

FAKTOR PASIEN YANG MEMPENGARUHI RESPON GLIKEMIK PENGUNAAN MONOTERAPI METFORMIN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

PATIENT-RELATED FACTORS ASSOCIATED WITH THE GLYCEMIC RESPONSE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH METFORMIN MONOTHERAPY

Vitarani Dwi Ananda Ningrum^{1),2)}, Zullies Ikawati²⁾, Ahmad Hamim Sadewa³⁾, M.Robikhul Ikhsan⁴⁾,
Yunilistianingsih⁵⁾

1) Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia

2) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

3) Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada

4) KSM Penyakit Dalam, RSUP DR.Sardjito

5) Instalasi Farmasi, Puskesmas Jetis Yogyakarta

ABSTRAK

Metformin sebagai obat antidiabetik oral terpilih pada terapi diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menunjukkan ketidaktercapaian target glikemik pada 35 - 40% pasien. Penelitian ini bertujuan menganalisis faktor pasien yang berpengaruh terhadap respon glikemik penggunaan metformin tunggal pada pasien DMT2. Penelitian kohort prospektif dilakukan pada 5 Puskesmas periode Januari-Oktober 2015 dengan melibatkan pasien DMT2 dewasa tanpa riwayat disfungsi tiroid dan gagal hati kronik. Parameter respon glikemik menggunakan glukosa darah puasa (GDP) dan *glycated albumin* (GA). Sebanyak 35 pasien dengan rata-rata usia, indeks masa tubuh (IMT), serta eLFG masing-masing yaitu 50,48±6,67 tahun, 25,99±4,79 kg/m², dan 96,49±18,17 mL/mnt terlibat dalam penelitian. Penelitian menunjukkan selain indeks glikemik awal, faktor demografi pasien tidak berkorelasi baik dengan nilai GDP, GA maupun perubahan nilai keduanya setelah penggunaan rutin monoterapi metformin. Sementara itu, lama terapi metformin sebelumnya mempengaruhi nilai GDP akhir dan perubahan nilai GDP (P<0,05), namun tidak dengan nilai GA setelah penggunaan monoterapi metformin. Penelitian ini merekomendasikan durasi penggunaan rutin metformin sebelumnya perlu dipertimbangkan untuk penentuan waktu pemantauan ketercapaian target glikemik penggunaan metformin dalam implikasinya terhadap penyesuaian besaran dosis pada pasien DMT2.

Kata kunci: DMT2, Faktor pasien, monoterapi metformin, respon glikemik

ABSTRACT

Metformin, an oral antidiabetic drug chosen as the first-line treatment for type-2 diabetes mellitus (T2DM), has unachieved glycemic targets in 30 - 40% patients. This study aimed to analyze the patient-related factors that affect the glycemic response to metformin monotherapy in T2DM. A prospective cohort study was conducted in five (5) primary healthcare centers during January-October 2015 involving adult T2DM patients without a history of thyroid disorder and chronic liver disease. The parameters of glycemic response included fasting blood glucose (FBG) and glycated albumin (GA). A total of 35 patients with an average age, body mass index (BMI), and eLFG of 50.48±6.67 years old, 25.99±4.79 kg/m², and 96.49±18.17 ml/min respectively were involved in this research. The results indicated that neither the initial glycemic index nor the demographic factor was correlated with the value of FBG and GA as well as with the change in the values of both. On the other hand, the duration of previous metformin therapy affected the FBG and the change of FBG (P<0.05) but did not influence the GA after administered of metformin monotherapy. This research recommended that the duration of previously routine use of metformin is considered for the determination of monitoring time to assess the glycemic control after metformin administration in its implication towards the dosage adjustment for patients with T2DM.

Keywords: T2DM, patient-related factors, metformin monotherapy, glycemic response

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan kategori penyakit diabetes mellitus dengan tingkat prevalensi tertinggi di dunia, termasuk di Indonesia. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan prevalensi penyakit DM meningkat menjadi 2,1% jika

dibandingkan data tahun 2007 dan propinsi DIY sebagai propinsi dengan prevalensi DMT2 terdiagnosis dokter tertinggi di Indonesia (Kemenkes RI, 2013). Beberapa strategi pengelolaan, termasuk penggunaan obat anti diabetik, dilakukan untuk mencegah penyakit komplikasi yang bertujuan menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas akibat DMT2.

