

ABSTRAK

**Pendahuluan:** Obesitas merupakan kondisi yang disebabkan oleh ketidakseimbangan energi baik asupan maupun pola aktivitas fisik, dimana menurut *World Health Organization* (WHO) diartikan sebagai Indeks Massa Tubuh (IMT)  $\geq 30$  dan  $\geq 25,00$  pada kategori Asia. Obesitas merupakan permasalahan global, lebih lagi di Indonesia sedang terjadi peningkatan drastis, yaitu peningkatan 50% pada laki-laki dan 100% pada perempuan. Obesitas merupakan faktor risiko berbagai macam penyakit. Teori mengenai obesitas dan hiperinsulinemia ini masih menjadi kontroversi di kalangan peneliti tentang mana yang terjadi lebih dahulu, tetapi berdasarkan penelitian diet tinggi lemak mengakibatkan hiperinsulinemia yang lebih lanjut mengakibatkan obesitas. Manapun yang terlebih dahulu, yang jelas terdapat keadaan hiperinsulinemia pada obesitas. **Pembahasan:** Kondisi hiperinsulinemia ini bisa diinterupsi lebih lanjut dengan obat yang meningkatkan sensitivitas yaitu metformin. Mekanisme kerja metformin sebenarnya belum dipahami penuh, namun terdapat aktivasi AMP-activated Protein Kinase (AMPK) yang lebih lanjut mempengaruhi keseimbangan energi melalui berbagai jalur. Sebagai suplementasi metformin tergolong aman dan telah terbukti pada penggunaan jangka panjang, efek samping yang ditimbulkan biasanya ringan pada saluran pencernaan, efek samping berat asidosis laktat sangat jarang terjadi. **Kesimpulan:** Penggunaan metformin untuk menangani obesitas sebenarnya sudah sangat luas terutama pada pasien *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS), dan berbagai penelitian telah menunjukkan penurunan yang tidak besar namun signifikan

**Kata Kunci:** AMPK, IMT, obesitas, metformin

ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is a condition caused by energy disruption of both intake and physical activity patterns, which World Health Organization (WHO) defined as Body Mass Index (BMI)  $\geq 30$  and  $\geq 25.00$  in Asian category. Obesity is a global problem, moreover in Indonesia there is a drastic increase, about 50% increase in men and 100% in women. Obesity is a risk factor for various diseases. The theory of obesity and hyperinsulinemia is still controversy among researchers about which one is happening first, but based on studies high-fat diet leads to hyperinsulinemia which further leads to obesity. Whichever comes first, clearly there is a state of hyperinsulinemia in obesity. **Discussion:** This hyperinsulinemia condition can be interrupted by drugs that capable to increase the sensitivity of metformin. The mechanism of action of metformin is not yet fully understood, but there is activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) which further affects the energy balance through multiple pathways. As metformin supplementation is safe and has been known to be of long-term use, side effects are usually mild on the gastrointestinal tract, and severe side effects of lactic acidosis are very rare. **Conclusion:** The use of metformin for dealing with obesity has actually been very wide especially in patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), and various studies have shown a not great but significant decrease of body weight.

**Keywords:** AMPK, BMI, obesity, metformin

## 1. PENDAHULUAN

Obesitas didasari dari Indeks Massa Tubuh (IMT) yang dihitung dari berat badan seseorang dibandingkan tinggi badannya dalam meter, dimana di Asia  $\geq 23,50$  dikategorikan *Overweight* dan  $\geq 25,00$  dikategorikan sebagai Obesitas.<sup>[1]</sup> Obesitas sendiri disebabkan ketidakseimbangan energi baik asupan dan pola aktivitas fisik. Selain itu, faktor lain seperti sikap, perilaku, dan pengaruh lingkungan dapat mempengaruhi obesitas secara kompleks. Sehingga, dapat dibuktikan bahwa laju obesitas dipengaruhi oleh asupan energi.<sup>[2]</sup>

