

## **Acarbose Menurunkan Risiko Kardiovaskuler pada Disglukemia. Bukti Klinik dari STOP-NIDDM**

Augusta L. Arifin

### **Pendahuluan**

Prevalensi Diabetes tipe 2 diseluruh dunia meningkat sampai tingkat yang memprihatinkan. Keadaan tersebut berkaitan dengan komplikasi kardiovaskuler yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>1,2</sup> Hiperglikemia postprandial merupakan gangguan homeostasis glukosa yang paling dini ,yang dapat diidentifikasi ; keadaan ini merupakan faktor risiko yang kuat untuk perkembangan penyakit kardiovaskuler pada mereka yang mengalami gangguan toleransi glukosa dan diabetes tipe 2. Hal ini membawa kearah hipotesis bahwa “jam mulai berdetak” jauh sebelum diagnosis diabetes tipe 2 ditegakkan.<sup>1,2</sup>

Dalam perkembangannya, diabetes tipe 2 berkaitan dengan resistensi insulin yang pada awalnya masih dapat diatasi dengan peningkatan sekresi insulin oleh sel- $\beta$  sehingga terjadi hiperinsulinemia.untuk mempertahankan toleransi glukosa dalam batas normal. Dengan perjalanan waktu, bila resistensi insulin bertambah berat sedangkan kemampuan sel- $\beta$  untuk dapat mencukupi kebutuhan insulin yang sangat meningkat ini terus berkurang , maka terjadilah keadaan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT). Fungsi sel- $\beta$  yang terus menurun , difihak lain resistensi insulin bertambah berat, akan membawa kearah manifestasi diabetes tipe 2. Setiap intervensi pada fase TGT yang memperbaiki sensitivitas terhadap insulin , atau melindungi sel  $\beta$  , atau keduanya, akan mencegah atau menunda progresi diabetes dan menurunkan kejadian penyakit kardiovaskuler yang berkaitan dengan kelainan homeostatic glukosa.<sup>3</sup>

## **Kriteria Diagnostik Diabetes Mellitus :**

American Diabetes Association mengajukan kriteria diagnostik untuk diabetes mellitus pada tahun 1998 dan sampai tahun 2005 ini masih berlaku. Angka-angka yang dipakai sebagai dasar untuk diagnosis ini dibuat berdasarkan hubungannya dengan kejadian komplikasi mikroangiopati pada pasien diabetes.

Kriteria diagnostik untuk diabetes adalah spesifik untuk prediksi meningkatnya risiko komplikasi mikrovaskuler. Padahal > 80% pasien diabetes tipe 2 mengalami kelainan makrovaskuler, terutama penyakit jantung koroner. Penelitian epidemiologik membuktikan bahwa mortalitas akibat penyakit jantung koroner pada pasien diabetes lebih tinggi 2 sampai 3 kali lipat. Keadaan ini sering diinterpretasikan bahwa hiperglikemia merupakan penyebab meningkatnya penyakit jantung koroner pada pasien diabetes tipe 2.

Dipihak lain terdapat data-data yang mengindikasikan bahwa pasien TGT menunjukkan  $\geq 2$  kali risiko untuk mortalitas akibat penyakit jantung koroner, tetapi mereka tidak menunjukkan peningkatan risiko untuk penyakit mikrovaskuler<sup>4</sup>.

## **Toleransi Glukosa Terganggu : apakah suatu penyakit ?**

Pada perjalanan kelainan homeostatik glukosa, manifestasi awal dari disglukemia terjadi setelah pembebanan atau periode postprandial dan hubungan dengan risiko penyakit jantung koroner mula-mula diketahui dalam konteks tersebut.<sup>4</sup> TGT merupakan salah satu bentuk disglukemia. Keterangan yang mungkin dapat diterima mengenai meningkatnya risiko penyakit jantung koroner pada subyek TGT adalah bahwa risiko untuk penyakit makrovaskuler meningkat pada kadar glukosa yang jauh lebih rendah dari yang berkaitan dengan penyakit mikrovaskuler. Pemikiran diatas disokong oleh hasil beberapa penelitian antara lain The Honolulu Heart Program, yang memperlihatkan bahwa mortalitas akibat penyakit jantung koroner meningkat secara bertahap sesuai dengan makin buruknya toleransi glukosa setelah pembebanan dengan glukosa oral; hal tersebut tidak tergantung pada faktor risiko yang lain.<sup>5</sup>