Metformin merupakan obat antidiabetik oral terpilih pada pasien DMT2. Kemampuan mereduksi kadar HbA1c dalam rentang 1,0-

Korespondensi

Vitarani Dwi Ananda Ningrum

Prodi Farmasi, Universitas Islam Indonesia

Email : vitarani.ningrum@uui.ac.id

2,0%, efek hipoglikemia rendah, perbaikan sensitivitas insulin serta mampu menurunkan berat badan dan lemak visceral menjadikan metformin sebagai terapi pilihan terutama pada pasien DMT2 dengan obesitas (Reinehr et al., 2004; Golay, 2007; Indonesian association of Endocrinologists (Perkeni), 2011; Malin dan Kashyap, 2014). Namun demikian, respon glikemik pada penggunaan metformin bervariasi dan diperkirakan 35- 40% pasien dengan terapi metformin belum mencapai target kadar glukosa darah puasa (GDP) (Di Stefano dan Watanabe, 2010).

Beberapa penelitian dengan beragam pendekatan telah dilakukan untuk mengeksplorasi faktor pasien maupun faktor obat yang mempengaruhi ketercapaian target glikemik penggunaan metformin pada pasien DMT2. Penelitian faktor obat terkait dosis menemukan pengaruh signifikan antara besaran dosis metformin terhadap kontrol glikemik menggunakan parameter GDP dan HbA1C (Garber et al., 1997). Sementara itu, kepatuhan pasien dalam penggunaan obat antidiabetik juga terbukti secara signifikan berkorelasi dengan capaian pengendalian glikemik (Sapkota et al., 2015; Kassahun et al., 2016). Namun sebagian besar penelitian berbasis kepatuhan pengobatan, melibatkan demografi pasien yang beragam termasuk jenis antidiabetik yang digunakan. Hingga saat ini, penelitian pengaruh faktor pasien lebih berfokus pada indeks kontrol glikemik subyek sehat maupun pasien DMT2 (Lee et al., 2011; Dalan et al., 2013; Ahmad et al., 2014; Huh et al., 2014), sedangkan penelitian faktor pasien yang berkaitan dengan respon glikemik penggunaan metformin tunggal baru dilakukan pada sebagian penelitian. Korelasi faktor pasien terutama IMT dengan respon glikemik penggunaan metformin tunggal telah dilakukan dengan dosis maupun kepatuhan pasien menjadi faktor yang tidak dikendalikan (Donnelly et al., 2006; Ong et al., 2006; Ji et al., 2013). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis faktor pasien yang berpengaruh terhadap respon glikemik penggunaan monoterapi metformin pada pasien DMT2

dengan dosis seragam serta interval penggunaan tetap.

METODE

Penelitian kohort prospektif di 5 Puskesmas tak-acak di wilayah Kabupaten Sleman Kota Yogyakarta melibatkan pasien DMT2 berusia 30-60 tahun yang mendapatkan terapi metformin 500 mg setiap ± 12 jam minimal selama 2 minggu, direkrut pada periode Januari hingga Oktober 2015. Pasien yang menggunakan simetidin, nifedipin, atau furosemid dieksklusikan dari penelitian karena potensi menyebabkan perubahan profil farmakokinetika metformin (Rojas dan Gomes, 2013). Selain itu, pasien yang menggunakan kortikosteroid sistemik juga tidak dilibatkan dalam penelitian akibat adanya efek target glikemik tidak terkontrol (American Pharmacist Association, 2012). Pasien dengan kreatinin serum ≥ 1.5 mg/dL pada laki-laki dan ≥ 1.4 mg/dL pada perempuan (Bakris dan Molitch, 2016), disfungsi tiroid (Koga et al., 2009), riwayat gagal hati kronik (Koga dan Kasayama, 2010), serta pasien yang tidak patuh dalam penggunaan metformin juga tidak dilibatkan pada penelitian ini. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dengan nomer KE/FK/648/EC/2015. Lembar persetujuan tertulis diperoleh dari seluruh subyek penelitian yang terlibat.

Pemeriksaan Parameter Kontrol Glikemik dan Fungsi Ginjal

Data pemeriksaan kontrol glikemik pada pasien penelitian meliputi kadar glukosa darah puasa (GDP) dan *glycated Albumin* (GA). Pengukuran GDP dan GA dilakukan pada saat awal penelitian dan setelah 6 minggu penggunaan rutin metformin. Pemeriksaan GDP menggunakan spektrofotometri UV/Vis dan ELISA reader ADVIA® untuk pemeriksaan GA. Pemeriksaan kreatinin serum menggunakan Spektrofotometer UV/Vis. Penilaian fungsi ginjal berdasarkan perolehan nilai kreatinin serum dengan menggunakan persamaan *The Chronic Kidney Disease*

Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Levey et al., 2009).

