



Kadar Asam Urat Berkorelasi dengan Kadar Hemoglobin Terглиkosisasi (HbA1c) Pasien Diabetes Melitus tipe 2

Arfandhy Sanda,¹ Fitriani Mangarengi,² Ruland DN Pakasi³

¹PPDS Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, ²Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUD Syekh Yusuf, Gowa, ³Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RS Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar/RS Stella Maris, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Beberapa studi menunjukkan peranan asam urat dalam progresivitas pre-diabetes menuju diabetes. **Tujuan:** Mengetahui hubungan kadar asam urat serum dengan HbA1c pada pasien DM tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. **Metode:** Penelitian retrospektif observasional *cross-sectional* menggunakan data sekunder 107 pasien DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi dan menjalani pengobatan di poliklinik dan perawatan Interna RS Wahidin Sudirohusodo (RSWS) periode Januari-Desember 2016. Uji normalitas data menggunakan uji Kolmogorov Smirnov dengan hasil tidak terdistribusi normal. Korelasi kadar asam urat dengan HbA1c dianalisis menggunakan uji Spearman dengan nilai $p < 0,05$. **Hasil:** Ditemukan korelasi positif yang signifikan antara kadar asam urat dan HbA1c pada pasien DM tipe 2 ($r = 0,229$; $p = 0,018$). **Simpulan:** Kadar asam urat serum memiliki korelasi positif dengan HbA1c pada pasien DM tipe 2.

Kata kunci: Asam urat, diabetes melitus tipe 2, hemoglobin terглиkosisasi

ABSTRACT

Background: Some studies suggest the role of uric acid in progression of prediabetes to diabetes. **Objective:** To determine the correlation between uric acid serum and glycosylated haemoglobin (HbA1c) among type 2 diabetes mellitus patients in Wahidin Sudirohusodo Hospital. **Method:** A cross-sectional observational retrospective study conducted on 107 type 2 DM patients who fulfilled the inclusion criteria and underwent treatment at Wahidin Sudirohusodo Hospital during January-December 2016. Data is not normally distributed. The correlation of uric acid with HbA1c was analyzed using Spearman test with p -value < 0.05 . **Result:** A significant positive correlation between uric acid levels and HbA1c in patients with type 2 DM ($r = 0.229$, $p = 0.018$). **Arfandhy Sanda, Fitriani Mangarengi, Ruland DN Pakasi. Uric Acid Level is correlated with HbA1c Level among type 2 Diabetes Mellitus Patients**

Keywords: Glycosylated haemoglobin, type 2 diabetes mellitus, uric acid

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan manifestasi hiperglikemia yang disebabkan gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. *World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penderita DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah penderita DM tipe 2 di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.^{1,2}

Penyakit DM tipe 2 tidak terkontrol akan berdampak komplikasi kronis pada organ

sistemik (makroangiopati dan mikroangiopati) dan akan mempengaruhi mortalitas dan morbiditas. Identifikasi dini faktor risiko DM tipe 2 sangat penting sebagai pencegahan primer.²⁻⁴

Hemoglobin terглиkosisasi (HbA1c) adalah fraksi protein yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dan hemoglobin. Kadar HbA1c meningkat sebesar 1% setara dengan peningkatan rata-rata glukosa plasma sebesar 35 mg/dL. Berdasarkan panduan ADA, nilai HbA1c yang diharapkan sebagai penanda glukosa darah terkontrol adalah di bawah 6,5%.^{1,2} HbA1c merupakan *gold standard* untuk evaluasi kontrol glikemik pasien 3 bulan terakhir yang cukup penting dalam

penanganan optimal pasien DM. Nilai HbA1c menurun menandakan kontrol glikemik membaik.^{3,4} Risiko komplikasi mikrovaskular dapat turun 40% jika kadar HbA1c turun 1%.⁴⁻⁶

Hiperurisemia merupakan dampak penyakit arteri perifer, resistensi insulin, hipertensi, dan sindrom metabolik. Beberapa studi menunjukkan korelasi positif kadar asam urat serum tinggi dengan hiperglikemia pada DM tipe 2;¹⁻³ pada studi lain^{4,6} ditemukan tidak ada korelasi, atau ada korelasi terbalik,^{7,8} sementara studi lainnya menyimpulkan hubungan kadar asam urat dengan perkembangan DM tipe 2 masih kontroversial dan membutuhkan analisis lebih lanjut.^{2,5,7,8}

HASIL PENELITIAN



Pada penelitian ini ingin dipelajari korelasi kadar asam urat serum dengan HbA1c pada pasien DM tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) Makassar.

Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar asam urat serum dengan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Tujuan Khusus

- Mengevaluasi kadar asam urat serum pasien DM tipe 2.
- Mengevaluasi kadar HbA1c pasien DM tipe 2.
- Menentukan adakah korelasi antara kadar asam urat dan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2.

METODOLOGI

Penelitian retrospektif observasional dengan pendekatan *cross-sectional*; dilakukan di Unit Pelayanan Laboratorium Patologi Klinik RSUP dan Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan Juni-Juli 2017.

Populasi penelitian adalah pasien DM tipe 2 di poliklinik Endokrin dan perawatan

Interna RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pasien didiagnosis berdasarkan kriteria ADA tahun 2013, yaitu profil glukosa darah (GDS>200 mg/dl, GDP>126 mg/dl, GD2PP>200 mg/dl), kadar HbA1c >6,5%, serta memiliki gejala klasik DM sesuai anamnesis klinis yaitu poliuria, polidipsi, dan polifagia.

Sampel penelitian adalah semua pasien terdiagnosis DM tipe 2 yang telah menjalani pemeriksaan profil glukosa darah (gula darah sewaktu - GDS, gula darah puasa - GDP, gula darah 2 jam postprandial - GD2PP), asam urat, profil lipid, dan HbA1c di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari-Desember 2016.

Kriteria inklusi: Pasien >18 tahun didiagnosis DM tipe 2 yang baru masuk perawatan atau sedang dalam terapi.

Kriteria eksklusi: Pasien keganasan, anemia (pria Hb<12 mg/dL, wanita Hb<11 gr/dL), gagal ginjal kronik, sindrom nefrotik, hipertiroid atau hipotiroid.

HASIL

Selama periode Januari-Desember 2016,

didapatkan 107 pasien DM tipe 2 yang memenuhi kriteria - 55 pria (51%) dan 52 wanita (49%), dengan rerata umur 57,20+10,72 tahun (**Tabel 1**). Rerata kadar asam urat serum 7,28+2,12 mg/dL, rerata hasil HbA1c 9,61+2,46%, rerata hasil profil glukosa darah GDS, GDP, dan GD2PP masing-masing 311,8+102,2 mg/dL, 200,7+85,8 mg/dL, dan 299,2+93,2 mg/dL. Rerata hasil profil lipid yaitu kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida masing-masing 205,3+58,8 mg/dL, 39,42+15,63 mg/dL, 129,88+48,40 mg/dL, dan 170,79+101,66 mg/dL (**Tabel 2**).

Pada uji normalitas Kolmogorov-Smirnov didapatkan data asam urat dan HbA1c mempunyai distribusi tidak normal, sehingga diuji dengan korelasi Spearman. Hubungan kadar asam urat dengan HbA1c berkorelasi positif ($p=0,018$; $r=0,229$). (**Tabel 3**).

PEMBAHASAN

Hasil korelasi positif pada penelitian ini menunjukkan bahwa makin tinggi kadar HbA1c maka kadar asam urat dalam darah akan meningkat. Hasil yang sama didapatkan oleh Moinuddin, *et al*,³ yang menunjukkan kadar asam urat meningkat seiring dengan meningkatnya HbA1c dari 6% hingga 9,9%. Penelitian Saqib, *et al*, di RS Shalamar dan RS Ghurki Trust tahun 2014 juga menunjukkan korelasi positif antara asam urat dan HbA1c ($r=0,013$) namun tidak signifikan ($p=0,870$).¹

Pada DM tipe 2 terutama pada fase lanjut, kadar glukosa darah yang sangat tinggi akan merangsang sel beta pankreas menghasilkan insulin untuk mengkonversi sebagian besar glukosa menjadi glikogen agar disimpan sebagai cadangan energi dalam hati atau otot. Hal ini berdampak hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Proses hiperinsulinemia dan resistensi insulin tersebut meningkatkan aktivasi *hexose phosphate shunt* yang mendorong biosintesis dan transformasi purin serta mendorong urikogenesis. Pada saat yang sama, insulin dapat meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubulus ginjal dengan menstimulasi *urate anion transporter* dan/atau *sodium-dependent anion co-transporter* di membran tubulus proksimal ginjal. Resistensi insulin juga menyebabkan hati memproduksi *very low density lipoprotein* (VLDL) dan mendorong lipolisis yang berdampak dislipidemia. Lipolisis melepaskan *free fatty acid* (FFA) dalam jumlah besar yang

Tabel 1. Karakteristik umum jenis kelamin

Jenis Kelamin	N	%
Pria	55	51%
Wanita	52	49%

Tabel 2. Karakteristik pasien DM tipe 2 periode Januari-Desember 2016.

