

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Prediabetes merupakan keadaan kadar gula darah diatas normal namun tidak dapat dikategorikan sebagai diabetes. Istilah prediabetes diperkenalkan pertama kali pada tahun 2002 oleh *Departement of Health and Human Services* (DHHS) dan *American Diabetes Association* (ADA). Jumlah penderita prediabetes pada tahun 2019 sebanyak 314 juta orang di dunia dan diperkirakan menjadi 418 juta orang pada tahun 2025 menurut Hostalek *et al* (2019). Setiap tahunnya, 4–9 % individu dengan prediabetes akan menjadi diabetes melitus jika tidak dilakukan intervensi pada prediabetes, sedangkan menurut ADA pada tahun 2018 terdapat 54 juta orang dewasa yang menderita prediabetes di Amerika Serikat.^{1,2}

Centers for Disease Control (CDC) memperkirakan satu dari tiga dewasa di Amerika Serikat telah menderita prediabetes tetapi tidak mengetahui bahwa mereka telah masuk dalam kondisi prediabetes. Di Amerika Serikat, berdasarkan penelitian Andes *et al* (2020) diperkirakan satu dari lima remaja dan satu dari empat dewasa muda berusia 19-34 tahun menderita prediabetes. Prediabetes dan obesitas sangat umum terjadi di kalangan remaja dan dewasa muda Amerika Serikat dimana didapatkan 36,9% dari individu dengan obesitas berusia 19-34 tahun teridentifikasi prediabetes. Perkiraan terakhir jumlah prediabetes mencakup 374 juta orang berusia 18–99 tahun dengan sekitar 48,1% pasien prediabetes berusia di bawah 50 tahun dan 28,3% berada pada kelompok usia 20-50. Riset kesehatan dasar Indonesia menunjukkan terjadinya peningkatan prevalensi prediabetes setiap tahunnya dan pada tahun 2018 angka prediabetes mencapai 30,8 persen. Prediabetes apabila

terjadi semakin dini maka semakin tinggi kemungkinan terkena dampak komplikasi prediabetes.^{3,4,5,6}

Masa dewasa biasanya dibagi menjadi beberapa periode seperti masa muda atau masa dewasa awal usia 20–39 tahun, masa dewasa pertengahan (40–59 tahun), dan usia tua (60 tahun) menurut Lemme *et al* (1995). Dewasa awal juga sering disebut juga dewasa muda yaitu antara usia 20- 40 tahun yang merupakan tahapan yang paling dinamis sepanjang rentang kehidupan manusia, sebab terdapat perubahan progresif secara fisik, kognitif maupun emosional. *World health organization* (WHO) menerapkan usia dewasa muda ialah usia 19-35 tahun, sedangkan menurut peraturan kementerian kesehatan Indonesia pada tahun 2009 usia dewasa muda ialah usia 26-35 tahun.^{7,8,9}

Overweight dan obesitas adalah faktor risiko paling penting untuk berkembangnya prediabetes pada dewasa menurut Davidson *et al* (2021). Faktor risiko lainnya termasuk usia, riwayat keluarga, riwayat diabetes gestasional, riwayat sindrom ovarium polikistik, dan faktor pola makan serta gaya hidup. Obesitas adalah suatu kondisi medis dimana kelebihan lemak tubuh terakumulasi sedemikian rupa dapat menimbulkan dampak buruk bagi kesehatan. Obesitas didefinisikan oleh *National Institute of Health* berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), yang dihitung sebagai berat badan seseorang dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam meter. Pada individu ras asia, obesitas ialah individu dengan IMT di atas 25.^{10,11}

Prevalensi obesitas meningkat secara signifikan di seluruh dunia. Prevalensi obesitas meningkat dari 3,2% menjadi 10,8% pada pria dan 6,4-14,9% pada wanita usia dewasa dari tahun 1975 hingga 2014. Pada tahun 2016, total 1,9 miliar dewasa

berusia 18 tahun ke atas *overweight* dan 650 juta mengalami obesitas, yaitu sekitar 13% dari total populasi dunia. Dua dari tiga individu dewasa di AS dalam kondisi *overweight* dan satu dari tiga individu mengalami obesitas. Prevalensi obesitas diperkirakan mencapai 39,8% di antara dewasa berusia 20 hingga 39 tahun di Amerika Serikat. Di Indonesia prevalensi angka obesitas berdasarkan survei kesehatan indonesia (SKI) 2023 mencapai 23,4% dan obesitas di Sumatera Barat pada angka 21,5% serta obesitas pada usia 25-29 tahun dan 30-34 tahun sebanyak 20,8% dan 26,4%.^{12,13,14}

