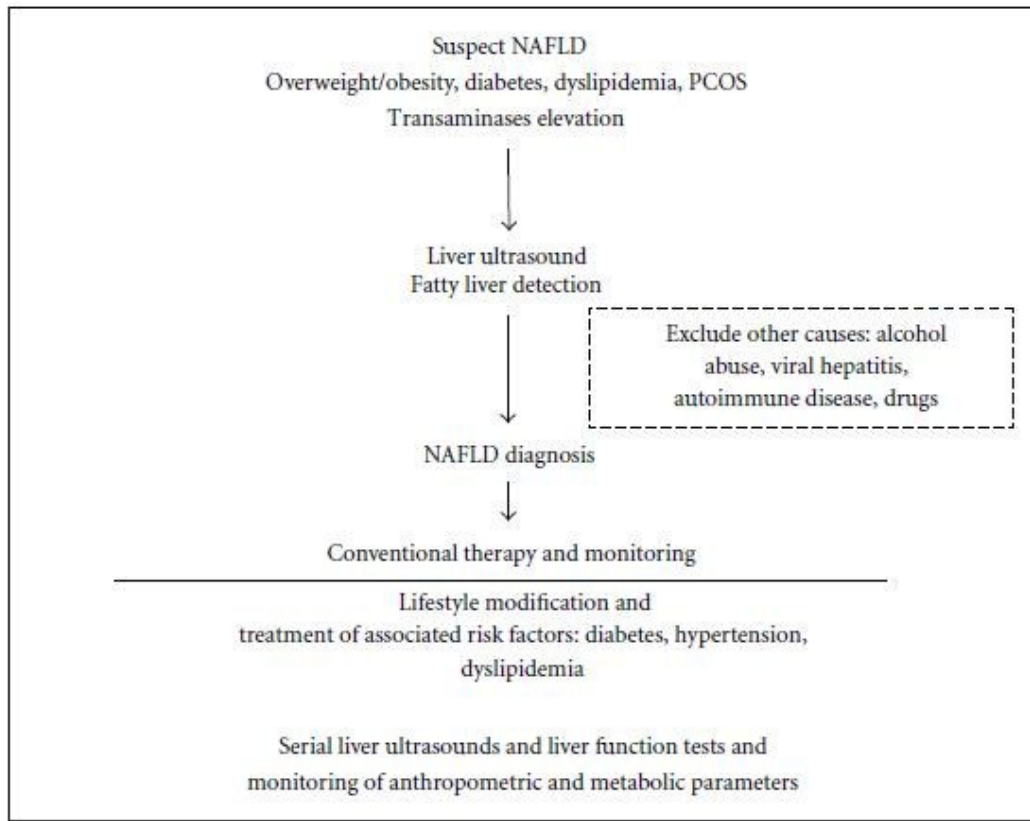
NAFLD merupakan penyakit hati yang cukup sering terjadi, insidensinya 3% pada populasi risiko rendah dan mencapai 93% pada populasi dengan risiko yang tinggi, sering dikaitkan dengan sindrom metabolik dan resistensi insulin. Bentuk lebih berat dari NAFLD adalah berkembang menjadi *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), merupakan penyebab sirosis hepatis (Alwis *et al.*, 2008).

NAFLD adalah kondisi asimtomatik. Usia yang tua, obesitas, DM tipe 2 merupakan faktor prediksi potensial NAFLD. Pada pasien NAFLD yang tidak memiliki penyakit hati lanjut, tanda yang paling umum pada pemeriksaan fisik adalah hepatomegaly, diagnosis kerja dibuat ketika hasil USG atau tes radiologi lain menunjukkan bukti adanya perlemakan hati (Katronen *et al.*, 2007).

Biopsi hati masih tetap menjadi standar emas untuk mendiagnosa NAFLD, tetapi pemanfaatannya dibatasi biaya dan risiko perdarahan. Diagnosis tegak jika analisa spesimen biopsi didapatkan sel lemak minimal 5-10% dari

keseluruhan hepatosit (Kotronen *et al.*, 2007). Karena prevalensi NAFLD tinggi, maka dibuat prosedur diagnostik yang lebih praktis dan non-invasif dalam praktek klinis. Diagnosis NAFLD ditegakkan jika ada kenaikan kadar *alanine aminotransferase* (ALT), *gamma-glutamyl transpeptidase* (ALP) ditambah dengan hasil pencitraan dengan USG, CT scan atau MRI yang menggambarkan perlemakan hati (Mazza *et al.*, 2011).

Kenaikan ringan sampai sedang AST dan ALT atau keduanya merupakan hasil pemeriksaan laboratorium yang paling sering didapatkan pada pasien-pasien NAFLD. Beberapa pasien datang dengan enzim hati yang normal sama sekali. Kenaikan enzim hati tidak melebihi 4 kali dengan rasio AST : ALT kurang dari 1. Perlu menjadi perhatian beberapa penelitian melaporkan konsentrasi AST dan ALT tidak memiliki korelasi dengan aktivitas histologi (Hasan, 2009). Diagnosis pasti NAFLD adalah pemeriksaan histopatologi yaitu dengan biopsi jaringan hati. (Mazza *et al.*, 2011).



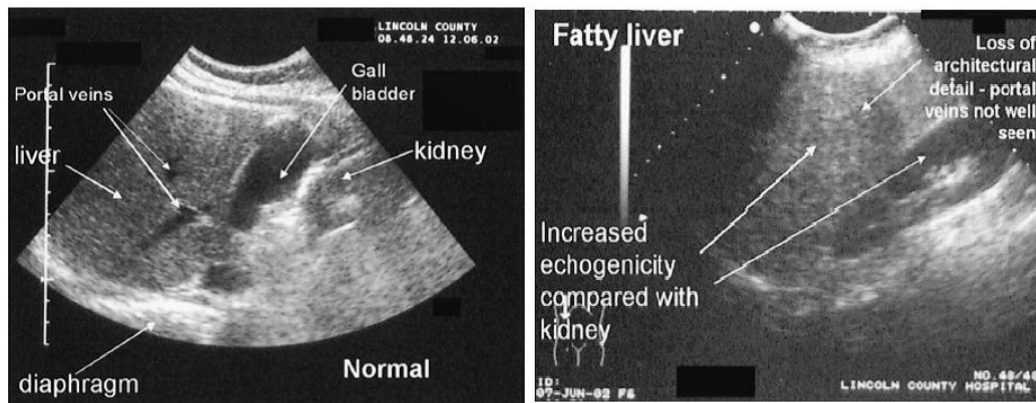
Gambar 5. Alur Diagnosis *Non-alcoholic fatty liver diseases* (NAFLD) (Mazza *et al.*,2011)

Non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) pada dasarnya adalah kondisi asimtomatik. Pada pasien dengan NAFLD, yang tidak memiliki penyakit hati lanjut, tanda yang paling umum pada pemeriksaan fisik adalah hepatomegali, dan diagnosis dibuat ketika hasil USG atau tes radiologi mengungkapkan bukti adanya perlemakan hati. Kenaikan ringan sampai sedang kadar dari ALT atau AST, atau keduanya adalah temuan yang paling umum (dengan AST: ALT rasio <1) . Namun, enzim hati mungkin normal pada 78% pasien, dengan demikian kenaikan kadar enzim tidak sensitif untuk deteksi dari NAFLD (Katronen *et al.*, 2007).

Diagnosis dari NAFLD dilakukan setelah eksklusi penyebab lain dari penyakit hati, seperti penyalahgunaan alkohol, hepatitis virus, gangguan

autoimun. Usia yang lebih tua, obesitas, DM tipe 2 merupakan faktor risiko potensial diagnosis NAFLD. USG abdomen saat ini metode yang paling umum digunakan untuk penilaian kualitatif steatosis hepatic, karena tidak invasif dan banyak tersedia. Modalitas yang lain adalah *computed tomography* (CT) scanning dan pencitraan *magnetic resonancy imaging* (MRI) tampaknya menjadi teknik yang lebih sensitif untuk kuantifikasi steatosis hati. Namun, tidak satupun dari teknik pencitraan memiliki kepekaan cukup dan spesifisitas untuk pemetaan penyakit, dan pencitraan ini tidak dapat membedakan antara steatosis sederhana dan fibrosis. Biopsi hati masih tetap menjadi standar emas untuk membedakan antara berbagai penyakit hati kronis, tetapi dibatasi oleh biaya, potensi risiko perdarahan, dan tidak adanya konsensus mengenai kriteria histopatologis yang tegas untuk membedakan NASH dan NAFLD (Katronen *et al.*, 2007).

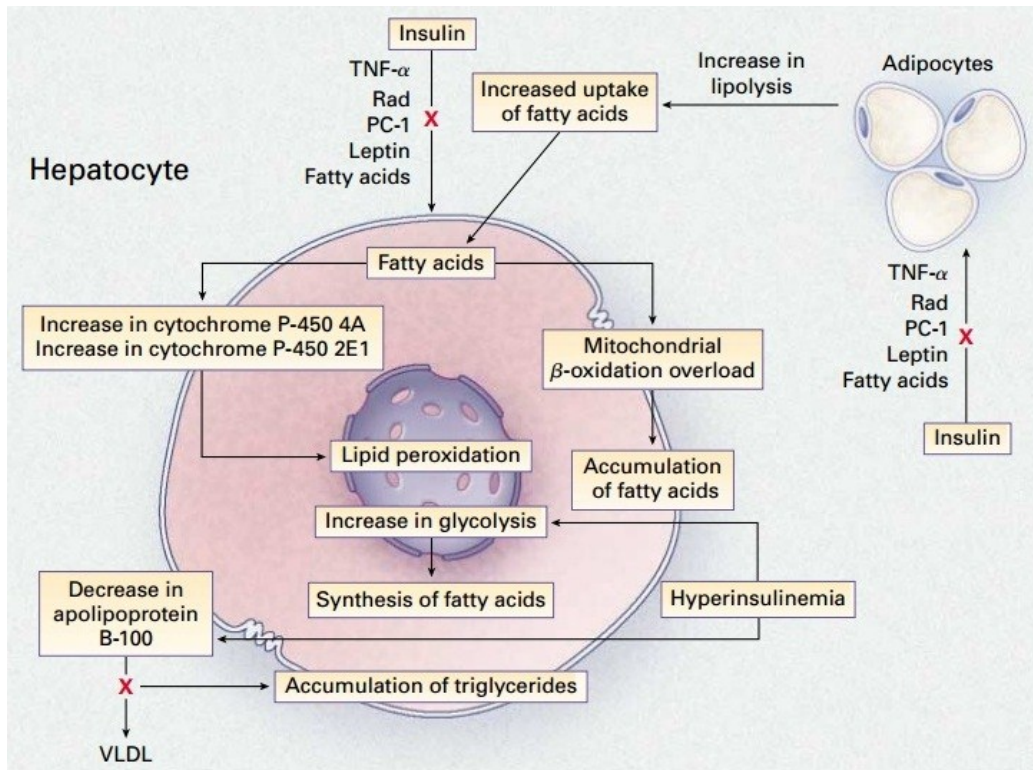
Penelitian menunjukkan bahwa USG memiliki sensitivitas 91.7% dan spesifitas 100% dalam mendeteksi perlemakan hati. Sebuah tinjauan pustaka menegaskan bahwa USG secara akurat dapat mengidentifikasi steatosis dengan sensitivitas dan spesifitas 80-100%. Selain itu, keakuratannya untuk mendeteksi steatosis tidak terpengaruh oleh obesitas (Hamaguchi, 2005). Satu studi prospektif terakhir menunjukkan bahwa USG hati serial adalah alat yang akurat untuk memantau keberhasilan intervensi pasien NAFLD (Dasarathy, 2009).



Gambar 6. USG hati normal dan mengalami perlemakan non-alkoholik (Samuel&Shulman, 2005)

Berdasarkan ultrasonografi abdomen, infiltrasi lemak di hati akan terlihat sebagai peningkatan ekhogenitas struktur hati. Gambaran ultasonografi pada hati yang normal ditandai dengan didaptkannya kesamaan ekhogenisitas antara hati dan kortek ginjal, diafragma dan vena porta tampak jelas (Joy *et al.*, 2003).