Penelitian epidemiologik seperti the Hoorn Study, the Chicago Heart Study, the DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) secara jelas juga membuktikan bahwa kadar glukosa serum 2 jam setelah pembebanan dengan glukosa oral merupakan prediktor yang kuat untuk risiko kardiovaskuler.<sup>5,6</sup>

Penelitian prospektif dengan intervensi pada pasien diabetes tipe 2 pada umumnya tidak dapat menunjukkan efek yang mengesankan dari kontrol glikemik dalam menurunkan penyakit makrovaskuler dibandingkan dengan efeknya terhadap penyakit mikrovaskuler yang jelas menurun.<sup>5,6</sup>

Data ini dapat diinterpretasikan mengindikasikan bahwa kontrol glikemik memiliki efek yang kecil dalam menurunkan penyakit makrovaskuler, atau sebaliknya bahwa risiko makrovaskuler diekspresikan secara penuh pada keadaan disglukemik.<sup>4</sup>

Jawaban untuk pertanyaan yang secara klinik sangat penting ini hanya bisa didapat dari penelitian klinik yang "randomized".

Salah satu penelitian yang tampaknya dapat menjawab pertanyaan tersebut adalah STOP-NIDDM.

### **Penelitian STOP-NIDDM**

(Study TO Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)

Penelitian ini merupakan penelitian multisenter, internasional, "double-blind, placebo-controlled, randomised trial", yang dilaksanakan di Canada, Jerman, Austria, Norwegia, Denmark, Finlandia, Israel dan Spanyol.

Subyek diambil terutama melalui penapisan populasi berisiko tinggi, dan khususnya keluarga pasien diabetes tipe 2. Yang ditapis adalah laki-laki dan perempuan berusia antara 40 – 70 tahun, yang memiliki index massa tubuh antara 25 – 40 kg/m<sup>2</sup>.

Pasien yang diturut-sertakan dalam penelitian ini adalah mereka yang tergolong TGT menurut criteria WHO dan kadar glukosa darah puasa antara 100 – 140 mg/dL.

Pasien TGT yang pertama dimasukkan dalam penelitian ini adalah pada Desember 1995 dan pasien terakhir pada bulan Juli 1998. Exklusi dilakukan terhadap subyek yang mengalami kejadian penyakit kardiovaskuler dalam 6 bulan terakhir. Terhadap subyek

yang memenuhi syarat dilakukan randomisasi untuk menentukan mereka yang mendapat acarbose 3 x 100 mg/ hari dan mereka yang mendapat plasebo. Semua subyek penelitian ini diwajibkan mengikuti program penurunan berat badan atau mempertahankan berat badan dengan diet dan olahraga teratur.

Terhadap subyek penelitian dilakukan pemeriksaan setiap 6 bulan oleh peneliti ; dan tiap 3 bulan perawat mencek tablet , membagi tablet serta mencatat dan melaporkan semua efek samping acarbose, melakukan pemeriksaan tekanan darah dan kadar glukosa plasma puasa. Tes Toleransi Glukosa dilakukan setahun sekali. Subyek penelitian diminta untuk tetap dalam program ini sampai subyek yang mengalami randomisasi terakhir telah mendapat pengobatan selama 3 tahun.

“Primary endpoint”nya adalah terjadinya diabetes yaitu berkembangnya TGT menjadi diabetes berdasarkan kadar glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2 jam setelah pembebanan dengan 75 gr glukosa pada 1 tes toleransi glukosa.

“Secondary end point” nya adalah terjadinya kejadian penyakit kardiovaskuler yaitu penyakit jantung koroner (infark miokard, angina pectoris dan prosedur revaskularisasi), kematian akibat kardiovaskuler, gagal jantung kongestif, kejadian serebrovaskuler dan penyakit pembuluh darah perifer.

