

PERAN PEMERIKSAAN ALBUMIN GLIKAT DALAM PENATALAKSANAAN DIABETES MELITUS

Suzanna Immanuel

Departemen Patologi Klinik FKUI-RSCM

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan sekumpulan gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Keadaan hiperglikemia pada penderita DM yang tidak terkontrol, menimbulkan berbagai komplikasi progresif baik mikro maupun makrovaskular. Komplikasi klinis DM berkorelasi secara signifikan dengan status glikemik, sehingga diperlukan upaya pengontrolan status glikemik pasien DM, baik jangka pendek, menengah maupun jangka panjang. Pemeriksaan laboratorium yang biasa dipakai untuk pemantauan status glikemik meliputi kadar glukosa sewaktu, glukosa puasa, glukosa 2 jam *post prandial*, kurva harian glukosa, hemoglobin glikat (HbA1c), fruktosamin, dan albumin glikat. Pemantauan glukosa darah menggambarkan kadar glukosa sesaat, pada saat pemeriksaan dilakukan. Sedangkan pemantauan status glikemik berdasarkan glikasi protein seperti HbA1c, albumin glikat, dan fruktosamin menggambarkan rerata glukosa darah sesuai waktu paruh dari protein tersebut. Pada saat ini pemeriksaan glikasi protein untuk penilaian status glikemik penderita DM yang banyak digunakan yaitu HbA1c. Hasil pemeriksaan HbA1c menggambarkan rerata glukosa darah 2–3 bulan sebelumnya, digunakan untuk menilai status glikemik jangka panjang. Pemeriksaan HbA1c memiliki beberapa keterbatasan diantaranya pada kondisi tertentu yang dapat mempengaruhi umur eritrosit. Selain itu perubahan status glikemik dengan menggunakan HbA1c baru diketahui setelah 3 bulan. Saat ini dikembangkan pemeriksaan lain untuk pemantauan status glikemik yang tidak dipengaruhi umur eritrosit dan dapat menilai status glikemik dalam jangka waktu yang lebih pendek yaitu albumin glikat. Pemeriksaan albumin glikat, dapat menilai status glikemik dalam 2–3 minggu sebelumnya. Albumin glikat merupakan ikatan molekul glukosa pada residu asam amino lisin, arginin atau sistein albumin. Albumin glikat dapat memantau status glikemik yang lebih cepat sehingga diharapkan dapat memantau pemberian terapi dan mengantisipasi lebih dini terjadinya komplikasi DM.

Diabetes melitus (DM) merupakan sekumpulan gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Keadaan hiperglikemia pada penderita DM yang tidak terkontrol, menimbulkan berbagai komplikasi progresif baik mikro maupun makrovaskular. Komplikasi klinis DM berkorelasi

secara signifikan dengan status glikemik, sehingga diperlukan upaya pengontrolan status glikemik pasien DM, baik jangka pendek, menengah maupun jangka panjang. Pemeriksaan laboratorium yang biasa dipakai untuk pemantauan status glikemik meliputi kadar glukosa sewaktu, glukosa puasa, glukosa 2 jam *post prandial*, kurva harian glukosa, hemoglobin glikat (HbA1c), fruktosamin, dan albumin glikat. Pemantauan glukosa darah menggambarkan kadar glukosa sesaat, pada saat pemeriksaan dilakukan. Sedangkan pemantauan status glikemik berdasarkan glikasi protein seperti HbA1c, albumin glikat, dan fruktosamin menggambarkan rerata glukosa darah sesuai waktu paruh dari protein tersebut. Pada saat ini pemeriksaan glikasi protein untuk penilaian status glikemik penderita DM yang banyak digunakan yaitu HbA1c. Hasil pemeriksaan HbA1c menggambarkan rerata glukosa darah 2–3 bulan sebelumnya, digunakan untuk menilai status glikemik jangka panjang. Pemeriksaan HbA1c memiliki beberapa keterbatasan diantaranya pada kondisi tertentu yang dapat mempengaruhi umur eritrosit. Selain itu perubahan status glikemik dengan menggunakan HbA1c baru diketahui setelah 3 bulan. Saat ini dikembangkan pemeriksaan lain untuk pemantauan status glikemik yang tidak dipengaruhi umur eritrosit dan dapat menilai status glikemik dalam jangka waktu yang lebih pendek yaitu albumin glikat. Pemeriksaan albumin glikat, dapat menilai status glikemik dalam 2–3 minggu sebelumnya. Albumin glikat merupakan ikatan molekul glukosa pada residu asam amino lisin, arginin atau sistein albumin. Albumin glikat dapat memantau status glikemik yang lebih cepat sehingga diharapkan dapat memantau pemberian terapi dan mengantisipasi lebih dini terjadinya komplikasi DM.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan sekumpulan gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Penyakit bersifat menahun dan menimbulkan berbagai komplikasi, baik akut maupun kronis, mengenai hampir seluruh organ, menimbulkan gangguan fungsi, kerusakan dan bahkan kegagalan organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.^{1,2}