Analisis Statistika

Uji T berpasangan digunakan untuk membandingkan rata-rata nilai GDP dan GA sebelum dengan sesudah penelitian. Uji T tidak berpasangan digunakan untuk mengetahui perbedaan rata-rata parameter kontrol glikemik untuk tiap kategori karakteristik pasien sedangkan uji Pearson digunakan untuk menilai korelasi antar 2 variabel numerik. Sementara itu, analisa multivariat digunakan untuk mengidentifikasi faktor pasien yang berpengaruh pada nilai kontrol glikemik pasien. Hasil uji dinyatakan signifikan bila nilai $P \leq 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien dan Kontrol Glikemik

Terdapat 35 dari 42 pasien DMT2 yang bersedia terlibat hingga akhir penelitian. Lima pasien mendapatkan terapi tambahan obat antidiabetik lain, 1 pasien memutuskan tidak bersedia untuk melanjutkan keterlibatan dalam penelitian dan 1 pasien tidak patuh minum metformin pada hari ke-39. Oleh karena itu, sebanyak 35 pasien yang terlibat dalam penelitian ini. Namun demikian, 2 dari 35 pasien tidak menjalani puasa saat pemeriksaan GDP dilakukan dan *missing data* GA pada 1 pasien. Oleh karena itu, jumlah pasien yang menjalani pemeriksaan GDP berbeda dengan jumlah pasien yang dilakukan pemeriksaan GA. Karakteristik pasien penelitian yang terlibat tertera pada Tabel I.

Pasien penelitian mayoritas adalah perempuan (85,71%), dengan rata-rata usia, IMT, serta eLFG masing-masing adalah $50,48 \pm 6,67$ tahun, $25,99 \pm 4,79$ kg/m², dan $96,49 \pm 18,17$ ml/mnt. Selain itu, untuk durasi DMT2 relatif sebanding antara kedua kelompok. Penelitian ini menemukan tidak ada perbedaan signifikan rata-rata nilai GDP maupun GA antara kelompok karakteristik pasien awal penelitian ($P > 0,05$).

Penelitian ini juga mengkorelasikan faktor pasien dengan parameter kontrol glikemik awal penelitian (Gambar 1 dan

Gambar 2). Setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor-faktor lain seperti jenis kelamin, usia, durasi DMT2, dan kreatinin serum, diketahui nilai IMT, eLFG, serta GA awal berpengaruh signifikan terhadap nilai GDP awal ($P < 0,05$). Selain itu, nilai IMT dan GDP awal mempengaruhi nilai GA awal ($P < 0,05$). Arah korelasi positif ditunjukkan antara GA awal, nilai eLFG terhadap GDP awal, dan juga antara GDP awal terhadap GA awal. Korelasi dengan arah negatif ditunjukkan pada korelasi IMT baik dengan GDP awal maupun GA awal.

Parameter kontrol glikemik yang digunakan pada penelitian ini menggunakan nilai GDP dan GA. Berbeda halnya dengan nilai GDP, penggunaan parameter GA di Indonesia baik sebagai fungsi diagnostik maupun parameter pemantauan keberhasilan terapi diabetes melitus masih terbatas dan hingga saat ini belum dijadikan *gold standard* baik berdasarkan rekomendasi *American Diabetes Association* (ADA) maupun Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Namun dalam mendeskripsikan nilai kontrol glikemik, nilai GA menjadi pilihan jika dibandingkan HbA1C terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, atau pasien dengan kondisi penurunan masa hidup eritrosit seperti pada kasus anemia hemolitik (Koga dan Kasayama, 2010). Selain itu, dengan masa hidup albumin yang lebih singkat jika di bandingkan eritrosit (± 15 hari), menjadikan GA dapat menggambarkan kontrol glikemik pada pasien diabetes mellitus selama rentang 2-3 minggu (Kim dan Lee, 2012). Oleh karena itu, parameter GA dikategorikan sebagai parameter indeks glikemik jangka menengah yang dapat digunakan sebagai parameter pemantauan lebih dini untuk dapat di upayakan pengelolaan terapi lebih lanjut jikalau pasien masih dalam kategori control glikemik buruk (Roohk dan Zaidi, 2008). Meskipun terdapat 2 pasien penelitian yang menjalani pemeriksaan GA dalam kondisi tidak puasa, namun diketahui nilai GA menunjukkan hasil yang tetap akurat pada subyek tidak puasa (Wu et al., 2016).

