

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa diabetes melitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin.

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu sindrom dengan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin (Guyton & Hall, 2008). Menurut Price, 2006 DM adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat.

2. Klasifikasi

Terdapat klasifikasi dari DM yang diperkenalkan oleh *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2009.

- a. Diabetes Melitus Tipe 1
(Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)
 - i. Melalui proses imunologik
 - ii. Idiopatik
- b. Diabetes Melitus Tipe 2
(Bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin)
- c. Diabetes Melitus Tipe Lain
 - i. Defek genetik fungsi sel beta
 - ii. Defek genetik kerja insulin
 - iii. Penyakit Eksokrin Pankreas
 - iv. Endokrinopati
 - v. Karena obat/zat kimia
 - vi. Infeksi
 - vii. Imunologi (jarang)
 - viii. Sindroma genetik lain
- d. Diabetes Gestasional

3. Patofisiologi

Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu:

- a. Resistensi insulin
- b. Disfungsi sel beta pankreas

Resistensi insulin adalah keadaan dimana insulin tidak dapat bekerja secara optimal pada sel-sel targetnya seperti sel otot, sel lemak dan sel hepar. Keadaan resisten terhadap efek insulin menyebabkan sel beta pankreas mensekresi insulin dalam kualitas yang lebih besar untuk mempertahankan homeostasis glukosa darah sehingga terjadi hiperinsulinemia kompensatoir untuk mempertahankan keadaan euglikemia. Pada fase tertentu akan terjadi dimana kadar glukosa darah mulai meningkat walaupun telah dikompensasi dengan hiperinsulinemia.

Keadaan glukotoksistas akibat kekurangan insulin relatif (walaupun telah dikompensasi dengan hiperinsulinemia) mengakibatkan sel beta pankreas mengalami disfungsi dan terjadilah gangguan metabolisme glukosa berupa Glukosa Puasa Terganggu, Gangguan Toleransi Glukosa dan akhirnya DM tipe 2 (Arifin, 2011).

4. Manifestasi Klinis

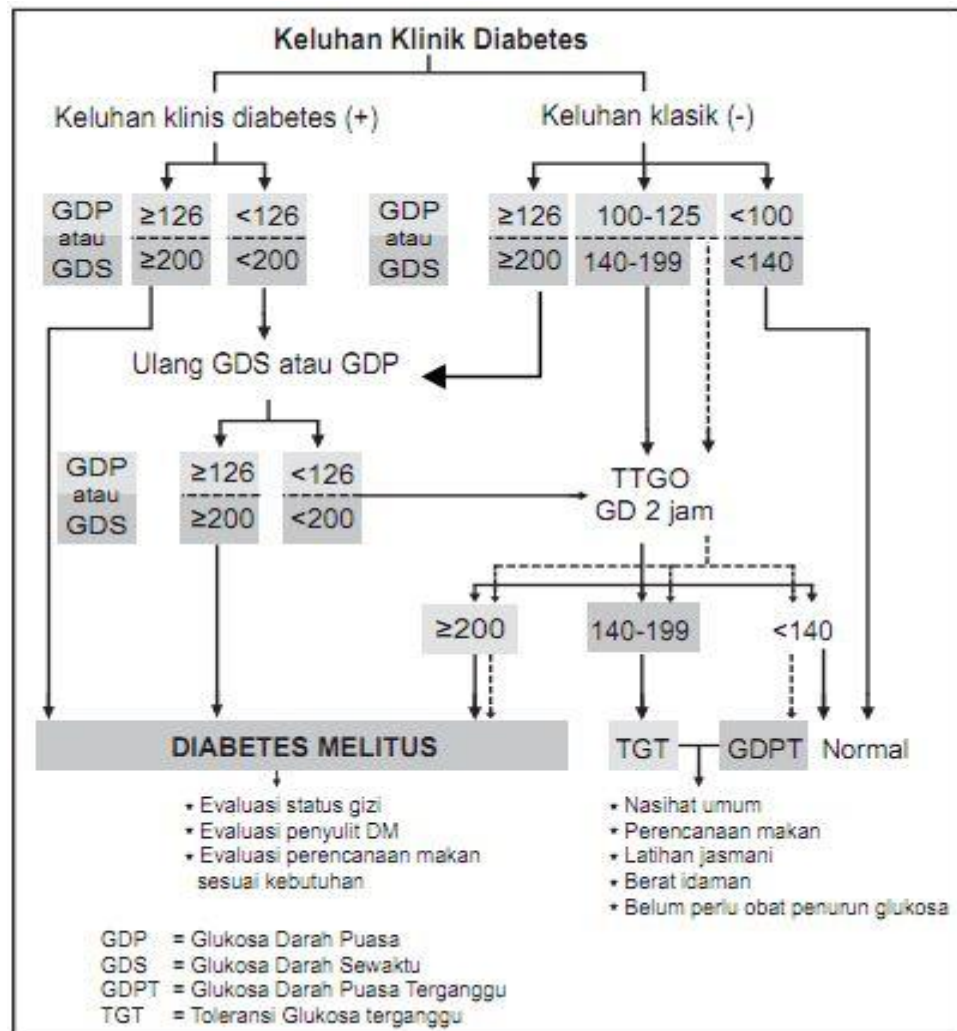
Manifestasi klinis DM dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat

mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glukosuria. Glukosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urine (*poliuria*) dan timbul rasa haus (*olidipsia*). Karena glukosa hilang bersama urine, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan kurang. Rasa lapar yang semakin besar (*polifagia*) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Pasien mengeluh lelah dan mengantuk (Price & Wilson, 2006).

5. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakan atas dasar adanya glukosuria (PERKENI, 2011). Dalam menentukan diagnosis diabetes melitus harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah seyogyanya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya. Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai dengan pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan

menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer
(Purnamasari, 2009).



Gambar 3. Langkah-langkah diagnostik diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa (PERKENI, 2011)

6. Tatalaksana

Tujuan dari terapeutik setiap tipe diabetes adalah mencapai kadar glukosa darah normal serta dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes.

Menurut PERKENI, 2011 terdapat empat pilar penatalaksanaan DM.

a. Edukasi

Pengelolaan mandiri diabetes secara optimal membutuhkan partisipasi aktif pasien dalam merubah perilaku yang tidak sehat. Tim kesehatan harus mendampingi pasien dalam perubahan perilaku tersebut, yang berlangsung seumur hidup. Keberhasilan dalam mencapai perubahan perilaku membutuhkan edukasi, pengembangan keterampilan (*skill*), dan upaya peningkatan motivasi.

b. Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada pasien diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu. Perlu ditekankan pentingnya keteraturan dalam hal jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan terutama pada pasien yang menggunakan obat penurun glukosa darah dan insulin.

c. Terapi Farmakologis

Pada DM tipe 2, insulin mungkin diperlukan sebagai terapi jangka panjang untuk mengendalikan kadar glukosa darah jika diet dan obat hipoglikemia oral tidak berhasil mengontrolnya. Disamping itu, sebagian pasien DM tipe 2 yang biasanya mengendalikan kadar glukosa darah dengan diet dan obat kadang membutuhkan insulin secara

temporer selama mengalami sakit, infeksi, kehamilan, pembedahan atau beberapa kejadian lainnya.

d. Latihan Jasmani/Aktivitas Fisik

Kegiatan jasmani sangat penting dalam penatalaksanaan diabetes karena efeknya dapat menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi resiko kardiovaskuler. Latihan akan menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot dan memperbaiki pemakaian insulin. Sirkulasi darah dan tonus otot juga diperbaiki dengan berolahraga. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat latihan jasmani dapat ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi dapat dikurangi. Hindarkan kebiasaan yang kurang gerak.

