

jangka pendek rerata glukosa darah, GA dapat dijadikan parameter yang lebih baik sebagai pemantauan kadar glukosa.⁸

4. Pemantauan hiperglikemia *postprandial* & fluktuasi glukosa

Beberapa studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa hiperglikemia *postprandial* menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular. Studi DECODE atau Funugata menunjukkan bahwa glukosa plasma *postprandial* dalam tes toleransi glukosa merupakan faktor risiko yang lebih kuat untuk kejadian kardiovaskular daripada glukosa plasma puasa. Selain itu, telah dilaporkan bahwa pemberian α -glucosidase inhibitor acarbose untuk pasien dengan gangguan toleransi glukosa atau diabetes melitus dikaitkan dengan pengurangan risiko kardiovaskular (STOP-NIDDM trial). Lanjutnya, GA dapat menangkap perubahan pada kadar glukosa *postprandial* dibandingkan glukosa darah rerata dan HbA1c. Rasio GA/HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 1 yang lebih besar dibandingkan diabetes melitus tipe 2 memperlihatkan bahwa GA lebih menggambarkan fluktuasi tersebut, karena secara umum pasien diabetes melitus tipe 1 memiliki fluktuasi glukosa yang lebih tinggi dibandingkan diabetes melitus tipe 2. Berdasarkan fenomena tersebut, pada pasien diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2 yang tidak menunjukkan perbedaan pada kadar HbA1c, kadar GA secara signifikan lebih tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa GA mungkin lebih kuat mencerminkan kadar glukosa plasma *postprandial* dan berbagai fluktuasi glukosa plasma dari HbA1c.³

Studi DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) menunjukkan bahwa injeksi insulin intensif dapat mengurangi risiko retinopati dibandingkan dengan insulin konvensional pada pasien diabetes melitus tipe 1, bahkan pada keadaan dimana tidak ada perubahan kadar HbA1c. Injeksi insulin intensif diduga dapat menurunkan fluktuasi dan perubahan kadar glukosa darah, dan akan dapat menurunkan risiko kejadian mikroangiopati. Kadar glukosa *postprandial* ditemukan menjadi prediktor yang lebih baik untuk retinopati diabetik dibandingkan HbA1c pada diabetes melitus tipe 2. Kenaikan fluktuasi glikemik dan/atau perubahan glukosa *postprandial* telah menunjukkan adanya kenaikan risiko pada makroangiopati

diabetik. GA sebagai parameter jangka pendek-menengah dapat menangkap perubahan/fluktuasi glukosa plasma. Yoshiuchi *et al.* menjelaskan bahwa rasio GA/HbA1c lebih tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 1 dibandingkan diabetes melitus tipe 2, dimana terjadi fluktuasi kadar glukosa darah yang cukup tinggi pada pasien diabetes tipe 1.^{3,5} Lanjutnya, Studi DCCT menunjukkan bahwa secara independen, GA dan HbA1c menjadi parameter yang baik untuk risiko mikroangiopati. Korelasi paling kuat adalah ketika kadar GA dan HbA1c digabung sebagai parameter, sehingga saling mendukung dari potensi masing-masing pengukuran sebagai faktor risiko.⁹

GA dapat menjadi parameter yang lebih baik pada kontrol glikemik dibandingkan HbA1c, terutama pada perubahan glikemik pada diabetes melitus tipe 1 dan 2. GA merupakan parameter glikasi protein yang dapat menutup semua kelemahan yang dimiliki HbA1c sebagai parameter pemantauan glukosa darah. Namun, dengan basis GA yang sangat bergantung pada albumin serum, ada beberapa kondisi yang dapat mengganggu hasil dari GA, yaitu pada kondisi yang dapat mengganggu metabolisme albumin.

Sirosis hati

Hati merupakan organ vital yang penting untuk meregulasi kadar glukosa plasma. Gangguan metabolik glukosa muncul secara frekuentif pada pasien dengan penyakit hati kronik, seperti hepatitis kronik dan sirosis hati. Pada pasien dengan penyakit hati kronik, sekitar 70-90% terdiagnosa memiliki gangguan toleransi glukosa dan 30-60% diantaranya adalah pasien diabetes melitus. Sangat penting untuk tetap dapat mengontrol kadar glukosa darah pada pasien tersebut. HbA1c memiliki korelasi yang rendah pada pasien penyakit hati kronik, karena umur eritrosit yang memendek. Sebaliknya, nilai GA dan fruktosamin lebih tinggi pada pasien tersebut, yang diduga karena memanjangnya masa paruh albumin serum yang dikarenakan sintesis albumin yang menurun. Sangat sulit untuk memantau kadar glukosa darah pada pasien dengan penyakit hati kronik karena tidak ada parameter yang bekerja dengan baik pada kondisi tersebut.³

