



HUBUNGAN HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI (HbA1c) DENGAN RISIKO KARDIOVASKULAR PADA PASIEN DIABETES MELLITUS

Hadian Widyatmojo¹⁾, Lisyani B. Suromo²⁾, Dwi Retnoningrum²⁾

CORRELATION OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN (HbA1c) WITH CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus (DM) with a chronic hyperglycemic condition may be continues with cardiovascular system dysfunction and related to high mortality. The glycosylated hemoglobin (HbA1c) is one of the parameter for DM control. The aim of the study was to prove the correlation between HbA1c serum and cardiovascular risk in a DM patients.

Methods: This cross sectional study include 42 DM patients who treated in RSUP Dr. Kariadi Semarang between August – September 2017. The diagnosis of DM was based on medical record. HbA1c test was performed and risk factors in the medical record was scored with interheart risk (IHR). The statistical analysis was performed using Spearman correlation test.

Results: There was a significant correlation between HbA1c and IHR score with $r=0.887$, $p=0.001$. Patients in the high risk category had mean levels of HbA1c 10.12 ± 2.29 , intermediaterisk 6.62 ± 1.67 and low risk 5.75 ± 0.78 .

Conclusion: There is a strong positive correlation between HbA1c and cardiovascular risk in DM Patients. A prospective study is needed with larger samples.

Keywords: DM, HbA1c, Interheart risk score

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes Mellitus (DM) dengan kondisi hiperglikemik kronik dapat mengakibatkan gangguan sistem kardiovaskular dan peningkatan mortalitas. Hemoglobin terglukosilasi (HbA1c) merupakan salah satu parameter untuk pengendalian DM. Tujuan penelitian untuk membuktikan adanya hubungan antara kadar HbA1c serum dengan risiko kardiovaskular pada pasien DM.

Metode: Penelitian belah lintang dilakukan pada 42 penderita DM yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Agustus – September 2017. Diagnosis DM didapatkan melalui rekam medis. Dilakukan pemeriksaan HbA1c dan dinilai faktor risiko yang terdapat pada rekam medis menggunakan skor interheart (IHR). Analisa statistik menggunakan uji korelasi Spearman.

Hasil: Terdapat hubungan antara HbA1c dengan skor IHR dengan nilai $r=0,887$, $p=0,001$. Pasien dengan kategori risiko kardiovaskular tinggi memiliki nilai HbA1c dengan rerata $10,12 \pm 2,29$, skor kategori sedang $6,62 \pm 1,67$ dan skor kategori rendah $5,75 \pm 0,78$.

Simpulan: Terdapat hubungan positif kuat antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular pada pasien DM. Perlu dilakukan penelitian prospektif dengan sampel yang lebih besar.

Kata kunci: DM, HbA1c, Skor risiko Interheart

¹⁾ Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²⁾ Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronik dan menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Penyebab dari diabetes mellitus adalah adanya gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Diabetes mellitus dapat menyebabkan kerusakan yang berlangsung lama serta kegagalan fungsi organ.¹

Menurut *World Health Organization* (WHO), Diabetes mellitus dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Penderita diabetes mellitus juga memiliki risiko menderita penyakit kardiovaskular, pembuluh perifer dan serebrovaskuler.^{1,2} WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030, sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah penderita DM dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.³

Pada pasien DM beberapa kondisi patologis dapat terjadi dan kasus paling banyak adalah terkait dengan kondisi vaskuler.⁴ Gangguan vaskuler akibat diabetes dibagi menjadi dua kategori, yaitu mikrovaskuler dan makrovaskuler.⁴ Sebagai salah satu komplikasi vaskuler, penyakit kardiovaskular seperti infark miokard terjadi 3 sampai 5 kali lebih sering pada DM dan termasuk yang menyebabkan kematian paling banyak, oleh karena itu menilai adanya faktor risiko kardiovaskular menjadi sangat penting dalam penatalaksanaan DM selain monitoring status glikemia.⁴

Hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) merupakan salah satu pemeriksaan untuk monitoring DM. HbA1c sendiri merupakan suatu bentuk ikatan antara glukosa dengan molekul hemoglobin, dimana glukosa terikat pada asam amino valin di ujung rantai beta hemoglobin. Pada mulanya ikatan tersebut bersifat labil dan berlangsung sementara, bila hiperglikemia terjadi hanya sebentar dan kembali pada normoglikemia maka ikatan tersebut akan terurai kembali, namun bila hiperglikemia berlangsung lebih lama, ikatan tersebut akan menjadi stabil dan menetap sebagai HbA1c. Kondisi hiperglikemia yang berlanjut akan terbentuk *advanced glycosylation end-product* (AGE)

yang dapat menyebabkan perubahan jaringan dan vaskular.⁵

HbA1c stabil selama ± 2 bulan dan proporsional dengan rata-rata glukosa 6-12 minggu sebelumnya. Nilai HbA1c kembali mendekati nilai normal pada terapi DM yang efektif. Menurut Permenkes, Kontrol DM yang baik memiliki kadar HbA1c 2,5-6,0 %, sedangkan kontrol DM sedang 6,1-8,0 %, dan kontrol DM buruk >8,0%. Menurut *Diabetes Control and Complications Trial* (DCTT), diharapkan kadar HbA1c <7,0% untuk mencegah progresifitas komplikasi diabetes kronik.^{6,7}

Skor *Interheart risk* (IHR) merupakan salah satu sistem skoring yang menilai risiko kardiovaskular berdasarkan faktor risiko kardiovaskular, antara lain usia, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga dan juga faktor risiko yang dapat dimodifikasi misalnya diet, merokok, IMT, stres dan aktifitas fisik. Berdasarkan hasil skoring maka akan didapatkan klasifikasi risiko yaitu rendah, sedang dan risiko tinggi.⁸

Nilai HbA1C yang menjadi sasaran pengendalian DM sesuai rekomendasi adalah < 7% dan semakin tinggi nilai HbA1C dipercaya semakin tinggi pula risiko komplikasi DM.³ Komplikasi yang paling sering menyebabkan kematian adalah penyakit kardiovaskular, Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya hubungan antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular menggunakan skor IHR.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain belah lintang (*cross-sectional*). Protokol penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran Universitas Diponegoro, dan seluruh prosedur penelitian sudah sesuai dengan prinsip Deklarasi Helsinski (2013). Penelitian ini menginklusi subjek laki-laki dan perempuan berusia diatas 18 tahun dengan diagnosis diabetes mellitus yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan penyakit atau riwayat penyakit arteri coroner, keganasan, autoimun dan hemoglobinopati. Karakteristik dasar seperti usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, dan data antropometri didapatkan dari rekam medik rumah sakit. Skor IHR dikalkulasi dengan memasukkan data dasar dalam kuesioner sederhana berbasis web.

Pemeriksaan HbA1c menggunakan spesimen darah EDTA dan diperiksa dengan alat otomatis metode *electrophoresis*.

Data ditampilkan sebagai *mean* ± standar deviasi atau median dengan jarak interkuartil. Data karakteristik dasar antara kelompok penelitian dibandingkan dengan uji tuntut data yang berdistribusi normal dan *Mann-Whitney U test* untuk distribusi data yang tidak normal. Hubungan antara nilai HbA1c dengan skor risiko kardiovaskular menggunakan IHR diuji dengan uji korelasi *Spearman*. Kebermaknaan ditegaskan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Analisis statistik pada penelitian ini menggunakan SPSS versi 16.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 42 pasien ikut serta dalam penelitian ini. Data perbandingan karakteristik dasar dapat dilihat pada tabel 1. Karakteristik dasar pasien diabetes mellitus dibandingkan setelah sebelumnya dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan nilai HbA1c, yaitu kelompok-1 dengan nilai HbA1c < 7 dan kelompok-2 dengan nilai HbA1c ≥ 7.

