

TINJAUAN PUSTAKA

Pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol, Suatu Hal Baru dalam Pemeriksaan Prediabetes

Reza Febryan¹, Eva Decroli², Dinda Aprilia², Alexander Kam²

1. Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/ RSUP Dr. M Djamil Padang; 2. Subbagian Endokrin Metabolik Diabetes Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/ RSUP RSUP Dr. M Djamil Padang.

Korespondensi: Reza Febryan

Abstrak

Latar Belakang: Prediabetes merupakan keadaan dimana kadar gula darah diatas normal namun tidak dapat dikatakan sebagai diabetes. Disamping pemeriksaan diagnostik HbA1c, GDP, TTGO dalam mendiagnosis prediabetes dan diabetes melitus, sekarang banyak penelitian melibatkan biomarker lain. Pemeriksaan biomarker seperti fructosamin, *glycated albumin* (GA), 1,5 Anhydroglucitol (AG), Adiponectin, Fetuin A (Fet A) dan banyak biomarker lain diteliti untuk skrining dan diagnosis prediabetes. Pemeriksaan 1,5 AG dapat dijadikan sebagai alternatif pemeriksaan mendiagnosis prediabetes. **Tujuan:** Untuk membahas lebih lanjut mengenai pemeriksaan 1,5-AG untuk diagnosis prediabetes. **Metode:** Artikel ini ditulis berdasarkan studi kepustakaan yang berhubungan dengan pemeriksaan 1,5-AG. **Hasil:** Pemeriksaan 1,5-AG telah digunakan sebagai alternatif pemeriksaan penunjang untuk diagnosis diabetes melitus. Pemeriksaan 1,5 AG juga dapat dijadikan sebagai alternatif pemeriksaan untuk prediabetes. **Simpulan:** Pemeriksaan biomarker 1,5 Anhydroglucitol (AG) dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan untuk mendiagnosis prediabetes.

Kata kunci: Prediabetes; 1,5-Anhydroglucitol

Abstract

Background: Prediabetes is a condition where blood sugar levels are above normal but cannot be said to be diabetes. Beside diagnostic tests such HbA1c, GDP, OGTT, nowadays many studies involving biomarkers to diagnose both prediabetes and diabetes mellitus. Examination of biomarkers such as fructosamine, *glycated albumin* (GA), 1,5 Anhydroglucitol (AG), Adiponectin, Fetuin A (Fet A) and many other biomarkers were investigated for screening and diagnosis of prediabetes 1,5-AG can be used as an alternate examination for prediabetes. **Objective:** To discuss 1,5-AG examination in the diagnosis of prediabetes. **Method:** This article was written based on a literature study related to the examination of 1,5-AG. **Results:** 1,5-AG examinations have been used as alternate tests for the diagnosis of diabetes mellitus. 1,5 AG can also be used as an alternate examination in prediabetes. **Conclusion:** Biomarkers 1,5 Anhydroglucitol (AG) can be used as alternate examination to diagnose prediabetes.

Keywords: Prediabetes; 1,5-Anhydroglucitol

PENDAHULUAN

Prediabetes merupakan keadaan dimana kadar gula darah diatas normal namun tidak dapat dikatakan sebagai diabetes. Istilah prediabetes diperkenalkan pertama kali pada tahun 2002 oleh *Departement of Health and Human Services* (DHHS) dan the *American Diabetes Association* (ADA).¹ Di dunia, jumlah orang yang menderita prediabetes sekitar 314 juta orang dan diperkirakan akan menjadi 418 juta orang pada tahun 2025. Pemeriksaan diagnostik seperti HbA1c, GDP, TTGO merupakan standar pemeriksaan untuk mendiagnosis prediabetes. Akan tetapi banyak penelitian melibatkan biomarker untuk mendiagnosis baik prediabetes maupun diabetes melitus.² Pemeriksaan biomarker lain telah banyak diteliti untuk skrining dan diagnosis prediabetes.³ 1,5-AG ialah biomarker yang dapat menggambarkan kontrol glikemik jangka pendek dimana 1,5-AG lebih baik dalam memprediksi perubahan gula darah.⁴ Melalui kepustakaan ini penulis ingin membahas lebih lanjut mengenai pemeriksaan 1,5-AG dalam diagnosis prediabetes.

METODE

Artikel ini ditulis berdasarkan studi kepustakaan yang berhubungan dengan pemeriksaan 1,5-AG.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Definii Prediabetes

Prediabetes merupakan keadaan dimana kadar gula darah lebih tinggi dari normal tetapi tidak dapat dikategorikan sebagai diabetes.¹ Kondisi ini merupakan tahap kritis di mana bila tidak dilakukan perubahan gaya hidup dan pengobatan yang adekuat, seseorang dapat jatuh pada diagnosis diabetes. Kriteria prediabetes adalah mereka yang tergolong *impaired fasting glucose* (IFG) atau Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT) dan *impaired glucose tolerance* (IGT) atau Toleransi Glukosa Terganggu (TGT).² Orang yang mengalami prediabetes umumnya tidak memiliki gejala dan tanda khusus tetapi memiliki resiko lebih tinggi untuk menderita Diabetes Melitus (DM) tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler.