Obesitas merupakan faktor resiko berbagai macam penyakit mulai dari diabetes melitus, dislipidemia, refluks gastro-oesophageal, osteoarthritis, dan sindroma metabolik, serta penyakit lainnya. Keadaan yang dihasilkan, seperti tinggi kolesterol, terjadi hiperinsulinemia, resistensi insulin, penumpukan kalori yang bahkan dapat menjadi kanker. Maka dapat dikatakan obesitas melahirkan penyakit.<sup>[1,3,4]</sup>

Pola hidup dewasa ini menuntun kita ke kondisi dimana IMT melebihi 25 untuk obesitas tingkat 1 dan melebihi 30 untuk obesitas tingkat 2 untuk kategori Asia. Data di dunia menunjukkan bahwa obesitas telah meningkat dua kalinya terhitung dari tahun 1980, sedangkan di dunia pada tahun 2014, lebih dari 600 juta orang mengalami obesitas.<sup>[1,4]</sup>

Hal ini telah terjadi di Indonesia, pada populasi dewasa tahun 2007 data menunjukkan laki-laki obesitas berada pada angka 13,9%, namun pada tahun 2013 menunjukkan angka 19,7%. Pada perempuan tahun 2007 menunjukkan angka 14,8%, sementara tahun 2013 menunjukkan angka 32,9%. Peningkatan yang terjadi sangat signifikan, yaitu 5,8% pada laki-laki dan 18,1% pada perempuan. Lebih mudahnya dapat kita sebut laki-laki bertambah hampir setengah kalinya dan perempuan lebih dari dua kalinya.<sup>[5]</sup>

Teori terdahulu mengatakan diet tinggi lemak mengakibatkan obesitas yang mengarahkan kita ke kondisi resistensi insulin-hiperinsulinemia dan lebih lanjut ke diabetes melitus (DM) tipe 2. Tetapi, teori baru mengatakan diet tinggi lemak mengakibatkan hiperinsulinemia yang mengakibatkan obesitas. Namun, teori mengenai

obesitas, dan hiperinsulinemia ini masih menjadi kontroversi di kalangan peneliti.<sup>[6,7]</sup>

Apapun yang mendasari kejadian ini, yang jelas terdapat keadaan hiperinsulinemia, Kondisi hiperinsulinemia ini bisa kita interupsi lebih lanjut dengan obat yang meningkatkan sensitivitas yaitu metformin. Bahkan, *British Journal of Clinical Pharmacology* meneliti penggunaan Metformin secara *unlicensed* di UK telah umum dari tahun 2000 sampai tahun 2010. Sedangkan secara lisensi metformin telah digunakan untuk terapi DM tipe 2, tetapi secara *evidence* metformin dapat digunakan untuk *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)* dan Obesitas.<sup>[8,9]</sup>

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Patogenesis Obesitas

Patogenesis obesitas kompleks dan belum dimengerti sepenuhnya. Penelitian yang terus berlangsung mengidentifikasi mekanisme humoral dan neural yang rumit yang mengendalikan nafsu makan dan perasaan kenyang. Mekanisme neurohumoral berespon pada genetik, nutrisi, lingkungan, sinyal psikologis, dan menstimulasi respon dari pengatur metabolisme pusat di hipotalamus. Genetik sendiri masih menjadi perbincangan tentang keterlibatannya.<sup>[3]</sup>

Secara ringkas, mekanisme neurohumoral mempengaruhi keseimbangan energi dengan cara sebagai berikut :

1. Sistem aferen atau tepi  
Menghasilkan sinyal dari berbagai sumber, terutama leptin dan adiponektin yang diproduksi oleh sel-sel lemak, grelin dari lambung, *Peptide YY (PYY)* dari ileum dan kolon, serta insulin dari pankreas.
2. Nukleus arkuata di hipotalamus  
Merespon sinyal aferen atau perifer dan mengintegrasikannya, menghasilkan sinyal eferen terdiri dari: *Pro-opiomelanocortin (POMC)*, Neuron *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcripts (CART)*, *Neurons containing neuropeptide Y*



(NPY), dan *Agouti-related Peptide* (AgRP).