Gangguan metabolisme albumin

GA menunjukkan nilai yang lebih rendah pada pasien dengan sindrom nefrotik, hipertiroid dan pada pengobatan steroid seperti *glucocorticoid* dimana dapat meningkatkan metabolisme albumin. Penurunan kadar GA pada kondisi tersebut disebabkan karena memendeknya masa paruh albumin serum karena peningkatan metabolisme serum albumin. Sedangkan, GA menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan kadar glukosa plasma pada pasien dengan sirosis hati dan hipotiroid dimana metabolisme albumin menurun.³

Kesimpulan

Pemantauan kadar rerata glukosa selain dengan HbA1c, dapat menggunakan tes uji lainnya. Pada beberapa kondisi seperti hemodialisis, pemantauan kadar glukosa jangka pendek pada pengobatan, pasien dengan kadar glukosa sangat fluktuatif, serta pada kehamilan, pemeriksaan HbA1c tidak direkomendasikan. GA merupakan parameter baru yang dapat menggantikan peranan HbA1c dalam pemantauan kadar rerata glukosa.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes care.* 2013; 36(1): 11 – 66.
2. Soewondo P. Current Practice in the Management of Type 2 Diabetes in Indonesia: Results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *J Indon Med Assoc.* 2011;61: 474-481.
3. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic marker. *Endocr. J.* 2010; 57(9): 751-762.
4. Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, et al. Comparison of Glycated Albumin (GA) and Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Type 2 Diabetic Patients: Usefulness of GA for Evaluation of Short-term Changes in Glycemic Control. *Endocr. J.* doi: 10.1507/endocrj.K06-103
5. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2008; 1 – 8.
6. Atmakusuma TD. Pencegahan thalassemia. *Kemendes* 2010; 1 – 35.
7. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c level in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney international*; 2008; 25: 1-7.
8. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, et al. A1c but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care*; 2008; 31: 1945-1948.
9. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Relationship of Glycated Albumin to Blood Glucose and Glycated Hemoglobin (HbA1c) Values and to Retinopathy, Nephropathy and Cardiovascular Outcomes in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Pub*; 2013; 1 – 39.

Editorial

Peran Albumin Glikat sebagai parameter baru untuk pemantauan diabetes melitus

Setiap penderita diabetes melitus perlu melakukan pemantauan status glikemiknya dengan teratur untuk mencapai status kendali yang baik agar supaya tidak terjadi penyulit. Selama ini pemantauan dilakukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah baik puasa, atau *postprandial*, kurva harian maupun kadar hemoglobin glikat (HbA1c). Kadar glukosa menggambarkan kondisi jangka pendek, beberapa hari saja, sedangkan kadar HbA1c menggambarkan kadar glukosa 2-3 bulan sebelumnya. Status kendali yang baik adalah bila kadar glukosa maupun kadar HbA1c keduanya mencapai nilai sasaran yang diinginkan sesuai panduan. Seringkali terjadi kadar glukosa sudah mencapai status kendali tetapi kadar HbA1c masih di atas nilai batas sasaran. Dalam hal ini dokter dan pasien perlu menunggu sampai pemeriksaan HbA1c berikutnya yang biasanya setiap 3 bulan. Diinginkan parameter yang dapat dilakukan dan

memberikan informasi lebih cepat. Albumin glikat (GA) tampaknya mampu mengisi "kekosongan" tersebut. GA terbentuk oleh reaksi antara glukosa dengan albumin seperti juga HbA1c antara glukosa dengan hemoglobin. GA juga awalnya berbentuk enol bersifat reversibel, akan terurai kembali jika kadar glukosa yang tinggi kembali ke kadar normal, tetapi akan berubah oleh reaksi Amadori menjadi bentuk keto yang ireversibel, tidak terurai kembali, dan menggambarkan status glikemik. Sesuai dengan masa paruh albumin maka GA menggambarkan kadar glukosa 2-4 minggu sebelumnya, lebih cepat daripada kadar HbA1c. Oleh karena itu GA dapat memantau perubahan kadar glukosa yang lebih cepat.