Diabetes melitus menjadi masalah di seluruh dunia, karena komplikasi yang ditimbulkan menyebabkan kesakitan, kematian, dan beban ekonomi yang tinggi untuk pengobatan dan pemeliharaannya. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka kejadian DM di berbagai penjuru dunia. Pada tahun 2030, diperkirakan lebih dari 360 juta orang menderita DM, dengan angka kejadian tertinggi 6 diantara 10 negara, berada di wilayah Asia. Kejadian DM tipe 2 meningkat lebih cepat dibanding DM tipe 1, hal ini berhubungan dengan peningkatan kejadian obesitas dan penurunan aktivitas fisik. Di Indonesia, *world health organization* (WHO) memperkirakan kenaikan jumlah penderita DM dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.^{1,3,4}

Keadaan hiperglikemia pada pasien DM yang tidak terkontrol, menimbulkan berbagai komplikasi progresif, baik mikro maupun makrovaskular, seperti penyakit jantung, ginjal, stroke, kebutaan, gangguan sirkulasi pada ekstremitas, kelainan saraf, dan kondisi kronis lain. Komplikasi klinis DM berkorelasi secara signifikan dengan status glikemik, sehingga diperlukan suatu upaya pengontrolan status glikemik pasien DM, baik jangka pendek, jangka menengah, maupun jangka panjang untuk mencegah komplikasi akut atau mengurangi komplikasi progresif yang dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ akibat kadar glukosa berlebih tersebut.^{1,3,5,6}

Adapun parameter pemeriksaan yang biasa dipakai untuk pemantauan status glikemik meliputi kadar glukosa darah, kurva glukosa darah harian, hemoglobin glikat (HbA1c), fruktosamin, dan albumin glikat. Pemantauan glukosa darah menggambarkan kadar glukosa sesaat, pada saat pemeriksaan dilakukan. Kelemahannya adalah kadar glukosa dapat berfluktuasi, yang dipengaruhi oleh asupan makanan, aktivitas, dan kondisi fisik pada saat pemeriksaan dilakukan. Pemantauan status glikemik berdasarkan glikasi protein seperti hemoglobin glikat (HbA1c), albumin glikat, dan fruktosamin menggambarkan rerata glukosa darah sesuai waktu paruh dari protein tersebut.^{1,4,5,7}

Pada saat ini pemeriksaan glikasi protein untuk penilaian status glikemik penderita diabetes melitus yang banyak digunakan yaitu hemoglobin glikat (HbA1c). Hasil pemeriksaan HbA1c menggambarkan rerata kadar glukosa darah dalam 2-3 bulan sebelumnya, sehingga hasil pengukuran digunakan untuk menilai status glikemik jangka panjang dan efektivitas pengobatan DM. Pada tahun 2010, *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan penggunaan HbA1c untuk menegakkan diagnosis DM, dengan nilai batas lebih atau sama dengan 6,5%. Dalam hal penatalaksanaan DM, sasaran pengobatan ditetapkan HbA1c kurang dari 7%.¹

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa risiko komplikasi diabetes berkorelasi dengan keadaan hiperglikemik. Setiap penurunan HbA1c akan menurunkan risiko kejadian komplikasi diabetes melitus. Penelitian dari *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) dan *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan bahwa setiap penurunan HbA1c sebesar 1% akan mengurangi risiko kematian akibat diabetes sebesar 21%, serangan jantung sebesar 14%, komplikasi mikrovaskular sebesar 37% dan penyakit vaskular perifer sebesar 43%.^{1,3,8}

