

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Pengaruh Varian *Organic Cation Transporter 1* (OCT-1) terhadap Bioavailabilitas dan Intoleransi Metformin

Fedrick Tandiawan

RS Awal Bros Panam, Pekanbaru, Riau, Indonesia

ABSTRAK

Metformin, suatu derivat biguanid merupakan agen terapi oral hiperglikemia untuk diabetes tipe 2. Respons individu terhadap metformin memiliki perbedaan satu sama lain yang signifikan. Heterogenitas ini dapat dijelaskan oleh faktor genetik yang mempengaruhi transporter obat tersebut. Salah satunya adalah OCT1 yang diekspresikan di enterosit, sel hepar, dan ginjal. Variasi genotip, disfungsi OCT1, dan obat penghambat OCT1 dapat mempengaruhi bioavailabilitas metformin dan efek klinisnya.

Kata kunci: Bioavailabilitas, diabetes melitus, metformin, *organic cation transporter 1*

ABSTRACT

Metformin, a biguanid derivate is an oral antihyperglycemic drug for type 2 diabetes mellitus treatment. Response to metformin varies significantly at individual level. This heterogeneity may be explained by genetic factors that influence drug transporters. One of the transporters - OCT1, is expressed on enterocytes, hepatocytes, and kidney. Genotype variants, OCT1 dysfunction, and OCT1 inhibitors may change the bioavailability of metformin and its clinical effects. **Fedrick Tandiawan. The Significance of Organic Cation Transporter 1 (OCT-1) Variance on Metformin Bioavailability and Tolerance**

Keywords: Bioavailability, diabetes mellitus, metformin, organic cation transporter-1

INTRODUKSI

Metformin merupakan obat untuk terapi oral hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2. Metformin bermanfaat mengontrol hemoglobin A1c, berat badan, dan mortalitas kardiovaskular.¹ Penelitian menunjukkan bahwa metformin juga memiliki peran mengurangi berat badan dan proteksi terhadap keganasan.² Metformin merupakan agen antidiabetik yang paling banyak diresepkan untuk pasien DM baik sebagai monoterapi maupun kombinasi.³

Respons individu terhadap metformin memiliki perbedaan satu sama lain yang signifikan, dapat karena faktor genetik. Sebagian besar penelitian sedang menjajaki gen yang terlibat dalam farmakokinetik metformin.⁴ Penelitian genomik dilakukan untuk memberikan gambaran dan menerangkan mekanisme

kerja metformin dalam ruang intrasel.

Farmakokinetik dan Farmakodinamik Metformin

Metformin menurunkan kadar gula darah dengan beberapa cara. Cara kerja utamanya yaitu menekan produksi glukosa hepar (glukoneogenesis) dan memperbaiki resistensi insulin di sel otot dan hepar.^{5,6} Selain itu, metformin mengurangi absorpsi glukosa di usus dan menstimulasi sekresi insulin dari sel B pankreas.⁷

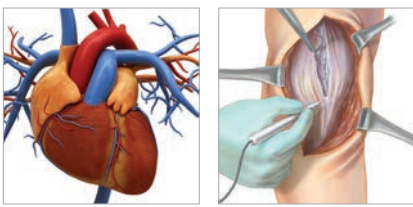
Metformin per oral hanya sekitar 70% diabsorpsi oleh usus melalui proses difusi.⁸ Di lambung, obat tersebut merangsang sekresi *ghrelin* dan asam lambung. Di duodenum, terjadi penurunan sekresi *vasoactive intestinal peptide* (VIP) dan peningkatan sekresi serotonin; sedangkan di ileum, metformin

menghambat degradasi GLP-1 dan juga menghambat absorpsi vitamin B12 serta garam empedu.⁸

Absorpsi metformin dalam usus membutuhkan peran transporter antara lain PMAT, OCT3, dan OCT1.⁹ *Plasma membrane monoamine transporter* (PMAT/SLC29A4) diekspresikan di sisi luminal enterosit. OCT3/SLC22A3 diekspresi di *brush border* enterosit dan mungkin berkontribusi dalam ambilan metformin. OCT1/SLC22A1 diekspresikan di membran basolateral dan sitoplasma sel enterosit, dapat memfasilitasi transfer metformin dari enterosit ke dalam ruang interstisial (**Gambar 1**).