Variabel	Mean+SD	Median	Min-maks
Umur (tahun)	57,20+10,72	57	22-80
Hemoglobin (g/dL)	13,57+1,38	13,5	11,2-16,7
HbA1c (%)	9,62+2,46	9,5	5,9-17,3
Kreatinin (mg/dL)	0,96+0,30	0,88	0,42-1,7
Asam urat (mg/dL)	7,28+2,12	7,3	3-16,9
GDS (mg/dL)	311,8+102,2	308	124-756
GDP (mg/dL)	200,7+85,8	187	68-592
GD2PP (mg/dL)	299,2+93,2	285	104-685
Kolesterol total (mg/dL)	205,3+58,8	202	96-365
Kolesterol HDL (mg/dL)	39,42+15,63	38	10-92
Kolesterol LDL (mg/dL)	129,88+48,40	118	32-288
Trigliserida (mg/dL)	170,79+101,66	146	60-597

Keterangan: GDS: Glukosa darah sewaktu, GDP: Glukosa darah puasa, GD2PP: glukosa darah 2 jam post prandial, HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*.

Tabel 3. Hasil uji korelasi Spearman's rho terhadap hubungan kadar asam urat dengan HbA1c pada pasien DM tipe 2.

Variabel	Median	Min-maks	P	r	keterangan
Asam urat	7,3	3-16,9	0,018	0,229	Korelasi positif, signifikan
HbA1c	9,5	5,9-17,3			



HASIL PENELITIAN

selanjutnya akan dimetabolisme melalui *beta-oxidation* yang diaktivasi enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) untuk menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP).^{2,3,5}

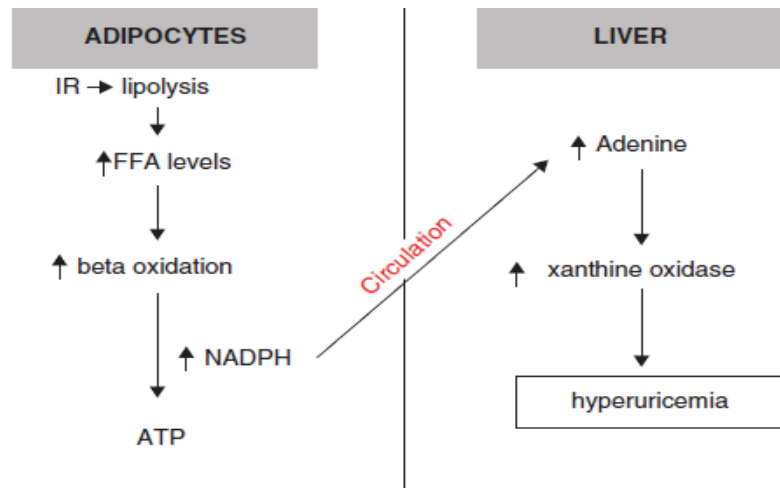
DM tipe 2 berhubungan erat dengan kerusakan mikrovaskular yang berdampak pada terjadinya iskemia jaringan lokal terutama hati. Iskemia tersebut mendorong produksi laktat yang menghambat ekskresi asam urat di tubulus proksimal dan meningkatkan degradasi *adenosin diphosphate* (ADP) yang diinduksi iskemia untuk menjadi *adenine* dan *xanthine*. Zat *xanthine* kemudian akan dikonversi dengan perantara enzim *xanthine oxidase* (XO) menjadi asam urat sehingga berdampak hiperurisemia.^{5,6} (Gambar 1).