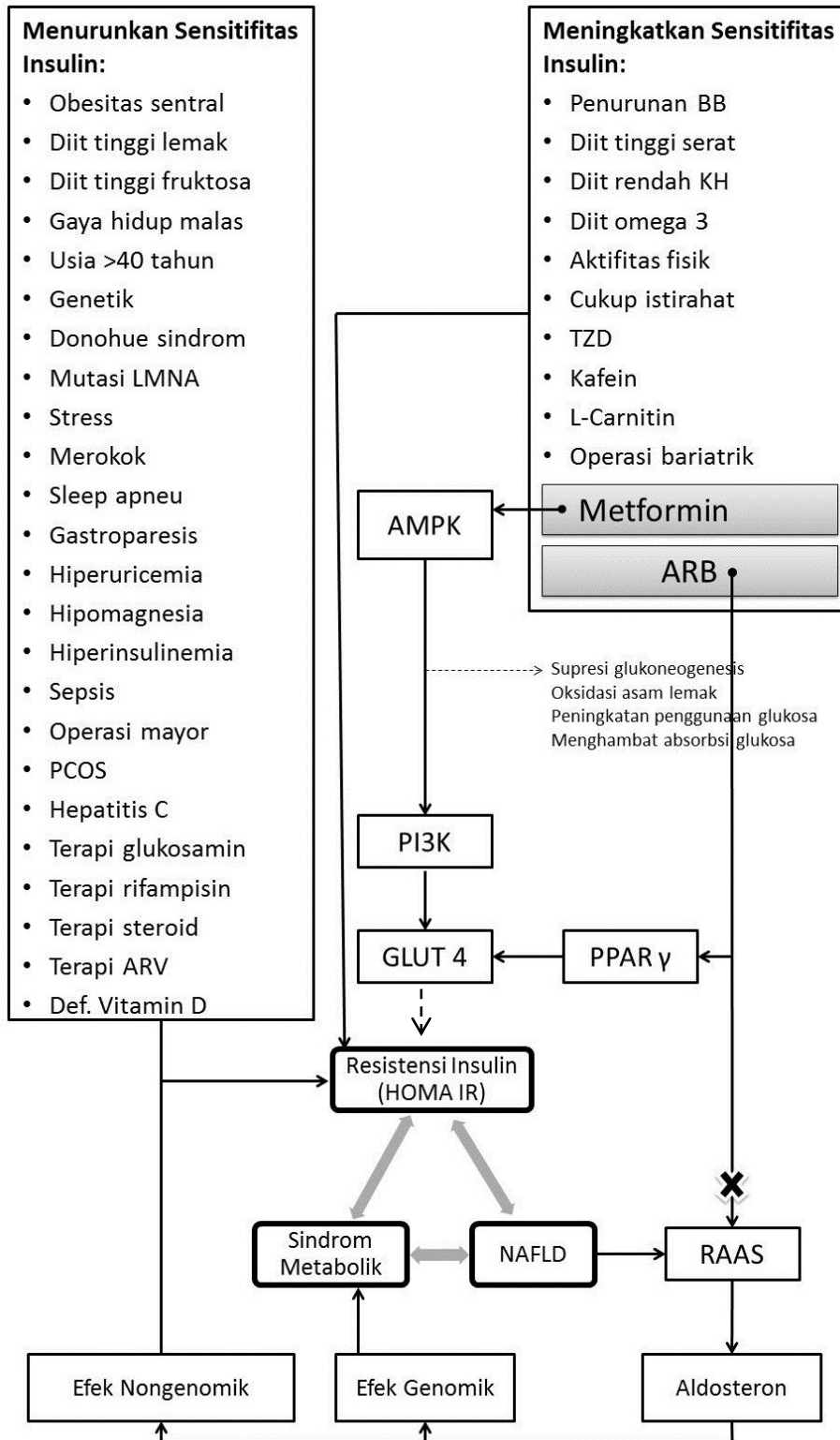
Pathogenesis NAFLD belum sepenuhnya diketahui, beberapa mediator memainkan peranan penting dalam perkembangan dan progresifitas dari kerusakan hati. Peningkatan berat badan diduga akan menyebabkan resistensi insulin yang berkaitan dengan perkembangan NAFLD (Hasan, 2009).



Gambar 7. Skema patogenesis *non-alkoholic fatty liver diseases* (Angulo., 2002)

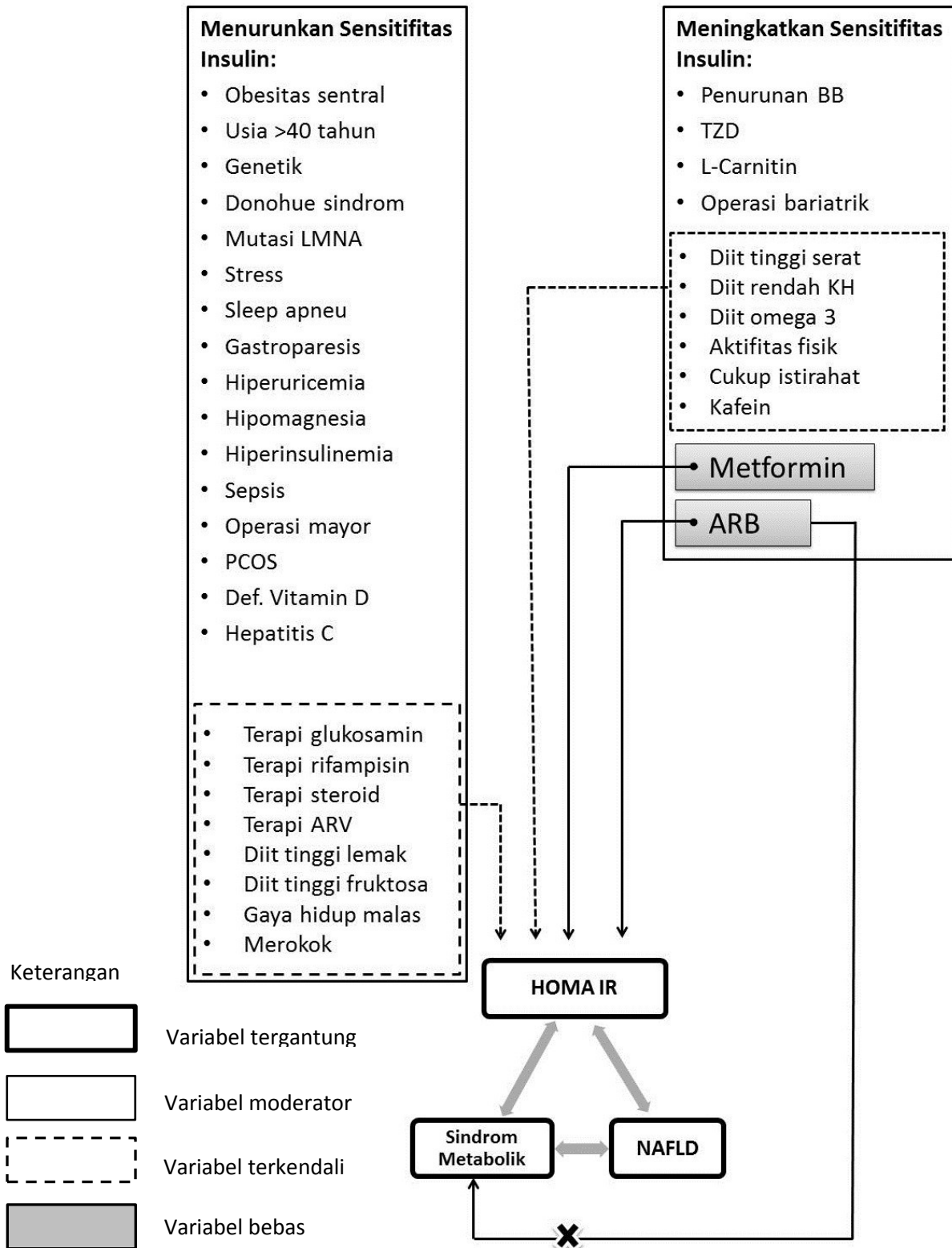
Resistensi insulin menyebabkan akumulasi lemak pada hepatosit melalui 2 mekanisme yaitu lipolysis yang meningkatkan sirkulasi asam lemak dan melalui hiperinsulinemia. Peningkatan ambilan asam lemak oleh hepatosit menyebabkan proses beta oksidasi di mitokondria berlebihan dengan akibat terjadinya akumulasi asam lemak di hepatosit (Angulo., 2002).

D. Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka teori pengaruh metformin dan ARB terhadap resistensi insulin

E. Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka konsep pengaruh metformin dan ARB terhadap HOMA IR

F. Hipotesis

Terdapat perbaikan resistensi insulin yang ditandai dengan penurunan HOMA IR sesudah pemberian metformin dan valsartan pada pasien sindrom metabolik dengan NAFLD.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *pretest* dan *post test*.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam Sub Bagian Endokrinologi RSUP dr. Sardjito dari Mei 2012 sampai Maret 2013.

C. Populasi Penelitian

Populasi target adalah pasien sindrom metabolik dengan NAFLD. Populasi terjangkau adalah pasien sindrom metabolik (kriteria IDF 2006) dan NAFLD di Poliklinik Penyakit Dalam Sub Bagian Endokrinologi RSUP dr. Sardjito.

D. Cara Pemilihan Sampel

Cara pengambilan sampel adalah *convenience sampling*. Semua pasien Poliklinik Penyakit Dalam Sub Bagian Endokrinologi RSUP dr. Sardjito diseleksi. Pasien yang sesuai kriteria diagnosis sindrom metabolik IDF 2006 dan NAFLD diikutkan sebagai sampel sampai batas akhir waktu penelitian

E. Besar Sampel

Besar sampel dari rumus data numerik dua kelompok berpasangan (Dahlan, 2010):

$$n = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{x_1 - x_2} \right)^2$$

Keterangan:

n = jumlah sampel

α = tingkat kemaknaan

S = perkiraan simpang baku dari selisih nilai antar kelompok

$x_1 - x_2$ = selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

$Z\alpha$ = deviat baku α

$Z\beta$ = deviat baku β

Penelitian Derosa *et al.* (2007) menjadi acuan dalam menghitung besar sampel penelitian ini. Kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah. Jadi $Z\alpha = 1,64$. Kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 10% jadi $Z\beta = 1,28$. Nilai x_1 dan x_2 yang diambil berdasarkan penelitian Derosa *et al.*, $x_1 = 7,2$ dan $x_2 = 6,0$ sehingga $x_1 - x_2 = 1,2$. Simpang baku penurunan HOMA IR pasien yang dapat metformin dan valsartan belum ada kepustakaan, peneliti menduga simpang baku adalah 2 kali selisih minimal rerata dianggap bermakna ($x_1 - x_2$) sehingga $S = 2,4$. Berdasarkan penghitungan jumlah sampel yang diperlukan adalah 35 orang.

F. Kriteria Penelitian

Kriteria inklusi penelitian adalah semua pasien laki-laki dan perempuan, usia 35-60 tahun yang memenuhi diagnosis sindrom metabolik berdasarkan IDF 2006 dengan NAFLD, setuju dan menandatangani persetujuan penelitian. Diagnosis sindrom metabolik sesuai dengan kriteria IDF 2006 terdiri atas

obesitas sentral yang disesuaikan menurut ras Asia Selatan yaitu lingkaran pinggang > 90 cm pada laki-laki dan > 80cm pada perempuan, ditambah 2 dari 4 faktor berikut: kadar trigliserid >150mg/dl atau sedang dalam terapi, kadar HDL kolesterol < 40mg/dl pada laki-laki dan < 50mg/dl pada perempuan atau sedang dalam terapi, tekanan darah sistolik >130 mmHg atau diastolik > 85 mmHg, kadar glukosa puasa > 100mg/dl atau terdiagnosis DM tipe 2. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah gagal jantung kronik (NYHA II-IV), gangguan fungsi ginjal (kreatinin serum > 1,7 mg/dl), hepatitis B atau C dan pasien yang dalam terapi kortikosteroid.

G. Pengambilan Data

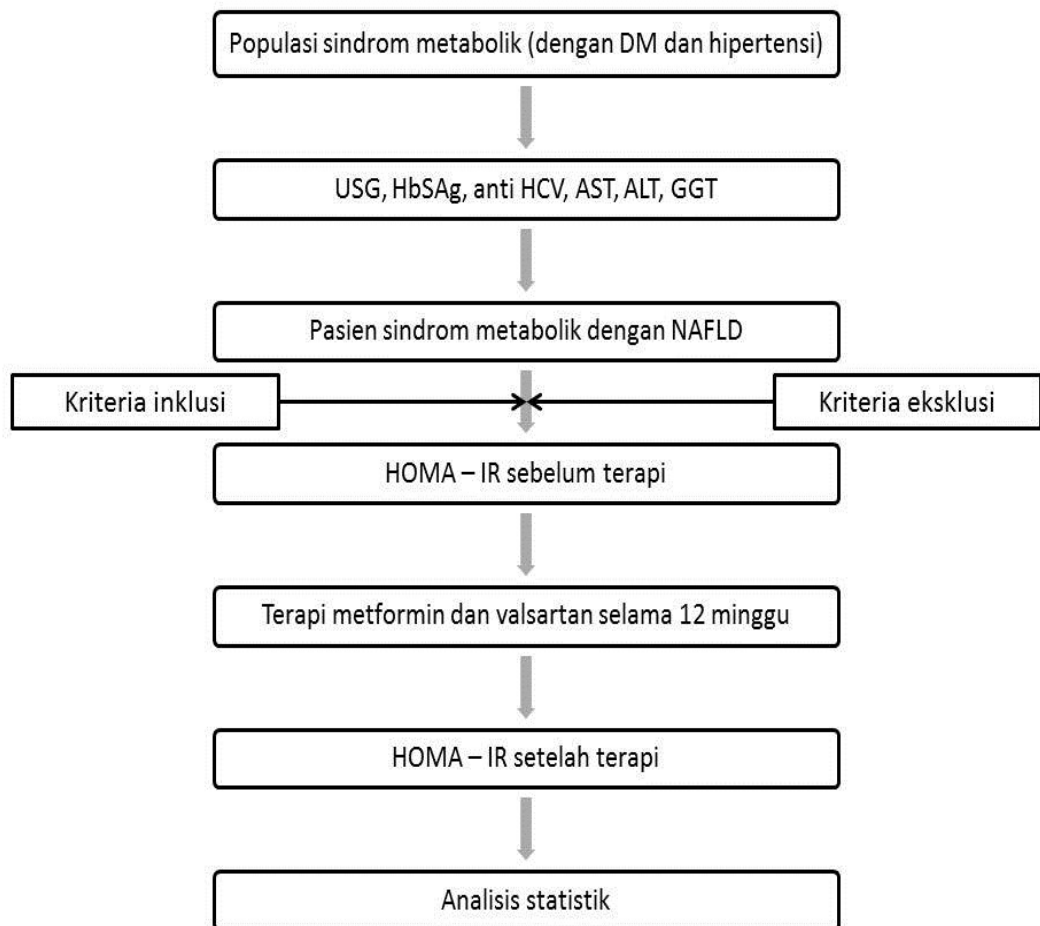
Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberi penjelasan mengenai tujuan, manfaat dan jalannya penelitian serta menandatangani *informed consent*. Data karakteristik pasien dicatat meliputi umur, jenis kelamin, riwayat medis, berat badan, tinggi badan, tekanan darah, indeks masa tubuh, lingkaran pinggang dan panggul, lama menderita DM serta terapi terakhir yang diperoleh. Dilakukan *wash-out* metformin dan valsartan minimal 2 minggu, lalu diambil sampel darah puasa untuk mendapatkan nilai HOMA IR awal. Setelah perlakuan selesai diambil sampel darah untuk menilai HOMA IR akhir. Pasien diminta untuk mencatat diet yang dikonsumsi, kemudian dilakukan penghitungan kalori.