7. Komplikasi

Menurut Prince & Wilson (2006), komplikasi-komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu:

- a. Komplikasi Metabolik Akut
 - 1) Ketoasidosis diabetik
 - 2) Hiperglikemia, hiperosmolar, koma nonketotik
 - 3) Hipoglikemia
- b. Komplikasi Kronik Jangka Panjang
 - 1) Retinopati diabetik

- 2) Glomerulosklerosis diabetik
- 3) Nefropati diabetik
- 4) Neuropati perifer
- 5) Penyakit makrovaskular mengacu pada aterosklerosis dengan berkembangnya penyakit arteria koronaria, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, dan meningkatnya risiko infeksi.

B. Aktivitas Fisik

1. Otot

Otot adalah spesialis kontraksi pada tubuh (Sherwood, 2012). Kira-kira 40 persen pada pria dan 32 persen pada wanita dari seluruh tubuhnya terdiri dari otot rangka dan mengikuti 10 persen lainnya berupa otot polos dan otot jantung (Gyuton & Hall, 2008).

Dengan menggerakkan komponen-komponen intra sel tertentu, sel otot dapat menghasilkan tegangan dan memendek, yaitu, berkontraksi.

Terdapat dua jenis utama kontraksi yaitu kontraksi isotonik dan kontraksi isometrik. Pembagian ini berdasar pada apakah panjang otot berubah selama kontraksi. Pada kontraksi isotonik, tegangan otot tidak berubah sementara panjang otot berubah. Terdapat dua jenis kontraksi isotonik, konsentrik dan eksentrik. Pada keduanya, panjang otot berubah pada tegangan konstan. Namun, pada kontraksi konsentrik, otot memendek sementara pada kontraksi eksentrik otot memanjang karena siregangkan oleh suatu gaya eksternal selagi berkontraksi. Pada kontraksi isometrik

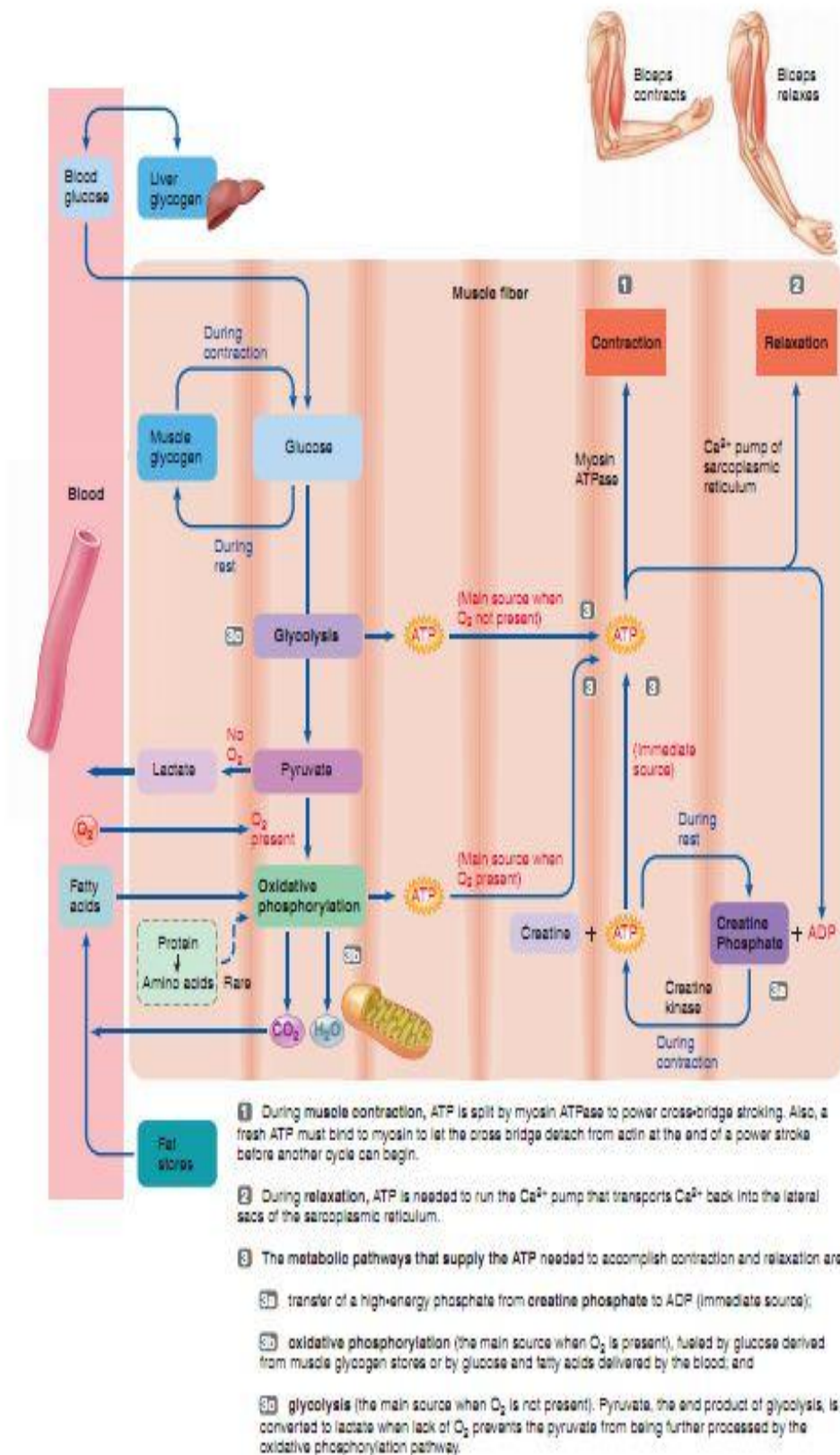
otot tidak dapat memendek sehingga terbentuk tegangan dengan panjang otot tetap (Sherwood, 2012).