Seperti yang diharapkan, korelasi kuat dengan arah positif ditunjukkan antara GDP dengan GA, baik berdasarkan pemeriksaan di

Tabel I. Karakteristik Pasien Penelitian disertai Parameter Kontrol Glikemik

Karakteristik	Frekuensi (%)	GDP Awal (mg/dL) nilai P	GA Awal (%) nilai P
Jenis kelamin			
Laki-laki(n)	5	120,40±22,66(5)	18,93±3,92(5)
Perempuan(n)	30	166,68±61,85(28)	21,78±6,11(29)
		0,112	0,324
Usia (tahun)			
< 50(n)	17	160,44±52,76(16)	21,71±5,25(16)
≥ 50(n)	18	158,94±67,38(17)	21,05±6,52(18)
		0,944	0,751
Indeks Masa Tubuh (kg/m ²)			
< 30(n)	29	162,26±64,29(27)	21,85±6,22(28)
≥ 30(n)	6	148±34,51(6)	19,07±3,42(6)
		0,609	0,301
eLFG (mL/mnt) ^a			
40 – 60(n)	2	106,50±21,92(2)	13,85±1,87(2)
>60 (n)	33	163,10±59,98(31)	21,83±5,73(32)
Durasi DMT2 (tahun)			
< 5(n)	17	157,88±52,16(17)	21,61±5,10(17)
≥ 5(n)	18	161,56±68,69(16)	21,11±6,72(17)
		0,863	0,810

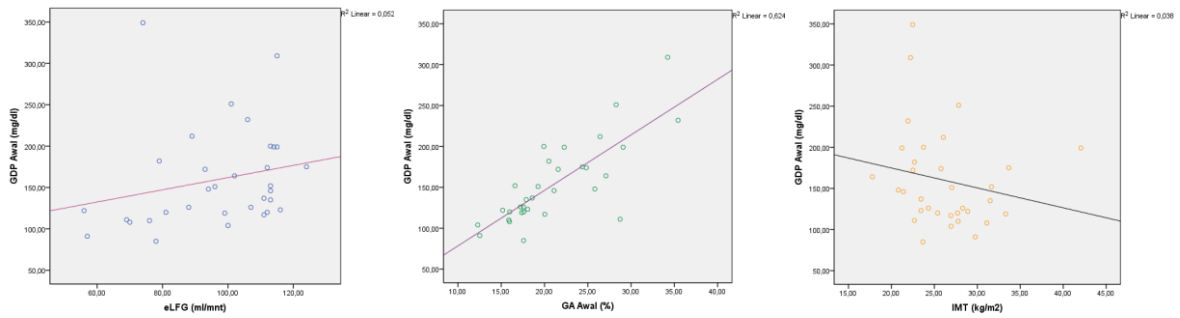
^atidak dilakukan uji perbedaan rata-rata GDP dan GA karena salah satu kelompok dengan n<3

awal penelitian maupun setelah monoterapi metformin selama 6 minggu ($P < 0,01$). Korelasi lebih tinggi diperoleh ketika pasien belum menggunakan metformin dengan dosis dan interval tetap jika dibandingkan setelah penelitian (r 0,79 berbanding 0,69). Hasil penelitian ini sesuai dengan studi retrospektif yang melibatkan 1038 pasien Korea dengan DMT2 yang menunjukkan korelasi GDP dengan GA baik pada kelompok dengan nilai HbA1c terkendali maupun kelompok dengan kendali glikemik buruk dan fluktuatif. Korelasi lebih tinggi ditemukan pada kelompok pasien dengan kendali glikemik buruk dan fluktuatif (Lee et al., 2011). Demikian halnya dengan penelitian yang sebagian besar melibatkan bukan pasien DMT2, korelasi kuat dengan arah positif juga ditunjukkan antara GDP dan nilai GA (Furusyo et al., 2011). Hal ini diperkuat dengan hasil analisa regresi linear metode *backward* bahwa bersama dengan nilai IMT, nilai GDP awal mampu mempengaruhi 67,8% nilai