H. Protokol Penelitian

1. Subyek yang memenuhi kriteria diberi penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian lalu diminta kesediaan dan menandatangani blangko persetujuan.
2. Dilakukan *wash-out* metformin dan valsartan selama minimal 2 minggu, diganti obat golongan *calcium channel brocker* (CCB) dan pengendalian glukosa darah sementara menggunakan insulin.
3. Pada hari yang telah ditentukan pasien datang dalam keadaan puasa 10 jam, dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan HOMA IR dan glukosa darah puasa. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan antropometri (berat badan, tinggi badan, lingkar pinggang, rasio lingkar pinggang dan panggul) dan pengukuran tekanan darah. Data dicatat dalam formulir penelitian.
4. Pasien diberikan perlakuan terapi metformin dan valsartan selama 12 minggu. Metformin dimulai pada dosis 500 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai dosis maksimal 2 gr/hari. Valsartan dimulai pada dosis 1 x 80 mg, dinaikkan dosisnya apabila target tekanan darah belum tercapai. Pasien control dan dibekali obat setiap 4 minggu. Kejadian efek samping obat dicatat.
5. Pengaturan diet dilakukan oleh ahli gizi sesuai pola makan menurut pedoman PERKENI 2011. Pasien diminta untuk mencatat diit selama minimal 3 hari dalam 4 minggu. Evaluasi diit tiap 4 minggu dan dilakukan evaluasi diit.

6. Evaluasi berat badan, lingkar pinggang, tekanan darah dan kadar glukosa darah setiap 4 minggu.
7. Setelah 12 minggu mendapatkan terapi diperiksa ulang HOMA IR.

I. Skema Rancang Penelitian



Gambar 10. Skema rancangan penelitian

J. Identifikasi Variabel

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian terapi metformin dan valsartan selama 12 minggu. Variabel tergantung adalah nilai HOMA IR.

K. Definisi Operasional

1. Sindrom Metabolik.

Ditegakkan berdasar kriteria IDF 2006 yaitu: obesitas sentral sesuai ras Asia Selatan (lingkar pinggang laki-laki >90 cm dan wanita > 80 cm) ditambah 2 faktor berikut: kadar trigliserid >150mg/dl atau sedang dalam terapi, kadar HDL kolesterol < 40mg/dl pada laki-laki dan wanita < 50mg/dl atau sedang dalam terapi, tekanan darah sistolik >130 mmHg atau diastolik > 85 mmHg, kadar glukosa darah puasa > 100mg/dl atau terdiagnosis DM tipe 2 (Alberti *et al.*, 2006).

2. *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) adalah penimbunan lemak dihati yang tidak disebabkan oleh alkohol (konsumsi alkohol <20 gr/hari), ditegakkan berdasarkan pemeriksaan USG yang menunjukkan *bright liver*, *alanine aminotransaminase* >35 unit/L, HbSAg negatif; anti HCV negatif (Angulo, 2002).

3. Umur.

Umur adalah lama waktu yang dilalui manusia selama hidup hingga titik tertentu, mengacu pada pengertian usia kronologis yaitu rentang waktu dalam tahun yang diukur sejak tanggal, bulan dan tahun kelahiran pasien hingga tanggal, bulan dan tahun ketika pasien mulai penelitian.

4. Jenis Kelamin.

Jenis kelamin merupakan penggolongan manusia menjadi pria dan wanita yang didasarkan pengamatan visual saat pasien datang dan dari kartu identitas.

5. Indeks Massa Tubuh.

Berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat dari tinggi badan dalam meter.

6. Lingkar pinggang dan lingkar panggul.

Lingkar pinggang diukur dengan menempatkan pita pengukur horizontal sejajar lantai setinggi pertengahan antara batas bawah kosta terbawah dengan tepi atas krista iliaka pada akhir ekspirasi normal (Alberti *et al.*, 2006).

Lingkar panggul diukur dengan menempatkan pita pengukur horizontal sejajar lantai di tepi trochanter mayor tepat menempel di kulit pada lingkar panggul terbesar (Huang *et al.*, 2011).

7. Tekanan Darah.

Tekanan darah diukur di lengan kanan dengan posisi duduk menggunakan sphygmomanometer air raksa. Tekanan sistolik adalah suara korotkof I dan diastolik adalah suara korotkof IV. Pengukuran kedua dilakukan minimal 3 menit setelah pengukuran pertama. Tekanan darah yang digunakan adalah rata – rata sistolik dan diastolik dari kedua pengukuran (Bahadir *et al.*, 2007).

8. Kadar HOMA IR.

HOMA IR adalah metode yang digunakan untuk menunjukkan adanya resistensi insulin (Qu *et al.*, 2011). HOMA IR dihitung berdasarkan rumus:

$$\frac{\text{kadar insulin plasma puasa (mU/L)} \times \text{kadar glukosa plasma puasa (mg/dL)}}{405}$$

9. Kadar glukosa darah puasa.

Kadar glukosa darah puasa adalah kadar glukosa darah yang diambil setelah pasien puasa atau tidak mendapatkan kalori tambahan selama 10 jam. Kadar glukosa darah puasa diperiksa di laboratorium klinik prodia dan laboratorium Patologi Klinik RS dr. Sardjito Yogyakarta. Satuannya dalam mg/dl.

10. Gagal jantung kronik.

Dekompensasi jantung dengan kelas fungsional II-IV berdasarkan *New York Heart Association* (NYHA).

11. Gangguan fungsi ginjal.

Gangguan fungsi ginjal bila kadar kreatinin serum lebih dari 1,7 mg/dl.

12. Hepatitis B atau C.

Hepatitis B bila pemeriksaan HBsAg positif. Hepatitis C bila pemeriksaan anti HCV total positif.

13. Pasien dalam terapi kortikosteroid.

Pasien dalam terapi kortikosteroid adalah pasien yang menggunakan obat golongan steroid per oral, diketahui dengan anamnesis dan catatan medis.

L. Pengolahan Data dan Analisis Statistik

Data karakteristik subyek penelitian disajikan dalam proporsi, rerata dan simpangan baku. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Uji normalitas data kontinyu menggunakan *normal Q-Q plot* dan uji *Kolmogorov Smirnov*. Perbedaan rerata data sebelum

dan sesudah terapi diuji dengan analisis *paired t-test* (jika data terdistribusi normal) atau *Wilcoxon* (jika data tidak terdistribusi normal). Tingkat kemaknaan bila $p < 0,05$, tingkat kepercayaan 95%. Analisis data menggunakan program komputer.

M. Pertimbangan Etik

Penelitian ini menggunakan persetujuan (Ethical clearance) dari komisi etika penelitian biomedis manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, ijin Direktur RSUP dr. Sardjito Yogyakarta dan persetujuan pasien.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Pengumpulan sampel penelitian dilakukan selama 11 bulan dan mendapatkan 15 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah ini memenuhi 43% dari besar sampel yang diharapkan. Seluruh subyek mengikuti prosedur penelitian hingga selesai. Subyek penelitian terdiri dari subyek laki-laki sebanyak 6 orang (40%) dan perempuan sebanyak 9 orang (60%) dengan rentang usia antara 43-63 tahun dengan rata-rata $56,26 \pm 5,35$ tahun.

Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD sebelum terapi dapat dilihat pada tabel 6 dan sesudah terapi pada tabel 7.

Tabel 6. Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD sebelum terapi

Variabel	Mean \pm SD	Median	Minimum/Maximum	Uji Normalitas (p)	
				Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
Tekanan Sistolik, mmHg	123,33 \pm 8,16	120	110:140	,008	,049
Tekanan Diastolik, mmHg	78,00 \pm 5,60	80	70:90	,000	,001
Index Massa Tubuh	28,23 \pm 3,03	27,78	24,56:33,78	,122	,131
AST	23,20 \pm 7,19	24	15:43	,155	,026
ALT	24,73 \pm 11,70	20	8:46	,148	,345
GGT	34,00 \pm 18,30	31	12:77	,200*	,033
Homa-IR	3,77 \pm 3,98	2,8	,60:14,50	,003	,001
LP, cm (Laki-Laki)	94,66 \pm 8,35	96,5	83:105	,200*	,756
LP, cm (Wanita)	99,00 \pm 8,29	97	89:110	,200*	,199

Keterangan:

a : Koreksi signifikansi Lilliefors.

*: Batas bawah dari nilai signifikansi

AST: Aspartate Aminotransferase

ALT: Alanine Aminotransferase

GGT: Gamma-Glutamyl Transferase

LP: Lingkar Pinggang

Tabel 7. Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD setelah terapi

Variabel	Mean ± SD	Median	Minimum/Maximum	Uji Normalitas (p)	
				Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
Tekanan Systolik, mmHg	125±11,02	125	105:140	,200*	,208
Tekanan Diastolik, mmHg	82,66±7,76	80	100:82,66	,026	,096
Index Massa Tubuh	28,12±2,82	27,08	33,83:28,12	,146	,075
AST	21,53±8,20	20	11:45	,200*	,027
ALT	22,93±11,38	23	6:44	,200*	,750
GGT	35,26±20,71	26	16:81	,003	,004
Homa-IR	5,03±3,59	3,79	1,72:14,06	,144	,022
LP, cm (Laki-Laki)	95,41±5,37	96,5	89:100,5	,089	,075
LP, cm (Wanita)	100,66±6,36	101	92:110	,200*	,509

Keterangan:

a : Koreksi signifikansi Lilliefors.

*: Batas bawah dari nilai signifikansi

AST: Aspartate Aminotransferase

ALT: Alanine Aminotransferase

GGT: Gamma-Glutamyl Transferase

LP: Lingkar Pinggang

Hasil analisis data memperlihatkan nilai AST dan ALT konsisten dengan jalannya penelitian. Data karakteristik dasar tersebut kemudian dilakukan uji normalitas (tabel 8) dan dianalisis menggunakan uji t berpasangan (tabel 9).

Uji t berpasangan memerlukan asumsi normalitas yang dapat dilihat pada tabel 8. Apabila data tidak berdistribusi normal maka digunakan analisis nonparametrik, yaitu Wilcoxon (tabel 10).

Tabel 8. Uji Asumsi Normalitas

Variabel	Nilai p	
	Sebelum	Sesudah
Tekanan sistolik, mmHg	0,049	0,208
Tekanan diastolik, mmHg	0,001	0,096
Indeks massa tubuh	0,131	0,075
Insulin puasa	0,001	0,008
AST	0,026	0,027
ALT	0,345	0,75
GGT	0,033	0,004
HOMA-IR	0,001	0,022
Lingkar pinggang (laki-laki), cm	0,756	0,075
Lingkar pinggang (perempuan), cm	0,199	0,509

Data pada tabel 8 menunjukkan Indeks massa tubuh, ALT, lingkar pinggang laki-laki, lingkar pinggang perempuan, mempunyai nilai $p >$ tingkat signifikansi (0,05) maka H_0 tidak ditolak. Jadi, dapat disimpulkan bahwa data berdistribusi normal, sehingga uji t berpasangan dapat dilakukan (tabel 9).

Tabel 9. Uji t berpasangan

Variabel	Mean		Nilai p
	Sebelum	Sesudah	
Indeks Massa Tubuh	28,24	28,12	0,565
ALT	24,73	22,93	0,54
Lingkar Pinggang (Laki-laki)	94,67	95,42	0,222
Lingkar Pinggang (Wanita)	99	100,67	0,629

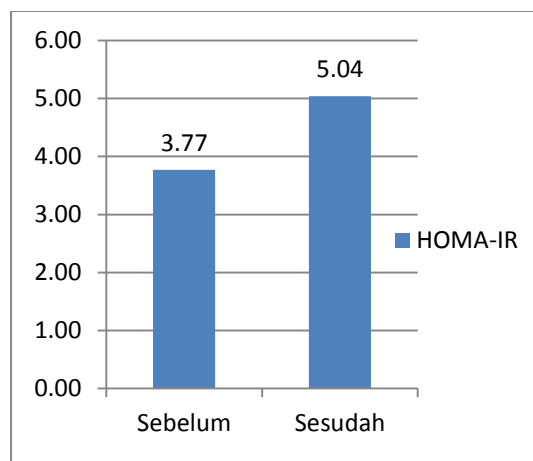
Sedangkan tekanan sistolik, tekanan diastolik, insulin puasa, AST, GGT dan HOMA-IR dari data pada tabel 8 mempunyai nilai $p <$ tingkat signifikansi (0,05) maka H_0 ditolak. Jadi, dapat disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal, sehingga uji t berpasangan tidak dapat dilakukan dan akan dilakukan uji Wilcoxon (tabel 10).

Tabel 10. Uji Wilcoxon

Variabel	Mean		Nilai p
	Sebelum	Sesudah	
Tekanan Sistolik	123,33	125	0,726
Tekanan Diastolik	78,00	82,67	0,088
AST	23,20	21,53	0,123
GGT	34,00	35,26	0,909
HOMA-IR	3,77	5,04	0,112

Melihat hasil analisis uji t berpasangan (tabel 9) dan uji Wilcoxon (tabel 10) diperoleh Indeks massa tubuh, ALT, lingkaran pinggang laki-laki, lingkaran pinggang perempuan, tekanan sistolik, tekanan diastolik, AST, GGT dan HOMA-IR mempunyai nilai $p >$ tingkat signifikansi (0,05) maka H_0 tidak ditolak. Jadi, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Dari tabel 10 diketahui nilai rerata HOMA-IR sebelum dan sesudah terapi, yang dapat digambarkan dengan grafik berikut ini (gambar 11).



Gambar 11. Grafik rerata HOMA-IR sebelum dan sesudah terapi

B. Pembahasan

Penelitian ini tidak bisa membuktikan bahwa pemberian metformin dan valsartan pada penderita sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang dinilai dengan metode HOMA-IR. Rata-rata HOMA-IR di akhir perlakuan lebih tinggi daripada sebelum perlakuan (Gambar 11). Hasil pemeriksaan parameter lain juga menunjukkan peningkatan nilai di akhir perlakuan, hanya nilai AST saja yang lebih rendah pada pemeriksaan di akhir perlakuan. Namun penurunan AST ini tidak signifikan secara statistik. Empat dari lima belas (26%) sampel menunjukkan penurunan HOMA-IR namun penurunannya tidak ada yang mencapai nilai di bawah 2, nilai *cut-off* untuk kondisi patologis resistensi insulin.