Bila otot berkontraksi, timbul suatu kerja dan energi diperlukan. Sejumlah besar ATP dipecah membentuk ADP selama proses kontraksi. Semakin besar jumlah kerja yang dilakukan oleh otot semakin besar pula ATP yang dibutuhkan untuk dipecahkan (Gyuton & Hall, 2008). Karena ATP adalah satu-satunya sumber energi yang dapat secara langsung digunakan, maka agar aktivitas kontraktile dapat berlanjut, ATP harus terus menerus diberikan. Di jaringan otot persediaan ATP yang dapat segera digunakan berjumlah terbatas, tetapi terdapat tiga jalur yang memberikan tambahan ATP sesuai kebutuhan selama kontraksi otot, yaitu:

- 1) Transfer fosfat berenergi tinggi dari keratin fosfat ke ADP
- 2) Fosforilasi oksidatif (siklus asam sitrat dan sistem transport elektron)
- 3) glikolisis

(Sherwood, 2012)

Reaksi-reaksi kimiawi pada glukolisis menghasilkan produk-produk yang akhirnya masuk ke jalur fosforilasi oksidatif, tetapi glukolisis juga dapat berlangsung tanpa produk-produknya diproses lebih lanjut oleh fosforilasi oksidatif. Selama glikolisis, satu molekul glukosa diuraikan menjadi dua molekul asam piruvat, menghasilkan dua molekul ATP dalam prosesnya. Asam piruvat dapat diuraikan lebih lanjut oleh fosforilasi oksidatif untuk mengekstraksi lebih banyak energi (Sherwood, 2012).



Gambar 4. Jalur metabolik yang menghasilkan ATP yang digunakan selama kontraksi dan relaksasi otot (Sherwood, 2012)

2. Olahraga

Olahraga adalah suatu bentuk aktivitas fisik yang terencana dan terstruktur yang melibatkan gerakan tubuh berulang-ulang dan ditujukan untuk meningkatkan kebugaran jasmani. Olahraga merupakan sebagian kebutuhan pokok dalam kehidupan sehari-hari karena dapat meningkatkan kebugaran yang diperlukan dalam melakukan tugasnya (Karim, 2002).