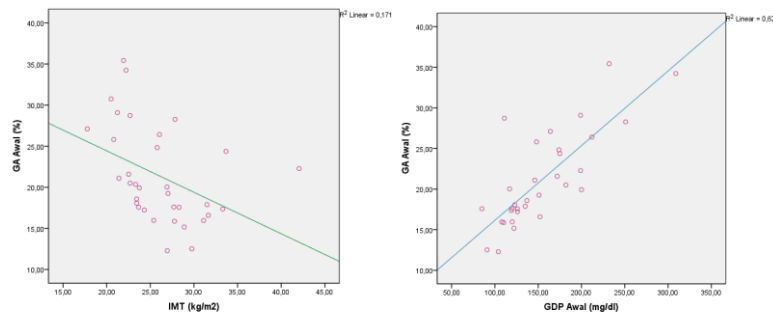
GA awal, sedangkan sebesar 64,43% perolehan nilai GDP awal dipengaruhi oleh nilai GA awal, eLFG, dan IMT.

Hasil penelitian ini menemukan nilai eLFG mempengaruhi nilai GDP awal, namun tidak dengan nilai GA awal, dengan arah korelasi positif. Hal ini bermakna bahwa semakin tinggi nilai eLFG maka terjadi peningkatan nilai GDP. Berbeda halnya dengan penelitian pada 303 pasien DMT2 dengan GGK tahap lanjut yang menemukan korelasi negatif antara nilai eLFG dengan HbA1C (Freedman *et al.*, 2010). Perbedaan kondisi fungsi ginjal, maupun parameter indeks glikemik yang digunakan dapat menjadi penyebab perbedaan dengan hasil penelitian ini.

Nilai IMT berkorelasi negatif dengan nilai GDP maupun nilai GA awal dengan korelasi lebih kuat ditemukan antara IMT dengan GA awal jika dibandingkan dengan GDP (r -0,41; r -0,19) ditunjukkan pada hasil penelitian ini.



Gambar 1. Faktor Pasien yang Mempengaruhi Nilai GDP Awal



Gambar 2. Faktor Pasien yang Berkorelasi dengan Nilai GA Awal

Tabel II. Pengaruh Faktor Pasien terhadap Parameter Kontrol Glikemik setelah Penggunaan Metformin Tunggal selama 6 minggu

Parameter	Faktor Pasien	Koefisien Korelasi	Nilai P
GDP akhir	Lama Terapi Metformin Tunggal	-0,41	0,01
	GA awal	0,47	<0,001
GA akhir	GA awal	1,12	<0,01
	GDP awal	-0,41	0,02
Perubahan Nilai GDP	Lama Terapi Metformin Tunggal	-0,30	0,012
	GDP awal	-1,00	<0,001
	GA awal	0,38	0,046
Perubahan Nilai GA	GDP awal	-0,58	<0,01

Sejalan dengan penelitian pada 209 pasien DMT2 yang juga menunjukkan korelasi signifikan dengan arah negatif antara IMT dengan level GA (Koga *et al.*, 2007). Adanya inflamasi kronik yang ditandai peningkatan level hs-CRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) akibat peningkatan sekresi beragam sitokin diduga sebagai penyebab korelasi negatif IMT dengan GA (Bulló *et al.*, 2003). Inflamasi dapat mereduksi kecepatan sintesis albumin maupun meningkatkan kecepatan katabolismenya (Don dan Kaysen, 2004). Dengan demikian, adanya

peningkatan hs-CRP yang merupakan penanda adanya inflamasi kronik, diduga terlibat dalam mekanisme peningkatan pergantian albumin pada kelompok obesitas sehingga menyebabkan penurunan kadar GA dalam mempresentasikan kontrol glikemik (Koga *et al.*, 2007). Oleh karena itu, pemeriksaan kadar serum albumin perlu dilakukan untuk mengetahui perbedaannya pada kelompok obesitas dan non-obesitas sehingga dapat memperkuat dugaan mekanisme tersebut. Mekanisme lain menyatakan bahwa melalui peningkatan