Terdapat beberapa metoda yang dapat dipergunakan untuk pemeriksaan HbA1c, namun pada kondisi tertentu yang mempengaruhi umur eritrosit, pemeriksaan ini memiliki keterbatasan.⁹ Selain itu perubahan status glikemik dengan menggunakan HbA1c baru diketahui setelah tiga bulan. Selama periode tiga bulan ini, apabila pasien tidak mendapatkan terapi yang tepat, dapat merugikan karena penyakit dapat berkembang ke arah komplikasi. Hal ini menyebabkan perlunya dikembangkan pemeriksaan lain untuk pemantauan status

glikemik yang tidak dipengaruhi umur eritrosit dan dapat menilai status glikemik dalam jangka waktu yang lebih pendek yaitu fruktosamin dan albumin glikat. Pemeriksaan fruktosamin dan albumin glikat ini, dapat menilai status glikemik dalam 2-3 minggu sebelumnya. Pemeriksaan fruktosamin mengukur kadar protein total serum terglikasi, sedangkan pemeriksaan albumin glikat atau *glycated albumin* (GA), mengukur glikasi protein albumin. Pada kondisi tertentu albumin glikat lebih unggul dibanding HbA1c.^{6,10}

Albumin glikat merupakan ikatan molekul glukosa pada residu asam amino lisin, arginin atau sistein albumin membentuk albumin glikat. Albumin merupakan komponen protein utama dalam serum (80%) dengan waktu paruh 20-25 hari, sehingga pemeriksaan albumin glikat dapat digunakan untuk penilaian kontrol status glikemik dalam jangka waktu yang lebih pendek (indeks *intermediate*) yaitu 20-25 hari sesuai waktu paruhnya. Albumin glikat dapat dijadikan pilihan untuk pemantauan status glikemik yang lebih cepat, sehingga diharapkan dapat mengantisipasi terjadinya komplikasi akibat DM lebih dini, dan memantau pemberian terapi lebih adekuat. Adanya keterbatasan pada pemeriksaan HbA1c tidak berpengaruh pada pengukuran albumin glikat, sedangkan keterbatasan pemeriksaan albumin glikat yaitu tidak menggambarkan kontrol glikemik secara tepat pada pasien dengan gangguan metabolisme albumin.^{6,9}

Beberapa penelitian menunjukkan terdapat kesesuaian antara pengukuran HbA1c dan albumin glikat. Nilai albumin glikat sebanding dengan nilai HbA1c, dengan rasio albumin glikat terhadap HbA1c sekitar tiga kalinya. Albumin glikat berubah lebih cepat dalam merespon perubahan dalam pengobatan dibanding kadar HbA1c.^{6,9}

Pada makalah ini akan dibahas mengenai diabetes melitus tipe 2 yang berhubungan dengan resistensi insulin, pembentukan albumin glikat, patofisiologi albumin glikat, metoda pemeriksaan albumin glikat, manfaat dan keterbatasan albumin glikat.

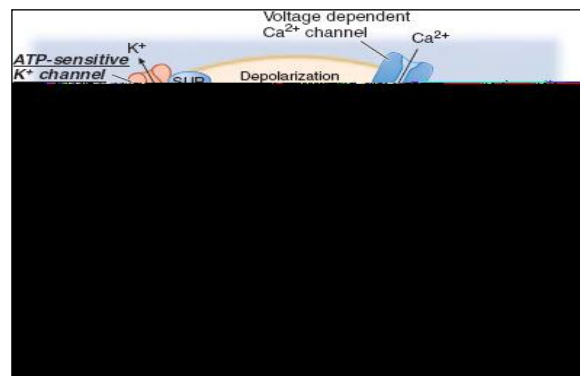
DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN RESISTENSI INSULIN

Diabetes melitus tipe 2 merupakan kelompok gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia, menyebabkan kelainan progresif dengan berbagai derajat resistensi insulin dan kelainan sekresi insulin oleh sel beta pankreas.^{1,11}

Diabetes melitus tipe 2 merupakan diabetes yang terbanyak dijumpai. Penyebabnya bersifat multifaktorial, dipengaruhi oleh faktor genetik atau riwayat keluarga dengan DM, dan faktor lingkungan seperti nutrisi, kurang aktivitas fisik, dan obesitas. Semua faktor tersebut mempengaruhi terjadinya resistensi insulin dan toleransi glukosa terganggu. Pada awalnya resistensi insulin pada organ target terutama hati, otot, dan lemak, belum menyebabkan diabetes secara klinis, tetapi ketika sel beta tidak mampu lagi melakukan kompensasi terhadap kebutuhan insulin, barulah terjadi DM tipe 2 secara klinis, yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah.^{1,11,12}

Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh sel beta pankreas. Sintesis dimulai dalam bentuk preproinsulin (prekursor hormon insulin), yang akan diubah menjadi proinsulin dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin akan disimpan dalam vesikel *secretory*. Selanjutnya proinsulin dipecah menjadi insulin dan C-peptida oleh enzim peptidase dan keduanya siap untuk disekresikan secara bersamaan melalui membran sel.^{1,13}

Sekresi insulin terutama dipengaruhi oleh kadar glukosa darah. Pada kadar glukosa darah lebih dari 3,9 mmol/L atau setara dengan 70 mg/dL, akan merangsang sekresi insulin.¹ Mekanisme sekresi insulin dijelaskan dalam Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme sekresi insulin¹

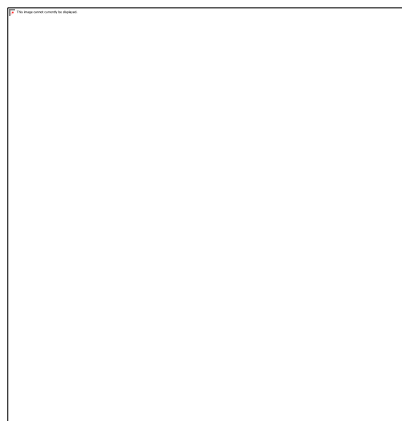
Glukosa dari dalam darah melewati membran sel beta melalui *glucosa transporter* (GLUT2). Selanjutnya mengalami proses glikolisis dan fosforilasi dalam sel dan membebaskan molekul *adenosin triphosphate* (ATP). ATP yang terbentuk dibutuhkan untuk mengaktifkan penutupan kanal kalium sensitif ATP pada membran sel beta pankreas, dan mengakibatkan depolarisasi membran sel diikuti pembukaan kanal kalsium. Pembukaan kanal kalsium menyebabkan kalsium masuk ke dalam sel dan dibutuhkan untuk sekresi insulin.¹

Insulin yang disekresikan ke dalam sistem vena portal, 50% akan didegradasi oleh hati dan sisanya masuk sirkulasi berikatan dengan reseptor di organ target. Ikatan antara insulin dengan reseptor insulin di organ target, akan merangsang aktivitas tirosin kinase menyebabkan fosforilasi *insulin receptor substrates* (IRS) dan adaptor protein lain. Selanjutnya terjadi *cascade* yang memicu aktivasi *phosphatidylinositol-3'-kinase* (PI-3-kinase) menyebabkan translokasi reseptor pengangkut glukosa (GLUT4) ke membran sel sehingga glukosa dapat masuk ke dalam sel dan digunakan oleh sel tersebut untuk sumber energi.¹ Jalur transduksi sinyal insulin pada otot rangka ditunjukkan pada Gambar 2 berikut ini.



Gambar 2. Jalur transduksi sinyal insulin pada otot rangka¹

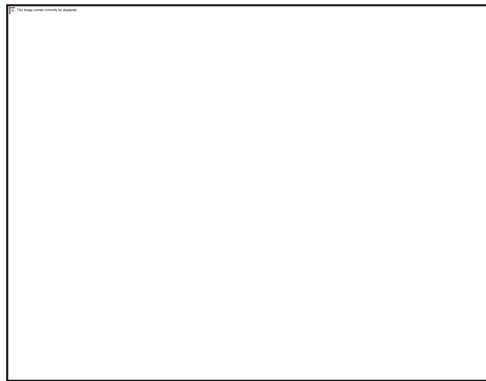
Insulin memiliki peran penting pada berbagai proses metabolisme tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Hormon ini berperan dalam proses penggunaan glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh terutama otot, lemak, dan hepar. Pada sel otot, insulin meningkatkan ambilan glukosa, sintesis glikogen dan protein. Pada sel lemak insulin meningkatkan ambilan glukosa dan lipogenesis, serta menurunkan lipolisis. Sedangkan pada sel hati, insulin akan menurunkan glukoneogenesis, meningkatkan sintesis glikogen, dan meningkatkan lipogenesis. Secara keseluruhan proses ketiganya saling berhubungan, dan insulin menjaga keseimbangan glukosa.^{1,13} Efek insulin pada berbagai jaringan tubuh diperlihatkan pada gambar 3.¹³