Aktivitas fisik dapat terbagi dalam berbagai macam bentuk. Salah satu pembagian tersebut adalah berdasarkan pemakaian oksigen atau sistem energi dominan yang digunakan dalam suatu latihan, yaitu latihan aerobik dan anaerobik. Latihan aerobik adalah latihan yang menggunakan energi yang berasal dari pembakaran dengan oksigen, dan menuntut oksigen tanpa menimbulkan kekurangan oksigen. Contoh latihan aerobik adalah lari, jalan, lari di tempat, bersepeda dan renang. Sedangkan latihan anaerobik adalah latihan yang menggunakan energi dari pembakaran tanpa oksigen dalam hal ini latihan akan menimbulkan debit oksigen atau kekurangan oksigen. Contoh latihan anaerobik adalah lari cepat jarak pendek, latihan interval, lari seratus yard, serta bersepeda cepat (Sukmaningtyas, Pudjonarko, & Basjar, 2004).

Aktivitas fisik sehari-hari dan aktivitas fisik secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun harus tetap dilakukan. Aktivitas

fisik selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Aktivitas fisik yang dianjurkan berupa aktivitas fisik yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Aktivitas fisik sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas aktivitas fisik bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi DM dapat dikurangi. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan (PERKENI, 2011).

Tabel 1. Aktivitas fisik sehari-hari (PERKENI, 2011)

Kurangi Aktivitas Hindari aktivitas sedenter	Misalnya, menonton televisi, menggunakan internet, main <i>game</i> komputer
Perserang Aktivitas Mengikuti olahraga rekreasi dan beraktivitas fisik tinggi pada waktu liburan	Misalnya, jalan cepat, golf, olah otot, bersepeda, sepak bola
Aktivitas Harian Kebiasaan bergaya hidup sehat	Misalnya, berjalan kaki ke pasar (tidak menggunakan mobil), menggunakan tangga (tidak menggunakan lift), menemui rekan kerja (tidak hanya melalui telepon internal), jalan dari tempat parkir

3. Manfaat Olahraga pada DM tipe 2

Banyak manfaat dari olahraga teratur telah diidentifikasi untuk pasien dengan DM tipe 2. Sedangkan latihan pada orang normal memiliki dampak yang lebih sedikit pada konsentrasi glukosa darah, olahraga intensitas sedang pada pasien dengan DM tipe 2 biasanya dikaitkan dengan penurunan glukosa darah ke batas normal. Olahraga ini dapat digunakan oleh pasien untuk membantu mengatur kadar glukosa darah pada sehari-hari dan mungkin sebuah mekanisme dari latihan fisik yang rutin akan

meningkatkan kontrol diabetes dalam jangka waktu yang lebih lama. Selain dapat menurunkan glukosa darah dengan cepat pengaruh latihan telah diakui selama bertahun-tahun dapat dikaitkan dengan penurunan konsentrasi glukosa darah puasa dan postprandial serta peningkatan sensitivitas insulin. Hal ini mungkin disebabkan karena peningkatan glukosa transporter- 4 (GLUT-4) yang merupakan efek setelah latihan dan akan dibahas pada bagian selanjutnya. Karena DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin pada otot rangka, jaringan adiposa, dan hati, ada keinginan yang cukup besar dalam penggunaan latihan fisik sebagai sarana meningkatkan sensitivitas insulin dan dengan demikian latihan fisik menjadi salah satu yang utama untuk terapi DM tipe 2. Manfaat dari olahraga teratur adalah pengurangan faktor risiko kardiovaskular melalui peningkatan profil lipid dan penurunan tekanan darah. Sekarang didokumentasikan dengan baik bahwa latihan fisik dikaitkan dengan penurunan konsentrasi serum trigliserida, terutama very-low-density lipoprotein (VLDL), dan peningkatan high-density lipoprotein-2 (HDL2). Ada juga sedikit penurunan low-density lipoprotein (LDL) akibat dari latihan. Studi pada hasil latihan fisik menyatakan VLDL menurun dan peningkatan konsentrasi HDL2 telah menunjukkan bahwa otot rangka yang terlatih telah meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase dibandingkan dengan otot yang tidak terlatih. Hal ini menyebabkan ekstraksi lebih besar pada sirkulasi VLDL dan peningkatan pelepasan dari HDL2 dihasilkan dari transfer permukaan protein VLDL ke partikel HDL3. Perbaikan dari profil lipid ini dengan latihan fisik dapat diamati dengan berjalan minimal