American diabetes association (ADA) memperkirakan pada tahun 2017 biaya yang digunakan untuk mendiagnosis prediabetes sebanyak \$43,4 miliar dan diperkirakan biaya perorangan \$500 untuk diagnosis prediabetes. Biaya ini mencakup pengeluaran medis terkait prediabetes serta biaya tidak langsung akibat hilangnya produktivitas terkait dengan morbiditas dan mortalitas prediabetes sehingga tidak mengherankan jika pengeluaran medis untuk prediabetes termasuk yang tertinggi jika dibandingkan kondisi lain. Individu dewasa AS berusia 20 tahun atau lebih menderita prediabetes akan menghabiskan biaya perawatan kesehatan sebesar US\$25 miliar setiap tahunnya untuk diagnosis dan masalah manajemen kondisi penyakit kronis akibat komplikasi penyakit prediabetes.^{15,16,17}

Peningkatan kasus prediabetes pada usia muda dan tingginya risiko prediabetes menjadi diabetes melitus serta adanya komplikasi dari prediabetes menjadi perhatian klinisi sehingga skrining dan pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis prediabetes secara dini semakin banyak diteliti. *American Diabetes Association* (ADA) menetapkan kriteria prediabetes adalah individu dengan pemeriksaan gula darah puasa (GDP) 100-125 mg/dl, atau individu dengan tes

toleransi glukosa oral (TTGO) dengan pembebanan glukosa 75gr dengan hasil gula darah 140-199 mg/dl atau pemeriksaan Hemoglobin A1c (HbA1c) 5,7 – 6,4%, apabila terdapat salah satu dari tiga kriteria pemeriksaan tersebut pada individu, maka individu tersebut didiagnosis prediabetes.^{1,4,18}

Pemeriksaan GDP, TTGO, HbA1c memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing dalam metode pemeriksaannya. Glukosa darah puasa (GDP) merupakan metode pemeriksaan dengan biaya terendah dan paling banyak tersedia. Pemeriksaan GDP dapat dipengaruhi oleh faktor stres psikis dan penyakit seperti gangguan hati, sepsis dan kondisi lain yang menyebabkan variabilitas gula darah pasien yang tinggi pada pemeriksaan GDP. Pemeriksaan GDP membutuhkan puasa delapan jam dimana kegunaan pemeriksaan ini sangat terpengaruh ketepatan waktu pengambilan sampel pemeriksaan. Pemeriksaan TTGO memiliki kekurangan pemeriksaan memiliki variabilitas yang tinggi dan menghabiskan banyak waktu karena pasien harus puasa terlebih dahulu dan baru diperiksa dua jam kemudian setelah pembebanan glukosa 75gr. Perubahan gaya hidup jangka pendek, stres, penyakit dan beberapa obat dapat memengaruhi hasil dan variabilitas gula darah dapat memengaruhi nilai TTGO.^{2,19}

Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan yang paling umum dan sering digunakan untuk diagnostik baik prediabetes maupun diabetes melitus. Pemeriksaan HbA1c memiliki keuntungan tersendiri dibandingkan GDP dan TTGO karena pasien tidak harus berpuasa dan tidak terpengaruh dengan kondisi glikemik terkini serta penyakit atau stres metabolik pada pasien. Pemeriksaan HbA1c juga memiliki keterbatasan antara lain sangat dipengaruhi oleh produksi dan masa hidup eritrosit dalam sirkulasi. Beberapa kondisi klinis yang

menyebabkan HbA1c tidak dapat digunakan antara lain anemia hemolitik, defisiensi besi, defisiensi B12, hipertrigliserida, uremia, kehilangan darah akibat perdarahan, splenomegali, dan gagal ginjal kronis. Varian hemoglobin seperti HbS, HbC, HbD, HbE juga dapat memengaruhi nilai HbA1c sehingga tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik sehingga HbA1c tidak bisa dijadikan dasar diagnosis pada kondisi-kondisi tersebut.^{1,19}

Keterbatasan pemeriksaan diagnostik HbA1c, GDP, TTGO menyebabkan banyaknya penelitian melibatkan biomarker untuk mendiagnosis baik prediabetes maupun diabetes melitus. Pemeriksaan biomarker seperti *fructosamin*, *Glycated albumin* (GA), 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG), dan banyak biomarker lain diteliti untuk skrining dan diagnosis prediabetes. *Glycated Albumin* (GA) adalah ketoamine yang dibentuk dengan menggabungkan albumin dan glukosa melalui reaksi glikasi nonenzimatik. Glikasi non enzimatis terdiri dari penambahan komposisi karbon kedalam asam amino dari protein atau peptide menjadi produk yang lebih stabil yaitu *Advanced Glycation end Products*. Proses ini terjadi secara bertahap dan melalui perubahan yang *reversible* yang menghasilkan produk yang lebih stabil.^{2,20}