Gambar 3. Efek insulin pada berbagai jaringan¹³

PEMBENTUKAN ALBUMIN GLIKAT

Albumin glikat merupakan bentuk ikatan molekul glukosa dengan albumin. Proses glikasi terjadi secara non-enzimatik, dimana glukosa berikatan secara kovalen dengan residu asam amino lisin, arginin, sistein albumin, membentuk albumin glikat (*Schiff-base*), kemudian melalui *rearrangement* Amadori menjadi bentuk keton aminometil atau ketoamin yang lebih stabil. Reaksi pembentukan albumin glikat terdapat pada Gambar 4. Pada keadaan normal kadar albumin glikat berkisar antara 6-15% total albumin serum. Pada pasien diabetes melitus, keadaan hiperglikemia akan meningkatkan kadar albumin glikat sekitar 2-3 kali.¹⁴



Gambar 4. Glikasi non-enzimatik albumin⁶

PATOFISIOLOGI ALBUMIN GLIKAT

Pemeriksaan albumin glikat menggambarkan status glikemik dalam 2-3 minggu sebelumnya, hal ini sesuai waktu paruh albumin sekitar 25-30 hari. Sehingga albumin glikat dapat dijadikan pilihan pengontrolan status glikemik yang lebih cepat dibanding HbA1c pada pasien diabetes melitus. Peningkatan protein terglykasi (albumin glikat) memegang peranan dalam perkembangan komplikasi vaskular akibat diabetes. Pembentukan *Advanced Glycation End-Products* (AGE) dapat menyebabkan timbulnya berbagai komplikasi vaskular.

Protein terglykasi (albumin glikat) dapat membentuk *Advanced Glycation End-products* (AGE). AGE dapat menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), berikatan dengan reseptor permukaan sel dan membentuk *cross-links*. Sehingga AGE berkontribusi terhadap timbulnya komplikasi, baik mikro maupun makrovaskular, pada diabetes melitus. AGE dapat merubah matriks ekstraselular (ECM), kerja hormon, sitokin, dan radikal bebas melalui reseptor permukaan sel dan berdampak pada fungsi protein intraselular.¹⁵

Faktor utama pembentukan AGE meliputi rerata *turn over* protein untuk glikosilasi, derajat hiperglikemia dan stres oksidatif dari lingkungan. Satu atau lebih kondisi tersebut menyebabkan glikasi dan oksidasi protein. AGE memperlihatkan efek atherogenik yang potensial pada beberapa tipe sel seperti monosit-makrofag, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah. Pada sel endotel, AGE merangsang NAD(P)H oksidase meningkatkan ROS, p21 RAS, dan *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). Selain itu juga meningkatkan p38 MAPK dan CDC 42/RAC, yang semua itu berperan dalam pembentukan signal NF- κ B, selanjutnya ditranslokasikan ke nukleus yang menyebabkan peningkatan proses transkripsi beberapa protein misalnya *endothelin-1*, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), E-selectin, *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *tissue factor*, dan sitokin proinflamasi (interleukin-1 α (IL-1 α), IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF- α). Hal ini berperan pada atherosklerosis pembuluh darah.¹⁵ Efek AGE pada sel endotel terdapat pada Gambar 5.



Gambar 5. Efek dari AGE pada sel endotel¹⁵

Penelitian Pu dkk, pada 320 subyek penelitian di Cina menyimpulkan bahwa peningkatan albumin glikat serum berhubungan dengan adanya dan beratnya penyakit arteri koroner.¹⁶

METODA PEMERIKSAAN ALBUMIN GLIKAT

Terdapat beberapa metoda pemeriksaan albumin glikat. antara lain pemeriksaan *boronate affinity chromatography* (BAC), *enzyme linked boronate immunoassay* (ELBIA), dan metoda enzimatik. Pemeriksaan kadar albumin glikat dapat berbeda, tergantung pada tempat glikasi yang diukur.^{17,18}

Metoda *boronate affinity chromatography* (BAC) digunakan untuk mengukur kadar albumin glikat. Pemeriksaan ini berdasarkan reaksi spesifik antara asam boronat dengan gugus cis-diol albumin glikat.¹⁹ Gugus cis-diol albumin glikat bereaksi dengan asam boronat yang terdapat dalam kolom, dan dipisahkan dari albumin non-glikat dengan menggunakan larutan *buffer*. Kadar albumin glikat dan non-glikat, ditentukan menggunakan *bromcresol* hijau. Intensitas warna yang terbentuk diukur dengan fotometer pada panjang gelombang 630 nm. Kadar albumin glikat dihitung dalam bentuk persentase terhadap albumin total.²⁰