3. Sistem eferen yaitu anabolik dan katabolik, bertanggung jawab akan asupan dan pengeluaran energi.

POMC dan CART bekerja dengan cara mengaktifkan agen anoreksia yaitu *α-melanocyte-stimulating hormone* (MSH), dan reseptor *melanocortin 3* dan *4* yang bertanggungjawab akan produksi *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) dan *Corticotropin-Releasing Factor* (CRH) yang bekerja meningkatkan metabolisme basal dan anabolisme, sehingga berakibat akhir pada penurunan berat badan. Sedangkan, NPY dan AgRP mengaktifkan gen oreksia dengan mengaktifasi resptor *Y1/5* yang bertanggungjawab pada produksi *Melanin-concentrating Enzyme* (MCH) dan *orexin* yang berujung pada rasa lapar dan akhirnya peningkatan berat badan. Jaringan adiposa mensekresikan sinyal aferen yang mempengaruhi hipotalamus, yang mengatur nafsu makan dan kenyang. Sinyal-sinyal ini menurunkan asupan makanan dengan menghambat sirkuit anabolik, dan meningkatkan pengeluaran energi melalui aktivasi katabolik. PYY, Peptida YY.<sup>[3]</sup>

## 2.2 Hiperinsulinemia pada Obesitas

Obesitas berhubungan erat dengan keadaan hiperinsulinemia, hiperinsulinemiaa, yang dimaksudkan mengacu tingginya kadar sekresi insulin. Rangsangan, dikaitkan dengan obesitas, dan hampir seluruhnya pada tahap awal diabetes tipe 2. Tidak diketahui mana yang lebih dahulu terjadi, obesitas atukah hiperinsulinemiaa, hal ini masih menjadi kontroversi, namun keduanya memberikan bukti yang nyata.<sup>[7,10,11]</sup>

Telah ada empat penelitian baik klinis maupun eksperimental yang dimuat dalam penelitian Mehran *et al.* yang menunjukkan bahwa hiperinsulinemiaa dapat mendahului dan mengakibatkan obesitas.<sup>[11]</sup> Secara teoritis, secara relatif hiperinsulinemiaa yang maladaptif mengakibatkan peningkatan berat badan, mengakibatkan kelelahan sel beta, atau dengan memperburuk sensitifitas reseptor Insulin (resistensi insulin). Jika dikaji rinci, terjadi

peningkatan *Uncoupling Protein 1* (UCP1) lemak putih pada bagian visceral tetapi menurunkan UCP1 pada subkutan. UCP1 sendiri merupakan regulator pengeluaran energi melalui simpatis dan termogenesis, ada pada lemak coklat dan lemak putih. Sehingga dapat dikatakan diet tinggi lemak mengakibatkan hiperinsulinemia, yang lebih lanjut mengakibatkan obesitas, tapi tidak *Evidence* jika kita katakan insulin menyebabkan obesitas.<sup>[6,11]</sup>

Insulin terbukti menjadi juru kunci akumulasi lemak putih dengan menghambat lipolisis, meningkatkan simpanan *Free Fatty Acid* (FFA), dan meningkatkan ambilan serta simpanan lemak.<sup>[6]</sup>