Terdapat beberapa perbedaan bermakna pada data dasar antara kedua kelompok meliputi indeks massa tubuh (IMT) dimana didapatkan nilai lebih besar bermakna pada kelompok-2 ($27,61 \pm 2,79$ cm) dibandingkan kelompok-1 ($23,01 \pm 1,99$ cm) dengan $p < 0,001$. Pada nilai lingkar pinggang juga

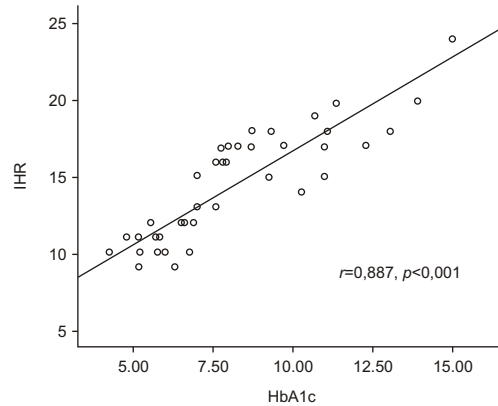
didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 ($90,24 \pm 9,68$ cm) dibandingkan kelompok-1 ($73,26 \pm 7,54$ cm) dengan $p < 0,001$. Pada nilai lingkar panggul didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 ($97,62 \pm 10,21$ cm) dibandingkan kelompok-1 ($79,8 \pm 7,81$ cm) dengan $p < 0,001$. Pada nilai gula darah puasa (GDP) dan *post prandial* (GD2PP) juga didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 dengan nilai masing-masing 141 (104 - 282) mg/dl dan $215,04 \pm 46,24$ mg/dl dibandingkan kelompok-1 dengan nilai masing-masing 100 (63 - 121) mg/dl dan $131,94 \pm 18,25$ mg/dl dengan nilai signifikansi keduanya $p < 0,001$.

Terdapat korelasi yang bermakna antara nilai HbA1c dengan skor IHR dengan $r = 0,887$ dan $p < 0,001$ (Gambar 1). Pada penelitian ini, pasien dibagi menjadi tiga tertil berdasarkan skor IHR. Pasien dengan kategori risiko tinggi mempunyai nilai HbA1c yang lebih tinggi dengan rerata $10,12 \pm 2,29$ dibandingkan dengan pasien yang memiliki risiko rendah $5,75 \pm 0,78$ dan sedang $6,62 \pm 1,67$ (Gambar 2).

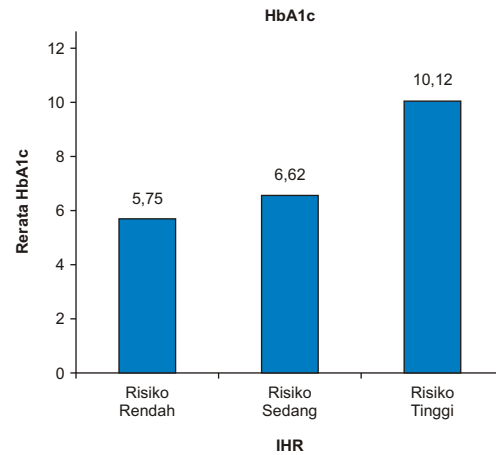
Beberapa mekanisme biologis diduga mempunyai hubungan langsung antara peningkatan gula darah kronik dan penyakit kardiovaskular. Glukosa dapat bereaksi dengan banyak protein yang berbeda, membuat *advanced glycation end product* yang berkontribusi pada komplikasi jangka panjang diabetes seperti