10 sampai 12 mil per minggu dan peningkatan secara bertahap sampai dengan jarak sekitar 40 mil per minggu . Kurang intensifnya aktivitas fisik akan efek sedikit atau tidak berefek pada profil lipid. Efek lain dari latihan fisik adalah penurunan tekanan darah dari sedang sampai ringan.

Penurunan berat badan atau perubahan komposisi tubuh terjadi dengan sendirinya dan dapat mengakibatkan penurunan tekanan darah baik sistolik dan diastolik dari 5 sampai 10 mm Hg Sebuah metanalysis terakhir dari 54 sampel acak, percobaan untuk melihat efek dari latihan aerobik terhadap tekanan darah menunjukkan bahwa latihan aerobik benar-benar mengurangi tekanan darah pada orang hipertensi dan juga pada orang bertensi normal. Meskipun mekanisme ini tidak diketahui, hal ini berhubungan dengan penurunan insulin serum dan konsentrasi trigliserida dan mungkin berhubungan dengan mengembalikan efek hiperinsulinemia kronis pada retensi natrium ginjal. Bukti menunjukkan bahwa latihan fisik memicu pelepasan oksida nitrat dengan meningkatkan aktivitas oksida nitrat sintase. Efek ini mungkin sangat penting dalam penurunan tekanan darah dari latihan endurance. Memang, endothelial nitric oxide (NO) synthase gene polymorphism (Glu298Asp) telah ditemukan berhubungan dengan efek penurunan tekanan darah.

Selain mengurangi risiko kardiovaskular, latihan fisik secara teratur dapat menjadi pendukung diet mengurangi berat badan. Dikombinasikan dengan pembatasan kalori, olahraga telah terbukti mengakibatkan pengurangan yang lebih besar dari massa jaringan adiposa dan menjaga tubuh tetap ramping. Bagaimanapun dalam beberapa penelitian, terutama dengan diet

yang sangat rendah kalori, latihan tidak memiliki dampak yang signifikan terhadap penurunan berat badan selain dari diet itu sendiri. Perlu diingat bahwa bahkan jika penurunan berat badan tidak terlalu baik, redistribusi lemak mungkin penting. Contohnya banyak kehilangan lemak pada intraabdominal, seperti yang terlihat dalam uji penelitian yang dilakukan selama setahun untuk melihat efek latihan terhadap komposisi tubuh pada wanita postmenopause. Pada akhirnya, latihan fisik pasien DM tipe 2 samamanfaatnya seperti pada orang nondiabetes. Ini termasuk peningkatan kesehatan kardiovaskular dan kemampuan fisik dalam bekerja. Selain itu, terdapat keuntungan psikologis termasuk meningkatnya rasa sejahtera dan peningkatan kualitas hidup (Horton & Steppel, 2004).

4. Aktivitas fisik dan Sensitivitas Insulin

Aktivitas fisik sebagai sarana mengobati resistensi insulin dikaitkan dengan obesitas dan DM tipe 2 pertama kali diusulkan oleh Bjorntorp *et al.* pada awal tahun 1970. Mereka mengamati bahwa pria paruh baya yang beraktivitas secara aktif memiliki konsentrasi glukosa darah puasa dan resistensi insulin yang lebih rendah dibandingkan dengan pria yang tidak terlatih pada usia dan berat badan yang sama. Temuan ini menunjukkan bahwa aktivitas fisik secara teratur berkaitan dengan peningkatan sensitivitas insulin dan membuat para peneliti mempelajari efek dari 12 minggu aktivitas fisik terhadap toleransi glukosa dan respon insulin pada kelompok pasien obesitas dengan toleransi glukosa normal tetapi memiliki resistensi insulin. Setelah periode aktivitas fisik tidak ada perubahan dalam