Metoda afinitas untuk mengukur kadar albumin glikat berdasarkan ELBIA pada prinsipnya berdasarkan interaksi antara asam boronat dengan gugus cis-diol albumin glikat yang diikat oleh antibodi anti-*human serum albumin* (HAS) yang dilekatkan pada sumur *microtiter plate*. Sampel dimasukkan ke dalam sumur *microtiter plate* yang mengandung antibodi anti-HAS, akan terjadi ikatan antara antibodi anti-albumin dengan albumin glikat dan non-glikat. Selanjutnya ditambahkan asam boronat peroksidase yang akan berinteraksi dengan gugus cis-diol albumin glikat. Reaksi diakhiri dengan penambahan substrat (asam sulfuric). Serapan dibaca dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 492 nm. Kalibrator albumin non-glikat (NGA) dan kalibrator albumin glikat yang mengandung 40%

albumin glikat (GA) digunakan untuk menghitung persentase kadar albumin glikat dalam sampel. Kadar albumin glikat (dalam %) dihitung berdasarkan rumus : $\%GA = [(A \text{ sampel} - A \text{ NGA}) / (AGA \text{ 40\%} - A \text{ NGA})] \times 40\%$. Koefisien variasi (CV) uji ketelitian *within run* dan *between days* untuk serum dengan kadar AG 11,5% dan 21,4% berurutan sebesar 3,7% dan 3,5%. CV *between days* untuk serum dengan kadar AG 14,2% (n=5) didapatkan sebesar 4,2%.¹⁹

Saat ini dikembangkan metoda pengukuran albumin glikat yang lebih mudah dan akurat, menggunakan metoda enzimatik. Metoda enzimatik ini dianggap ideal, karena spesifik terhadap albumin dan dapat mengukur semua tempat glikasi dari albumin.¹⁷

Pada metoda enzimatik asam amino endogen glikat dan peroksidase dieliminasi terlebih dahulu oleh ketoamin oksidase dan peroksidase. Selanjutnya albumin glikat dihidrolisis menjadi asam amino atau peptida oleh proteinase spesifik albumin, kemudian asam amino glikat atau peptida dioksidasi oleh ketoamin oksidase menghasilkan hidrogen peroksida yang diukur secara kuantitatif. Kadar albumin diukur dengan metoda *bromcresol purple*, dan kadar albumin glikat dihitung sebagai persentase AG terhadap total albumin. Koefisien variasi (CV) metoda ini 0,63% dan 0,93% untuk uji ketelitian *within run* dan 0,685-0,75% untuk uji ketelitian *between days*.¹⁷

MANFAAT PEMERIKSAAN ALBUMIN GLIKAT

Albumin glikat merupakan indeks kontrol glikemik jangka menengah yang tidak dipengaruhi oleh metabolisme hemoglobin dan umur eritrosit. Beberapa peranan pemeriksaan albumin glikat dalam kepentingan klinis antara lain bahwa AG dapat menggambarkan perubahan kontrol glikemik jangka yang lebih pendek dibandingkan HbA1c, karena waktu paruh albumin lebih cepat dibandingkan dengan eritrosit. Albumin glikat menurun lebih cepat pada kasus dengan perbaikan kontrol glikemik, dan meningkat lebih cepat dibanding HbA1c pada keadaan perburukan kontrol glikemik jangka pendek.¹⁸

Pemeriksaan albumin glikat dapat dijadikan alternatif pemeriksaan kontrol glikemik pada pasien anemia, pasien yang mendapat terapi preparat besi, dan pasien hamil, karena albumin glikat tidak dipengaruhi umur eritrosit. Penelitian Sanaka dkk melaporkan bahwa HbA1c meningkat dari kehamilan trimester 2 ke trimester 3 pasien hamil yang tidak DM, sedangkan albumin glikat tidak berubah selama periode ini. Hal ini mungkin berhubungan dengan anemia defisiensi besi.¹⁸