Penelitian Sumner *et al* (2016) menyatakan bahwa sensitivitas HbA1c dalam mendiagnosis prediabetes 50%, sensitivitas *fructosamin* 41%, dan sensitivitas dari *glycated albumin* 42% pada populasi dengan obesitas. Pada populasi dengan non obesitas didapatkan sensitivitas dari HbA1c 37% dan sensitivitas GA 42%. Dari data tersebut didapatkan bahwa GA lebih baik dalam mendiagnosis prediabetes pada populasi non obesitas akan tetapi pada seluruh sampel yang diperiksa tidak terdapat perbedaan nilai sensitivitas pemeriksaan GA dan HbA1c.²¹

Albumin memiliki waktu paruh yang lebih pendek (14-20 hari) daripada hemoglobin, maka baik *fructosamin* maupun GA memberikan informasi tentang kontrol glukosa darah dalam periode yang lebih singkat daripada HbA1c. *Fructosamin* dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti konsentrasi albumin plasma yang rendah dan peningkatan albuminuria. Pengujian *fructosamin* memiliki beberapa keunggulan seperti lebih cepat dan lebih murah daripada pengujian HbA1c. Nilai *fructosamin* menunjukkan perubahan interval yang pendek dalam kadar glukosa darah. *Fructosamin* bersama dengan HbA1c, glukosa darah puasa dan postprandial bersama-sama berfungsi sebagai kombinasi pemeriksaan yang lebih baik untuk skrining individu dengan prediabetes akan tetapi terdapat kekurangan terkait variabilitas nilai *fructosamin* yang sangat bervariasi.^{21,22}

Fetuin-A adalah glikoprotein sekretorik hati yang berkorelasi dengan peningkatan risiko diabetes. Fetuin-A diproduksi oleh hati yang berikatan dengan reseptor insulin di jaringan adiposa dan otot yang menghambat reseptor insulin pada aktivitas tirosin kinase. Penelitian Kaur *et al* (2016) mendapatkan individu dengan prediabetes dengan fetuin-A tinggi memiliki risiko menjadi diabetes lebih tinggi yang signifikan secara statistik dan secara statistik juga lebih rendah kemungkinannya untuk kembali ke normoglikemia akan tetapi penelitian mengenai peranan fetuin-A dalam mendiagnosis prediabetes masih belum banyak dilakukan.²³

Pemeriksaan biomarker yang akhir-akhir ini banyak diteliti untuk diagnosis prediabetes ialah pemeriksaan 1,5-AG. Chan *et al* (2016) dalam penelitiannya menyimpulkan ketiga pemeriksaan yaitu 1,5-AG, *fructosamin* dan GA bekerja dengan baik dalam mengidentifikasi remaja dengan prediabetes serta 1,5-AG dan

GA menjadi prediktor glukosa post prandial yang lebih baik daripada *fructosamin*. Pemeriksaan glukosa post prandial masih digunakan sebagai skrining baik untuk prediabetes maupun diabetes melitus sehingga pemeriksaan 1,5-AG dan GA dapat dijadikan alternatif pemeriksaan untuk mendeteksi pada remaja dan dewasa muda yang berisiko menderita prediabetes bersamaan dengan pemeriksaan glukosa post prandial. Pemeriksaan 1,5-AG ini stabil dan lebih murah dibandingkan dengan pemeriksaan diagnostik prediabetes lainnya^{2,24}

Fungsi fisiologis 1,5-AG di dalam tubuh manusia masih dalam penelitian akan tetapi kesamaan struktural 1,5-AG dengan glukosa memungkinkan glukosa untuk secara kompetitif menghambat penyerapan 1,5-AG di tubulus ginjal. Umumnya, 99,9% dari 1,5-AG direabsorpsi oleh ginjal dimana reabsorpsi 1,5-AG mempertahankan kadar dalam tubuh pada keadaan normal 1,5-AG. Asupan oral diimbangi dengan ekskresi urin dalam jumlah seimbang akan mempertahankan kadar 1,5-AG plasma yang konsisten, akan tetapi peningkatan kadar glukosa darah pada pasien prediabetes akan mengurangi reabsorpsi 1,5-AG di tubulus ginjal dan menyebabkan ekskresi 1,5-AG meningkat dalam urin dan menurunkan kadar 1,5-AG dalam darah. Mekanisme absorpsi pada ginjal untuk glukosa nantinya akan menghambat reabsorpsi 1,5-AG. Keadaan hiperglikemik yang terjadi di individu mengakibatkan ekskresi urin 1,5-AG meningkat dan 1,5-AG di darah menurun. 1,5-Anhydroglucitol dalam serum merupakan indeks yang mencerminkan derajat ekskresi glukosa urin.²⁵

