

ABSTRAK

Latar belakang: Provinsi DI Yogyakarta menduduki peringkat kedua angka tertinggi prevalensi diabetes melitus tipe 2 (DMT2) di Indonesia. Glukosa tidak terkontrol berisiko meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis (PKVAS). Metformin merupakan terapi lini pertama yang direkomendasikan dengan efek protektif terhadap kardiovaskular yang masih belum dapat dibuktikan sepenuhnya. AMPK merupakan jalur utama mekanisme metformin. *AMPK α 2* dikode oleh *PRKAA2* merupakan subunit AMPK yang memegang peranan penting dalam aktivasi AMPK. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh variasi genetik *PRKAA2* terhadap efektivitas terapi metformin dan risiko PKVAS pada pasien DMT2 di Puskesmas Kabupaten Sleman.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kasus kontrol dengan total 107 partisipan. HbA1c dan glukosa puasa diperiksa sebelum dan setelah terapi metformin, sedangkan profil lipid diperiksa setelah terapi metformin untuk mengkalkulasi risiko PKVAS. Variasi genetik *PRKAA2* yang dilihat pada SNP rs2796498, rs9803799, dan rs2746342. Partisipan penelitian adalah pasien DMT2 baru di Puskesmas Kabupaten Sleman.

Hasil: Sebesar 73,8% berjenis kelamin perempuan sehingga hasil penelitian ini lebih didominasi oleh kelompok perempuan. Rerata BMI termasuk dalam kategori *overweight* dan rerata penurunan HbA1c 1,3%. Pasien responder mencapai 47,7% dan 15% pasien HbA1c terkontrol. Hubungan antara variasi genetik *PRKAA2* terhadap efektivitas metformin menurunkan HbA1c minimal 1%, dengan dominasi 73,8% perempuan, menunjukkan allele G pada rs9803799 OR = 0,25 (95%CI = 0,07 – 0,95) terhadap non-responder, sedangkan hasil setelah analisis multivariat: rs2796498: AG vs GG dengan OR = 0,22 (95%CI = 0,05 – 0,97), model dominan dengan OR = 0,24 (95%CI = 0,06 – 0,99); rs9803799 GT vs TT dengan OR = 0,04 (95%CI = 0,00 – 0,40), model dominan dengan OR = 0,04 (95%CI = 0,00 – 0,39); rs2746342: GT vs GG memiliki OR = 0,14 (95%CI = 0,02 – 0,82). Tidak terdapat hubungan antara *PRKAA2* terhadap terkontrolnya HbA1c ($p > 0,05$). Pada rs9803799 menunjukkan hubungan terhadap risiko PKVAS setelah analisis multivariat, dimana proporsi 73,8% perempuan: GT vs. TT dengan OR = 187,86 (95%CI = 2,98 – 11863,51), model dominan dengan OR = 94,33 (95%CI = 2,32 – 3841,21), dan allele G vs T dengan OR = 20,48 (95%CI = 1,48 – 283,30).

Kesimpulan: Pasien DMT2 dengan genotipe AG dan model dominan pada rs2796498; genotipe GT, model dominan, dan allele G pada rs9803799; genotipe GT pada rs2746342 memiliki peluang lebih besar sebagai responder, dan rs9803799 memiliki hubungan terhadap risiko tinggi PKVAS.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, metformin, variasi genetik, dan *PRKAA2*

ABSTRACT

Background: Province of DI Yogyakarta has the second highest number of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Indonesia. Uncontrolled glucose increases atherosclerotic cardiovascular (ASCVD) risk. Metformin is the first-line therapy recommended for T2DM and has a protective factor for ASCVD, but it is still entirely unproven yet. AMPK is the main target of metformin. AMPKa2 encode by *PRKAA2* is one of AMPK subunit which has an essential role in AMPK activation. This study aimed to analyze the association between *PRKAA2* genetic variation and metformin effectiveness and ASCVD risk among T2DM patients in primary health care, Sleman District.

Methods: This was an observational study using a case-control design recruiting a total of 107 participants. HbA1c and fasting plasma glucose were tested before and after metformin therapy, whereas lipid profiles were examined after metformin therapy for calculating ASCVD risk. *PRKAA2* genetic variation include SNP rs2796498, rs9803799, and rs2746342. Participants were newly diagnosed T2DM patients in primary health care, Sleman District.

Results: In this study, 73.8% were female; therefore, our findings were dominated by a female. Mean of BMI categorized as overweight and mean of HbA1c change was 1.3%. Responder patients reached 47.7% and 15% had controlled HbA1c. Association between *PRKAA2* and metformin effectiveness for reducing HbA1c minimal 1%, which was dominated by 73.8% female, showed that G allele in rs9803799: OR = 0.25 (95%CI = 0.07 – 0.95) and after multivariate analysis were: rs2796498: AG vs. GG : OR = OR= 0.22 (95%CI = 0.05 – 0.97), dominant model : OR = 0.24 (95%CI = 0.06 – 0.99); rs9803799 GT vs. TT : OR = 0.04 (95%CI = 0.00 – 0.40), dominant model : OR = 0.04 (95%CI = 0.00 – 0.39); rs2746342: GT vs. GG : OR = 0.14 (95%CI = 0.02 – 0.82). There was no association between *PRKAA2* to ASCVD risk ($p>0.05$). rs9803799 showed an association with ASCVD risk after multivariate analysis, whereas 73.8% were female, in which GT vs. TT : OR = 187.86 (95%CI = 2.98 – 11863.51), dominant model: OR = 94.33 (95%CI = 2.32 – 3841.21), and allele G vs. T : OR = 20.48 (95%CI = 1.48 – 283.30).

Conclusion: Patients of T2DM who had AG genotype and dominant model of rs2796498; genotype GT, dominant model, and G allele of rs9803799; genotype GT of rs2746342 had a higher chance as a responder, and rs9803799 had an association to high ASCVD risk.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin, genetic variation, and *PRKAA2*