Kelebihan lain daripada GA adalah ia tidak dipengaruhi oleh kondisi perubahan rentang hidup eritrosit dan kadar Hb misalnya pada anemia, thalassemia, Hb-pati, kehamilan, nefropati, pengaruh obat-obatan yang dapat mengganggu dan menimbulkan kesalahan hasil kadar HbA1c. Selain itu GA dilaporkan juga memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan HbA1c pada

pemantauan retinopati dan risiko kardiovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2 serta penyebab semua kematian pada pasien hemodialisis.

Meskipun GA juga dipengaruhi oleh kondisi perubahan kadar albumin, karena GA merupakan rasio GA dengan albumin total maka GA masih dapat dipakai untuk pemantauan.

Daftar pustaka

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes* 2013; 37: S8-S11.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2012; 35, Supplement 1: S64-S71.
3. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine J* 2010; 57 (9): 751-62.
4. Morita S, Kasayama S, Deguchi R, Hirai K, Mukai K, Utsu Y, et al. Glycated Albumin, rather than HbA1c, reflects diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2013; 4:6
5. Saisho Y. Glycated albumin: A more sensitive predictor of cardiovascular disease than glycated hemoglobin? *Int J Diabetol & Vasc Dis Res* 2013, 1(6): 1-3.
6. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine J* 2008; 1 – 8.

Editorial: Marzuki Suryatmadja, Prof, dr, SpPK(K).

Glycated Albumin: untuk Pemantauan Diabetes Melitus yang lebih baik

Diabetes melitus merupakan sekumpulan gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia peningkatan kadar glukosa darah, yang terjadi karena gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Pemantauan kadar glukosa sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya penyulit yang menyertainya, baik pemantauan jangka pendek, menengah maupun jangka panjang. Pemantauan jangka pendek yang dapat digunakan antara lain pemeriksaan glukosa darah sewaktu, glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam setelah makan,

dan *oral glucose test tolerance* (OGTT).¹ Sedangkan untuk pemantauan jangka menengah yang dapat digunakan adalah fruktosamin dan *glycated albumin* (GA), dan untuk jangka panjang adalah hemoglobin glikat (HbA1c).

Pemantauan jangka pendek kadar glukosa darah merupakan pemantauan yang bersifat *pin point*, atau hanya pada saat pemeriksaan atau pengambilan spesimen. Sedangkan pemeriksaan GA dan HbA1c bersifat rerata glukosa darah selama waktu paruh dari

protein yang terglykasi tersebut. Saat ini, pemeriksaan yang menjadi rekomendasi untuk pemantauan kadar glukosa pada pasien diabetes melitus adalah hemoglobin glikat (HbA1c). HbA1c merupakan parameter pemeriksaan yang baik untuk pemantauan diabetes melitus dan telah menjadi standar baku untuk pemeriksaan diabetes melitus. HbA1c digunakan untuk memantau kadar glukosa rerata 2 - 3 bulan sebelumnya, dan telah direkomendasikan oleh WHO (*World Health Organization*), ADA (*American Diabetes Association*) dan Perkeni (Perkumpulan Endokrinologi

Indonesia) untuk diperiksa minimal 2 kali dalam setahun.² Akan tetapi, ada beberapa kondisi dimana nilai HbA1c diragukan atau tidak dapat dipakai. Beberapa kondisi tersebut antara lain anemia, thalasemia, dialisis dan kehamilan. Selain itu masih ada beberapa gangguan yang dapat memengaruhi nilai HbA1c, seperti Hb varian atau kelainan hemoglobin (Hb-pati).^{3,4,5}

Indonesia sebagai negara yang memiliki tingkat thalasemia yang cukup tinggi, mempunyai angka prevalensi pembawa sifat thalasemia-β sekitar 3 – 10%, sedangkan Hb varian E (HbE) sebesar 1.5 – 36%.⁵ Data ini harus diperhatikan dengan baik karena pemeriksaan HbA1c tidak dapat diandalkan untuk pemantauan diabetes melitus pada keadaan-keadaan tersebut di atas. Pada saat pengobatan, diperlukan pemantauan kadar rerata glukosa dengan baik dan segera agar bisa mengetahui respons dari terapi yang dijalankan. Tiga bulan waktu yang dibutuhkan untuk melihat perubahan nilai HbA1c seringkali dirasakan kurang cepat. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan protein glikat lainnya yang dapat menggambarkan kadar rerata glukosa darah dalam jangka waktu yang lebih pendek, seperti fruktosamin dan GA. Sayangnya, fruktosamin yang menggambarkan glikasi total serum protein memiliki banyak kekurangan seperti: nilai yang absolut (dapat dipengaruhi oleh kadar protein serum), perbedaan yang besar antar individu, dan dipengaruhi oleh kadar protein serum lainnya seperti globulin. Pilihan yang paling baik saat ini adalah *glycated albumin* (GA).^{3,4}

Apakah yang dimaksud dengan *glycated albumin* (GA)?