Uptake metformin oleh sel hepar ditentukan oleh transporternya, yaitu OCT1.¹¹ *Organic cation transporter* (OCT-1), yang secara

Alamat Korespondensi email: fx.tangents91@live.com

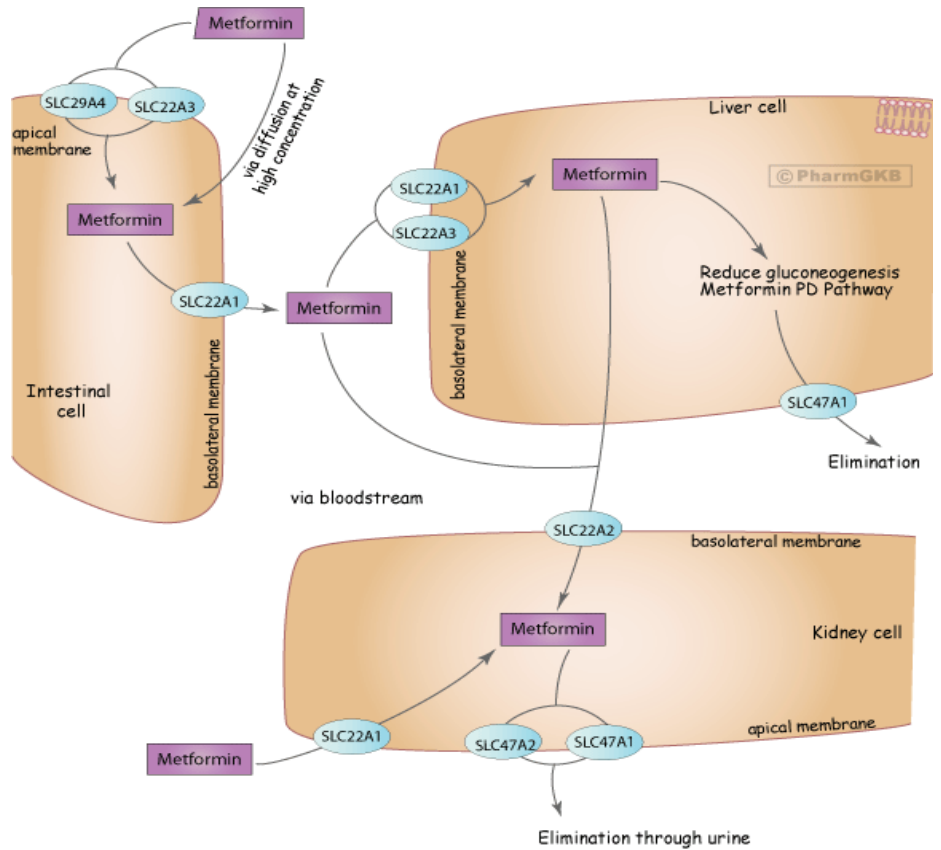


berlebih diekspresikan dalam sel hepar manusia, berperan penting dalam disposisi ataupun respons obat metformin. Varian genetik SLC22A1 berperan mengurangi respons terapeutik metformin dengan cara mengurangi ambilan obat oleh hepar.¹¹ Delesi gen OCT1 pada tikus menurunkan ambilan metformin oleh hepar secara signifikan.⁶

