

Peran Albumin Glikat Pada Kontrol Glikemik dan Diagnosis *Diabetes Mellitus*

Sharlene Sabrina A¹, Putu Ristyaning A², Iswandi Darwis³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes Mellitus atau DM adalah sebuah sindrom metabolik yang bersifat kronik, yang biasanya ditandai dengan kondisi glikemi berlebih atau hiperglikemia. Angka kejadian DM meningkat dengan cepat pada populasi di Asia, terutama pada negara dengan pertumbuhan ekonomi yang dibidang cepat. Saat ini, ada sekitar 171-194 juta orang di dunia yang menderita DM. Fruktosamin, albumin glikat dan HbA1c adalah protein berglikat yang digunakan untuk mengevaluasi kontrol glikemik pada pasien diabetes. Albumin glikat (GA) memiliki waktu paruh yang jauh lebih pendek dibandingkan eritrosit, maka albumin glikat dapat mencerminkan kontrol glikemik secara jangka pendek (sekitar 2-3 minggu) dibandingkan dengan HbA1c. Selain itu, GA memiliki perubahan yang lebih cepat dan lebih besar dibandingkan dengan HbA1c, sehingga GA mungkin lebih berguna untuk menggambarkan kontrol glikemik. Konsentrasi albumin glikat dapat ditentukan dalam beberapa cara, yaitu dengan menggunakan metode kolorimetri dengan asam tiobarbiturat, metode enzimatis dengan proteinase dan ketamin oksidase, metode kromatografi HPLC, dan metode spektrometri massa. Beberapa penelitian menghasilkan simpulan bahwa terdapat hubungan kuat antara albumin glikat, HbA1c dan glukosa darah puasa sehingga albumin glikat dapat digunakan sebagai alat kontrol glikemik untuk mendeteksi dini komplikasi DM, membantu diagnosis dari DM dan membantu pemilihan tatalaksana yang adekuat bagi pasien DM.

Kata kunci: Albumin Glikat, diabetes mellitus, hba1c, kontrol glikemik

Role of Glycated Albumin in Glycemic Control and Diagnosis of *Diabetes Mellitus*

Abstract

Diabetes Mellitus or DM is a chronic metabolic syndrome, which is usually characterized by excess glycemic conditions or hyperglycemia. The incidence of diabetes is increasing rapidly in populations in Asia, especially in countries with fairly fast economic growth. At present, there are around 171-194 million people in the world who suffer from diabetes. Fructosamine, glycated albumin and HbA1c are glycate proteins used to evaluate glycemic control in diabetic patients. Albumin glycate (GA) has a much shorter half-life than erythrocytes, so glycemic albumin can reflect glycemic control on a short-term basis (around 2-3 weeks) compared to HbA1c. In addition, GA has faster and greater changes compared to HbA1c, so GA may be more useful for describing glycemic control. The concentration of albumin glycate can be determined in several ways, namely by using the colorimetric method with thiobarbituric acid, the enzymatic method with proteinase and ketamine oxidase, the HPLC chromatography method, and the mass spectrometry method. Several studies have concluded that there is a strong relationship between glycated albumin, HbA1c and fasting blood glucose so that glycated albumin can be used as a glycemic control tool for early detection of diabetes complications, aiding diagnosis of diabetes and assisting in the selection of adequate management for diabetes patients.

Keywords: Diabetes Mellitus, glycated albumin, glycemic control, hba1c

Korespondensi: Sharlene Sabrina Azzahra, Alamat Jl. H. Nasir, No.36 Kota Baru, Tanjung Karang Timur, Bandar Lampung 35128, e-mail sharlenesabrinath93@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes Mellitus atau biasa disebut dengan DM, adalah sebuah kondisi penyakit metabolik yang bersifat kronik. DM ditandai dengan kondisi kelebihan glikemi atau hiperglikemia. DM menjadi masalah di seluruh dunia, karena komplikasi yang ditimbulkan dapat menyebabkan kesakitan, kematian dan beban ekonomi yang cenderung tinggi untuk

pengobatan dan pemeliharaannya. Berbagai penelitian epidemiologi, menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka kejadian DM di seluruh penjuru dunia. Angka kejadian DM meningkat dengan cepat pada populasi di Asia, terutama pada negara dengan pertumbuhan ekonomi yang dibidang cepat. Saat ini, ada sekitar 171-194 juta orang di dunia yang menderita DM. Menurut

International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2012 angka kejadian DM di dunia sebanyak 371 juta¹.