Hasil penelitian yang secara garis besar tidak sejalan dengan konsep penelitian menurut peneliti hal ini disebabkan terutama karena sampel yang diperoleh tidak mewakili populasi yang ingin diteliti. Hal ini sekaligus menjadi kelemahan penelitian ini.

Empat alasan mengapa sampel yang diperoleh dianggap tidak mewakili populasi yang ingin diteliti adalah: jumlah sampel terlalu sedikit, 43% dari target besar sampel, data yang diperoleh dari sampel tidak homogen, terdapat variasi nilai yang sangat lebar dan pada semua sampel terdapat kondisi tidak alamiah berupa sedang dalam pengobatan insulin.

Pengambilan sampel penelitian ini menggunakan metode *convenience sampling*, hingga batas akhir penelitian hanya diperoleh 15 subyek atau

memenuhi 43% dari besar sample yang diinginkan. Hal ini akan mempengaruhi validitas interna penelitian ini karena sampel yang didapat tidak mewakili populasi target (Dahlan, 2011).

Jumlah sampel yang tidak sesuai target ini juga berpengaruh pada distribusi data yang diperoleh, hampir sebagian besar data yang diperoleh tidak terdistribusi secara normal. Walaupun terdapat metode statistik yang bisa menganalisa data yang tidak terdistribusi normal namun hasilnya tidak sebaik jika menggunakan data yang terdistribusi normal (Dahlan, 2011)

Variasi nilai yang sangat lebar seperti pada nilai HOMA-IR awal penelitian yang nilai terendah adalah 0,6 sedangkan nilai tertinggi 14,5 menunjukkan juga bahwa ini adalah sebuah data yang heterogen (tidak homogen). Data yang tidak homogen tidak dapat mewakili dengan baik himpunan data secara keseluruhan (Dahlan, 2011).

Lokasi pengambilan sampel dianggap menjadi penyebab utama diperolehnya sample yang kurang mewakili populasi yang ingin diteliti. Penelitian survei di amerika serikat (NHANES, 2009) mengungkapkan bahwa keluhan yang membuat penderita sindrom metabolik datang ke dokter adalah kelebihan berat badan, keluhan ini secara teori dan regulasi lebih mudah ditemukan atau dikeluhkan di sarana kesehatan primer. Hasil penelitian survei tersebut juga mengungkapkan bahwa kasus metabolik sindrom juga lebih banyak ditemukan di daerah perkotaan bila dibandingkan daerah pedesaan.

Data penelitian ini merupakan sebagian data dari sebuah penelitian yang memang dirancang untuk dilakukan di rumah sakit rujukan tipe A RS Dr. Sardjito

Yogyakarta. Penelitian itu berjudul Pengaruh Pemberian Metformin dibandingkan Metformin dan Telmisartan dalam Menurunkan Perlemakan Hati pada Diabetes Mellitus Obes dan Hipertensi.

Kondisi tidak alamaiah juga terdapat pada semua sampel yaitu berupa semua subyek sudah tegak menderita DM dan sedang dalam terapi insulin menjadi kelemahan tersendiri dari penelitian ini. Lokasi pengambilan sampel di rumah sakit rujukan tipe A kembali dianggap menjadi penyebab kondisi ini karena DM merupakan kasus rujukan terbanyak yang diterima poli endokrinologi.

Penderita DM dimasukkan pada penelitian ini memang dibenarkan karena kriteria sindrom metabolik yang dipergunakan adalah dari IDF (2006). Sindrom metabolik lebih tepat bila disebut konsep daripada diagnosa, banyak organisasi yang mengusulkan kriteria untuk sindrom metabolik. Organisasi yang berpegang pada konsep bahwa sindrom metabolik adalah kondisi pra diabetik tentunya tidak akan memasukkan penderita DM ke dalam kelompok sindrom metabolik. IDF lebih berkonsep bahwa sindrom metabolik adalah suatu kumpulan gangguan kesehatan yang bersifat meningkatkan risiko penyakit jantungvaskular sehingga menjikan masuknya penderita DM dalam kriteria sindrom metabolik.

Penggunaan insulin pada semua subyek dianggap sebagai suatu kelemahan penelitian, selain karena perhitungan HOMA-IR didasari dari pengukuran kadar insulin darah namun juga karena jumlah insulin yang dipergunakan oleh tiap individu berubah-ubah.

Wallace et al. (2004) dari hasil reviewnya sebenarnya memperbolehkan pemakaian metode HOMA-IR untuk mengevaluasi resistensi insulin pada

individu yang sedang mendapat terapi insulin namun dengan catatan kondisi pasien itu stabil yang artinya dosis insulin yang dipergunakan tidak berubah-ubah. Dosis insulin yang diperoleh subyek penelitian ini masih berubah-ubah namun perubahan dosis insulin ini tidak secara khusus dilakukan analisa.

Owen dan Robert (2004) membuktikan bahwa terjadi reaksi silang insulin analog eksogen dalam pengukuran kadar insulin endogen dengan lima alat *immunoassay* yang berbeda. Li et al. (2004) mengusulkan penggunaan nilai *C-peptide* untuk penghitungan HOMA-IR. Nilai *C-peptide* proporsional dengan kadar insulin endogen. *C-peptide* adalah fragmen dari pro insulin. Modifikasi rumus: $Homa-IR (CP) = 1.5 + \text{kadar glukosa puasa} \times \text{kadar } C\text{-peptide puasa} / 2800$

Perubahan kadar glukosa dan insulin darah dipengaruhi juga oleh diet dan aktivitas fisik. Variabel ini tidak bisa sepenuhnya dikendalikan, subyek penelitian mendapat edukasi gizi dan motivasi tentang latihan fisik dari edukator sebelum penelitian dan dievaluasi tiap bulan saat kunjungan ke poliklinik. Di akhir penelitian dilakukan evaluasi mengenai kepatuhan pasien terhadap diet yang dianjurkan dengan cara *food recall*. Peneliti tidak melakukan penilaian mengenai aktivitas fisik subyek penelitian sehingga dapat menjadi bias terhadap hasil penelitian ini. Faktor pengganggu yang lain seperti kepatuhan pemakaian obat juga tidak dikendalikan.

Pemakaian metformin untuk sindrom metabolik masih kontroversional, hingga saat ini obat ini belum secara resmi direkomendasikan dalam penatalaksanaan sindrom metabolik di Amerika. Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia juga belum merekomendasikan terapi ini walaupun resistensi insulin

telah disepakati merupakan kondisi yang mendasari sindrom metabolik (Soegondo dan Purnamasari, 2014).

Systematic review lima penelitian randomized control trial (RCT) tentang manfaat metformin pada pasien dengan obesitas yang dilakukan Park et al (2009) disimpulkan bahwa terapi jangka pendek metformin terbukti memperbaiki resistensi insulin secara moderat pada kelompok usia muda. Dari data rata-rata umur subyek penelitian ini termasuk golongan usia tua, 56,26 tahun.

Pemberian dosis metormin yang berbeda-beda seperti yang diterima oleh subyek penelitian ini tidak bisa menerangkan hasil penelitian ini yang kurang baik, penelitian Oy et al (2006) membuktikan bahwa seharusnya terjadi perbaikan resistensi insulin bahkan yang mendapat metformin dosis rendah sekalipun (250mg per hari).

Penelitian Bahadir *et al.* (2007) dan Sarac et al. (2009) mendapatkan hasil seperti penelitian ini yaitu pemberian valsartan tidak memperbaiki HOMA IR pada pasien hipertensi dengan sindrom metabolik. Sedangkan penelitian Derosa *et al.* (2007) menunjukkan pemberian valsartan selama 12 minggu pada pasien DM dengan sindrom metabolik dapat memperbaiki tekanan darah dan kadar HOMA IR. Penelitian Vitale *et al.* (2005) menunjukkan telmisartan yang diberikan pada pasien sindrom metabolik akan memperbaiki parameter resistensi insulin.

Suatu meta analisis yang dilakukan Takagi dan Umemoto (2014) yang membandingkan obat golongan ARB dalam efek perbaikan resistensi insulin menyimpulkan bahwa hanya telmisartan yang terbukti signifikan memperbaiki resistensi insulin.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Penelitian ini tidak membuktikan bahwa pemberian metformin dan valsartan pada penderita sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang dinilai dengan metode HOMA-IR

B. Saran

Berdasarkan data penelitian yang diperoleh dan jika penelitian ini akan dilanjutkan maka peneliti menyarankan:

Perbaiki design penelitian sehingga bisa diperoleh sampel yang mewakili populasi penderita sindrom metaolik dengan NAFLD yaitu dengan:

1. Dibatasi pada pasien usia dewasa muda dan belum mendapat farmakoterapi.
2. Homa IR dihitung dari pengukuran kadar C-peptide.
3. Memakai ARB telmisartan.
4. Dilakukan di pusat layanan kesehatan primer daerah perkotaan.

Ringkasan

Pengaruh Pemberian Metformin dan Valsartan terhadap HOMA-IR pada Penderita Sindrom Metabolik dengan Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Pendahuluan

Sindrom metabolik adalah kumpulan gangguan kesehatan yang bersifat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Satu kondisi klinis yang juga mempunyai hubungan erat dengan sindrom metabolik adalah *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Beberapa peneliti menempatkan NAFLD sebagai komponen sindrom metabolik, peneliti lain menganggap NAFLD adalah manifestasi sindrom metabolik di hati.^{1,2} Menurut pertimbangan patofisiologis, asosiasi klinis dan pemeriksaan laboratorium disimpulkan bahwa resistensi insulin berperan sentral dalam pathogenesis sindrom metabolik maupun NAFLD.³

Pemahaman ini menjadi alasan utama pemanfaatan obat *sensitizer* insulin seperti metformin dan thiazolidinedione untuk terapinya. Norberto *et al*, dalam artikel ulasan sistimatis menyimpulkan terapi *sensitizer* insulin pada NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin dan fungsi hati.⁴ Caldwell *et al*. dalam ulasannya menyebutkan bahwa pemberian thiazolidinedione pada NAFLD terbukti menurunkan lemak hati dan mengurangi bukti cedera seluler liver.⁵

Pasien dengan penyakit hati kronik sering terjadi aktifasi sistim renin-angiotensin (RAS), sehingga dalam terapi komponen hipertensi pada sindrom metabolik dengan NAFLD dipilih obat golongan *angiotensin II reseptor blockers*

(ARB) dan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI). Keuntungan lain obat golongan ini adalah adanya karakteristik antifibrotik dengan menurunkan proliferasi sel stellate hati dan perbaikan resistensi insulin yang dinilai dengan *Homeostasis Model Assesment-Insulin resistance* (HOMA-IR).^{6,7} Validitas penelitian ini terbatas karena jumlah subyek penelitiannya sedikit.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian metformin dan valsartan pada pasien sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang diperiksa dengan metode HOMA-IR.

Metode

Penelitian ini menggunakan model *before-after design*. Cara pengambilan sampel adalah *convenience sampling*, dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam Sub Bagian Endokrinologi RSUP dr. Sardjito dari Mei 2012 sampai Maret 2013. Pasien yang sesuai dengan kriteria diagnosis sindrom metabolik IDF 2006 dan NAFLD berdasarkan pemeriksaan *non-invasive*. diikuti sebagai sampel sampai batas akhir waktu penelitian. Besar sampel yang diharapkan dihitung dari rumus data numerik dua kelompok berpasangan.⁸ Berdasarkan penghitungan jumlah sampel yang diperlukan adalah 35 orang.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberi penjelasan mengenai tujuan, manfaat dan jalannya penelitian serta menandatangani *informed consent*. Data karakteristik pasien dicatat meliputi umur, jenis kelamin, riwayat medis, berat badan, tinggi badan, tekanan darah, indeks masa tubuh, lingkar pinggang dan panggul, lama menderita DM (jika menderita DM) serta terapi

terakhir. Dilakukan *wash-out* metformin dan valsartan minimal 2 minggu, lalu diambil sampel darah puasa untuk mendapatkan nilai HOMA IR awal.

Pasien diberikan perlakuan terapi metformin dan valsartan selama 12 minggu. Metformin dimulai pada dosis 500 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai dosis maksimal 2 gr/hari. Valsartan dimulai pada dosis 1 x 80 mg, dinaikkan dosisnya apabila target tekanan darah belum tercapai. Pasien control dan dibekali obat setiap 4 minggu. Kejadian efek samping obat dicatat.

Setelah perlakuan selesai diambil sampel darah untuk menilai HOMA IR akhir. Pasien diminta untuk mencatat diit yang dikonsumsi, kemudian dilakukan penghitungan kalori. Pengaturan diet dilakukan oleh ahli gizi sesuai pola makan menurut pedoman PERKENI 2011. Pasien diminta untuk mencatat diit selama minimal 3 hari dalam 4 minggu, evaluasi diit tiap 4 minggu.

Hasil Penelitian

Pengumpulan sampel selama 11 bulan mendapatkan 15 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah ini memenuhi 43% dari besar sampel yang diharapkan. Seluruh subyek mengikuti prosedur penelitian hingga selesai. Subyek penelitian terdiri dari subyek laki-laki sebanyak 6 orang (40%) dan perempuan sebanyak 9 orang (60%) dengan rentang usia antara 43-63 tahun dengan rata-rata $56,26 \pm 5,35$ tahun.

Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD sebelum terapi dapat dilihat pada tabel 1 dan sesudah terapi pada tabel 2.