Albumin glikat menggambarkan indeks glikemik pada pasien DM dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. Hal ini berhubungan dengan keadaan anemia yang dapat mempengaruhi pemeriksaan HbA1c dan pemberian terapi eritropoietin pada pasien dengan hemodialisis. Selain itu kondisi uremia pada pasien gagal ginjal dapat meningkatkan pembentukan hemoglobin karbamilat yang dapat mempengaruhi pemeriksaan HbA1c.¹⁸

Albumin glikat dapat dipergunakan untuk kontrol glikemik pada pasien dengan hemoglobinopati. Nilai HbA1c tidak menggambarkan status glikemik pada pasien DM dengan hemoglobinopati, karena beberapa Hb varian dapat menyebabkan hasil pemeriksaan HbA1c rendah atau tinggi palsu. Ketidaktepatan pengukuran pada metoda HPLC dapat terjadi karena produk glikat substitusi dari Hb varian ikut terelusi pada posisi yang sama dari HbA1c akan menyebabkan hasil tinggi palsu, sedangkan bila produk glikat substitusi Hb varian terelusi pada posisi HbA1 akan menyebabkan hasil HbA1c rendah palsu.¹⁸

Pemeriksaan albumin glikat berkorelasi dengan pemeriksaan HbA1c. Peningkatan kadar albumin glikat sebanding dengan peningkatan HbA1c. Kelebihannya pemeriksaan albumin glikat dapat menilai status kontrol glikemik dalam jangka yang lebih pendek dan dapat dipakai pada kondisi tertentu dimana pengukuran HbA1c tidak dapat diterapkan (Tabel 1).¹⁸

Tabel 1. Penyakit dan kondisi metabolik yang memerlukan pemeriksaan albumin glikat untuk penentuan status kontrol glikemik¹⁸

-
1. Perubahan status kontrol glikemik jangka pendek
 2. Pada onset *fulminant* DM tipe 1
 3. DM tipe 1
 4. DM tipe 2 dengan terapi insulin
 5. Pasien dengan *postprandial* hiperglikemia
 6. Anemia hemolitik, perdarahan, transfusi darah, dll
 7. Hemoglobin varian
 8. Gagal ginjal kronik dengan hemodialisis
 9. Sirosis hati
 10. Anemia defisiensi besi dan mendapat terapi preparat besi
 11. Wanita hamil dan premenopause.
-

KETERBATASAN PEMERIKSAAN ALBUMIN GLIKAT

Pemeriksaan albumin glikat dipengaruhi oleh kondisi gangguan metabolisme albumin. Nilai AG lebih rendah pada pasien dengan sindroma nefrotik, hipertiroidisme, dan pasien yang mendapat obat glukokortikoid. Pada kondisi ini metabolisme albumin meningkat. Nilai AG relatif lebih tinggi terhadap kadar glukosa plasma pada pasien dengan hipotiroidisme, karena metabolisme albumin menurun.¹⁸

Pada pasien dengan obesitas nilai AG didapatkan lebih rendah. Hal ini berhubungan dengan inflamasi kronik. Keadaan inflamasi menyebabkan katabolisme albumin meningkat, waktu paruh albumin menurun, dan hasil AG relatif lebih rendah. Keadaan ini juga terjadi pada perokok, pasien hiperurisemia, hipertrigliseridemia, dan *non-alcoholic fatty liver*.¹⁸

Pada saat ini pemeriksaan albumin glikat belum banyak digunakan dan belum distandarisasi oleh seluruh dunia. Standarisasi pengukuran oleh *Japan Diabetes Society* (JDS), menunjukkan rasio AG/HbA1c sekitar 3, sedangkan rasio AG/HbA1c berdasarkan NGSP sekitar 2,8. Nilai rujukan albumin glikat untuk diagnosis DM belum terlalu jelas.¹⁸ Terdapat beberapa nilai rujukan yang pernah dilaporkan dari beberapa penelitian. Semua penelitian menggunakan metoda enzimatik. Penelitian Tominaga dkk menyatakan nilai rujukan albumin glikat pada subjek orang Jepang adalah 12,3-16,9% (jumlah sampel (n)= 699, mean +/- 2 SD) seperti yang dilaporkan oleh *Committee on Standardization of Laboratory Testing related to Diabetes Mellitus*. Penelitian Rita dkk menyatakan nilai rujukan pada subjek orang Italia sebesar 11,7-16,9% (n = 32, persentil 2,5-97,5). Penelitian Takuji dkk melaporkan nilai rujukan orang Amerika sebesar 11,9-15,8% (n = 201, mean +/- 2 SD). Semua hasil penelitian nilai rujukan berkorelasi baik.¹⁷