Diagnosis Prediabetes

American Diabetes Association (ADA), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) merekomendasikan beberapa pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis prediabetes meliputi HbA1C, Gula darah puasa (GDP), Tes toleransi glukosa oral (TTGO).¹ HbA1C adalah tes yang mengukur kadar glukosa darah rata-rata seseorang selama 2 sampai 3 bulan terakhir. Kriteria ADA untuk prediabetes adalah HbA1c 5,7 – 6,4% (39-46 mmol/mol). Diabetes memiliki kadar HbA1c yang besar dari 6,4% (> 48 mmol/mol). Kadar HbA1c yang meningkat juga berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit serebrocardiovascular, kanker, dan penyakit degenratif lainnya. Klasifikasi ini dapat dilihat pada tabel.

Tabel 1 Kriteria Diagnostik Prediabetes

Kriteria	ADA	WHO	IDF
Terminology	Prediabetes	Intermediate hiperglikemia	Toleransi glukosa terganggu
IGT(pemeriksaan TTGO)	140-199 mg/dl		-
IFG(pemeriksaan GDP)	100-125 mg/dl	110-125 mg/dl	-
HbA1c	5,7-6,4%	-	-

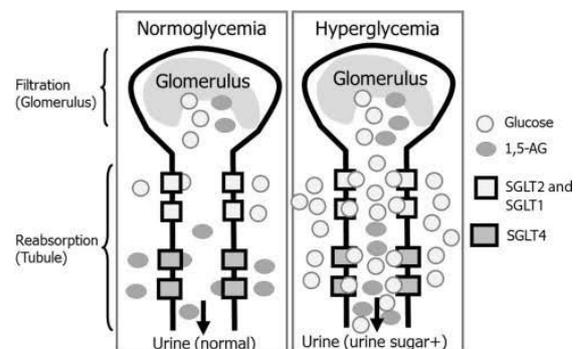
1,5-Anhydroglucitol

1,5-AG pertama kali ditemukan pada famili tanaman *Polygala senega* pada tahun 1888.⁴ 1,5-AG adalah monosakarida yang berasal dari beras, roti, daging sapi dan dari tanaman.⁵ Secara umum kadar 1,5-AG dijaga dalam keadaan seimbang karena proses absorpsi di usus, reabsorpsi di ginjal, serta pengeluaran melalui saluran cerna.⁴ 1,5-AG dalam makanan disimpan dalam tubuh setelah diserap usus, dan didistribusikan secara luas di berbagai organ.⁷ Jumlah 1,5-AG yang diperoleh dari makanan sehari-hari lebih sedikit dari yang disimpan dalam tubuh dan kadar 1,5-AG dalam plasma tidak berubah antara sebelum dan sesudah makan. Jika dikonsumsi secara berlebihan, maka 1,5-AG akan dikeluarkan melalui urin. 1,5-AG diserap kembali 99,9% oleh kotransporter 1,5-AG/ manosa/fruktosa, yaitu *sodium glucose cotransporter 4* (SGLT4) di tubulus ginjal.

Proses reabsorpsi 1,5-AG dihambat jika distribusi glukosa ke tubulus ginjal meningkat seperti pada gambar 1.⁷ Oleh karena itu, dalam keadaan hiperglikemik, ekskresi 1,5-AG urin meningkat dan serum 1,5-AG menurun. 1,5-AG dalam serum merupakan indeks yang mencerminkan derajat ekskresi glukosa urin. 1,5-AG adalah zat yang berbeda dengan mekanisme yang berbeda dalam mencerminkan glukosa plasma dimana kadar 1,5-AG pada serum menunjukkan

tren yang berlawanan dengan kadar 1,5-AG urin.

Sulit untuk menilai kontrol glikemik dengan benar tanpa memahami bahwa mekanisme 1,5-AG dengan glukosa plasma.⁷ Kadar 1,5 AG serum memiliki kadar maksimal didalam darah selama 1-2 minggu dan dilaporkan lebih sensitif dalam menggambarkan variabilitas gula darah. Disamping itu 1,5 AG lebih baik dalam menggambarkan apakah pasien dalam keadaan diabetes terkontrol dan dalam mendiagnosis prediabetes.