Hiperurisemia dapat memicu stres oksidatif di berbagai sel, termasuk adiposit, selain itu hiperurisemia berhubungan dengan peningkatan risiko kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, aterosklerosis, dan DM tipe 2.⁵ Hiperurisemia yang disebabkan resistensi insulin akan meningkatkan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal dan menurunkan ekskresi asam urat, sehingga konsentrasi asam urat dalam sirkulasi meningkat, selain itu juga terjadi pembentukan oksida nitrat di endotel vaskular yang berdampak peningkatan ketebalan dinding endotel dan secara tidak langsung ada peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang berisiko gangguan kardiovaskular (Gambar 2).⁵⁻⁷

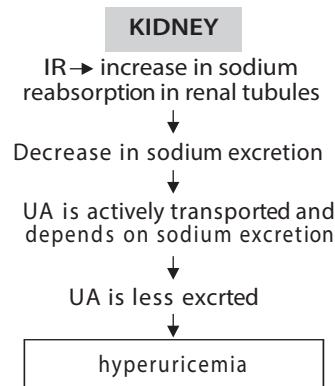
Hasil berbeda diperoleh pada studi Hidayat, dkk. pada 82 pasien DM tipe 2 di RS Adam Malik Medan periode Mei-Juli 2014 dengan hasil korelasi negatif antara HbA1c dan kadar asam urat serum ($r=-0,407$; $p=0,000$). Beberapa hipotesis yang menjelaskan hasil korelasi negatif antara asam urat dan HbA1c;

DAFTAR PUSTAKA

1. Saqib A, Butt T, Sadiq F. Uric acid levels in good controlled and poorly controlled diabetic patients. Pak J Med Health Sci. 2014;8(4):855-8.
2. Kukreja S, Kaur A, Chhabra N. Relationship between serum uric acid levels and glycaemic control in patients of type 2 diabetes mellitus. Med Sci Tech. 2012;1(3):3-8
3. Moinuddin K, Awanti SM. Evaluation of the relationship between glycaemic parameters and serum uric acid level in type 2 diabetes mellitus. Internat J Clin Biochem Res. 2016;3(4):395-401.
4. Bal BS, Salwan SK, Chandarana U. Study of association between HbA1c level and lipid profile in type 2 diabetes mellitus. Ann Internat Med Dental Res. 2017;3(2):36-9.
5. Simao ANC, Lozovoy MAB, Dichi I. The uric acid metabolism pathways as a therapeutic target in hyperuricemia related to metabolic syndrome. Expert Opin Therapeut Targets 2012;16(12):1175-87.
6. Babikr WG, Elhussien AB, Abdelraheem A. The correlation of uric acid with glycemic control in type II diabetes patients. Biomed Pharmacol J. 2016;9(3):1005-8.
7. Cui Y, Bu H, Ma X, Zhao S, Li X, Lu S. The relation between serum uric acid and HbA1c is dependent upon hyperinsulinemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2016;2016:7184123. doi: 10.1155/2016/7184123.
8. Hidayat MF, Syafril S, Lindarto D. Elevated uric acid levels decreases glycated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus. Universa Medicina 2014;33(3):199-204.
9. Yalla MS, Vani T, Pasula S. Serum uric acid in metabolic syndrome. Internat J Med Sci Publ Health 2014;3(5):578-80



Gambar 1. Patogenesis resistensi insulin pada DM tipe 2 memicu hiperurisemia.⁵



Gambar 2. Mekanisme resistensi insulin menyebabkan hiperurisemia dengan peningkatan reabsorpsi sodium di tubulus ginjal⁵

pertama, kemungkinan besar disebabkan interaksi biokimiawi antara glukosa serum dan metabolisme purin meningkatkan ekskresi asam urat pada urin (urikosuria) selama proses hiperglikemia dan glikosuria. Salah satu dampak glukosuria yaitu menurunkan penyerapan sodium di tubulus proksimal.

Sodium berfungsi sebagai alat transpor asam urat dalam darah untuk proses penyerapan di jaringan perifer, sehingga bila kadar sodium menurun maka akan menurunkan kadar asam urat dalam darah. Hipotesis lain yaitu keterlibatan faktor inflamasi pada pasien DM tipe 2. Hal ini tidak dieksklusi oleh peneliti, sehingga proses dapat berdampak protektif terhadap insidens *gout* dan hiperurisemia yang secara langsung memproduksi respons inflamasi melawan produksi kristal asam urat, sehingga kadar asam urat dalam darah menurun.^{3,7,8,9}

SIMPULAN

Pada penelitian ini kadar asam urat serum berkorelasi positif signifikan ($r=0,229$; $p=0,018$) dengan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2.

KETERBATASAN DAN SARAN

Keterbatasan penelitian ini antara lain tidak adanya catatan lama pasien menderita DM dan riwayat penggunaan obat penurun lipid. Asam urat dapat dipakai sebagai *biomarker* alternatif selain HbA1c untuk memantau kontrol glikemik pasien DM tipe 2.