Efek acarbose terhadap perkembangan kasus-kasus baru hipertensi juga termasuk “secondary end point” .

Subyek penelitian diikuti sampai dengan Agustus 2001, dengan rata-rata follow-up selama 3,3 tahun (SD 1,15 tahun).

Pada 1429 subyek TGT secara random 714 orang mendapat acarbose dan 715 mendapat placebo. Enam puluh satu orang (4%) diexklusi karena tidak menunjukkan gangguan toleransi glukosa atau tidak terdapat data postrandomisasi; sehingga hanya 1368 yang diikuti-sertakan dalam penelitian ini (682 dari kelompok acarbose dan 686 dari kelompok placebo).

Analisis dilakukan dengan cara : intention to treat (7,8).

Usia rata-rata subyek penelitian adalah 55 tahun dengan rata-rata Index Massa Tubuh  $31 \text{ kg/m}^2$  .

Rata-rata kadar glukosa puasa pada kedua kelompok adalah 112,3 mg/dL (SD 9,3) dan glukosa postprandial 166,7 mg/dL (SD

18,6). Hampir seperempat dari total subyek penelitian (24%, 211 orang dari kelompok acarbose dan 130 orang dari kelompok plasebo) menghentikan pengobatan (drop out) pada awal penelitian, Empat puluh delapan % diantaranya berhenti pada tahun pertama. Sebagian besar drop out disebabkan keluhan gastrointestinal. Tetapi hampir semua subyek yang drop out ini tetap diikuti selama 3 tahun untuk mengetahui “primary “dan “secondary end point”

Jika menggunakan kriteria diabetes mellitus dimana kadar glukosa puasa  $\geq 7$  mmol/L (126 mg/dL) pada 2 kali pemeriksaan, maka terdapat 117 (17%) dari kelompok acarbose dibandingkan dengan 178 (26%) pada kelompok plasebo ,menjadi diabetes, dengan hazard ratio 0,68 (CI 95% 0,54-0,85);  $p=0,001$ ); dengan demikian Absolute Risk Reduction adalah 8,7% dan Relative Risk Reduction 32,4% .

Bila menggunakan kriteria diabetes dengan pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral, kadar glukosa setelah pembebanan dengan 75 gr glukosa  $\geq 11$  mmol (200 mg/dL) menunjukkan hasil 2 kali positif, maka terdapat 105 (15%) orang dari kelompok acarbose dibandingkan dengan 165 (24%) orang pada kelompok plasebo menjadi diabetes; hazard ratio 0,64 (95% CI 0,4981 – 0,8129;  $p=0,0003$ ), sehingga menghasilkan angka Absolute Risk Reduction 8,7% dan Relative Risk Reduction 36,4%.

Berdasarkan kadar glukosa plasma yang abnormal setelah pembebanan dengan 75 gr glukosa, didapatkan angka “cumulative incidence” untuk diabetes sebesar 32,4% (221 orang) pada kelompok acarbose dan 41,5% (285 orang) pada kelompok plasebo. Kejadian diabetes sebesar 101 kasus per 1000 orang-tahun pada kelompok acarbose dan 121 kasus per 1000 orang-tahun pada kelompok plasebo, dengan “Risk Difference” sebesar 9,1% selama 3,3 tahun.

Pengobatan dengan acarbose tidak saja menurunkan progresi menjadi diabetes sebesar 25%, tetapi juga memperbaiki toleransi glukosa pasien TGT menjadi normal. Probabilitas bahwa toleransi glukosa menjadi normal lebih tinggi pada kelompok acarbose dibandingkan dengan kelompok acarbose ( $P<0.0001$ )<sup>7</sup>.

Pengobatan dengan acarbose meningkatkan probabilitas untuk bebas dari penyakit kardiovaskuler dengan  $P=0,04$  secara log-

rank test. Secara keseluruhan 47 orang mengalami penyakit kardiovaskuler (15 orang dari kelompok acarbose dan 32 dari kelompok plasebo). Jadi pengobatan dengan acarbose vs plasebo berhubungan dengan penurunan risiko untuk penyakit kardiovaskuler, dengan hazard ratio 0,51 (95% CI 0,28 – 0,95; p= 0,03), sehingga menghasilkan angka Absolute Risk Reduction 2,5% dan Relative Risk Reduction 49%.