World Health Organization (WHO) mendata dan memperkirakan akan adanya peningkatan dari jumlah pasien yang menderita DM di Indonesia mengalami peningkatan, dari angka 8,4 juta jiwa pada tahun 2000, menjadi sekitar 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Hampir sama dengan data dari WHO, *International Diabeter Federation* atau IDF, memprediksi akan terjadi peningkatan penderita DM dari angka 7 juta pada tahun 2009, menjadi 12 juta pada tahun 2030².

Diabetes Mellitus (DM) merupakan sebuah penyakit metabolik yang ditandai dengan konsentrasi glukosa darah tinggi yang dianggap sebagai patologi utama yang terkait. Pada pasien DM, pemantauan glukosa sangat penting untuk tujuan kontrol glikemik. Kontrol glikemik yang baik dapat mengurangi resiko kejadian perkembangan mikroalbuminuria dan makroalbuminuria. Beberapa penelitian menganggap albumin glikat sebagai peran patogenik yang potensial pada penyakit DM, sebagai biomarker komplementer untuk glukosa darah dan hemoglobin glikat. Pada awalnya, hemoglobin glikatlah yang biasanya digunakan untuk menilai kontrol glikemik, namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa hemoglobin glikat tidak secara akurat mencerminkan glukosa darah pada pasien DM^{3,4}.

Berdasarkan rekomendasi dari *American Diabetes Association* (ADA), *International Diabetes Federation* (IDF), dan *World Health Organization* (WHO), diagnosis dari DM harus berdasarkan tes toleransi glukosa oral, atau OGTT, dan/atau terdapat temuan hemoglobin glikat atau HbA1c. Namun, pemeriksaan OGTT memakan banyak waktu dan membutuhkan 2 sampel darah, dan pemeriksaan kadar HbA1c mungkin dapat kurang akurat mencerminkan konsentrasi glukosa darah pada kondisi tertentu. Contohnya, nilai ukur HbA1c yang lebih rendah ditemukan pada kondisi yang terkait dengan penurunan jumlah dan umur dari eritrosit. Nilai HbA1c yang tinggi ditemukan lebih tinggi pada kondisi asplenia, dimana umur eritrosit meningkat. Albumin glikat merupakan ketoamin yang dibentuk melalui

proses glikasi serum albumin non-enzimatik, yang dapat mencerminkan kondisi glikemik dalam jangka waktu pendek. Nilai dari albumin glikat tidak dipengaruhi oleh perubahan umur eritrosit, dan pengukuran albumin glikat juga tidak dipengaruhi oleh kondisi anemia, atau kondisi lain yang merusak pengukuran HbA1c pada diagnosis DM⁵.

Isi

Fruktosamin, albumin glikat dan HbA1c adalah protein berglikat yang digunakan untuk mengevaluasi kontrol glikemik pada pasien diabetes. N-terminus dari sebuah molekul protein dapat bereaksi sebagai situs potensial untuk formasi tahap awal produksi produk Amadori yang dapat diproses lebih lanjut menjadi *advanced glycation end-products* (AGEs). AGEs dapat terbentuk melalui proses glikasi oleh fruktosamin, albumin glikat, dan HbA1c⁵.

Albumin adalah salah satu protein plasma yang terdapat cukup banyak dalam tubuh, terhitung 50-60% dari total protein plasma. Albumin adalah sebuah protein multifungsi yang berukuran kecil (66kDa), berbentuk globular, dan bermuatan negatif. Albumin terdiri dari rantai polipeptida tunggal, yang terdiri dari 585 asam amino dengan kandungan lisin, arginin, sistein, dan membentuk jembatan disulfide yang penting untuk struktur tersier protein. Albumin juga merupakan protein pengikat Zn utama pada plasma, yang memiliki 7 situs pengikatan asam lemak. Albumin juga bertanggung jawab untuk menjaga tekanan osmotik koloid dan terlibat dalam homeostasis asam basa^{6,7}.

Glikasi merupakan suatu reaksi nonenzimatik, antara glukosa pereduksi atau produk degradasinya, dengan kelompok protein amino bebas. Glikasi atau reaksi *Maillard* juga dapat diartikan sebagai proses dimana glukosa dan gula lainnya bereaksi secara spontan, dengan molekul yang mengandung amina, seperti protein. Reaksi berlangsung dimulai dengan glukosilamin (*Schiff Base*), fruktosamin (senyawa *Amadori*) dan aminoaldosis (senyawa *Heyns*) yang nantinya akan mengarah pada pembentukan produk akhir yang meliputi ikatan silang, senyawa teroksidasi, yang dinamakan sebagai *Advanced Glycation End-products* (AGEs).