Glycated albumin (GA) merupakan bentuk formasi ikatan antara molekul-molekul albumin dan glukosa melalui reaksi oksidasi non-enzimatik. Serupa dengan fruktosamin, GA merupakan indeks kontrol glikemik yang tidak dipengaruhi oleh gangguan metabolisme hemoglobin. Selain itu, GA mencerminkan status glukosa darah yang lebih pendek dibandingkan HbA1c, yakni 2 – 4 minggu sebelumnya. GA tidak dipengaruhi oleh kadar protein serum layaknya fruktosamin, karena GA menghitung rasio antara kadar albumin glikat dengan total albumin serum.^{3,4} Glukosa berikatan

kuat dengan albumin serum pada 4 situs residu lisin, dan reaksi glikasi terjadi 10 kali lipat lebih cepat dibandingkan glikasi pada hemoglobin. Karena itu, GA dapat lebih menangkap fluktuasi dan perubahan glikemik status lebih cepat dan nyata dibandingkan HbA1c (Gambar 1).⁵

Pada saat pertama kali ditemukan, pemeriksaan GA dikerjakan dengan metoda HPLC. Mengingat metoda HPLC membutuhkan keterampilan dan alat khusus serta pertimbangan harga yang tinggi, telah dikembangkan metode enzimatis yang bisa diaplikasikan dengan mudah dan cepat pada alat kimia klinik otomatis. Sebagai parameter yang relatif baru, GA memiliki beberapa keuntungan sehingga menjadi pemeriksaan yang menjanjikan bagi dokter maupun pasien untuk pemantauan status kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus.⁵

Berikut beberapa keunggulan dari *glycated albumin*:

1. Pemantauan perubahan kadar glukosa darah yang lebih cepat

Masa paruh albumin serum lebih pendek dibandingkan eritrosit. Hal tersebut menyebabkan perubahan kadar GA lebih cepat ketika terjadi perubahan status kontrol glukosa dalam waktu yang singkat. Perubahan yang singkat biasanya terjadi karena ada faktor terapi luar, seperti pengobatan oral maupun injeksi insulin. Di sisi lain, kadar GA juga lebih baik dari HbA1c ketika status glukosa darah memburuk (terjadi peningkatan kadar glukosa) dalam waktu yang singkat. Dalam kasus ini, GA menangkap sinyal kenaikan kadar glukosa lebih dini dibandingkan HbA1c. HbA1c tetap normal atau terjadi sedikit peningkatan pada diagnosis fulminan diabetes melitus tipe 1 dimana sel-sel β-pankreas rusak dengan cepat, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa plasma dan ketoasidosis dalam jangka sangat pendek. Pada kasus-kasus tersebut, GA merupakan parameter yang lebih baik dibanding HbA1c karena lebih cepat menggambarkan perubahan status glukosa darah yang disebabkan oleh efek pengobatan (Gambar 2).^{3,4}

Perubahan status glikemik pada GA yang lebih cepat dibandingkan HbA1c, dapat membantu dokter dalam menentukan dosis yang akan diberikan

kepada pasien yang sedang dalam pengobatan. Dengan respons yang lebih cepat pada perubahan kadar glukosa dibandingkan HbA1c, GA dapat sangat bermanfaat pada saat penyesuaian dosis untuk pasien dalam terapi. Takahashi *et al.* menemukan adanya penurunan kadar GA yang sangat bermakna (signifikan) dibandingkan kadar HbA1c dengan pemberian terapi insulin intensif, walaupun pada akhirnya persentase penurunan HbA1c dan GA akan sama pada minggu ke-16 setelah terapi. Rasio GA/HbA1c sangat menurun pada 8 minggu terapi, dan berangsur naik dalam 8 minggu berikutnya (Gambar 2). Dengan demikian, GA dapat dijadikan parameter pemantauan yang lebih sensitif untuk mendeteksi perbaikan kontrol glikemik yang lebih dini ketika memulai atau sedang dalam proses pengobatan. Hal ini menjelaskan bahwa GA dapat menggambarkan efek pengobatan lebih baik, sehingga dokter dapat memberikan penyesuaian dosis obat yang diberikan kepada pasien dengan lebih efektif.³