## 2.3 Metformin

### 2.3.1 Mekanisme Kerja, Farmakokinetik, dan Farmakodinamik

Keadaan hiperinsulinemia menjadi perhatian utama potensi penggunaan metformin sebagai anti obesitas. Metformin adalah satu-satunya obat yang berasal dari golongan biguanid yang digunakan saat ini. Secara lisensi obat ini digunakan untuk diabetes melitus, dan dicanangkan sebagai tatalaksana awal pada penderita diabetes melitus. Metformin bekerja dengan cara menurunkan produksi glukosa oleh hati, yang biasanya meningkat saat kita bangun, meningkatkan sensitifitas reseptor perifer, sehingga penggunaan glukosa darah lebih efektif. Metformin tidak mengakibatkan hipoglikemia karena tidak meningkatkan produksi oleh sel beta pankreas. Metformin memiliki efek samping yang minim, dan penggunaan jangka panjang yang aman.<sup>[12,13]</sup>

Cara kerja Metformin, utamanya dengan menghambat produksi glukosa hati yaitu glukoneogenesis hepatic, juga memperlambat absorpsi gula oleh usus dan meningkatkan ambilan, penggunaannya di perifer. Metformin diketahui mampu menurunkan hiperlipidemia dengan batas sedang yaitu *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), serta meningkatkan *High-Density Lipoprotein* (HDL). Efek ini bisa saja tidak muncul pada penggunaan kurang dari 4–6 minggu. Sebenarnya cara kerja metformin masih belum dipahami secara



penuh, namun diketahui efek primernya ialah mengaktifkan enzim AMP-activated Protein Kinase (AMPK) dan mengurangi produksi glukosa. AMPK diaktivasi dengan fosfolirasi ketika simpanan energi sel berkurang. AMPK yang aktif tersebut menstimulasi: oksidasi asam lemak, penyerapan glukosa, dan metabolisme nonoksidatif, serta mengurangi lipogenesis dan glukoneogenesis. Sehingga akhirnya meningkatkan glikogen otot, menurunkan produksi glukosa hati, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme molekuler metformin mempengaruhi AMPK sebenarnya tidak begitu dimengerti, dimungkinkan secara tidak langsung melalui pengurangan simpanan energi intraseluler.<sup>[13,14]</sup>

AMPK adalah pengatur utama homeostasis energi sel yang diaktifkan dengan mengikat sebuah molekul ADP atau AMP ke sisi pengatur subunit  $\gamma$ , yang memungkinkan sel untuk merespon penurunan drastis status energi melalui perubahan asupan ATP anabolik menjadi produksi ATP katabolik. Kunci utama kerja metformin melalui AMPK pada penelitian Zhou *et al*, bahwa metformin menstimulasi aktivasi AMPK pada hepatosit primer tikus dan menggunakan senyawa AMPK Inhibitor untuk menunjukkan bahwa AMPK dibutuhkan untuk menghambat produksi glukosa, walaupun teori tersebut terbantahkan karena inhibitor tersebut tidak selektif. sehingga ini mensugestikan, jalur AMPK yang diaktifkan metformin mempengaruhi program glukoneogenesis sel melalui penghambatan respon *cAMP response element-binding protein* (CREB)-*regulated transcription coactivator 2* (CRTC2), poros pengatur dari ekspresi gen glukoneogenesis. Pada keadaan non fosfolirasi, lokasi CRTC2 berlokasi di nukleus yang berhubungan dengan CREB untuk mengatur peningkatan transkripsi dari *peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$*  (PGC-1 $\alpha$ ) dan target akhir gennya *phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase*.<sup>[15]</sup>

Bagaimanapun, AMPK dapat menstimulasi fosfolirasi dari CRTC2 pada Ser171 yang mengakibatkan eksklusi nukleus. ada juga hasil tidak

langsung pada produksi glukosa hati, dimana diakibatkan AMPK yang mensupresi lipogenesis, target yang benar diketahui dari AMPK adalah *acetyl-CoA carboxylase* (ACC), inhibisi ACC oleh AMPK yang merupakan prekursor dari lipogenesis dan inhibitor  $\beta$ -oksidasi memperbaiki aksi insulin pada tikus. AMPK dapat menurunkan ekspresi dari gen lipogenik multipel dengan menginhibisi aktivitas transkripsi dari *Sterol Regulatory Element-binding Protein 1* (SREBP-1) dan *Carbohydrate-Responsive Element-binding Protein* (ChREBP). Jadi, sekalipun AMPK pada metformin tidak dibutuhkan untuk menurunkan kadar glukosa, ia masih dapat berguna untuk memperbaiki metabolisme lipid untuk meningkatkan sensitivitas insulin.<sup>[15]</sup>