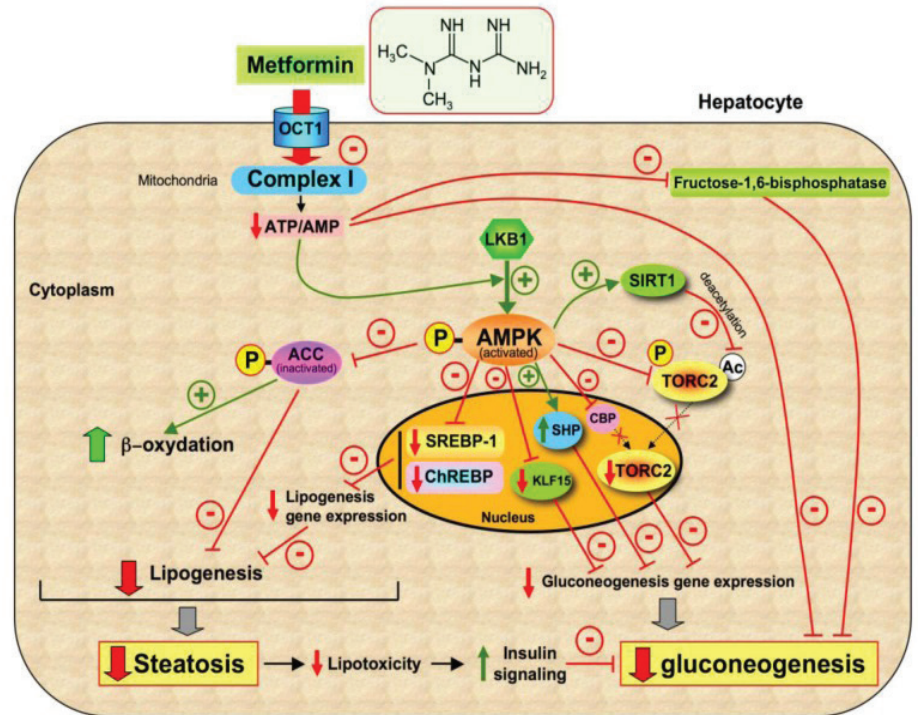
Target utama metformin adalah penurunan produksi glukosa di hepar. Di tingkat seluler, metformin yang diambil oleh sel hepar melalui OCT1 menyebabkan gangguan *mitochondrial respiratory chain-1*.⁵ Gangguan mitokondria menyebabkan penurunan ATP, juga rasio ATP/AMP. Selanjutnya, hal ini mencetuskan aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) yang merupakan sensor energi intraseluler. Aktivasi AMPK mengubah kondisi sel dari keadaan anabolik menjadi katabolik, sehingga jalur-jalur yang menggunakan ATP terhenti. Hal ini untuk mengembalikan keseimbangan energi. Akibat jalur tersebut, kaskade sintesis glukosa, lipid, dan protein, serta pertumbuhan sel menurun, sedangkan oksidasi asam lemak dan *uptake* glukosa meningkat (Gambar 2).⁶

Pengaruh OCT1 terhadap Farmakokinetik dan Farmakodinamik Metformin

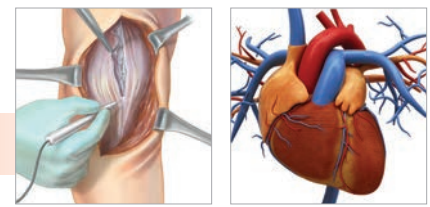
Kemampuan metformin untuk menurunkan kadar gula darah dipengaruhi oleh farmakokinetik dan farmakodinamiknya. Oleh karena itu, gangguan kedua faktor tersebut mempengaruhi bioavailabilitas metformin. Pada tikus tanpa OCT1, konsentrasi metformin dalam sel hepar menurun drastis.¹¹ Hal ini menunjukkan bahwa OCT1 merupakan transporter metformin di hepar tikus. Pada manusia, pengaruh OCT1 varian masih belum jelas. Shitaka, dkk. secara retrospektif kohort membagi pasien DM tipe 2 menurut varian alel gen dengan tolok ukur penurunan HbA1c sebesar 0,5% setelah pemberian metformin. Dalam studi tersebut, didapatkan varian OCT1 hanya berpengaruh minimal terhadap perubahan nilai HbA1c.¹¹ Gambineri, dkk. (2010)¹² mempelajari pengaruh hipofungsi varian OCT1 yaitu (R61C, G401S, 420del, dan G465R) terhadap respons metformin. Subjek sebanyak 150 wanita dengan *polycystic ovarian syndrome* dibagi menjadi kelompok referensi (tanpa gangguan alel) dan kelompok yang memiliki minimal salah satu varian terganggu; tidak ada perubahan signifikan pada indeks massa tubuh (IMT), perubahan status menstruasi, dan gula darah puasa serta



