



Original Article

Hubungan Hemoglobin Terглиkosisasi (HbA1c) dengan Risiko Kardiovaskular pada Pasien Diabetes Mellitus

Hadian Widyatmojo¹, Lisyani Budipradigda Suromo²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.500>

Diajukan: 28 Agustus 2019
Diterima: 01 November 2019

Afiliasi Penulis:
Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Korespondensi Penulis:
Hadian Widyatmojo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang
Jawa Tengah 50244
Indonesia

E-mail:
hadianwidyatmojo@yahoo.com

Latar belakang : Diabetes Mellitus (DM) dengan kondisi hiperglikemik kronik dapat mengakibatkan gangguan sistem kardiovaskular dan peningkatan mortalitas. Hemoglobin terглиkosisasi (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*

Correlation of glycosylated hemoglobin (HbA1c) with cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus

Abstract

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

Methods : A cross sectional study had been conducted to 42 DM patients that treated in Dr. Kariadi Hospital 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 using interheart risk (IHR) score. 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 , intermediate risk 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 to be done with a larger sample size.

Keywords : DM, HbA1c, Interheart risk score

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya.¹ Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. *World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.³ Gangguan vaskuler akibat diabetes dibagi menjadi dua kategori, yaitu mikrovaskuler dan makrovaskuler.⁴ Penyakit kardiovaskular seperti infark miokard terjadi 3 sampai 5 kali lebih sering pada DM dan termasuk penyebab kematian paling banyak, oleh karena itu menilai faktor risiko kardiovaskular sangat penting dalam penatalaksanaan DM.⁴

Hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) merupakan pemeriksaan untuk monitoring DM. HbA1c merupakan bentuk ikatan glukosa dengan asam amino valin di ujung rantai beta hemoglobin.⁵ HbA1c stabil selama ± 2 bulan dan proporsional dengan rata-rata glukosa 6–12 minggu. Menurut *Diabetes Control and Complications Trial* (DCTT), kadar HbA1c $<7,0\%$ dapat mencegah progresifitas komplikasi DM.^{6,7}

Skor *Interheart risk* (IHR) merupakan salah satu sistem skoring yang menilai risiko kardiovaskular berdasarkan faktor risiko, antara lain usia, jenis kelamin, riwayat 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 adalah $<7\%$ dan semakin tinggi nilai HbA1c dipercaya semakin tinggi pula risiko komplikasinya.³ Komplikasi utama penyebab kematian adalah penyakit

kardiovaskular, Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya hubungan antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular menggunakan skor IHR.

METODE

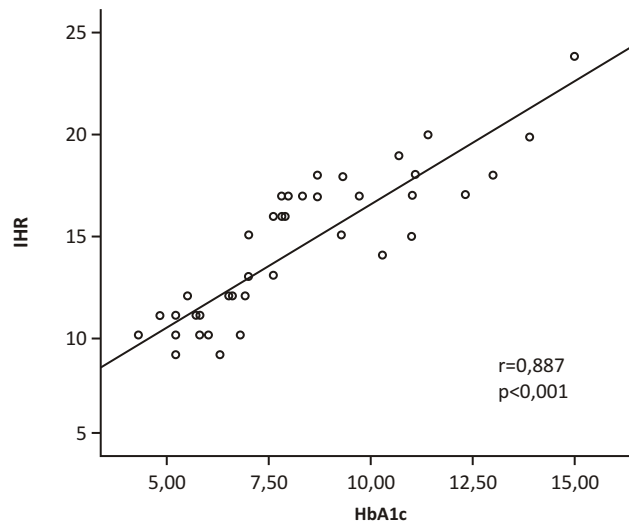
Penelitian ini menggunakan desain belah lintang (*cross-sectional*). Protokol penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran Universitas Diponegoro dengan nomor 550/EC/FK-RSDK/VIII/2017, dan seluruh prosedur penelitian sudah sesuai dengan prinsip Deklarasi Helsinki (2013). Penelitian ini menginklusi subjek laki-laki dan perempuan berusia di atas 18 tahun dengan diagnosis diabetes melitus yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi periode Agustus – September 2017, 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 *capillary electrophoresis*.

ANALISIS STATISTIK

Data ditampilkan sebagai *mean \pm 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

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
Lingkar 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



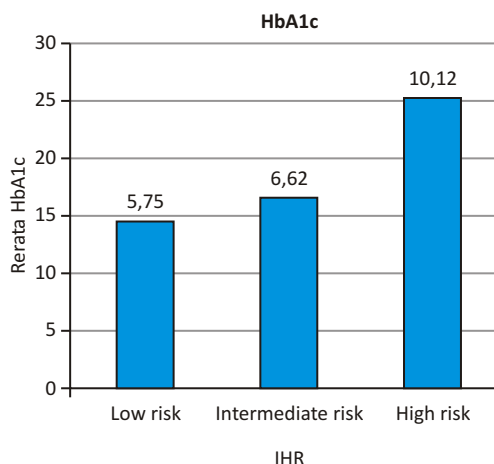
Gambar 1. Korelasi antara HbA1c (%) dengan skor *interheart risk* pada pasien diabetes mellitus

penelitian ini menggunakan SPSS versi 16.0.

HASIL

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±2,79 cm) dibandingkan kelompok-1 (23,01±1,99 cm) dengan $p<0,001$. Pada nilai ingkar pinggang juga didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 (90,24±9,68 cm) dibandingkan kelompok-1 (73,26±7,54 cm) dengan $p<0,001$. Pada nilai lingkar panggul didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 (97,62 ±10,21 cm) dibandingkan kelompok-1 (79,8 ±7,81 cm) dengan



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

$p < 0,001$. 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).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan kadar HbA1c memiliki hubungan bermakna dengan skor risiko kardiovaskular yang dinilai menggunakan skor IHR. 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 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. Pada penelitian ini, tidak mengklasifikasikan penderita DM berdasarkan onsetnya yang dapat mempengaruhi komplikasi kronik pada DM.

SIMPULAN

Terdapat hubungan positif kuat antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular yang dinilai dengan skor IHR. Semakin buruk kontrol glikemik yang dinilai dengan HbA1c, maka akan semakin meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan penelitian dengan pendekatan prospektif. Perlu dilakukan penelitian dengan membagi kelompok DM berdasarkan onsetnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva: World Health Organization; 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
2. World Health Organization. Use of Glycated Hemoglobin

- (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 ed. Geneva: World Health Organization; 2011. Abbreviated report of a WHO consultation.
- PERKENI. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI; 2015.
 - 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.
 - Suryaatmadja M. Pemeriksaan kadar HbA1c untuk diagnosis prediabetes. In : Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2013. Jakarta:FKUI;2013. p.57-69.
 - 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.217-21.
 - Kementerian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1792/MENKES/SK/XII/2010 tentang Pedoman pemeriksaan Kimia Klinik. 2009.
 - 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(1):581-1400.
 - Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, *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 (3): 471-82.
 - Arnold L, Hoy W, Sharma S, Wang Z. The Association between HbA1c and Cardiovascular disease markers in a remote indigenous Australian Community with and without diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2016: 1-8.
 - Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes And atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287(1):2570-81.
 - Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycaemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288(1):2579-88.