Tabel 6. Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD sebelum terapi

Variabel	Mean ± SD	Median	Minimum/Maximum	Uji Normalitas (p)	
				Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
Tekanan Sistolik, mmHg	123,33±8,16	120	110:140	,008	,049
Tekanan Diastolik, mmHg	78,00±5,60	80	70:90	,000	,001
Index Massa Tubuh	28,23±3,03	27,78	24,56:33,78	,122	,131
AST	23,20±7,19	24	15:43	,155	,026
ALT	24,73±11,70	20	8:46	,148	,345
GGT	34,00±18,30	31	12:77	,200*	,033
Homa-IR	3,77±3,98	2,8	,60:14,50	,003	,001
LP, cm (Laki-Laki)	94,66±8,35	96,5	83:105	,200*	,756
LP, cm (Wanita)	99,00±8,29	97	89:110	,200*	,199

Tabel 7. Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD setelah terapi

Variabel	Mean ± SD	Median	Minimum/Maximum	Uji Normalitas (p)	
				Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
Tekanan Sistolik, mmHg	125±11,02	125	105:140	,200*	,208
Tekanan Diastolik, mmHg	82,66±7,76	80	100:82,66	,026	,096
Index Massa Tubuh	28,12±2,82	27,08	33,83:28,12	,146	,075
AST	21,53±8,20	20	11:45	,200*	,027
ALT	22,93±11,38	23	6:44	,200*	,750
GGT	35,26±20,71	26	16:81	,003	,004
Homa-IR	5,03±3,59	3,79	1,72:14,06	,144	,022
LP, cm (Laki-Laki)	95,41±5,37	96,5	89:100,5	,089	,075
LP, cm (Wanita)	100,66±6,36	101	92:110	,200*	,509

Keterangan:

a : Koreksi signifikansi Lilliefors.

*: Batas bawah dari nilai signifikansi

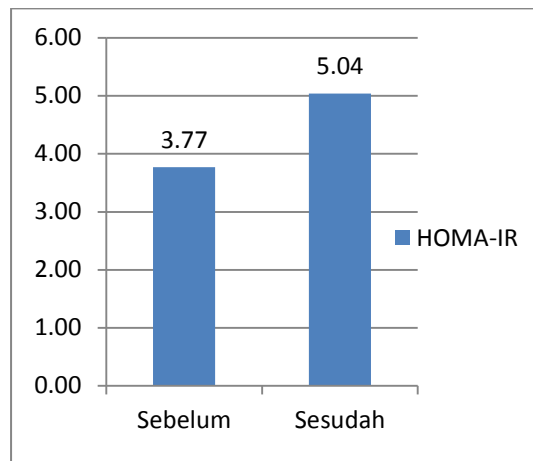
AST: Aspartate Aminotransferase

ALT: Alanine Aminotransferase

GGT: Gamma-Glutamyl Transferase

LP: Lingkar Pinggang

Dari hasil di atas diketahui bahwa nilai rerata HOMA-IR sebelum dan sesudah terapi dapat digambarkan dengan grafik berikut ini (gambar 2).



Gambar 1. Grafik rerata HOMA-IR sebelum dan sesudah terapi

Pembahasan

Penelitian ini tidak bisa membuktikan bahwa pemberian metformin dan valsartan pada penderita sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang dinilai dengan metode HOMA-IR. Rata-rata HOMA-IR di akhir perlakuan lebih tinggi daripada sebelum perlakuan (Gambar 1). Hasil pemeriksaan parameter lain juga menunjukkan peningkatan nilai di akhir perlakuan, hanya nilai AST saja yang lebih rendah pada pemeriksaan di akhir perlakuan. Namun penurunan AST ini tidak signifikan secara statistik. Empat dari lima belas (26%) sampel menunjukkan penurunan HOMA-IR namun penurunannya tidak ada yang mencapai nilai di bawah 2, nilai *cut-off* untuk kondisi patologis resistensi insulin.

Hasil penelitian yang secara garis besar tidak sejalan dengan konsep penelitian menurut peneliti hal ini disebabkan terutama karena sampel yang diperoleh tidak mewakili populasi yang ingin diteliti. Hal ini sekaligus menjadi kelemahan penelitian ini.

Empat alasan mengapa sampel yang dieperoleh dianggap tidak mewakili populasi yang ingin diteliti adalah: jumlah sampel terlalu sedikit, 43% dari target besar sampel, data yang diperoleh dari sampel tidak homogen, terdapat variasi nilai yang sangat lebar dan pada semua sampel terdapat kondisi tidak alamiah berupa sedang dalam pengobatan insulin.

Pengambilan sampel penelitian ini menggunakan metode *convenience sampling*, hingga batas akhir penelitian hanya diperoleh 15 subyek atau memenuhi 43% dari besar sample yang diinginkan. Hal ini akan mempengaruhi validitas interna penelitian ini karena sampel yang didapat tidak mewakili populasi target.⁸

Jumlah sampel yang tidak sesuai target ini juga berpengaruh pada distribusi data yang diperoleh, hampir sebagian besar data yang diperoleh tidak terdistribusi secara normal. Walaupun terdapat metode statistik yang bisa menganalisa data yang tidak terdistribusi normal namun hasilnya tidak sebaik jika menggunakan data yang terdistribusi normal.⁸

Variasi nilai yang sangat lebar seperti pada nilai HOMA-IR awal penelitian yang nilai terendah adalah 0,6 sedangkan nilai tertinggi 14,5 menunjukkan juga bahwa ini adalah sebuah data yang heterogen (tidak homogen). Data yang tidak homogen tidak dapat mewakili dengan baik himpunan data secara keseluruhan.⁸

Lokasi pengambilan sampel dianggap menjadi penyebab utama diperolehnya sample yang kurang mewakili populasi yang ingin diteliti. Penelitian survei di amerika serikat mengungkapkan bahwa keluhan yang membuat

penderita sindrom metabolik datang ke dokter adalah kelebihan berat badan, keluhan ini secara teori dan regulasi lebih mudah ditemukan atau dikeluhkan di sarana kesehatan primer.⁹ Hasil penelitian survei tersebut juga mengungkapkan bahwa kasus metabolik sindrom juga lebih banyak ditemukan di daerah perkotaan bila dibandingkan daerah pedesaan.

Data penelitian ini merupakan sebagian data dari sebuah penelitian yang memang dirancang untuk dilakukan di rumah sakit rujukan tipe A RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian itu berjudul Pengaruh Pemberian Metformin dibandingkan Metformin dan Telmisartan dalam Menurunkan Perlemakan Hati pada Diabetes Mellitus Obes dan Hipertensi.

Kondisi tidak alamaiah juga terdapat pada semua sampel yaitu berupa semua subyek sudah tegak menderita DM dan sedang dalam terapi insulin menjadi kelemahan tersendiri dari penelitian ini. Lokasi pengambilan sampel di rumah sakit rujukan tipe A kembali dianggap menjadi penyebab kondisi ini karena DM merupakan kasus rujukan terbanyak yang diterima poli endokrinologi.

Penderita DM dimasukkan pada penelitian ini memang dibenarkan karena kriteria sindrom metabolik yang dipergunakan adalah dari IDF (2006).¹⁰ Sindrom metabolik lebih tepat bila disebut konsep daripada diagnosa, banyak organisasi yang mengusulkan kriteria untuk sindrom metabolik. Organisasi yang berpegang pada konsep bahwa sindrom metabolik adalah kondisi pra diabetik tentunya tidak akan memasukkan penderita DM ke dalam kelompok sindrom metabolik. IDF lebih berkonsep bahwa sindrom metabolik adalah suatu kumpulan gangguan

kesehatan yang bersifat meningkatkan risiko penyakit jantungvaskular sehingga menjikan masuknya penderita DM dalam kriteria sindrom metabolik.

Penggunaan insulin pada semua subyek dianggap sebagai suatu kelemahan penelitian, selain karena perhitungan HOMA-IR didasari dari pengukuran kadar insulin darah namun juga karena jumlah insulin yang dipergunakan oleh tiap individu berubah-ubah.

Wallace *et al.* dari hasil reviewnya sebenarnya memperbolehkan pemakaian metode HOMA-IR untuk mengevaluasi resistensi insulin pada individu yang sedang mendapat terapi insulin namun dengan catatan kondisi pasien itu stabil yang artinya dosis insulin yang dipergunakan tidak berubah-ubah.¹¹ Dosis insulin yang diperoleh subyek penelitian ini masih berubah-ubah namun perubahan dosis insulin ini tidak secara khusus dilakukan analisa.

Owen dan Robert membuktikan bahwa terjadi reaksi silang insulin analog eksogen dalam pengukuran kadar insulin endogen dengan lima alat *immunoassay* yang berbeda.¹² Li et al. (2004) mengusulkan penggunaan nilai *C-peptide* untuk penghitungan HOMA-IR. Nilai *C-peptide* proporsional dengan kadar insulin endogen. *C-peptide* adalah framen dari pro insulin.¹³ Modifikasi rumus: Homa-IR (CP) = 1.5 + kadar glukosa puasa x kadar *C-peptide* puasa/2800.

Perubahan kadar glukosa dan insulin darah dipengaruhi juga oleh diet dan aktivitas fisik. Variabel ini tidak bisa sepenuhnya dikendalikan, subyek penelitian mendapat edukasi gizi dan motivasi tentang latihan fisik dari edukator sebelum penelitian dan dievaluasi tiap bulan saat kunjungan ke poliklinik. Di akhir penelitian dilakukan evaluasi mengenai kepatuhan pasien terhadap diet yang

dianjurkan dengan cara *food recall*. Peneliti tidak melakukan penilaian mengenai aktivitas fisik subyek penelitian sehingga dapat menjadi bias terhadap hasil penelitian ini. Faktor pengganggu yang lain seperti kepatuhan pemakaian obat juga tidak dikendalikan.

Pemakaian metformin untuk sindrom metabolik masih kontroversional, hingga saat ini obat ini belum secara resmi direkomendasikan dalam penatalaksanaan sindrom metabolik di Amerika. Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia juga belum merekomendasikan terapi ini walaupun resistensi insulin telah disepakati merupakan kondisi yang mendasari sindrom metabolik.¹⁴

Systematic review lima penelitian randomized control trial (RCT) tentang manfaat metformin pada pasien dengan obesitas yang dilakukan Park et al. disimpulkan bahwa terapi jangka pendek metformin terbukti memperbaiki resistensi insulin secara moderat pada kelompok usia muda.¹⁵ Dari data rata-rata umur subyek penelitian ini termasuk golongan usia tua, 56,26 tahun.

Pemberian dosis metormin yang berbeda-beda seperti yang diterima oleh subyek penelitian ini tidak bisa menerangkan hasil penelitian ini yang kurang baik, penelitian Oy et al. membuktikan bahwa seharusnya terjadi perbaikan resistensi insulin bahkan yang mendapat metformin dosis rendah sekalipun (250mg per hari).¹⁶

Penelitian Bahadir *et al.* dan Sarac et al. mendapatkan hasil seperti penelitian ini yaitu pemberian valsartan tidak memperbaiki HOMA IR pada pasien hipertensi dengan sindrom metabolik.^{17, 18} Sedangkan penelitian Derosa *et al.* menunjukkan pemberian valsartan selama 12 minggu pada pasien DM dengan

sindrom metabolik dapat memperbaiki tekanan darah dan kadar HOMA IR.¹⁹ Penelitian Vitale *et al.* menunjukkan telmisartan yang diberikan pada pasien sindrom metabolik akan memperbaiki parameter resistensi insulin.²⁰

Suatu meta analisis yang dilakukan Takagi dan Umemoto yang membandingkan obat golongan ARB dalam efek perbaikan resistensi insulin menyimpulkan bahwa hanya telmisartan yang terbukti signifikan memperbaiki resistensi insulin.²¹

Kesimpulan

Penelitian ini tidak membuktikan bahwa pemberian metformin dan valsartan pada penderita sindrom metabolik dengan NAFLD akan memperbaiki resistensi insulin yang dinilai dengan metode HOMA-IR.

Summary

Effect of Metformin and Valsartan toward HOMA-IR in Metabolic Syndrome Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Introduction

Metabolic syndrome is a clustering of health problems that are increasing the risk of cardiovascular disease. One clinical conditions are also closely linked to the metabolic syndrome is Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Some researchers put NAFLD as a component of metabolic syndrome, other researchers think that NAFLD is a manifestation of the metabolic syndrome in the liver.^{1,2} According pathophysiologic considerations, the association of clinical and laboratory examination concluded that the central role of insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome and NAFLD.³

This understanding is a major reason utilization of insulin sensitizer drugs such as metformin and a thiazolidinedione for the therapy. Norberto et al, in a systematic review article concludes insulin sensitizer therapy on NAFLD would improve insulin resistance and function liver.⁴ Caldwell et al. (2006) in his review states that the provision of a thiazolidinedione in NAFLD shown to reduce liver fat and reduced evidence of cellular injury liver.⁵

Patients with chronic liver disease often occurs activation of the renin-angiotensin system (RAS), so that the therapy of hypertension in metabolic syndrome components with NAFLD have drugs known as angiotensin II receptor

blockers (ARBs) and angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI). Another advantage of these drugs is their antifibrotic characteristics by reducing the liver stellate cell proliferation and improvement of insulin resistance was assessed by Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance (HOMA-IR) .^{6,7} The validity of this study is limited because the number of subjects of the study a bit.

This study aims to demonstrate that administration of metformin and valsartan in patients with NAFLD metabolic syndrome will improve insulin resistance were examined with HOMA-IR method.

Materials and Methods

This study uses a before-after design and use convenience sampling, conducted at the Polyclinic Internal Medicine Sub-Division of Endocrinology dr. Sardjito from May 2012 to March 2013. Patients were in accordance with the criteria for diagnosis of metabolic syndrome (IDF 2006) and NAFLD based on non-invasive examination. included as subyek until the deadline of the study. The sample size is expected to be calculated from the formula of two groups of numerical data.⁸ Based on the calculation, required sample size is 35 subject.