resistensi insulin pada pasien obesitas dengan DMT2 yang ditandai dengan peningkatan HOMA- β dan ukuran sel β sebagai mekanisme kompensasi, menyebabkan peningkatan sekresi insulin (Funakoshi *et al.*, 2008). Hal ini berakibat penurunan fluktuasi glukosa dan atau hiperglikemia postprandial yang dapat tergambarkan pada penurunan nilai GA (Koga *et al.*, 2015). Oleh karena itu, perlu ada pertimbangan dalam menginterpretasi nilai GA terutama pada pasien DMT2 dengan obesitas. Selain itu, penelitian ini menemukan baik faktor jenis kelamin, usia, kreatinin serum, serta durasi DMT2 tidak mempengaruhi nilai indeks glikemik pasien DMT2. Hal ini sesuai dengan penelitian retrospektif pada 177 pasien DMT2 di fasilitas kesehatan primer yang juga menunjukkan baik usia, jenis kelamin, kreatinin serum, dan durasi DM, tidak mempengaruhi perolehan nilai GDP (Al Balushi *et al.*, 2014).

Faktor Pasien dan Kontrol Glikemik setelah Monoterapi Metformin

Parameter kontrol glikemik yang dianalisa setelah pasien menggunakan metformin 1000 perhari meliputi GDP akhir, GA akhir, perubahan GDP dan GA. Rata-rata penurunan nilai GDP dan GA selama 6 minggu penggunaan rutin yaitu -13,03 mg/dl dan -0,95%, berturut-turut ($P > 0,05$). Adapun faktor pasien yang berkorelasi dengan parameter indeks glikemik setelah penggunaan monoterapi metformin setelah disesuaikan dengan faktor jenis kelamin, usia, IMT, kreatinin serum, eLFG, dan durasi DMT2 (Tabel II).

Seperti yang telah diharapkan, baik kedua parameter indeks glikemik (GDP dan GA) maupun perubahannya setelah penggunaan metformin dosis dan interval tetap, dipengaruhi secara signifikan oleh parameter indeks glikemik awal. Hal ini sesuai dengan studi retrospektif pada 213 pasien DMT2 yang juga menunjukkan penurunan indeks glikemik terutama dipengaruhi nilai kontrol glikemik awal (Ito *et al.*, 2010). Setelah dilakukan penyesuaian baik terhadap faktor lain pasien seperti jenis kelamin, usia, IMT, kreatinin serum, eLFG, maupun durasi DMT2, menunjukkan bahwa lama terapi metformin

mempengaruhi nilai GDP akhir dan perubahan nilai GDP. Nilai GDP akhir kelompok pasien dengan lama penggunaan 2-6 minggu dibandingkan dengan kelompok lebih dari 6 minggu masing-masing adalah 162,36 mg/dl dan 138,77 mg/dl. Sementara itu, perbedaan nilai rata-rata penurunan GDP yaitu sebesar $10,91 \pm 36,42$ berbanding $-25,00 \pm 54,51$ mg/dl ($P = 0,058$). Namun demikian, hal ini tidak berlaku untuk nilai GA akhir maupun perubahan nilai GA. Durasi terapi yang lebih lama menunjukkan kadar tunak metformin yang lebih tinggi. Telah ditemukan pada penelitian sebelumnya bahwa durasi terapi 2-6 minggu menghasilkan sebagian besar pasien DMT2 obesitas dengan kadar tunak dibawah MEC (*minimum effective concentration*) metformin (*in press*). Oleh karena itu, meski dengan dosis dan interval pemberian yang sama, selain faktor nilai parameter glikemik awal, respon metformin dapat dipengaruhi oleh lama penggunaan metformin sebelumnya. Hal ini penting dalam menginterpretasi hasil kontrol glikemik setelah terapi metformin terutama dalam rekomendasi peningkatan dosis metformin maupun penambahan atau kombinasi terapi antidiabetik lainnya. Oleh karena pemantauan perubahan gaya hidup maupun diet pasien yang tidak dilakukan pada penelitian ini, menyebabkan kontribusi kedua faktor tersebut dalam penilaian respon glikemik penggunaan metformin tunggal tidak dapat diketahui.

Hasil penelitian penting lainnya adalah IMT awal tidak mempengaruhi respon glikemik penggunaan metformin tunggal seperti juga telah ditunjukkan oleh penelitian lainnya. Selain respon glikemik, penurunan berat badan, nilai HDL dan LDL, tidak dipengaruhi oleh IMT awal pada penggunaan monoterapi metformin (Ji *et al.*, 2013). Demikian halnya pada penelitian yang melibatkan 40 pasien DMT2 dengan terapi antidiabetik oral termasuk metformin menemukan baik faktor jenis kelamin, usia, IMT, dan kreatinin serum tidak berkorelasi dengan penurunan GA (Won *et al.*, 2012). Oleh karena itu, hasil penelitian ini juga mengkonfirmasi rekomendasi penggunaan metformin pada pasien non-obesitas dengan DMT2.