RINGKASAN

Albumin glikat merupakan indeks kontrol glikemik jangka menengah yang tidak dipengaruhi oleh metabolisme hemoglobin dan umur eritrosit. Adanya keterbatasan pada pemeriksaan HbA1c tidak berpengaruh pada pengukuran albumin glikat, sedangkan keterbatasan pemeriksaan albumin glikat yaitu tidak menggambarkan kontrol glikemik secara tepat pada pasien dengan gangguan metabolisme albumin. Manfaat pemeriksaan albumin glikat dalam kepentingan klinis antara lain bahwa AG dapat menggambarkan perubahan kontrol glikemik jangka yang lebih pendek dibandingkan HbA1c, karena waktu paruh albumin lebih cepat dibandingkan dengan eritrosit. Albumin glikat menurun lebih cepat pada kasus dengan perbaikan kontrol glikemik, dan meningkat lebih cepat dibanding HbA1c pada keadaan perburukan kontrol glikemik jangka pendek.

Pada saat ini pemeriksaan albumin glikat belum banyak digunakan dan belum distandarisasi oleh seluruh dunia. Standarisasi pengukuran oleh *Japan Diabetes Society* (JDS), menunjukkan rasio AG/HbA1c sekitar 3, sedangkan rasio AG/HbA1c berdasarkan NGSP sekitar 2,8. Nilai rujukan albumin glikat untuk diagnosis DM belum terlalu jelas.

Masih diperlukan standarisasi dan harmonisasi antara berbagai metoda pemeriksaan albumin glikat sehingga didapatkan nilai batas sesuai *evidence based medicine*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's's principles of internal medicine*. 17th ed. New York : McGraw-Hill; 2008.p.2276-304.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Clinical practice recommendation 2004*. *Diabetes Care*. 2004;27(1):S5-S10.

3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36(1):S11-S21.
4. Persatuan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2006. Jakarta : PB Perkeni; 2006.p.1-49.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
6. Ali O, Bernett G, Comstock P, Estenoz J, Gugliucci A, Roohk HV, Ship S. Glycated albumin and diabetes monitoring. *Epineix Diagnostics*. Irvine: McGraw Avenue;2008.p.6-24.
7. Tahara Y. Glycoalbumin (GA). *Diabetes Care*. 2000:62-9.
8. American Diabetes Association. Implication of the diabetes control and complication trial. *Diabetes Care*. 1999;22:S24-S6.
9. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Glycated albumin and glycated hemoglobin are influenced by endogenous insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):270-2.
10. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Glycated albumin and glycated hemoglobin are differently influenced by endogenous insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009:1-3.
11. Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicennati V. Glucocorticoid and type 2 Diabetes: from physiology to pathology. *Nutrition and Metabolism*. 2012:1-5.
12. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Robbins Basic Pathology. 7th ed. New York : WB Saunders Company; 2003.p.739-41.
13. Manaf S. Insulin: mekanisme sekresi dan aspek metabolisme. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 5th ed. Jakarta: Internal Publishing; 2010.p.1896-905.
14. Bai X, Wang Z, Huang C, Wang Z, Chi L. Investigation of non-enzymatic glycosylation of human serum albumin using ion trap-time of flight mass spectrometry. *Molecules*. 2012;17: 8783-92.
15. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end product. *Circulation*. 2006:597-602.
16. Pu LJ, Lu L, Shen WF, et al. Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Circ J*. 2007;71(7):1067-73.
17. Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, Shihabi ZK, Freedman BI. Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination. *Journal of diabetes Science and technology*. 2011;5(6):1455-62.

18. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine J.* 2010;57(9):751-62.
19. Cohen MP, Clements RS. Measuring glycated proteins: clinical and methodological aspects. *Diabetes Technology and Therapeutics.* 1999;1(1):57-66.
20. Ikeda K, Sakamoto Y, Kawasaki Y, et al. Determination of glycated albumin by enzyme link boronate immunoassay (ELBIA). *Clin Chem.* 1998 44(2):256-63.
21. Rendell M, Kao G, Mecherikunnel P, Peterson B, Duhaney R, Nierenberg J. Aminophenylboronic acid affinity chromatography and thiobarbituric acid colorimetry compared for measuring glycated albumin. *Clin Chem.* 1985;31(2):229-34.