Penelitian Selvin *et al* (2014) mendapatkan pemeriksaan 1,5-AG memiliki kelebihan seperti menggambarkan status glikemik selama 1-2 minggu terakhir. Pemeriksaan 1,5-AG juga dapat menjadi alat untuk prognostik komplikasi diabetes

seperti penyakit kardiovaskular dan ginjal. Pramodkumar *et al* (2016) meneliti mengenai penggunaan HbA1c, GA, dan 1,5-AG dalam kondisi toleransi glukosa terganggu. Pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan status glikemik 2-3 bulan terakhir sedangkan pemeriksaan 1,5-AG dapat menggambarkan status glikemik dalam 1-2 minggu terakhir yang dapat menggambarkan risiko yang berhubungan dengan fluktuasi glukosa akut yang akan berujung ke kondisi kronis. Dorcelly *et al* (2017) menjelaskan kelebihan pemeriksaan 1,5-AG merupakan biomarker yang menggambarkan status glikemik 10-14 hari terakhir serta lebih stabil dan lebih murah biaya pemeriksaan dibandingkan biomarker lain untuk prediabetes.^{20,26,27}

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis berminat untuk melakukan penelitian mengenai nilai diagnostik 1,5-Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas.

1.2. Rumusan Masalah

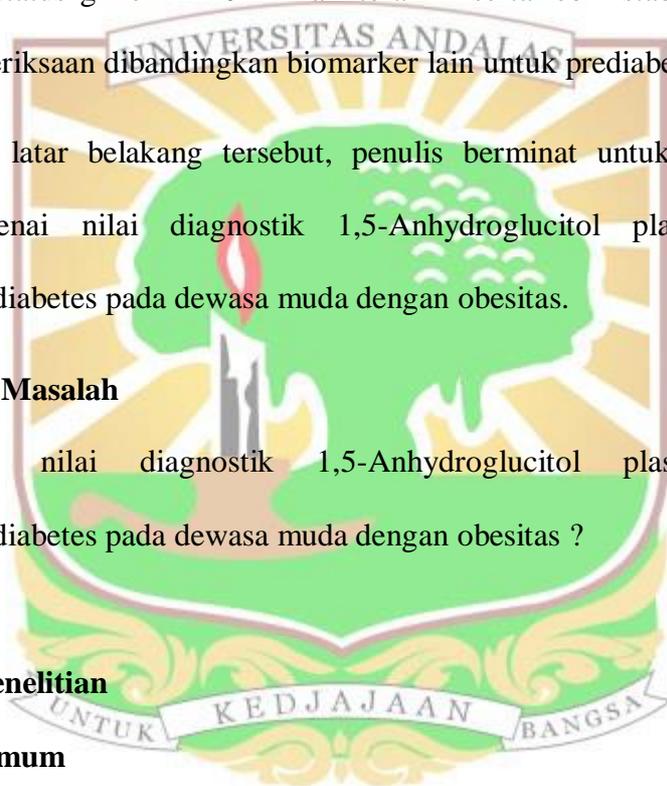
Berapakah nilai diagnostik 1,5-Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui nilai diagnostik 1,5-Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas serta mengetahui angka prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas

1.3.2. Tujuan Khusus



1. Mengetahui sensitivitas pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas.
2. Mengetahui spesifisitas pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas
3. Mengetahui nilai prediksi positif pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas.
4. Mengetahui nilai prediksi negatif pemeriksaan 1,5 Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas
5. Mengetahui angka kejadian prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas di RSUP Dr. M Djamil berdasarkan pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol
6. Mengetahui angka kejadian prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas di RSUP Dr. M Djamil berdasarkan pemeriksaan HbA1c

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai penggunaan pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol plasma untuk mendiagnosis prediabetes pada dewasa muda dengan obesitas berdasarkan spesifisitas.
2. Pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol plasma diharapkan dapat digunakan untuk membantu dalam skrining prediabetes berdasarkan sensitivitas.

3. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan masyarakat menyo