Metformin diabsorpsi baik secara oral yaitu melalui usus, tidak berikatan dengan protein serum, tidak dimetabolisme, dan diekskresi tanpa diubah melalui urin. Metformin memiliki t<sub>1/2</sub> di sirkulasi 1,5-3 Jam. Efek samping yang tampak dan cukup sering ialah pada saluran cerna, asidosis laktat jarang terjadi, dan pada penggunaan jangka panjang mengganggu absorpsi vitamin B12. Metformin dikontraindikasikan pada diabetes dengan penyakit ginjal, dan/atau hepar, infark miokardium akut, infeksi berat, atau ketoasidosis diabetikum, pada penderita gagal jantung dapat meningkatkan resiko terjadinya ketoasidosis laktat. Metformin digunakan pada dosis awal 500 mg lalu ditingkatkan 1000 mg dengan pemberian 2 kali sehari, dosis maksimalnya yaitu 2550 mg.<sup>[12,13,14]</sup>

### 2.3.2 Penggunaan Metformin pada Obesitas

Penggunaan metformin pada obesitas sendiri sebenarnya sudah luas, baik pada pasien untuk terapi DM, ataupun memang disengaja untuk menerapi obesitas. pada pasien diabetes dilaporkan terdapat penurunan berat badan signifikan. Pada konsentrasi tinggi, metformin diketahui mampu meningkatkan sensitivitas insulin perifer, yang menghasilkan stabilitas berat atau malah penurunan kecil berat baik pada pasien diabetes dan non-diabetes. Dalam percobaan 6 bulan, rata-rata IMT berkurang 1,4 kg/m<sup>2</sup> (3 kg).<sup>[16]</sup>



Pada penelitian 16 minggu, metformin juga menurunkan berat badan rerata 3 kg, dengan dosis 1000 mg dua kali sehari. Penelitian 48 minggu, menunjukkan bahwa penurunan signifikan terjadi pada minggu 12 dan 24, penelitian ini menggunakan Metformin XR 500 mg, 2 kali sehari menunjukkan penurunan IMT sekitar 0,9. Dilansir dari simpulan tesis Sukoyo, penurunan signifikan terjadi pada minggu pertama yaitu 0,47 kg tapi tidak pada minggu kedua, hasil yang maksimal diperoleh jika dikombinasi dengan diet rendah kalori.<sup>[17,18,19]</sup>

Pada penelitian dengan tikus yang diinduksi diet tinggi lemak (60%) dengan dan tanpa metformin, selama 28 minggu, Metformin 300 mg / kg berat badan, setiap hari selama 10 minggu. Microbiota usus yaitu *Bacteroides*, diketahui meningkat 77,45%±8,73%, padahal seharusnya menurun. Diketahui biosintesis lipopolisakarida, metabolisme sphingolipid, fruktosa dan metabolisme mannose, pentosa dan glukuronat interkonversi, dan metabolisme propanoat, yang diperkaya cukup signifikan. Pada metabolisme microbiota usus, terjadi perubahan metabolisme yaitu peningkatan pada jalur KEGG. Penanda korelasinya dengan mikrobiota adalah negatif dengan kadar glukosa serum, dengan berat badan *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPAR $\alpha$ ) dan GLUT2, namun berkorelasi positif dengan TNF- $\alpha$ , MUC2, dan MUC5.<sup>[20]</sup>