Patients who meet the inclusion and exclusion criteria were given an explanation about the purpose, benefits and the course of the study and signed informed consent. Then recorded the patient characteristics such as age, gender, medical history, weight, height, blood pressure, body mass index, waist and hip circumference, long suffering from diabetes (if diabetes mellitus) and acquired the

last therapy. Do wash-out of metformin and valsartan at least 2 weeks, and fasting blood samples to obtain the initial value of HOMA IR.

Patients given metformin and valsartan therapy treatment for 12 weeks. Metformin was started at a dose of 500 mg and increased gradually until the maximum dose of 2 g/day. Valsartan started at a dose of 1 x 80 mg, the dose is increased when the target blood pressure has not been reached. Patients control and equipped with drugs every 4 weeks. The incidence of drug side effects noted.

After the completion of the treatment blood samples to assess HOMA IR end. Patients were asked to record the diet consumed, then do calorie counting. Dietary conducted by nutritionists suitable diet according to the guidelines PERKENDI 2011. Patients were asked to record the diet for at least 3 days in 4 weeks.

Result

After 11 months only got 15 subjects who meet the inclusion and exclusion criteria. This amount meets 43% of the samples are expected. All subjects followed the procedure until the study is completed. The research subjects consisted of male subjects as many as six people (40%) and women were 9 people (60%) aged between 43-63 years with an average of 56.26 ± 5.35 years.

The basic characteristics of 15 patients with Metabolic Syndrome with NAFLD before the therapy can be seen in Table 1, and after treatment in Table 2.

Tabel 6. Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD sebelum terapi

Variabel	Mean ± SD	Median	Minimum/Maximum	Uji Normalitas (p)	
				Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
Tekanan Sistolik, mmHg	123,33±8,16	120	110:140	,008	,049
Tekanan Diastolik, mmHg	78,00±5,60	80	70:90	,000	,001
Index Massa Tubuh	28,23±3,03	27,78	24,56:33,78	,122	,131
AST	23,20±7,19	24	15:43	,155	,026
ALT	24,73±11,70	20	8:46	,148	,345
GGT	34,00±18,30	31	12:77	,200*	,033
Homa-IR	3,77±3,98	2,8	,60:14,50	,003	,001
LP, cm (Laki-Laki)	94,66±8,35	96,5	83:105	,200*	,756
LP, cm (Wanita)	99,00±8,29	97	89:110	,200*	,199

Tabel 7. Karakteristik dasar 15 penderita Sindrom Metabolik dengan NAFLD setelah terapi

Variabel	Mean ± SD	Median	Minimum/Maximum	Uji Normalitas (p)	
				Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
Tekanan Sistolik, mmHg	125±11,02	125	105:140	,200*	,208
Tekanan Diastolik, mmHg	82,66±7,76	80	100:82,66	,026	,096
Index Massa Tubuh	28,12±2,82	27,08	33,83:28,12	,146	,075
AST	21,53±8,20	20	11:45	,200*	,027
ALT	22,93±11,38	23	6:44	,200*	,750
GGT	35,26±20,71	26	16:81	,003	,004
Homa-IR	5,03±3,59	3,79	1,72:14,06	,144	,022
LP, cm (Laki-Laki)	95,41±5,37	96,5	89:100,5	,089	,075
LP, cm (Wanita)	100,66±6,36	101	92:110	,200*	,509

Description:

A: Correction Lillie for significance.

*: The lower limit of significant value

AST: aspartate aminotransferase

ALT: alanine aminotransferase

GGT: Gamma-glutamyl transferase

LP: Waist circumference

From the above it is known that the average value of HOMA-IR before and after therapy, which can be illustrated by the following graph (Figure 1).

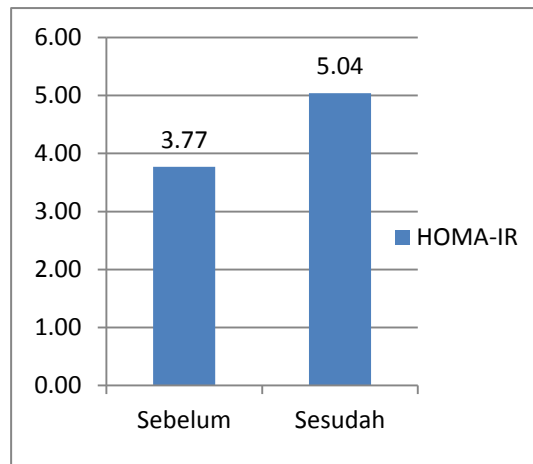


Figure 1. Graph of mean HOMA-IR before and after therapy

Discussion

This study can not prove that administration of metformin and valsartan in patients with metabolic syndrome with NAFLD would improve insulin resistance assessed by HOMA-IR method. On average HOMA-IR at the end of the treatment is higher than before treatment (Figure 1). Another parameter test results also showed an increase in value at the end of the treatment, only the value of AST are lower in the examination at the end of the treatment. AST but the decline is not statistical significant. Four of the fifteen (26%) samples showed a decrease in HOMA-IR but no decline that reached a value below 2, the cut-off for the pathological condition of insulin resistance.

The results that were largely not in line with the concept of the study according to the researchers this is caused mainly due to the samples obtained are not representative of the population to be observed. Both are the weakness of the study.

Four reasons why the samples were diperoleh dianggap not representative of the population to be observed are: the number of samples is too little, 43% of the target sample size, the data obtained from the sample is not homogeneous, there are variations in the value of a very wide and at all sampel the conditions are not naturally form were on insulin treatment.

Sampling method used in this study convenience sampling, to the limit just acquired 15 research subjects or meet 43% of the large sample yang desired. This will affect the internal validity of the study because the sample obtained is not representative of the population target.⁸

The number of samples that do not fit this target also has an effect on the distribution of the data obtained, most of the data obtained are not normally distributed. Although there is a statistical method that can analyze the data were not normally distributed, but the results are not as good when using distributed data normal.⁸

Very wide variation value as the initial value of HOMA-IR research lows is 0.6 while the highest value of 14.5 indicates also that this is a heterogeneous data (not homogeneous). Data are not homogeneous either can not be represented by a set of data.⁸

Sampling sites considered to be the main cause of acquired samples are less representative of the population to be observed. Research survey in the United States mengungkapkan that complaints were made with metabolic syndrome come to the doctor is overweight, this complaint theoretically and regulations more easily found or complaints in health facilities primer.⁹ The

results of the survey also revealed that cases of metabolic syndrome are also more many found in urban areas compared to rural areas.

This research data is partial data from a study that was designed to do in a referral hospital type A Hospital Dr. Sardjito. The study, entitled The Effect of Metformin and Metformin compared Telmisartan in Lowers Fatty Liver in Obese Diabetic Mellitus and Hypertension.

Unnatural condition is also present in all the samples in the form of all subjects was erect suffering from diabetes and is on insulin therapy into its own weaknesses of this study. Sampling sites at referral hospitals type A return is considered to be the cause of this condition because DM is the most accepted referral cases poly endocrinology.

DM patients included in this study is justified because the criteria for metabolic syndrome used is the IDF (2006).¹⁰ The metabolic syndrome is more precise to mention the concept rather than a diagnosis, many organizations are proposing the criteria for metabolic syndrome. Organizations that adhered to the concept that metabolic syndrome is a pre-diabetic condition is certainly not going to enter into a group with diabetes mellitus metabolic syndrome. IDF is a concept that metabolic syndrome is a cluster of health problems that are increasing the risk of disease heart and vaskular so inclusion of people with DM in the criteria for metabolic syndrome.

Use of insulin in all subjects regarded as a weakness of the study, in addition to the calculation of HOMA-IR was based on measurements of blood

insulin levels, but also because of the amount of insulin that is used by each individual change.

Wallace et al on the results of the review actually allow the use of HOMA-IR method for evaluating insulin resistance in individuals who are on insulin therapy but with a record of the patient's condition is stable, which means the dose of insulin that is used does not change-ubah.¹¹ insulin dosage obtained the subject of this research is still changing but the change of insulin dose is not specifically analyzed.

Owen and Robert proved that cross-react exogenous insulin analog in the measurement of endogenous insulin levels with five tools immunoassay berbeda.¹² Li et al. proposed the use of C-peptide values for the calculation of HOMA-IR. C-peptide value proportional to the levels of endogenous insulin. C-peptide is a pro insulin.¹³ Modification frgamen of the formula: Homa-IR (CP) = $1.5 + x$ fasting glucose fasting levels of C-peptide / 2800.

Changes in blood glucose and insulin levels also influenced by diet and physical activity. This variable can not be completely controlled, study subjects received nutrition education and motivation of physical training of educators before the study and were evaluated every month during a visit to the clinic. At the end of the study to evaluate the patients' adherence to the diet recommended by the way food recall. Researchers did not make an assessment of the physical activity the subject of research so as to be biased against the results of this study. Another confounding factor is the use of drugs such compliance is not controlled.

Use of metformin for metabolic syndrome remains controversial, until today this drug has not officially recommended in the metabolic syndrome in the American containment procedures. Unity Internal Medicine Indonesia also not recommend this therapy despite insulin resistance has agreed an underlying condition syndrome metabolik.¹⁴

Systematic review of five studies randomized control trial (RCT) about the benefits of metformin in obese patients conducted Park et al. concluded that the short-term metformin therapy shown to improve insulin resistance in a moderate in the age group muda.¹⁵ From the data the average age of the subjects this study included older age group, 56.26 years.

Dosing metormin different as accepted by the subjects of this study can not explain the results of this study are unfavorable, research Oy et al. proved that there should be improvement of insulin resistance by receiving metformin even low dose (250mg per day) .¹⁶

Research Bahadir et al., and Sarac et al. get a result like this research that provision does not fix HOMA IR valsartan in hypertensive patients with the syndrome metabolik.^{17, 18} While research DeRosa et al. showed that valsartan administration for 12 weeks in diabetic patients with the metabolic syndrome can improve blood pressure and levels of HOMA IR.¹⁹

Research Vitale et al. showed that telmisartan given to patients with metabolic syndrome will improve resistance parameter insulin.²⁰

A meta-analysis conducted Takagi and Umemoto that compared the drugs in the ARB class effect of improving insulin resistance conclude that the only proven telmisartan significantly improved resistance insulin.²¹

Conclusion

This study does not prove that administration of metformin and valsartan in patients with metabolic syndrome with NAFLD would improve insulin resistance assessed by HOMA-IR method.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 15, 539–553. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
- Alwis, N.M.W., Day, C.P., 2008. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *Journal of Hepatology* 48, S104–S112. doi:10.1016/j.jhep.2008.01.009
- Angulo, P., 2002. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine* 346, 1221–1231. doi:10.1056/NEJMra011775
- Bahadir, O., Uzunlulu, M., Oguz, A., Bahadir, M.A., 2007. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens. Res.* 30, 49–53. doi:10.1291/hypres.30.49
- Bailey, C.J., Turner, R.C., 1996. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334, 574–579.
- Basciano, H., Federico, L., Adeli, K., 2005. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* 2, 5.
- Bonora, E., Targher, G., 2012. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9, 372–381.
- Bugianesi, E., McCullough, A.J., Marchesini, G., 2005. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 42, 987–1000.
- Caldwell, S.H.M., Argo, C.K.M., Al-Osaimi, A.M.S.M., 2006. Therapy of NAFLD: Insulin Sensitizing Agents. *Journal of Clinical Gastroenterology* 40, S1–S72.
- Chavez-Tapia, N.-C., Barrientos-Gutierrez, T., Tellez-Avila, F.-I., Sanchez-Avila, F., Montano-Reyes, M.-A., Uribe, M., 2006. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J. Gastroenterol.* 12, 7826–7831.
- Chavez-Tapia, N.C., Barrientos-Gutierrez, T., Tellez-Ávila, F.I., Sánchez-Ávila, F., Montaña-Reyes, M.A., Uribe, M., 2006. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 12, 7826–7831.
- Chiu, K.C., Chu, A., Go, V.L.W., Saad, M.F., 2004. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 820–825.

- Cornier, M.-A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C., Steig, A.J., Stob, N.R., Van Pelt, R.E., Wang, H., Eckel, R.H., 2008. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 29, 777–822.
- Dahlan, M.S., 2010. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Seri Evidence Based Medicine 2. Salemba Medika, Jakarta.
- Dasarathy, S., Dasarathy, J., Khiyami, A., Joseph, R., Lopez, R., McCullough, A.J., 2009. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *Journal of Hepatology* 51, 1061–1067.
- Derosa, G., Fogari, E., D'Angelo, A., Cicero, A.F.G., Salvadeo, S. a. T., Ragonesi, P.D., Ferrari, I., Gravina, A., Fassi, R., Fogari, R., 2007. Metabolic effects of telmisartan and irbesartan in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome treated with rosiglitazone. *J Clin Pharm Ther* 32, 261–268.
- Ebbesson, S.O.E., Ebbesson, L.O.E., Swenson, M., Kennish, J.M., Robbins, D.C., 2005. A Successful Diabetes Prevention Study In Eskimos: The Alaska Siberia Project. *Int J Circumpolar Health* 64, 409–424.
- Ebbesson, S.O.E., Kennish, J.M., Ebbesson, L.O.E., O, G., J, Y., 1999. Diabetes is related to fatty acid imbalance in Eskimos. *Int J Circumpolar Health* 58, 108–119.
- Enjoji, M., Kotoh, K., Kato, M., Higuchi, N., Kohjima, M., Nakashima, M., Nakamuta, M., 2008. Therapeutic effect of ARBs on insulin resistance and liver injury in patients with NAFLD and chronic hepatitis C: A pilot study. *International Journal of Molecular Medicine* 22, 521–527.
- Ersoy, C., Imamoğlu, S., Budak, F., Tuncel, E., Ertürk, E., Oral, B., 2004. Effect of amlodipine on insulin resistance & tumor necrosis factor-alpha levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients. *Indian J. Med. Res.* 120, 481–488.
- Ervin, R.B., 2009. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report* 1–7.
- Esteghamati, A., Ashraf, H., Khalilzadeh, O., Zandieh, A., Nakhjavani, M., Rashidi, A., Haghazali, M., Asgari, F., 2010. Optimal Cut-Off Of Homeostasis Model Assessment Of Insulin Resistance (HOMA-IR) For The Diagnosis Of Metabolic Syndrome: Third National Surveillance Of Risk Factors Of Non-Communicable Diseases In Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)* 7, 2–8.
- Falta, W., Boller, R., 1931. Insulärer und Insulinresistenter Diabetes. *Klin Wochenschr* 10, 438–443.