respon glukosa darah, namun konsentrasi insulin secara signifikan menurun. Peningkatan sensitivitas insulin berhubungan erat dengan peningkatan latihan pada olahraga aerobik dan terutama disebabkan oleh penyerapan glukosa yang meningkat pada otot rangka. Kemudian diketahui bahwa peningkatan sensitivitas insulin dan respon yang berhubungan dengan aktivitas fisik ini cepat hilang ketika aktivitas fisik dihentikan. Burstein et al. menemukan bahwa efeknya banyak berkurang dalam waktu 60 jam, dan peneliti lainnya menyatakan bahwa dampaknya tidak lagi ada setelah 5 sampai 7 hari tanpa aktivitas fisik.

Dalam studi terbaru, Mikines et al. telah menunjukkan bahwa satu aktivitas fisik dapat meningkatkan sensitivitas dan respon insulin yang distimulasi oleh pengambilan glukosa pada orang yang sebelumnya tidak melakukan aktivitas fisik. Efek ini berlangsung selama minimal 2 hari tetapi tidak diamati kembali setelah 5 hari. Selain itu, aktivitas fisik telah meningkatkan aksi insulin yang diamati 15 jam setelah sesi aktivitas terakhir mereka dibandingkan dengan subyek yang tidak melakukan aktivitas fisik. Setelah 5 hari melakukan latihan secara rutin, respon insulin terus meningkat dibandingkan dengan subyek yang tidak melakukan aktivitas fisik, menunjukkan adanya adaptasi jangka panjang di seluruh tubuh terhadap kenaikan respon insulin dengan aktivitas fisik. Meskipun mekanisme belum sepenuhnya diketahui, hal ini mungkin berhubungan dengan peningkatan densitas kapiler pada otot rangka, peningkatan kapasitas oksidatif otot rangka, atau adaptasi lain karena latihan, seperti peningkatan konten GLUT-4 otot rangka. Hal ini disebabkan translokasi

GLUT-4 meningkat dibandingkan dengan peningkatan ekspresi protein. Selain itu, meskipun tampak bahwa terdapat peningkatan fosforilasi tirosin dari reseptor insulin pada diabetes tipe 2 setelah 24 jam aktivitas fisik, tidak tampak bahwa peningkatan sensitivitas insulin terjadi karena meningkatnya aktivitas IRS-1 yang berkaitan dengan jalur PI 3-kinase. Meskipun terdapat peningkatan pada insulin yang distimulasi oleh pengambilan glukosa yang terlihat setidaknya 5 sampai 7 hari setelah penghentian aktivitas fisik pada subyek yang sebelumnya dilatih, pasien dengan DM tipe 2 biasanya tidak menunjukkan perbaikan homeostasis glukosa darah puasa. Beberapa peneliti telah mengamati bahwa aktivitas fisik berhubungan dengan menurunnya konsentrasi hemoglobin glikosilasi (HbA1c). Dengan demikian, efek dari aktivitas fisik yang diulang secara teratur akan meningkatkan kontrol glukosa darah jangka panjang pada pasien DM tipe-2 (Horton & Steppel, 2004).

C. HbA1c

Reaksi pengikatan aldehid pada protein dikenal sebagai reaksi glikosilasi. Salah satu contoh reaksi glikosilasi protein adalah Hemoglobin Glikosilat. Jika Hemoglobin bercampur dengan larutan berkadar glukosa tinggi, rantai beta molekul hemoglobin mengikat satu gugus glukosa secara ireversibel, proses ini dinamakan glikosilasi. Glikosilasi terjadi secara spontan dalam sirkulasi dan tingkat glikosilasi ini meningkat apabila kadar glukosa dalam darah tinggi.