Gambar 1. Mekanisme 1,5 AG pada Urin Keadaan Normal dan Hiperglikemia

Glukosa biasanya diekskresikan di glomerulus dengan kecepatan sekitar 180 g/hari dan diserap kembali hampir 100% oleh *sodium glucose cotransporter 2* (SGLT2), yang merupakan transporter yang ada di tubulus proksimal khusus untuk glukosa dan *sodium glucose cotransporter 1* (SGLT1), yang merupakan transporter yang ada di tubulus proksimal khusus untuk glukosa dan galaktosa.⁷ Pada kasus diabetes melitus, ekskresi glukosa akan

meningkat, dan jika kapasitas SGLT2 dan SGLT1 untuk menyerap kembali glukosa terlampaui maka reabsorpsi glukosa terjadi melalui SGLT4 yang terletak di ujung tubulus proksimal setelah SGLT2 dan SGLT1. 1,5-AG biasanya diserap kembali hampir 100% melalui SGLT4 ketika glukosa tidak ada. Pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk, sejumlah besar glukosa urin diekskresikan, yang menyebabkan penghambatan kompetitif dengan glukosa oleh SGLT4 dan penghambatan reabsorpsi 1,5-AG yang mengakibatkan kadar 1,5-AG berkurang.

Langkah awal pemeriksaan 1,5-AG adalah menggunakan alat akan mengubah glukosa ke glukosa-6-fosfat yang selanjutnya, 1,5-AG akan beroksidasi dengan pyranose oksidase dan akan menghasilkan H₂O₂ yang akan terdeteksi secara kolorimetri. Metode pemeriksaan ini dapat diaplikasikan baik pada sampel serum maupun plasma. Alat yang digunakan memiliki nilai presisi yang cukup tinggi dimanapun diperiksa dan menggunakan sampel baik plasma maupun serum dengan hasilnya 0,8-3,8% sehingga dapat digunakan pada individu normal maupun penderita diabetes.⁸

Pada pemeriksaan 1,5-AG serum nilai normal berkisar 14-29 ug/ml.⁴ Jika pada pemeriksaan didapatkan kadar 1,5 AG serum < 10 ug/ml pasien dicurigai menderita diabetes melitus. Pada pemeriksaan 1,5 AG serum dengan kadar 11-14 ug/ml diduga prediabetes. Penggunaan 1,5-AG dalam praktek sehari-hari harus memperhatikan kondisi klinis lain yang dapat mempengaruhi nilai dari 1,5-AG sendiri seperti gagal ginjal, penggunaan obat-obatan, dan lain lain.⁹ Kelebihan 1,5-AG ialah tidak dipengaruhi oleh hemoglobin, bilirubin, kadar lipid, asam urat, kreatinin, ataupun maltose. Kelebihan 1,5-AG ini dapat menjadi

pertimbangan klinisi untuk menjadikan 1,5-AG sebagai salah satu pemeriksaan dalam diagnosis prediabetes.

Beberapa faktor berkontribusi pada stabilitas kadar 1,5-AG serum pada individu yang sehat.⁶ Kompleksitas metabolik 1,5-AG dikombinasikan dengan besarnya reabsorpsi yang terjadi di ginjal untuk mempertahankan kadar serum 1,5-AG yang konsisten dalam keadaan glikemik normal. Selain itu, penelitian yang meneliti fluktuasi berdasarkan waktu dalam sehari atau beban diet menunjukkan tidak ada variasi substansial dalam kadar 1,5-AG.

Pada keadaan hiperglikemik, keseimbangan ginjal akan terganggu, mengakibatkan penurunan kadar 1,5-AG serum yang cepat dan signifikan.⁶ Penurunan kadar serum 1,5-AG terjadi ketika kadar glukosa tinggi yang diinduksi oleh hiperglikemia secara kompetitif menghambat reabsorpsi ginjal 1,5-AG di tubulus proksimal. Kadar 1,5-AG turun segera saat glukosa urin muncul, umumnya pada glukosa plasma sekitar 160-190 mg/dl.

Pemeriksaan 1,5-Anhydroglucitol

Penelitian Koga et al (2015) menyatakan 1,5 AG pada orang-orang dengan kontrol glikemik yang baik tidak akan terdapat variabilitas kadar 1,5 AG, sesuai dengan penelitian lain yang mengemukakan bahwa pasien dengan kontrol glikemik yang tidak baik, glukosa dan 1,5 AG akan dieskresikan di urin.⁷ Juraschek et al (2017) dalam penelitiannya menemukan pada populasi dengan pemberian diet tinggi dan rendah karbohidrat pada hasil penelitiannya tidak ditemukan perbedaan kadar 1,5 AG yang signifikan.⁹ Hasil penelitian ini menjadi masalah bagi individu dengan 1,5-AG dibawah 10 g/ml, ambang batas yang dalam algoritme klinis didiagnosis sebagai

diabetes melitus dimana masih belum jelas apakah efek diet ini akan cukup besar mengubah interpretasi 1,5-AG serum pada pasien diabetes melitus, di mana pengaruh besar nilai 1,5-AG kemungkinan adalah peningkatan glukosa darah bukan akibat diet tinggi kalori.