Gambar 1. Absorpsi metformin yang difasilitasi oleh beberapa transporter membran di sel usus, hepar, dan ginjal.⁹



Gambar 2. Mekanisme aksi metformin di sel. Faktor-faktor seperti variasi gen dapat mempengaruhi aktivitas transporter dan kemudian pada respons metformin. LKB, alias *serine-threonine kinase 11*; PGC-1: *peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha*; TORC2, *target of rapamycin complex 2*.⁶



kadar insulin, tetapi didapatkan perubahan signifikan kadar kolesterol total dan trigliserida pada kelompok tanpa disfungsi alel.

Beberapa obat, misalnya verapamil, dapat mempengaruhi kerja transporter. Studi di Korea (2014) menemukan bahwa verapamil mengganggu farmakodinamik metformin karena memiliki peran sebagai *OCT1 inhibitor*. Dalam penelitian tersebut, verapamil menghambat kemampuan metformin dalam mengurangi kadar gula darah maksimum (ΔG_{max}) sebesar 62,5% ($P = 0,008$).¹³

Sebuah studi membandingkan kombinasi metformin dengan salah satu PPI (*rabeprazole* atau *pantoprazole*) dengan kelompok kontrol yang hanya mendapat metformin. Didapatkan bahwa dengan pemberian *pantoprazole* dan *rabeprazole*, terjadi peningkatan konsentrasi plasma metformin (C_{max}) masing-masing sebesar 15% dan 22% dibandingkan tanpa pemberian PPI. Meskipun demikian, perubahan kadar gula darah tidak signifikan.¹⁴

Meski dipakai secara luas dan relatif aman, metformin memiliki efek samping. Efek samping saluran pencernaan (diare, mual, muntah, dan kembung) yang paling umum terjadi pada 20-30% kasus.^{15,16} Sebagian besar bersifat sementara dan berkurang apabila dosis dikurangi atau dikonsumsi setelah makan. Hanya 5% pasien yang tidak dapat mentoleransi efek samping tersebut meski dengan dosis rendah.¹⁷ Studi 4 tahun oleh *Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group* mengemukakan bahwa gejala gastrointestinal lebih sering pada kelompok metformin dibandingkan kelompok plasebo (rata-rata 28% vs 16%; $P=0,01$). Partisipan yang mengonsumsi metformin melaporkan efek samping tersebut lebih sering dibandingkan pada kelompok plasebo (9,5% vs 1,1%; $P<0,001$).¹⁸ Efek samping tersebut meningkat pada awal penggunaan dan menurun seiring waktu.¹⁰ Dari berbagai studi, mual dan muntah merupakan gejala yang paling sering.⁸