Albumin adalah protein plasma yang lebih sensitive terhadap proses glikasi dibandingkan dengan protein plasma lain, terutama karena faktor konsentrasinya yang tinggi, dan waktu paruh yang lama (sekitar 21 hari), dan juga karena banyaknya lisin dan arginin yang mungkin terlibat dalam proses glikasi. Proses glikasi dapat digambarkan berlangsung melalui 3 tahap utama, yaitu tahap awal, tahap menengah, dan tahap akhir. Pada tahap awal, terdapat interaksi antara amino-karbonil yang menghasilkan pembentukan aldimine perantara (*Schiff Base*). Tahap menengah melibatkan transformasi secara kimiawi dari produk hasil proses glikasi tahap awal, menjadi ketoamine yang lebih stabil (contohnya: *fructosyl-lysine*). Pada tahap terakhir, proses dilanjutkan dengan pembentukan AGEs yang tidak dapat diubah, karena proses oksidasi, degradasi dan proses persilangan lainnya^{7,8,9}.

Albumin glikat (GA) adalah sebuah ikatan molekul glukosa pada residu asam amino lisin, arginin, maupun sistein albumin yang nantinya akan membentuk albumin glikat. Albumin merupakan komponen protein dalam serum dengan waktu paruh 20-25 hari, sehingga pemeriksaan albumin glikat dapat digunakan untuk menilai kontrol glikemik dalam jangka waktu pendek yaitu 20-25 hari sesuai dengan waktu paruhnya. Albumin glikat dapat dijadikan pilihan untuk memantau/kontrol glikemik lebih cepat, sehingga diharapkan dapat mengantisipasi terjadinya komplikasi DM lebih dini, dan memantau pemberian terapi lebih adekuat. Namun, albumin glikat kurang dapat menggambarkan kontrol glikemik secara tepat pada pasien dengan gangguan metabolisme albumin^{2,3}.

Konsentrasi albumin glikat dapat ditentukan dalam beberapa cara, yaitu dengan menggunakan metode kolorimetri dengan asam tiobarbiturat, metode enzimatis dengan proteinase dan ketamin oksidase, metode kromatografi HPLC, dan metode spektrometri massa. Hasilnya akan dinyatakan sebagai persentase albumin. Konsentrasi albumin glikat yang diuji menggunakan metode kromatografi *High-performance Liquid Chromatography* (HPLC) didefinisikan sebagai rasio molekul albumin glikat dengan total molekul albumin, sedangkan uji enzimatis dan

uji spektrometri massa mengukur konsentrasi sebagai rasio asam amino albumin glikat terhadap total albumin⁷.

Selain uji-uji yang disebutkan diatas, albumin glikat juga dapat diukur dengan uji immunoassay (radioimmunoassay dan *enzyme linked immune sorbent assay*). Interval referensi yang ditujukan untuk amino glikat bergantung pada metode yang digunakan, karena kadar amino glikat dapat bervariasi sesuai dengan lokasi glikasi yang dianalisis dengan uji yang digunakan, dan juga jika metode analisis yang dipilih merupakan metode yang mempertimbangkan molekul albumin glikat untuk pengukuran, bukan asam amino tergliskasinya. Uji immunoassay, metode kolorimetri dengan asam tiobarbiturat dan metode enzimatis. Uji dengan metode-metode tersebut mempertimbangkan asam amino terglikasi sebagai referensi untuk kadar/konsentrasi dari albumin glikat. Sedangkan, metode HPLC dan metode kromatografi lainnya mempertimbangkan molekul albumin glikat untuk menentukan levelnya⁸.

Albumin glikat (GA) terbentuk dalam periode sekitar 2-4 minggu, yang memungkinkan untuk GA memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap perubahan cepat kadar glukosa, yang mungkin tidak teridentifikasi secara efisien dengan HbA1c. GA dapat memantau awal terapi obat pada DM, dan juga mengontrol dosis dan perubahan obat, dan juga GA dibuktikan sebagai penanda yang lebih baik untuk mengevaluasi tanggapan tubuh terhadap pengobatan DM dengan kontrol glikemik yang tidak memadai. Secara umum, GA dapat digunakan untuk menunjukkan glikemia rata-rata dan juga untuk mengevaluasi variabilitas glikemik dan kadar glukosa postprandial yang memadai^{8,11}.