Su *et al* (2017) dalam penelitian juga menemukan bahwa 1,5 AG dapat menjadi marker yang menggambarkan keteraturan gula darah yang berlangsung dalam waktu singkat sampai 2 minggu terakhir.¹⁰ Dalam hal ini 1,5 AG memiliki fungsi pemantauan pengobatan disamping fungsi diagnostik. Penelitian Pramodkumar TA (2016) melaporkan bahwa 1,5 AG lebih sensitif dan spesifik dalam memprediksi hiperglikemia postprandial.¹¹ Penelitian ini mendukung kegunaan 1,5 AG sebagai pemeriksaan tambahan untuk menilai hiperglikemia postprandial. Jadi, pengukuran 1,5 AG mungkin merupakan alat penting untuk menilai kontrol diabetes.

Chan *et al* (2016) dalam penelitiannya menyimpulkan pemeriksaan 1,5-AG serum, bekerja dengan baik dalam mengidentifikasi remaja dengan diabetes melitus.¹² 1,5-AG menjadi prediktor glukosa post prandial yang baik. Mengingat masih digunakannya pemeriksaan glukosa post prandial sebagai skrining baik untuk prediabetes maupun diabetes melitus, maka pemeriksaan 1,5-AG dapat dijadikan pemeriksaan untuk mendeteksi pada

remaja dan dewasa muda yang berisiko menderita diabetes melitus.

Penelitian Malkan *et al* (2015) menyatakan bahwa pemeriksaan 1,5-AG serum memiliki sensitifitas 61,8 % dan spesifisitas 71,11% untuk mendiagnosis diabetes melitus.¹³ Kadar 1,5-AG yang ditemukan lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok prediabetes, dan kadar 1,5-AG pada kelompok prediabetes lebih tinggi dibandingkan kelompok diabetes melitus. Pada pemeriksaan 1,5 AG yang dikombinasikan dengan GD2PP memiliki sensitifitas 96% dan spesifisitas 88%.

SIMPULAN

Dalam ulasan ini, telah disimpulkan Pemeriksaan biomarker 1,5-Anhidriglucitol (AG) dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis prediabetes. Kedepannya, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan 1,5 Anhidroglucitol (AG) dalam mendiagnosis prediabetes.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes-present and future perspectives. *Clinical Diabetes and Endocrinology* . 2019; 5(5):1-5.
2. Punthake Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and diagnosis of

diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian Journal Diabetes*. 2018 ; 510-15

3. Dorcelly B, Katz K, Jagannathan R, Chiang S, Oluwadare B, Goldberg I. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated

- complications. *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017 ; 10 : 345-61
4. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 ;8(1):9-19.
 5. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Steffes M, Coresh J. Association of 1,5 Anhydroglucitol with diabetes an microvascular conditions. *NIH Access*. 2014 ; 60 (11) : 1409-18
 6. Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(3):355-63.
 7. Koga M. 1,5-Anhydroglucitol and glycated albumin in glycemia. *Adv Clin Chem*. 2014;64:269-301.
 8. Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, Battista L, Panico A, Scurati E et al. Performance characteristic and clinical utility of an enzymatic methods. *Cin Biochem*. 2007. 40 (18): 1398-405
 9. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Appel LJ, Christenson RH, Sacks FM, Selvin E. Effects of dietary carbohydrate on 1,5-anhydroglucitol in a population without diabetes: results from the OmniCarb trial. *Diabet Med*. 2017;34(10):1407-1413.
 10. Su H, Ma X, Yin J. Serum 1,5 Anhydroglucitol levels slightly increase rather than decrease after glucose load subjects with difference glucose tolerance status. *Acta Diabetaco*. 2017; 54; 463-70
 11. Pramodkumar TA, Jayashri R, Gokulakrishnan K, Velmurugan K, Pradeepa R, Anjana RM, et al. Relationship of glycemic control markers - 1,5 anhydroglucitol, fructosamine, and glycated hemoglobin among Asian Indians with different degrees of glucose intolerance. *Indian J Endocr Metab* 2016;20:690-5.
 12. Chan CL, Pyle L, Kelsey M, Newnes L, Zeitler PS, Nadeau KJ. Screening for type diabetes and prediabetes in obese youth: evaluate alternate markers of glycemia- 1,5 anhydroglucitol, fructosamin and glycated albumin. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17(3); 206-11
 13. Malkan UY, Gunes G, Corakci A. Rational diagnose of diabetes the comparison of 1,5-Anhydroglucytrol with othe glycemic markers. *Springer plus*. 2015. 4;57-59 Patil US, Jaydeokar AV, Bandawane DD. Immunomodulators: a pharmacological review. *International Journal Pharmacy Scince*. 2012;4:30-6.