2. Pemantauan kadar glukosa pada pasien dengan dialisis, anemia, dan beberapa kondisi kelainan Hb

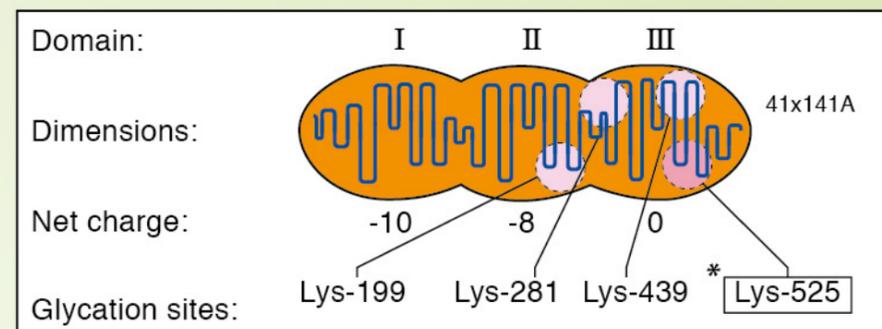
Telah diketahui jika pada kondisi pasien yang mengalami kerusakan ginjal tingkat akhir yang mengharuskan pasien menjalani hemodialisis, umur dari eritrosit menjadi lebih pendek. Hal ini menyebabkan penurunan kadar HbA1c (rendah palsu) sehingga pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan HbA1c tidak dapat dipakai dengan baik. Selama hemodialisis, uremia, kehilangan darah pada saat pengobatan, dan pengambilan darah secara frekuentif dapat berkontribusi pada pengurangan waktu paruh sel darah merah. Umur paruh eritrosit yang memendek dan transfusi dapat menurunkan kadar HbA1c, yang berpotensi untuk membuat penilaian kontrol glikemik tidak dapat digunakan. Peacock *et al.* menyebutkan bahwa kadar HbA1c relatif lebih rendah pada pasien diabetes melitus dengan dialisis dibandingkan dengan GA. Pada pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir/*End Stage Renal Disease* (ESRD), kadar rendah HbA1c berkorelasi dengan rendahnya kadar hemoglobin dan tingginya dosis terapi eritropoietin. Eritropoietin merupakan hormon yang dapat mendorong pembentukan eritrosit

dan meningkatkan kelangsungan hidup eritrosit. Namun, pasien dialisis dengan kadar Hb rendah dapat mengurangi kelangsungan hidup eritrosit dan menurunkan waktu paruh Hb yang tidak dapat diatasi dengan pemberian dosis tinggi eritropoietin. Hal tersebut menunjukkan bahwa GA dapat menjadi parameter yang lebih baik dibandingkan HbA1c pada pasien hemodialisis (Gambar 3).⁷

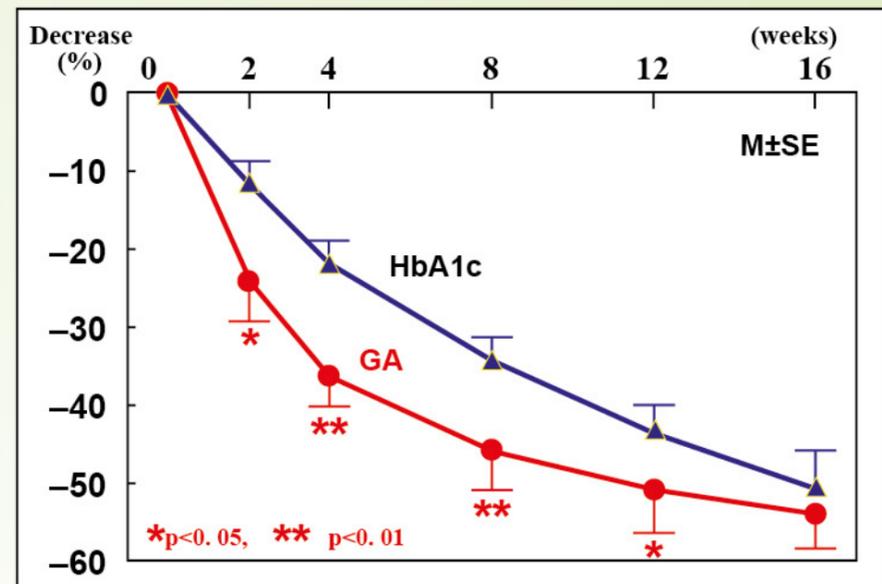
3. Pemantauan kadar glukosa darah pada kehamilan