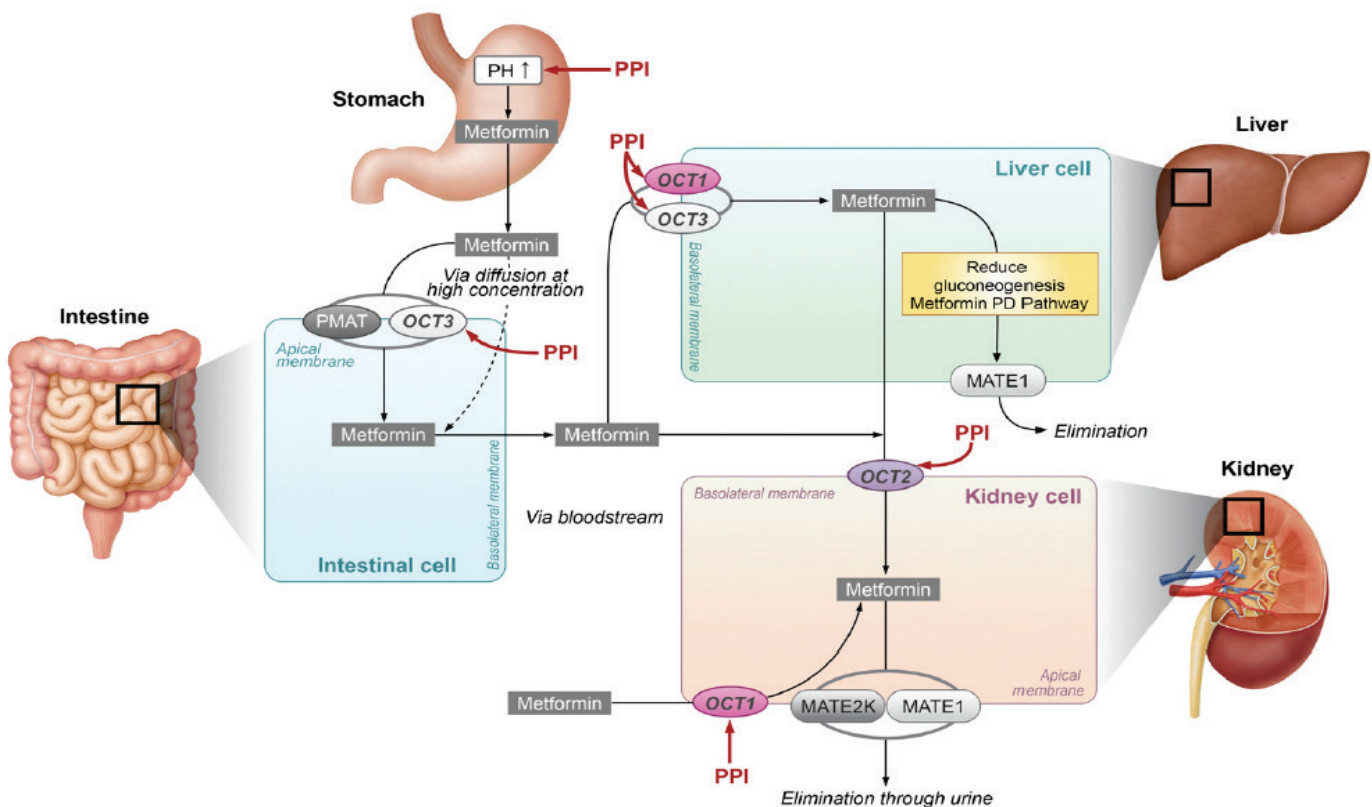
Suatu studi mengemukakan hubungan varian *organic cation transporter 1 (OCT1)* dengan

efek samping gastrointestinal metformin. Reduksi fungsi alel *OCT1* menyebabkan seseorang lebih rentan terhadap intoleransi metformin. Angka kejadian efek samping tersebut lebih dari dua kali lipat pada kelompok reduksi fungsi *OCT1* (*odds ratio (OR) = 2,31; 95% confidence interval (CI) 1,07 s/d 5,01; P = 0,034*).⁸ Selanjutnya, penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pada kelompok tikus dengan disfungsi satu alel (*OCT1+/-*) tanpa penghambat *OCT1*, kelompok disfungsi dua alel (*OCT-/-*) tanpa penghambat *OCT1*, dan kelompok disfungsi dua alel disertai intervensi penghambat *OCT1* lebih berisiko intoleransi metformin dibandingkan dengan kelompok tanpa disfungsi alel.¹⁹

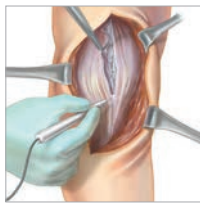
Disfungsi *OCT1* dapat berakibat penurunan absorpsi metformin diikuti peningkatan konsentrasi metformin dalam saluran cerna. Hal ini mungkin berpengaruh terhadap perubahan inkretin, *ghrelin*, asam empedu, atau keseimbangan serotonin yang merupakan mediator di saluran cerna.¹⁵ Meningkatnya *GLP-1* ini menyebabkan waktu

Effects of PPIs on Metformin PK and PD

1175



Gambar 3. PPI sebagai *OCT1 inhibitor* menghambat farmakodinamik metformin dalam berbagai organ.¹⁴