HbA1c terbentuk dari ikatan glukosa dengan gugus amida pada asam amino valin di ujung rantai beta dari globulin Hb dewasa normal yang terjadi pada 2 tahap. Tahap pertama terjadi ikatan kovalen aldimin berupa basa Schiff yang bersifat labil dan tahap kedua terjadi penyusunan kembali secara Amadori menjadi bentuk ketamin yang stabil. Pada keadaan hiperglikemik akan meningkatkan pembentukan basa Schiff antara gugus aldehid glukosa dengan residu lisin, arginin, dan histidin.

HbA1c terjadi secara lambat yaitu sekitar 120 hari (rentang hidup sel darah merah) dan terjadi terus-menerus sepanjang rentang hidup tersebut, sehingga eritrosit tua akan mengandung HbA1c lebih banyak dibandingkan eritrosit muda. Jumlah hemoglobin yang terlikosilasi bergantung pada jumlah glukosa darah yang tersedia. Jika kadar glukosa darah meningkat selama waktu yang lama, sel darah merah akan tersaturasi dengan glukosa sehingga menghasilkan glikohemoglobin (Suyono, 2007).

Hemoglobin glikosilat atau HbA1c dapat diukur dengan beberapa metode, seperti:

- Ion-exchange chromatography

Pada metode ini penting untuk dikontrol perubahan suhu reagen dan kolom, kekuatan ion, dan pH dari bufer. Interferens yang mengganggu adalah adanya HbS dan HbC yang bisa memberikan hasil negatif palsu

- HPLC (high performance liquid chromatography)

Prinsip metode ini sama dengan ion exchange chromatography, bisa diotomatisasi, serta memiliki akurasi dan presisi yang baik sekali. Metode ini juga direkomendasikan menjadi metode referensi.

- Agar Gel Electroforesis

Hasilnya berkorelasi baik dengan HPLC, tetapi presisinya kurang dibanding HPLC. Hb F memberikan hasil positif palsu, tetapi kekuatan ion, pH, suhu, HbS, dan HbC tidak banyak berpengaruh pada metode ini.

- Immunoassay (EIA)

Metode ini hanya mengukur HbA1c, tidak mengukur HbA1c yang labil maupun HbA1A dan HbA1B, mempunyai presisi yang baik.

- Affinity chromatography

Pada metode ini non-glycated hemoglobin serta bentuk labil dari HbA1c tidak mengganggu penentuan glycated hemoglobin. Metode ini tak dipengaruhi suhu. Presisi baik. HbF, HbS, ataupun HbC hanya sedikit mempengaruhi metode ini, tetapi metode ini mengukur keseluruhan glycated hemoglobin, sehingga hasil pengukuran dengan metode ini lebih tinggi dari metode HPLC.

- Analisis kimiawi dengan kolorimetri

Waktu inkubasi pada metode ini kurang lebih 2 jam. Lebih spesifik karena tidak dipengaruhi non-glycosylated ataupun glycosylated labil.

Kerugiannya waktu lama, sampel besar, dan satuan pengukuran yang kurang dikenal oleh klinisi, yaitu m mol/L .

Spesimen yang digunakan untuk pengukuran HbA1c adalah darah kapiler atau vena dengan antikoagulan (EDTA, sitrat, atau heparin).

Kadar HbA1c dapat meningkat secara signifikan bila glukosa darah meningkat. Sehingga kadar HbA1c dapat menjadi kontrol glukosa darah pada penderita diabetes melitus. Semakin tinggi nilainya berarti kontrol gula darahnya buruk dan kemungkinan komplikasi semakin tinggi. Pada orang yang tidak menderita diabetes, kadar HbA1c berkisar antara 4% sampai 6%. Jika kadarnya 6,5% atau lebih pada dua pemeriksaan yang terpisah, maka kemungkinan orang tersebut menderita diabetes. Nilai antar 6% sampai 6,5% menunjukkan keadaan pradiabetes. Penderita diabetes yang tidak terkontrol dalam waktu yang lama dapat memiliki kadar HbA1c lebih dari 9% sedangkan target pengobatan adalah kadar HbA1c sebesar 7% atau kurang (Githafas, 2010).