Kontrol glikemik pada kondisi wanita hamil dengan diabetes melitus maupun diabetes gestasional menjadi sangat penting untuk menurunkan risiko terjadinya kematian janin, gangguan pertumbuhan janin, dan penyulit maternal. Menurut Phelps *et al.* dalam Koga *et al.* terjadi penurunan kadar HbA1c pada trimester kedua, dilanjutkan dengan peningkatan yang cukup signifikan pada trimester ketiga kehamilan. Dari trimester kedua ke trimester ketiga kehamilan, kadar HbA1c meningkat dan kadar transferin jenuh serta feritin menurun, sedangkan GA tidak menunjukkan perubahan yang signifikan.⁸ Hashimoto *et al.* (2008), mengungkapkan bahwa perubahan kadar HbA1c selama kehamilan diduga disebabkan karena kekurangan zat besi. Hal tersebut terjadi karena sebagian besar wanita hamil mengalami kekurangan zat besi. Kadar transferin dan feritin ditemukan relatif lebih rendah pada wanita hamil. Feritin merupakan protein penyimpan zat besi paling utama pada tubuh, sedangkan transferin adalah protein yang membawa besi dalam darah. Kadar HbA1c didapatkan memiliki korelasi negatif dengan transferin jenuh dan feritin. Pada pengamatan penelitian Hashimoto *et al.*, kenaikan HbA1c pada masa akhir kehamilan sangat dipengaruhi oleh kekurangan zat besi (Gambar 4).⁸

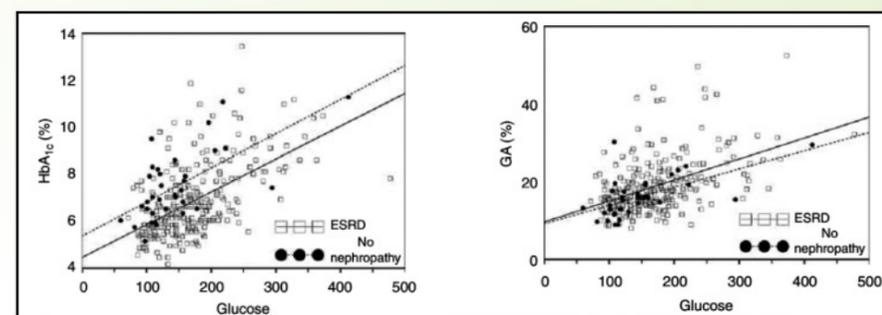
Korelasi terbalik antara HbA1c dan zat besi menyimpulkan bahwa kenaikan HbA1c terjadi akibat dari kekurangan zat besi di trimester ketiga kehamilan, baik wanita sehat maupun diabetes melitus. Hal ini menunjukkan bahwa HbA1c bukan indeks kontrol yang baik untuk pemantauan kadar glukosa darah pada kehamilan. Pada kasus ini, karena GA tidak terpengaruh oleh kekurangan zat besi dan dapat merefleksikan perubahan



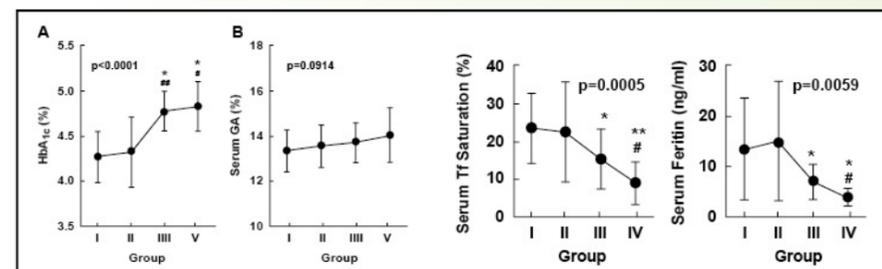
Gambar 1. Situs glikasi pada serum albumin, terdapat 4 situs glikasi paling utama pada serum albumin.



Gambar 2. Laju perubahan GA lebih nyata dan cepat dibandingkan HbA1c pada saat pengobatan.⁴



Gambar 3. Perbandingan nilai kadar GA dan HbA1c dengan kadar glukosa darah sewaktu pada pasien normal dan ESRD.⁷



Gambar 4. Perbandingan nilai kadar GA dan HbA1c pada wanita hamil, serta perbandingannya dengan kadar transferin dan feritin serum.⁸