Nilai IMT hanya berkorelasi signifikan dengan arah negatif baik dengan nilai GDP dan GA awal penelitian. Oleh karena penelitian tidak melakukan pemeriksaan perubahan berat badan, maka hipotesa penurunan berat badan setelah penggunaan metformin yang berkontribusi terhadap ketiadaan pengaruh IMT pada indeks glikemik tidak dapat diketahui lebih lanjut.

Meskipun telah diupayakan melakukan penelitian di puskesmas dengan prevalensi DMT2 termasuk kategori 3 penyakit tertinggi, penggunaan monoterapi metformin dengan dosis dan interval tetap serta kesediaan pasien untuk patuh pada prosedur penelitian menyebabkan perolehan jumlah subyek yang terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian longitudinal durasi lebih lama dengan melibatkan jumlah pasien yang lebih banyak termasuk kategori lanjut usiadengan dilengkapi pemeriksaan respon metformin terhadap penurunan berat badan, penurunan profil lipid, dapat mengungkap keterkaitan faktor pasien dan efektivitas metformin secara lebih mendalam.

KESIMPULAN

Selain nilai indeks glikemik awal, faktor demografi pasien seperti jenis kelamin, usia, IMT, kreatinin serum, nilai eLFG serta durasi DMT2 tidak berkorelasi secara signifikan terhadap respon glikemik penggunaan monoterapi metformin dengan dosis dan interval tetap selama 6 minggu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada para pasien atas kesediaannya terlibat dalam penelitian, Apoteker, Dokter, Tenaga Teknis Kefarmasian, serta petugas laboratorium Puskesmas yang membantu dalam tahap rekrutmen pasien penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, N.S., Islahudin, F., dan Paraidathathu, T., 2014. Factors associated with good glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 5: 563–569.

- Al Balushi, K.A., Al-Haddabi, M., Al-Zakwani, I., dan Al Za'abi, M., 2014. Glycemic control among patients with type 2 diabetes at a primary health care center in Oman. *Primary Care Diabetes*, 8: 239–243.
- American Pharmacist Association, 2012. *Drug Information Handbook*, 20th ed. Lexi-comp, Ohio, USA.
- Bakris, G.L. dan Molitch, M.E., 2016. Should Restrictions Be Relaxed for Metformin Use in Chronic Kidney Disease? Yes, They Should Be Relaxed! What's the Fuss? *Diabetes Care*, 39: 1287–1291.
- Bulló, M., García-Lorda, P., Megias, I., dan Salas-Salvadó, J., 2003. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Research*, 11: 525–531.
- Dalan, R., Earnest, A., dan Leow, M., 2013. Ethnic Variation in the Correlation Between Fasting Glucose Concentration and Glycated Hemoglobin (HbA1c). *Endocrine Practice*, 19: 812–817.
- DiStefano, J.K. dan Watanabe, R.M., 2010. Pharmacogenetics of Anti-Diabetes Drugs. *Pharmaceuticals*, 3: 2610–2646.
- Don, B.R. dan Kaysen, G., 2004. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in Dialysis*, 17: 432–437.
- Donnelly, L.A., Doney, A.S.F., Hattersley, A.T., Morris, A.D., dan Pearson, E.R., 2006. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 23: 128–133.
- Freedman, B.I., Shihabi, Z.K., Andries, L., Cardona, C.Y., Peacock, T.P., Byers, J.R., et al., 2010. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology*, 31: 375–379.
- Funakoshi, S., Fujimoto, S., Hamasaki, A., Fujiwara, H., Fujita, Y., Ikeda, K., et al., 2008. Analysis of factors influencing pancreatic β -cell function in Japanese patients with type 2 diabetes: Association with body mass index and duration of