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

transit lambung menurun dan mungkin menjelaskan gejala mual.⁸

Dujic, dkk. (2015) meneliti faktor-faktor yang berperan terhadap intoleransi metformin. Intoleransi metformin sering terjadi pada individu yang mengonsumsi obat penghambat OCT1, seperti verapamil, dengan *odds ratio* (OR) 7,44, dilanjutkan dengan kodein (OR 4,03), *citalopram* (OR 3,22), *doxazosin* (OR 1,97), dan PPI (OR 1,84).¹⁹ Individu yang memiliki minimal 2 genotip OCT1 fungsi tereduksi lebih berisiko mengalami intoleransi metformin (OR 2,41; $P < 0,001$). Risiko tersebut meningkat lagi pada pasien dengan reduksi alel OCT1 yang sekaligus mengonsumsi obat

penghambat OCT1 dibandingkan individu normal (OR 4,31; $P < 0,001$).¹⁹

SIMPULAN

Metformin digunakan oleh lebih dari 120 juta orang di dunia dan merupakan pilihan pertama bagi penderita diabetes melitus. OCT1 merupakan salah satu transporter membran bagi metformin. Transporter ini diekspresikan di sel usus, hati, dan ginjal yang berperan dalam *uptake* obat ke dalam sel. Perubahan atau disfungsi varian OCT1 mampu mempengaruhi bioavailabilitas obat ini dalam plasma yang mungkin berpengaruh terhadap efektivitas metformin. Beberapa studi sedang meneliti lebih lanjut pengaruh OCT1 terhadap

ambilan metformin sekaligus memberikan gambaran jelas mekanisme kerja metformin dalam tingkat seluler.

Dalam klinis sehari-hari, varian OCT1 dapat memberikan penjelasan mengenai gejala efek samping metformin berupa mual, muntah, kembung, dan diare. Gejala tersebut harus menjadi perhatian terutama agar tidak memberikan obat saluran cerna seperti PPI yang malah menghambat kinerja OCT1. Obat-obatan antidiabetik oral lain dapat menjadi pilihan apabila terjadi toleransi metformin dan target gula darah ataupun HbA1c belum tercapai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650.
2. Massachusetts Medical Society. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Eng J Med.* 2002;346(6):393-403.
3. Nandy M, Mandal A, Banerjee S, Ray K. A prescription survey in diabetes assessing metformin use in tertiary care hospital in Eastern India. *J Pharmacol.* 2012;3(3):273-6.
4. Todd JN, Florez JC. An update on the pharmacogenomics of metformin: Progress, problems and potential. *Pharmacogenomics* 2014;15(4):529-39.
5. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: The evidence today. *Diabetes Metab.* 2003;29:628-35.
6. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: An overview. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(6):253-70. doi: 10.1042/CS20110386.
7. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990;11(3): 696-704.
8. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes & Metabolism.* 2011;37:90-6
9. Gong L, Srijib G, Giacomini, KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics* 2012;22(11):820-7.
10. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in organic cation transporter 1 (OCT-1) on metformin action. *Jci.* 2007;117(5):1422-32.
11. Shitaka E, Yamamoto R, Takane H, Shigemasa C, Ikeda T, Otsubo K, et al. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin. *J Hum Genet.* 2007;52:117-22.
12. Gambineri A, Tomassoni F, Gasparini DI, Di Rocco A, Mantovani V, Pagotto U, et al. Organic cation transporter 1 polymorphisms predict the metabolic response to metformin in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(10):204-8.
13. Cho SK, Kim CO, Park ES, Chung JY. Verapamil decreases the glucose-lowering effect of metformin in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(6):1426-32.
14. Kim AH, Chung I, Yoon SH, Yu KS, Lim KS, Cho JY, et al. Effects of proton pump inhibitor on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:1174-9
15. Maric A. Metformin – more than ‘gold standard’ in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia Croatia.* 2010;39(3):95-104.
16. Dujic T, Causevic A, Bego T, Malenica M, Velija-Asimi Z, Pearson ER, et al. Short Report: Treatment Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with type 2 Diabetes UK. *Diabet Med.* 2016;33:511-4. doi: 10.1111/dme.13040.
17. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: An old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013;5(6):1-15.
18. DPP. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcome study. *Diabetes Care* 2012;35:731-7.
19. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: A GoDARTS study. *Diabetes* 2015;64:1786-93. doi: 10.2337/db14-1388.