Secara keseluruhan, 47 pasien mengalami paling sedikit 1 kejadian kardiovaskuler, 32 dari kelompok plasebo dan 15 dari kelompok acarbose. Maka cumulative incidence pada grup plasebo adalah 4,7% untuk annual incidence 1,4%. Pengobatan dengan acarbose berkaitan dengan Relative Risk Reduction sebesar 49% dan Absolute Risk Reduction sebesar 2,5%.

Tujuh puluh dua % dari pasien yang mengalami kejadian kardiovaskuler (22 dari kelompok plasebo, 12 dari kelompok acarbose) mengalaminya pada saat masih dalam fase TGT, sebelum mereka menjadi diabetes (atau sama sekali tidak berkembang menjadi diabetes selama penelitian). Hanya 28% (10 plasebo, 3 acarbose) kena kejadian kardiovaskuler setelah onset diabetes.

Terdapat 13 kasus infark miokard, 12 terjadi pada grup plasebo; terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua grup (HR 0,09; CI 0,01 – 0,72; P=0,02). Pemeriksaan elektrokardiografik memastikan 8 kasus "silent myocardial infarction" lagi yang tidak diketahui secara klinik (1 dari grup acarbose dan 7 dari grup plasebo).

Pengobatan dengan acarbose juga menunjukkan efek bermakna pada risiko untuk mengalami hipertensi (P=0,007 dengan log-rank test). Hanya 78 pasien (11%) dari 682 orang grup acarbose mengalami hipertensi dibandingkan dengan 115 (17%) dari 686 pada grup plasebo (hazard ratio 0,66, 95% CI, 0,49 – 0,89; P=0,06). Maka pengobatan dengan acarbose berkaitan dengan Relative Risk Reduction sebesar 34% dan Absolute Risk Reduction 5,3%.<sup>8</sup>

## Diskusi :

TGT berpotensi untuk berkembang menjadi diabetes tipe 2. Tetapi TGT juga merupakan bagian dari sindroma metabolik yang merupakan faktor risiko untuk penyakit kardiovaskuler.

Pengaruh dari kadar glukosa plasma postprandial terhadap perkembangan diabetes tipe 2 sendiri masih belum jelas betul. Penelitian-penelitian terdahulu telah membuktikan pada pasien TGT bahwa makin tinggi kadar glukosa plasma 2 jam setelah pembebanan dengan 75 gr glukosa, makin tinggi tingkat konversi menjadi diabetes.

Hiperglikemia postprandial yang berulang-ulang terbukti memberi dampak negatif terhadap kemampuan sel- $\beta$  untuk mensekresi insulin (toksisitas glukosa terhadap sel- $\beta$  pancreas) disamping sebagai pemicu kerusakan jaringan tubuh yang lain(10).

STOP-NIDDM membuktikan bahwa intervensi farmakologis dengan acarbose pada pasien TGT dapat menunda progresi menuju diabetes tipe 2. Bagaimana kira-kira mekanismenya acarbose menghambat perkembangan diabetes tipe 2 ?. Chiasson dan kawan-kawan telah membuktikan bahwa acarbose dapat menormalkan kadar glukosa plasma postprandial pada pasien TGT(11). Efek acarbose ini dapat mengurangi efek toksik glukosa dan dengan demikian menunda konversi TGT menjadi diabetes tipe 2. Dalam konteks ini, Ceriello dan kawan-kawan menyatakan bahwa keadaan hiperglikemia postprandial berkaitan dengan meningkatnya stress oksidatif. Hal ini terjadi pada orang normal, TGT dan diabetes tipe 2. Stress oksidatif postprandial berhubungan dengan disfungsi endotel, yang dikatakan berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler dan hipertensi(12).