Penelitian dengan durasi lama yaitu 2 tahun, juga menunjukkan penurunan berat badan yang signifikan, serta efek samping yang tidak signifikan dengan kontrol negatif (plasebo) disimpulkan metformin aman, dalam konsumsi bertahun-tahun.<sup>[21]</sup>

### 3 SIMPULAN

Metformin berpotensi sebagai suplementasi diet pada obesitas, karena metformin bekerja langsung pada keadaan pasti yang terdapat pada penderita obesitas, yaitu keadaan hiperinsulinemia. Metformin juga memiliki efek mengurangi glukoneogenesis hepatic, menurunkan absorpsi glukosa usus, meningkatkan ambilan perifer, serta menurunkan

hiperlipidemia. Dari berbagai potensi yang dimiliki, metformin dapat menurunkan faktor risiko akibat obesitas dari berbagai macam penyakit lanjutan melalui kontrol terhadap keadaan hiperinsulinemia.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO/IASO/IOTH. *The Asia-Pacific perspective: Redefining Obesity and its treatment. Health Communications* 2000. 23 Mei 2019. <[www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf](http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf)>
2. Huang T, Marsh T, Moodie M. "Changing the future of obesity: science, policy, and action". *The Lancet*. Vol:378(2012);378: 838–47.
3. Vinay K, Abul A dan Robbin JA. *Robbins Basic Pathology*. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia Elsevier; 2015.
4. WHO. "Obesity and overweight". *World Health Organization Fact Sheet*. No 311(2012). Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#.U2gDIH5zIZ4>.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Lap Nas 2013. 2013;1–384.
6. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu KY, Hu X, *et al*. "Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production". *Cell Metab*. Vol: 16(2012): 723–37.
7. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. "Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?" *Diabetes Care*. Vol: 31 (2008): Suppl 2.
8. He XX, Tu SM, Lee MH, Yeung SCJ. "Thiazolidinediones and metformin associated with improved survival of diabetic prostate cancer patients". *Ann Oncol*. Vol: 22(2011):2640–5.
9. Hsia Y, Dawoud D, Sutcliffe AG, Viner RM, Kinra S, Wong ICK. "Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK". *Br J Clin Pharmacol*. Vol: 73(2012): 135–9.
10. Berry R, Jeffery E, Rodeheffer MS. "Weighing in on adipocyte precursors". *Cell Metab*. Vol: 19(2014): 8–20.
11. Templeman NM, Skovsø S, Page



- MM, Lim GE, Johnson JD. "A causal role for hyperinsulinemia in obesity". *J Endocrinol*. Vol 3(2017): 173-183.
12. Mycek MJ, Harvey RA dan Champe PC. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Jakarta: EGC, 2012.
13. Hilal-Dandan R dan Brunton L. *Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics 2<sup>nd</sup> edition*. New York: Mc-Graw Hill Education, 2014.
14. Betram GK dan Trevor J. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
15. Pryor R, Cabreiro F. "Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets". *Biochem J*. Vol: 471(215): 307-22.
16. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, Mcduffie JR, Kozlosky M, Sebring NG, *et al*. "Effects of Metformin on Body Weight and Body Composition in Obese Insulin-Resistant Children A Randomized Clinical Trial". *Hispanic*. Vol: 60(2011): 1-9.
17. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N, *et al*. "Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder". *Am J Psychiatry*. Vol 170(2013): 1032-40.
18. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PDK, Lenders C, Lustig RH, *et al*. "Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up". *Arch Pediatr Adolesc Med*. Vol: 164(2010):116-23.
19. Suwandani S. *Diet rendah kalori dan metformin menurunkan berat badan lebih tinggi daripada diet rendah kalori atau metformin saja pada pasien obesitas*. Tesis. Denpasar: Universitas Udayana, 2010.
20. Lee H. "Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota". *Appl Environ Microbiol*. Vol: 80(2014): 5935-43.
21. Bray G, Edelstein S, Grandall J, Aroda V, Franks P. "Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study". *Diabetes Care*. Vol: 35(2012): 731-7.