Protein yang terglikasi meningkat pada pasien DM, dibandingkan dengan non-DM. *American Diabetes Association* (ADA) dan *World Health Organization* (WHO) telah mengusulkan pengukuran hemoglobin glikat (HbA1c) sebagai alat diagnostic. Namun, HbA1c dapat dipengaruhi oleh masa hidup eritrosit yang memendek maupun memanjang. Dalam kondisi seperti itu, HbA1c berkemungkinan tidak akurat dan tidak cocok dalam penanda kontrol glikemik pada pasien DM. GA memiliki waktu paruh yang jauh lebih

pendek dibandingkan eritrosit, maka albumin glikat dapat mencerminkan kontrol glikemik secara jangka pendek (sekitar 2-3 minggu) dibandingkan dengan HbA1c. Selain itu, GA memiliki perubahan yang lebih cepat dan lebih besar dibandingkan dengan HbA1c, sehingga GA mungkin lebih berguna untuk menggambarkan kontrol glikemik. GA juga mungkin memiliki peran nefropatogenik yang cukup penting untuk mendeteksi komplikasi DM^{7,10}.

Baik kadar GA maupun HbA1c meningkat secara signifikan seiring dengan bertambahnya usia, seperti halnya juga dengan kejadian DM. Telah dilakukan beberapa studi penelitian mengenai kegunaan GA untuk mendiagnosis diabetes yang dilakukan di Jepang dalam *Kyushu and Okinawa Population Study* (KOPS), yang menunjukkan bahwa kadar GA tidak berbeda berdasarkan jenis kelamin, sedangkan kadar HbA1c secara signifikan lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita. Studi yang dilakukan oleh *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) di Amerika Serikat juga menunjukkan perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin dalam HbA1c dan kadar glukosa plasma darah puasa, tetapi tidak ada perbedaan signifikan dalam GA. Jadi, untuk GA seseorang tidak harus memperhitungkan jenis kelamin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh KOPS terhadap populasi komunitas penduduk Jepang yang sehat tanpa riwayat diabetes, menunjukkan bahwa nilai persentil ke-75 untuk GA adalah sekitar 15%, sedangkan nilai persentil ke-90 sekitar 16,5% untuk pria dan wanita. Sedangkan, konsentrasi glukosa plasma puasa 100 mg/dL, 110 mg/dL, dan 126 mg/dL ber-korespondensi kepada kadar HbA1c sebanyak 5,6%, 5,9%, dan 6,3% dan secara respektif sebanyak 15%, 15,7%, dan 16,9%. Tercatat dalam *Receiver Operating Characteristic* (ROC) analisis bahwa GA dapat membedakan antara pasien DM dan non-DM, dengan sensitivitas sebesar 83,3% dan spesifitas 83,3%. Penelitian yang dilakukan oleh Widyadi *et al* pada tahun 2016 mendapatkan hasil GA memiliki hubungan positif kuat dengan HbA1c, dengan $r=0,785$ dan $p<0,001$ yang dapat disimpulkan bahwa GA dapat digunakan sebagai alat kontrol glikemi jangka pendek pada pasien DM. Selain itu, penelitian KOPS didukung dengan

penelitian lainnya, seperti penelitian yang dilakukan oleh Ma *et al* pada tahun 2010 yang menunjukkan adanya hubungan kuat antara GA dan HbA1c ($r=0,699$; $p<0,001$) dan GA dengan glukosa puasa ($r=0,640$; $p<0,001$). Penelitian lain oleh Pu *et al* pada tahun 2007 juga menunjukkan hubungan yang kuat antara GA dan HbA1c ($r=0,795$; $p<0,001$), yang dapat diartikan sebagai GA lebih mencerminkan kontrol glikemik jangka pendek maupun jangka panjang dalam diagnosis, kontrol glikemik dan penatalaksanaan DM^{1,3,9,11,12}.

Ringkasan

Diabetes mellitus atau biasa disebut dengan DM, adalah sebuah kondisi penyakit metabolik yang bersifat kronik. WHO mendata dan memperkirakan akan adanya peningkatan dari jumlah pasien yang menderita DM di Indonesia mengalami peningkatan, dari angka 8,4 juta jiwa pada tahun 2000, menjadi sekitar 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Hampir sama dengan data dari WHO, *International Diabetes Federation* atau IDF, memprediksi akan terjadi peningkatan penderita DM dari angka 7 juta pada tahun 2009, menjadi 12 juta pada tahun 2030.