- Fantry, L.E., 2003. Protease Inhibitor-Associated Diabetes Mellitus: A Potential Cause of Morbidity and Mortality. *JAIDS* 32, 243–244.
- Fei, J., 2012. PPAR: A Pivotal Regulator in Metabolic Syndromes. *Journal of Endocrinology & Metabolic Syndrome* 1, 1–2.
- Flores-Riveros, J.R., McLenithan, J.C., Ezaki, O., Lane, M.D., 1993. Insulin down-regulates expression of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT4) gene: effects on transcription and mRNA turnover. *PNAS* 90, 512–516.
- Giovannini, C., Sellini, M., Manzo, G., Barletta, C., Scavo, D., 1982. The influence, in normal subjects, of a high-protein normocaloric diet on the response of cortisol, ACTH, GH, and PRL to insulin hypoglycemia. *Boll Soc Ital Biol Sper* 58, 121–127.
- Haller, H., 1977. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med.* 32, 124–8.
- Hamaguchi, M., Kojima, T., Takeda, N., Nakagawa, T., Taniguchi, H., Fujii, K., Omatsu, T., Nakajima, T., Sarui, H., Shimazaki, M., Kato, T., Okuda, J., Ida, K., 2005. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Intern. Med.* 143, 722–728.
- Haris, C., Turner, T., 2011. Evidence-Based Answers to Clinical Questions for Busy Clinicians. Monash Health.
- Hasan, I., 2009. Perlemakan Hati Non-alkoholik, in: *Buku Ajar Penyakit Dalam*, 1. pp. 695–701.
- Helmrich, S.P., Ragland, D.R., 1991. Physical Activity and Reduced Occurrence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine* 325, 147–52.
- Himsworth, H.P., 1936. Diabetes Mellitus: Its Differentiation Into Insulin-Sensitive And Insulin-Insensitive Types. *The Lancet*, Originally published as Volume 1, Issue 5864 227, 127–130.
- Hirose, A., Ono, M., Saibara, T., Nozaki, Y., Masuda, K., Yoshioka, A., Takahashi, M., Akisawa, N., Iwasaki, S., Oben, J.A., Onishi, S., 2007. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45, 1375–1381.
- Huang, G.-Z., Tang, Y.-H., Wang, B.-Y., Zhang, B., Hu, T.-J., Zhang, L., Zhang, X.-Y., Zhong, Y., 2011. Effects of telmisartan on insulin resistance and visceral fat distribution in Chinese hypertensive patients with obesity. *Saudi Med J* 32, 1017–1021.

- Hudgins, L., 2012. Why sweets fatten out livers? *Am. J. Clin. Nutr.* 96, 685–6.
- International Diabetes Federation, 2006. The Metabolic Syndrome [WWW Document]. International Diabetes federation. URL http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed 10.27.15).
- Isganaitis, E., Lustig, R.H., 2005. Fast Food, Central Nervous System Insulin Resistance, and Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 2451–2462.
- Joffe, D.L., BSPHarm, CDE, FACA, n.d. Early Use of Insulin to Improve Beta Cell Preservation. *Diabetes In Control*. A free weekly diabetes newsletter for Medical Professionals.
- John P Girod, D.J.B., 2003. The metabolic syndrome as a vicious cycle: Does obesity beget obesity? *Medical hypotheses* 60, 584–9.
- Joy, D., Thava, V.R., Scott, B.B., 2003. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *J Gastroenterol Hepatol* 15, 539–543.
- Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M., 2005. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Dia Care* 28, 2289–2304.
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., Chrousos, G., 2011. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine* 9, 48. doi:10.1186/1741-7015-9-48
- Katronen, A., Westerbacka, R., Bergholm, K., Pietilainan, 2007. Liver Fat in the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 92, 3490–349.
- Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E., Murashima, S., Furuta, M., Araki-sasaki, R., Hori, Y., Yano, Y., Adachi, Y., 2001. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24, 362–5.
- King, M.W., 2005. *Lange Q&A USMLE Step 1, Sixth. ed.* McGraw Hill, Medical Pub. Division, New York.
- Koyama, K., Chen, G., Lee, Y., Unger, R.H., 1997. Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 273, E708–E713.
- Kraegen, E.W., Clark, P.W., Jenkins, A.B., Daley, E.A., Chisholm, D.J., Storlien, L.H., 1991. Development of Muscle Insulin Resistance After Liver Insulin Resistance in High-Fat–Fed Rats. *Diabetes* 40, 1397–1403.

- Kurtz, T.W., 2006. New Treatment Strategies for Patients with Hypertension and Insulin Resistance. *The American Journal of Medicine* 119, S24–S30.
- MacLean, P.S., Zheng, D., Jones, J.P., Olson, A.L., Dohm, G.L., 2002. Exercise-Induced Transcription of the Muscle Glucose Transporter (GLUT 4) Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 292, 409–414. doi:10.1006/bbrc.2002.6654
- Manson, J.E., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., Rosner, B., Hennekens, C.H., Speizer, F.E., Rimm, E.B., Krolewski, A.S., 1991. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *The Lancet*, Originally published as Volume 2, Issue 8770 338, 774–778.
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D.F., Turner, R., 1985. Homeostatis model assessment - Insulin Resistance and Beta-Cell Function From Fasting Plasma-Glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28, 412–9.
- Mayer-Davis EJ, D’Agostino, Jr R, Karter AJ, et al, 1998. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The insulin resistance atherosclerosis study. *JAMA* 279, 669–674.
- Mayfield, J.A., 1998. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am Fam Physician* 58, 1355–62, 1369–70.
- Mazza, A., Fruci, B., Garinis, G.A., Giuliano, S., Malaguarnera, R., Belfiore, A., Mazza, A., Fruci, B., Garinis, G.A., Giuliano, S., Malaguarnera, R., Belfiore, A., 2011. The Role of Metformin in the Management of NAFLD, The Role of Metformin in the Management of NAFLD. *Journal of Diabetes Research, Experimental Diabetes Research* 2012, 1–13.
- Milner, K., van der Poorten, D., Trenell, M., Jenkins, A.B., Xu, A., Smythe, G., Dore, G.J., Zekry, A., Weltman, M., Fragomeli, V., George, J., Chisholm, D.J., 2010. Chronic Hepatitis C Is Associated With Peripheral Rather Than Hepatic Insulin Resistance. *Gastroenterology* 138, 932–941.e3.
- Nagaev, I., Bokarewa, M., Tarkowski, A., Smith, U., 2006. Human Resistin Is a Systemic Immune-Derived Proinflammatory Cytokine Targeting both Leukocytes and Adipocytes. *PLoS ONE* 1, e31.
- NCEP, 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 106, 3143–421.

- Nolan, C.J., 2010. Failure of islet β -cell compensation for insulin resistance causes type 2 diabetes: What causes non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25, 1594–1597.
- Okita, K., Iwahashi, H., Kozawa, J., Okauchi, Y., Funahashi, T., Imagawa, A., Shimomura, I., 2012. Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Endocrine journal* 60. doi:10.1507/endocrj.EJ12-0320
- Olatunbosun, S.T., n.d. Insulin Resistance Treatment & Management: Approach Considerations, Pharmacologic Therapy, Surgical Treatment of Underlying Causes [WWW Document]. URL <http://emedicine.medscape.com/article/122501-treatment> (accessed 10.28.13).
- Ou, H.-Y., Cheng, J.-T., Yu, E.H., Wu, T.-J., 2006. Metformin increases insulin sensitivity and plasma beta-endorphin in human subjects. *Horm. Metab. Res.* 38, 106–111.
- Owen, W.E., Roberts, W.L., 2004. Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays. *Clin. Chem.* 50, 257–259.
- Park, M.H., Kinra, S., Ward, K.J., White, B., Viner, R.M., 2009. Metformin for Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Diabetes Care* 32, 1743–1745.
- Paschos, P., Paletas, K., 2009. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 13, 9–19.
- Perkeni, 2011. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*.
- Pham, T., Cornea, A., Blick, K.E., Jenkins, A., Scofield, R.H., 2007. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. *Am. J. Med. Sci.* 333, 333–339.
- Phillips, G.B., 1977. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74, 1729–1733.
- Piroli, G., Grillo, C., Reznikov, L., Adams, S., McEwen, B., Charron, M., Reagan, L., 2007. Corticosterone impairs insulin-stimulated translocation of GLUT4 in the rat hippocampus. *Neuroendocrinology* 85, 71–80.
- Purnamasari, D., & Soegondo, S., 2014. Sindrom Metabolik. In: Setiati, S, Alwi, I, Sudoyo, A.W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., Syam, A.F., eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI Jilid I*. Jakarta : Interna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam

- Qu, H.-Q., Li, Q., Rentfro, A.R., Fisher-Hoch, S.P., McCormick, J.B., 2011. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS ONE* 6, e21041.
- Razavizade, M., Jamali, R., Arj, A., Matini, S.M., Moraveji, A., Taherkhani, E., 2013. The Effect of Pioglitazone and Metformin on Liver Function Tests, Insulin Resistance, and Liver Fat Content in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double Blinded Clinical Trial. *Hepat Mon* 13.
- Reaven, G.M., 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595–1607.
- Regitz-Zagrosek, V., Lehmkuhl, E., Weickert, M.O., 2006. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 95, 136–47.
- Roden, M., Price, T.B., Perseghin, G., Petersen, K.F., Rothman, D.L., Cline, G.W., Shulman, G.I., 1996. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *Journal of Clinical Investigation* 97, 2859–2865.
- Rohmah, W., 2014. Diabetes Melitus pada Usia Lanjut, in: *Buku Ajar Penyakit Dalam*. UI Press, Jakarta.
- Rudianto, A., Sutjahjo, A., Tjokroprawiro, A., Murtiwi, S., Wibisono, S., Pranoto, A., Soeatmadji, D.W., Arsana, P.M., Lindarto, D., Decroli, E., Shahab, A., Tarigan, T., Adhiartha, I., 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Perkeni, Jakarta.
- Samuel, T., Shulman, G.I., 2005. Insulin Resistance in NAFLD: Potensial Mechanism and Therapies, in: *Fatty Liver Disease NASH and Related Disorders*. Blackwell Publishing, USA, pp. 44–7.
- Saraç, S., Saraç, F., Tütüncüoğlu, P., 2008. Effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance, visfatin and adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *ResearchGate IV*, 23–32.
- Savage, D.B., 2005. PPAR gamma as a metabolic regulator: insights from genomics and pharmacology. *Expert Rev Mol Med* 7, 1–16.
- Scarpello, J.H., Howlett, H.C., 2008. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease* 5, 157.
- Schinner, S., Scherbaum, W.A., Bornstein, S.R., Barthel, A., 2005. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabetic Medicine* 22, 674–682.

- Schupp, M., Janke, J., Clasen, R., Unger, T., Kintscher, U., 2004. Angiotensin Type 1 Receptor Blockers Induce Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activity. *Circulation* 109, 2054–2057.
- Semple, R.K., Chatterjee, V.K.K., O’Rahilly, S., 2006. PPAR γ and human metabolic disease. *J Clin Invest* 116, 581–589.
- Shiota, A., Shimabukuro, M., Fukuda, D., Soeki, T., Sato, H., Uematsu, E., Hirata, Y., Kurobe, H., Maeda, N., Sakaue, H., Masuzaki, H., Shimomura, I., Sata, M., 2012. Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese db/db mice. *Cardiovascular Diabetology* 11, 139.
- Singer, P., 1977. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Z Gesamte Inn Med* 32, 129–33 concl.
- Singh, B., Saxena, A., 2010. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 1, 36–47.
- Sluijs, I., Beulens, J.W.J., van der A, D.L., Spijkerman, A.M.W., Grobbee, D.E., van der Schouw, Y.T., 2010. Dietary Intake of Total, Animal, and Vegetable Protein and Risk of Type 2 Diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL Study. *Diabetes Care* 33, 43–48.
- Smits, M.M., Ioannou, G.N., Boyko, E.J., Utzschneider, K.M., 2013. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: Results of a US national survey in three ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol* 28, 664–670.
- Solinas, G., Vilcu, C., Neels, J.G., Bandyopadhyay, G.K., Luo, J.-L., Naugler, W., Grivennikov, S., Wynshaw-Boris, A., Scadeng, M., Olefsky, J.M., Karin, M., 2007. JNK1 in Hematopoietically Derived Cells Contributes to Diet-Induced Inflammation and Insulin Resistance without Affecting Obesity. *Cell Metabolism* 6, 386–397.
- Storlien, L.H., Jenkins, A.B., 1991. Influence of Dietary Fat Composition on Development of Insulin Resistance in Rats: Relationship to Muscle Triglyceride and Omega-8 Fatty Acids in Muscle Phospholipid, *Diabetes* 40, 280-289. *Diabetes* 40, 280–9.
- Takagi, H., Umemoto, T., 2014. A meta-analysis of randomized controlled trials of telmisartan for flow-mediated dilatation. *Hypertens. Res.* 37, 845–851.
- The NAVIGATOR Study Group, 2010. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine* 362, 1477–1490.