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien penelitian

Karakteristik	HbA1c < 7 (n=18)	HbA1c ≥ 7 (n=24)	p
Jenis kelamin (Laki-laki%)	7 (38,9)	14 (58,3)	0,212
Usia (tahun)	55,39 ± 11,51	55,63 ± 5,88	0,937
Merokok (%)	5 (27,8)	10 (41,7)	0,353
IMT (kg/m ²)	23,01 ± 1,99	27,61 ± 2,79	<0,001
SBP (mmHg)	120 (110 - 135)	120 (100 - 135)	0,699
DBP (mmHg)	80 (65 - 90)	80 (65 - 90)	0,979
HR (x/mnt)	85 (60 - 100)	80 (60 - 100)	0,927
RR (x/mnt)	20 (16 - 24)	20 (16 - 24)	0,818
Lingkar pinggang (cm)	73,26 ± 7,54	90,24 ± 9,68	<0,001
ULingkar panggul (cm)	79,83 ± 7,81	97,62 ± 10,21	<0,001
GDP (mg/dl)	100 (63 - 121)	141 (104 - 282)	<0,001
GD2PP (mg/dl)	131,94 ± 18,25	215,04 ± 46,24	<0,001



Gambar 1. Korelasi antara HbA1c (%) dengan skor *interheart risk* pada pasien diabetes mellitus



Gambar 2. Nilai HbA1c terkait dengan skor IHR pada pasien diabetes

disfungsi endotel, perubahan tekanan arteri, pembentukan plak, dan *atherosclerosis*. Patofisiologi kondisi ini tidak hanya terkait langsung dengan hiperglikemia melainkan juga dengan dyslipidemia, hipertensi dan inflamasi yang akan meningkatkan kerusakan vaskular dan risiko penyakit kardiovaskular.^{11,12}

Pada penelitian observasional yang dilakukan oleh SNDR (*Swedish National Diabetic Register*) (2010) menyebutkan bahwa risiko mengalami penyakit kardiovaskular dan mortalitas semakin tinggi seiring dengan tingginya nilai HbA1c.⁹ Simpulan ini juga sejalan dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Arnold W, *et al.* (2015) yang menyebutkan bahwa semakin tinggi nilai HbA1c pada pasien diabetes memiliki risiko kardiovaskular yang meningkat pula.¹⁰ Penelitian ini juga sejalan dengan studi lain yang menggunakan metodologi berbeda.

Penelitian yang dilakukan Moss, *et al.* (1994) melaporkan adanya peningkatan risiko 10% lebih tinggi menderita miokard infark pada peningkatan 1% HbA1c. Studi observasional UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) (2000) melaporkan 14–16% lebih tinggi risiko menderita miokard infark dan stroke pada peningkatan 1% HbA1c.⁹

Keterbatasan dari penelitian ini adalah penggunaan desain penelitian belah lintang yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pemantauan progresifitas penyakit kardiovaskular.

SIMPULAN

Terdapat hubungan positif kuat antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular yang dinilai dengan skor IHR. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut

secara prospektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva, World Health Organization, 1999.
2. World Health Organization. Use of Glycated Hemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 ed. Geneva, World Health Organization, 2011.
3. Soelistijo S, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P. Konsensus: Pengelolaan dan pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia 2015. PB.Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Jakarta. 2015.
4. Masharani U, German M. Pancreatic hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner D, Shoback D, Editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 9th Ed. China: McGraw-Hill; 2011. P.573-644.
5. Suryaatmadja M. Pemeriksaan kadar HbA1c untuk diagnosis prediabetes. In : Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2013. Jakarta :FKUI;2013. P.57-69.
6. Pramudiati M. Glycated Hemoglobin (A1c) dan Glycated Albumin sebagai prediktor komplikasi diabetes. In : JOGLOSEMAR V Menuju pelayanan laboratorium yang berkelas dunia. Solo : CPD CPLM Joglosemar V; 2013. P.217-221.
7. Kementerian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1792/MENKES/SK/XII/2010 tentang Pedoman pemeriksaan Kimia Klinik. 2009.
8. McGorian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, *et al.* Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *European heart journal* (2011), 5: 581-1400.
9. Eeg-Olofsson, *et al.* New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Journal of Internal Medicine*. 2010;268: 471-482.
10. Arnold L, *et al.* The Association between HbA1c and Cardiovascular disease markers in a remote indigenous Australian Community with and without diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2015;1-8.
11. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes And atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581.
12. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycaemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002;288:2579-2588.