Albumin glikat merupakan ketoamin yang dibentuk melalui proses glikasi serum albumin non-enzimatik, yang dapat mencerminkan kondisi glikemik dalam jangka waktu pendek. Nilai dari albumin glikat tidak dipengaruhi oleh perubahan umur eritrosit, dan pengukuran albumin glikat juga tidak dipengaruhi oleh kondisi anemia, atau kondisi lain yang merusak pengukuran HbA1c pada diagnosis DM. Albumin adalah salah satu protein plasma yang terdapat cukup banyak dalam tubuh, terhitung 50-60% dari total protein plasma. Albumin adalah sebuah protein multifungsi yang berukuran kecil (66kDa), berbentuk globular, dan bermuatan negatif. Albumin terdiri dari rantai polipeptida tunggal. Albumin glikat adalah sikatan molekul glukosa pada residu asam amino lisin, arginin, maupun sistein albumin yang nantinya akan membentuk albumin glikat. Albumin merupakan komponen protein dalam serum dengan waktu paruh 20-25 hari, sehingga pemeriksaan albumin glikat dapat digunakan untuk menilai kontrol glikemik dalam jangka waktu pendek yaitu 20-25 hari sesuai dengan waktu paruhnya, yang diproses melalui proses

glikasi menjadi albumin glikat.

Kadar dan konsentrasi albumin glikat dapat dilihat melalui beberapa uji dengan menggunakan beberapa metode yang berbeda, yaitu metode kolorimetri dengan asam tiobarbiturat, metode enzimatis dengan proteinase dan ketamin oksidase, metode kromatografi HPLC, dan metode spektrometri massa dan metode uji *immunoassay*.

Beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan positif antara GA dan HbA1c pada pasien DM, dimana dapat diartikan bahwa GA dapat membantu kontrol glikemik pada pasien DM dengan jangka waktu yang pendek.

Simpulan

Albumin glikat dapat digunakan sebagai alat kontrol glikemik untuk mendeteksi dini komplikasi DM, membantu diagnosis dari DM dan membantu pemilihan tatalaksana yang adekuat bagi pasien DM.

Daftar Pustaka

1. Ake A, Saraswati MR, Widiana IGR. Glycated Albumin Sebagai Penanda Kontrol Glikemik Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Udayana Journal of Internal Medicine*. Udayana University, Bali. 2017. 1(1):1-7
2. Simanjuntak S, Darmanta B, Kartikasari EY, Reza F. Hubungan Glycated Albumin Dengan HbA1c Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II. *Jurnal Kedokteran Methodist*. Universitas Methodist Indonesia. 2017. 9(9).
3. Immanuel S. Peran Pemeriksaan Albumin Glikat Dalam Penatalaksanaan Diabetes Mellitus. Departemen Patologi Klinik FKUI-RSCM.
4. Sayed ZHE, Ismail SM, El-hagrasy HA. Glycated Albumin as a Predictor of Glycemic State in Type 2 Diabetes Mellitus with Chronic Kidney Disease. *International Journal of Diabetes Research*. 2018. 7(3): 50-56.
5. Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri H., *et al*. Evaluation of Glycated Albumin (GA) and GA/HbA1c Ratio For Diagnosis of Diabetes and Glycemic Control: A Comprehensive Review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017. 54(4): 214-232.
6. Wu WC, Ma WY, Wei JN, Yu WY, Lin MS, Shih SR., *et al*. Serum Glycated Albumin to Guide the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Journal PLOS One*. 2016. 11(1).
7. Dozio E, Gaetano ND, Findeisen P, Romanelli MMC. Glycated Albumin: From Biochemistry and Laboratory Medicine to Clinical Practice. Springer Science and Business Media New York. 2016.
8. Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated Albumin: A Potential Biomarker in Diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017. 61(3):296-304
9. Furushyo N, Hayashi J. Glycated Albumin and Diabetes Mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta Elsevier*. 2013.
10. Ikezaki H, Furushyo N, Ihara T, Hayashi T, Ura K, Hiramane S., *et al*. Glycated Albumin As a Diagnostic Tool For Diabetes in a General Japanese Population. *Metabolism Clinical and Experimental Journal Elsevier*. 2015.
11. Koga M, Kasayama S. Clinical Impact of Glycated Albumin as another Glycemic Control Marker. *Endocrine Journal of The Japan Endocrine Society*. 2010. 57(9): 751-762
12. Widyadi ED, Nugraha J, Marpaung FR. Glycated Albumin and HbA1c in Diabetic Nephropathy. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2016. 22(3):258-262.