- diabetic exposure. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 82: 353–358.
- Furusyo, N., Koga, T., Ai, M., Otokozaawa, S., Kohzuma, T., Ikezaki, H., et al., 2011. Utility of glycosylated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Diabetologia*, 54: 3028–3036.
- Garber, A.J., Duncan, T.G., Goodman, A.M., Mills, D.J., dan Rohlf, J.L., 1997. Efficacy of Metformin in Type II Diabetes. *The American Journal of Medicine*, 103: 491–497.
- Golay, A., 2007. Metformin and body weight. *International Journal of Obesity*, 32: 61–72.
- Huh, J.H., Kim, K.J., Lee, B.-W., Kim, D.W., Kang, E.S., Cha, B.S., et al., 2014. The Relationship between BMI and Glycosylated Albumin to Glycosylated Hemoglobin (GA/A1c) Ratio According to Glucose Tolerance Status. *PLOS ONE*, 9: e89478.
- Indonesian Association of Endocrinologists (Perkeni), 2011. Consensus on Type-2 Diabetes Mellitus: Control and Prevention.
- Ito, H., Ishida, H., Takeuchi, Y., Antoku, S., Abe, M., Mifune, M., et al., 2010. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Metabolism*, 7: 83.
- Ji, L., Li, H., Guo, X., Li, Y., Hu, R., dan Zhu, Z., 2013. Impact of Baseline BMI on Glycemic Control and Weight Change with Metformin Monotherapy in Chinese Type 2 Diabetes Patients: Phase IV Open-Label Trial. *PLoS ONE*, 8: .
- Kassahun, A., Gashe, F., Mulisa, E., dan Rike, W.A., 2016. Nonadherence and factors affecting adherence of diabetic patients to anti-diabetic medication in Assela General Hospital, Oromia Region, Ethiopia. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 8: 124–129.
- Kemenkes RI, 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013.
- Kim, K.J. dan Lee, B.-W., 2012. The Roles of Glycosylated Albumin as Intermediate Glycation Index and Pathogenic Protein. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36: 98–107.
- Koga, M., Hirata, T., Kasayama, S., Ishizaka, Y., dan Yamakado, M., 2015. Body mass index negatively regulates glycosylated albumin through insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 438: 19–23.
- Koga, M. dan Kasayama, S., 2010. Clinical impact of glycosylated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine Journal*, 57: 751–762.
- Koga, M., Murai, J., Saito, H., Matsumoto, S., dan Kasayama, S., 2009. Effects of thyroid hormone on serum glycosylated albumin levels: Study on non-diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 84: 163–167.
- Koga, M., Otsuki, M., Matsumoto, S., Saito, H., Mukai, M., dan Kasayama, S., 2007. Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycosylated albumin but not glycosylated hemoglobin levels. *Clinica Chimica Acta*, 378: 48–52.
- Lee, E.Y., Lee, B.-W., Kim, D., Lee, Y., Kim, K.J., Kang, E.S., et al., 2011. Glycosylated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, 48: 167–172.
- Lee, W.Y., Kwon, C.H., Rhee, E.J., Park, J.B., Kim, Y.K., Woo, S.Y., et al., 2011. The effect of body mass index and fasting glucose on the relationship between blood pressure and incident diabetes mellitus: a 5-year follow-up study. *Hypertension Research*, 34: 1093–1097.
- Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y. (Lucy), Castro, A.F., Feldman, H.I., et al., 2009. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of internal medicine*, 150: 604–612.
- Malin, S.K. dan Kashyap, S.R., 2014. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 21: 323–329.
- Ong, C.R., Molyneaux, L.M., Constantino, M.I., Twigg, S.M., dan Yue, D.K., 2006. Long-

- Term Efficacy of Metformin Therapy in Nonobese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29: 2361–2364.
- Reinehr, T., Kiess, W., Kapellen, T., dan Andler, W., 2004. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics*, 114: 1569–1573.
- Rojas, L.B.A. dan Gomes, M.B., 2013. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5: 6.
- Roohk, H.V. dan Zaidi, A.R., 2008. A Review of Glycated Albumin as an Intermediate Glycation Index for Controlling Diabetes. *Journal of diabetes science and technology (Online)*, 2: 1114–1121.
- Sapkota, S., Brien, J., Greenfield, J., dan Aslani, P., 2015. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes—Impact on Adherence. *PLoS ONE*, 10: .
- Won, H.K., Kim, K.J., Lee, B.-W., Kang, E.S., Cha, B.S., dan Lee, H.C., 2012. Reduction in glycated albumin can predict change in HbA1c: comparison of oral hypoglycaemic agent and insulin treatments. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 29: 74–79.
- Wu, W.-C., Ma, W.-Y., Wei, J.-N., Yu, T.-Y., Lin, M.-S., Shih, S.-R., et al., 2016. Serum Glycated Albumin to Guide the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, 11: e0146780.