- Vague, J., 1947. La differenciation sexuelle facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med* 55, 339–40.
- Vitale, C., Mercurio, G., Castiglioni, C., Cornoldi, A., Tulli, A., Fini, M., Volterrani, M., Rosano, G.M.C., 2005. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 4, 6.
- Vuorinen-Markkola, H., Yki-Järvinen, H., 1994. Hyperuricemia and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 25–29. doi:10.1210/jcem.78.1.8288709
- Wallace, T.M., Levy, J.C., Matthews, D.R., 2004. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27, 1487–1495.
- WHO, 2008. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. WHO Press, Geneva.
- Wq, Z., Hw, W., Ym, Z., Yx, Y., 2007. Effects of resistant starch on insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 41, 101–104.
- Yamagishi, S., Nakamura, K., 2006. Telmisartan, its Potential Therapeutic Implications in Cardiometabolic Disorders. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery* 1, 79–83
- Zadeh-Vakili, A., Tehrani, F.R., Hosseinpanah, F., 2011. Waist circumference and insulin resistance: a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 3, 18

LAMPIRAN

Lampiran 1

Lembar Isian Persetujuan Penelitian

Judul Penelitian: Pengaruh Pemberian Metformin Dan Valsartan Terhadap Homa-IR Pada Penderita Sindrom Metabolik Dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Silakan membaca lembar informasi ini sebelum mengambil keputusan untuk ikut serta dalam penelitian ini. Dokter yang bertanggung jawab mengadakan penelitian ini akan menjelaskan kepada Anda tentang informasi yang tercantum dalam lembar ini.

Informasi mengenai penelitian ini.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian metformin dan valsartan pada pasien sindrom metabolik dengan NAFLD terhadap indeks resistensi insulin yang diperiksa dengan metode HOMA-IR.

Pasien akan diberikan 2 macam obat yang harus diminum setiap hari selama 12 minggu. Untuk mendapatkan data resistensi insulin (pemeriksaan insulin puasa) akan dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 5 cc pada saat kunjungan klinik pertama dan setelah 12 minggu. Sebelumnya pasien diminta puasa 8-10 jam. Sampel darah tersebut akan diambil oleh staf medis/perawat yang berkompeten dan berpengalaman dengan menggunakan jarum dan siring/pipa semprit steril sekali pakai.

Manfaat dan risiko atas keikutsertaan.

Partisipasi anda dalam penelitian ini tidak membutuhkan tambahan waktu atau kunjungan klinik rutin Anda. Manfaat yang didapatkan dalam penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian metformin dan valsartan terhadap HOMA-IR pasien sindrom metabolik dengan NAFLD.

Efek samping obat yang akan diberikan dapat berupa rasa tidak nyaman pada saluran cerna. Efek samping obat dan keluhan yang dialami pasien selama penelitian akan dicatat dan ditindaklanjuti.

Partisipasi sukarela

Partisipasi Anda seluruhnya bersifat sukarela. Anda dapat menarik diri dari keikutsertaan Anda dalam penelitian ini dan tidak akan mempengaruhi perawatan medis Anda di rumah sakit.

Kerahasiaan

Apabila Anda setuju untuk memberikan informasi yang diperlukan dan sampel darah sebagai bagian penelitian ini, informasi yang diperoleh akan disampaikan kepada pihak yang terlibat dalam penelitian ini. Identitas Anda akan dirahasiakan apabila hasil dari penelitian ini di publikasi.

Tanda tangan persetujuan

Apabila Anda setuju untuk turut serta dalam penelitian ini, maka Anda dan dokter harus menandatangani dan membubuhkan tanggal pada formulir isian persetujuan terinformasi.

Persetujuan Oleh Subyek Penelitian

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :
Rekam Medis :
Umur :
Alamat :
Telp :
Jenis Kelamin :

Setelah mendapat penjelasan, dengan ini saya menyatakan bersedia menjadi responden penelitian ini. Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan. Saya memahami keikutsertaan ini akan memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan dan akan terjaga kerahasiaannya.

Responden (Pasien)

(-----)

Yogyakarta,
Peneliti

dr. Prasetio Kirmawanto

Lampiran 2

Case Report Form

A. Data Dasar Pasien

1. Kode Negara :
2. Identitas senter :
3. Identitas Pasien :
4. Inisial :
5. Tanggal lahir :
Tanggal Bulan Tahun
6. Jenis Kelamin : Laki-Laki O / Perempuan O
7. Lamanya diabetes :
Bulan Tahun
8. Modifikasi gaya hidup sejak
Bulan Tahun
9. Obat hiperglikemia oral :
Bulan Tahun
10. Insulin sejak :
Bulan Tahun
11. Grup etnik (suku bangsa): Asli O/ Imigran O/Cina O/ Melayu O/ India O/ Kepulauan pasifik O/Filipina O / Thailand O/ Korea O/ Kaukasia O/ Bangladesh O/ Indonesia O/ lainnya O.
12. Status pernikahan: Belum menikah O / Menikah O / Cerai O/ Janda/Duda O
13. Status pendidikan: Buta huruf O / 5 tahun O / 10 tahun O / Sarjana O Pasca Sarjana O.
14. Status Ekonomi pasien : Pendapatan rendah O / Pendapatan Menengah O Pendapatan tinggi O
15. Biaya Kesehatan: Pribadi O / Asuransi O/ Rumah Sakit Pemerintah O
Jika pribadi, presentase pendapatan bulanan yang dipergunakan untuk tatalaksana diabetes:
≤ 5% O / 5-10% O / 10-15% O / 15-20% O / 20-25% O / > 25% O

B. Riwayat Klinis

1. Riwayat DM dalam keluarga : Ya O / Tidak O / Tidak tahu O

2. Saat ini merokok : Ya O / tidak O

Jika ya, lamanya Jumlah rokok/hari:

Tembakau bukan rokok : Ya O/ Tidak O.

3. Alkohol : Ya O / Tidak O Jika ya, lamanya (dalam tahun)

Konsumsi per hari (ml):

4. Aktifitas fisik : Ringan O / Sedang O / Berat O

Olah raga: Ya O / Tidak O Jika ya, jumlah hari dalam seminggu.....

lamanyamenit/kali.

C. Pengukuran (terbaru)

1. Berat badan (kg) : Tinggi Badan

2. Lingkar pinggang (cm)

3. Tekanan darah:

4. Pengobatan hipertensi Ya O / Tidak O

Jika ya: Penghambat ACE O / Alfa-2 agonis O / ARB O / Penghambat Kanal

Kalsium O/ Diuretik O / Penyekat Beta / Penyakit Alfa O / Lainnya O.

D. Pemeriksaan (Terbaru)

1. Pengukuran Gula Darah

GDS: Ya O / Tidak O/ Tidak Tahu Berapa Kali: /tahun

lalu.

Nilai GDS mg/ml O mmol/L

GDP: Ya O / Tidak O/ Tidak Tahu Berapa Kali: tahun lalu

Nilai GDP O mg/ml O mmol/L

GDPP: Ya O / Tidak O/ Tidak Tahu Berapa kali: in lalu.

Nilai GDPP O mg/ml O mmol/L

HbA1c dilakukan tahun lalu : Ya O / Tidak O/ Tidak Tahu O

Berapa Kali tahun lalu

Nilai HbA1c (dari rekam medis) :

Nilai HbA1c (dilakukan survey) :

2. Pengukuran lemak dilakukan : Ya O / Tidak O/ Tidak Tahu O, Jika ya tanggal : --/--/---

Kolesterol total puasa : ml O mmol/L tgl: --/--/----

Kolesterol-HDL puasa : , O mg/ml O mmol/L tgl: --/-
-/----

Kolesterol-LDL puasa : ml O mmol/L tgl: --/--/----

Trigliserida puasa : ml O mmol/L tgl: --/--/----

Pengobatan untuk dislipidemia : Ya O / Tidak O / Tidak Tahu O

Jika ya: Fibrat O / Statin O / Ezetimibe O / Lainnya O

E. Komplikasi DM

1. Pemeriksaan mata diabetik : Ya O / Tidak O / Tidak tahu O ,

Kebutaan : Ya O/ Tidak O

Retinopati diabetik non-proliferatif: Ya O / Tidak O

Retinopati diabetik proliferasi: Ya O / Tidak O

Katarak: Ya O / Tidak O , Fotokoagulasi Ya O / Tidak O

Penyakit mata diabetik lanjut Ya O / Tidak

2. Evaluasi untuk nefropati : Ya O / Tidak O

Uji mikroalbuminuria: Ya O / Tidak O / Tidak Tahu O

Metode : pengumpulan urine 24 jam O / Tes Spot O, jika ya: < 30 O mg%
/ 30-300 mg/% O / > 500 mg % O

Uji kreatinin serum : Ya O / Tidak O, dilakukan rasio albumin/kreatinin: Ya
O / Tidak O / Tidak Tahu O, jika ya nilai terakhir:
mg/mmol

Gagal ginjal stadium akhir perlu dialisis/transplantasi: Ya O / tidak O.

3. Evaluasi untuk neuropati: Ya O / Tidak O/ Tidak tahu

Gejala neuropati: Ya O / Tidak O

Dilakukan test monofilament Ya O / Tidak O/ Tidak tahu, jika ya, sensasi
yang dirasakan.....

Terdapat reflek tendon Achilles Ya O / Tidak O

4. Penyakit vaskuler perifer

Tungkai diperiksa: Ya O / Tidak O / Tidak tahu O,

jika ya, amputasi kaki: Ya O / Tidak O

Denyut nadi kaki tidak ada: Ya O / Tidak O

Ulkus gangren aktif: Ya O / Tidak O, Ulkus menyembuh: Ya O / Tidak O

Bypass/angioplasty: Ya O / Tidak O

5. Komplikasi kardiovaskular

Riwayat angina pektoris: Ya O / Tidak O

Riwayat infark miokard: Ya O / Tidak O

CABG/angioplasty/stent: Ya O / Tidak O

6. Lainnya

Stroke cerebral: Ya O / Tidak O, infeksi: Ya O / Tidak O, jenis infeksi.....

Riwayat disfungsi ereksi: : Ya O / Tidak O

F. Tatalaksana DM

1. Pengobatan anti diabetik (kecuali insulin).

Tanpa obat antidiabetik O / Biguanid O / Sulfonilurea O / Meglitinid O /

Penghambat glukosidase O / TZD O / GLP analog O / Penghambat

DPP-4 O / Obat herbal O / Kombinasi 2 obat O / kombinasi 3 obat O

2. Memakai insulin suntik : Ya O / Tidak O

Lama memakai un ulan

Jumlah suntikan perhari: Unit insulin perhari

Jenis alat: Siring O / Pen O / Pompa

3. Jenis insulin yang digunakan: manusia Ya O / Tidak O

Analog Ya O / Tidak O

4. Regimen insulin yang digunakan: insulin waktu makan: Ya O / Tidak O

, Insulin premix: Ya O / Tidak O, Insulin Basal Ya O / Tidak O, Insulin basal dan makan: Ya O / Tidak O.

5. Pengobatan lain: anti obesitas: Ya O / Tidak O, anti trombosit: Ya O / Tidak O, menggunakan aspirin: Ya O / Tidak O, jika ya:mg/hari.

G. Pemantauan Pribadi dan Edukasi

1. Pemeriksaan glukosa darah dengan glukometer: Ya O / Tidak O

Jumlah pemeriksaan dirumah:

2. Jumlah edukasi tahun lalu: edukasi umum

Diet: olah raga

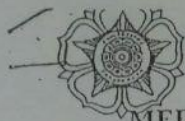
Perawatan sendiri: tauan sendiri:

Tanggal kunjungan: --/--/----

Mengetahui,
Peneliti

dr. Prasetio Kirmawanto

Lampiran 3. Ethics Committee Approval



MINISTRY OF EDUCATION AND CULTURE
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref: KE/FK/ 45/ /EC

Title of the Research Protocol : Pengaruh Pemberian Metformin dibandingkan Metformin dan Telmisartan dalam Menurunkan Perlemakan Hati pada Diabetes Mellitus Obes dan Hipertensi dengan Terapi Insulin

Documents Approved : 1. Study Protocol versi 01 2013
2. Information for Subjects versi 02 2013
3. Informed consent form versi 02 2013

Principle Investigator : dr. Luthfan Budi Purnomo, SpPD. KEMD

Participating Investigator(s) : 1. dr. R. Bowo Pramono, SpPD, KEMD
2. dr. Neneng Ratnasari, SpPD, KGEH
3. dr. Fahmi Indrarti, SpPD
4. dr. Ndarumurti Pangesti, SpPD
5. dr. Waluyo, SpPD
6. dr. Sugiarto, SpPD
7. dr. FX Suharnadi, SpPD
8. dr. Metalia Puspita Sari
9. dr. Prasetyo Kirmawanto
10. dr. Nelly Anggraeni
11. dr. Dody Sudarmanto
12. dr. Novia Etty P
13. dr. Tiwi Charisma
14. dr. Fajar Yuwanto
15. dr. Zaenab Muslikhah
16. dr. Nur Rahmi Ananda
17. dr. Wawan Tri Harjanto

Name of medically Responsible Physician(s) : 1. dr. Luthfan Budi Purnomo, SpPD, KEMD
2. dr. R. Bowo Pramono, SpPD, KEMD

Date of Approval : 03 MAY 2013

Institution(s) place(s) of research : (Valid for one year beginning from the date of approval)
Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr Sardjito

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the above protocol meets the ethical principle outlined in the Declaration of Helsinki 2008 and therefore can be carried out.

Recognized by Forum for Ethical Review Committees in Asia and the Western Pacific (FERCAP)

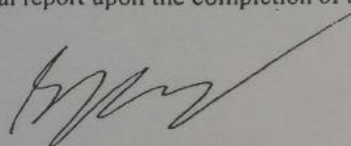
23-Apr-13
Page 1 of 2

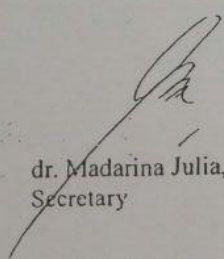


MINISTRY OF EDUCATION AND CULTURE
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

- The investigator(s) is/are obliged to submit:
- Progress report as a continuing review : Annually
 - Report of any serious adverse events (SAE)
 - Final report upon the completion of the study


Prof. Dr. dr. Sri Sutarni, Sp.S (K)
Vice Chairperson


dr. Madarina Julia, Sp.A(K), MPH., Ph.D
Secretary

Attachments:

- Continuing review submission form (AF 4.3.01-014.2012-02)
- Serious adverse events (SAE) report form (AF 6.1.01- 019.2012-02)