Hasil penelitian-penelitian tersebut menunjuk kearah berkurangnya stress oksidatif dimana acarbose turut berperan, mempunyai efek yang menguntungkan untuk prevensi penyakit kardiovaskuler dan hipertensi. Walaupun demikian bukti mengenai hubungan sebab-akibatnya masih perlu ditegakkan.

Disamping faktor sel- $\beta$  yang mengalami akibat dari efek toksik glukosa, faktor resistensi insulin juga berperan dalam gangguan homeostasis glukosa yang mengakibatkan gangguan toleransi glukosa pada TGT dan diabetes tipe 2. Banyak hal yang masih

belum jelas tentang mekanisme terjadinya resistensi insulin, namun yang jelas proses jangka panjang yang meningkatkan disfungsi sel- $\beta$  ,juga memberi dampak terhadap resistensi insulin berupa bertambah beratnya keadaan resisten terhadap insulin. Chiasson dan kawan menyatakan bahwa penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa acarbose dapat mengurangi keadaan resisten terhadap insulin pada pasien TGT(13).

Akan tetapi karena resistensi insulin merupakan peristiwa bioseluler yang rumit dan melibatkan berbagai system dalam sel, maka masih diperlukan banyak penelitian untuk mendapatkan kejelasan mengenai banyak persoalan dalam resistensi insulin ini.

### **Ringkasan :**

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa kadar glukosa serum 2 jam setelah pembebanan dengan glukosa oral merupakan prediktor yang kuat untuk risiko kardiovaskuler.

STOP-NIDDM merupakan penelitian prospektif dengan intervensi yang meneliti tentang efek acarbose dalam mencegah atau menunda konversi TGT menjadi diabetes tipe 2, dan menguji hipotesis tentang hiperglikemia postprandial sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler.

Penelitian STOP-NIDDM membuktikan bahwa pemberian acarbose dapat menurunkan konversi TGT menjadi diabetes tipe 2 dan menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler pada kelompok TGT.

Acarbose juga terbukti meningkatkan probabilitas toleransi glukosa yang terganggu menjadi normal kembali.

Pelajaran yang didapat dari hasil penelitian ini adalah bahwa rekomendasi penapisan untuk TGT dan pengobatan pada fase tersebut agaknya perlu dipertimbangkan dalam usaha pencegahan diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler (khususnya penyakit jantung koroner).

### **Daftar Pustaka :**

1. Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Current opinion in Pharmacology*; 5: 184 – 189, 2005.



2. Shaw JE, de Courten MP, Zimmet PZ. The Epidemiology of Diabetes: a World-Wide Problem. In: Diabetes in the New Millennium. Ed Turtle JR, Kaneko T, Osato S. The Endocrinology and Diabetes Research Foundation of The University of Sydney, 1999, 1–10.
3. Zeymer U. Cardiovascular benefits of acarbose in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. International Journal of Cardiology.2005.
4. Baron AD. Impaired Glucose Tolerance as a Disease. AM J Cardiol; 88(suppl) : 16H – 19H, 2001.
5. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbot RD, Sharp DS, Yano K, Curb JD. Glucose Intolerance and 23-Year Risk of Coronary Heart Disease and Total Mortality. The Honolulu Heart Program. Diabetes Care 22: 1262 – 1265, 1999.
6. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications. Is It Time to Treat ? Diabetes 54: 1 -7, 2005
7. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet; 359: 2072 – 2077, 2002.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance. JAMA; 290: 486 – 494, 2003.
9. 9. American Diabetes Association; National Institute of Diabetes, Digestive and kidney Diseases . The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 26 (suppl 2) : S62 – S69, 2003.
10. Prato SD. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycemia. Diabetologia ; 29 : 47 – 53, 2002.
11. 11.ChiassonJL, Josse RG, Leiter LA et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance, Diabetes care ; 19: 1190 – 1193, 1996.
12. 12.CerielloA, Taboga C, Tonutti L et al. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus : the effect of acarbose. Diabetologia ; 39: 469 – 473, 1996.

13. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*; 19: 1191 – 1194 , 1996.