

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Diabetes Melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia yang dihasilkan dari gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai kelenjar, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.<sup>1</sup>

Di Indonesia prevalensi DM sebesar 1,5-2,3% penduduk usia >15 tahun, bahkan di daerah Manado prevalensi DM sebesar 6,1%. Kejadian DM tipe 2 (DMT2) pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki.<sup>2</sup> Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2018, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia sudah mencapai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadian DMt2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita DM dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita DM tipe 1 (DMT1).<sup>1,3</sup>

DM memiliki efek buruk pada tulang yang menyebabkan peningkatan risiko patah tulang. Namun, mekanisme yang mendasari perubahan tulang sangat berbeda antara DMT1 dan DMT2. DMT1 mempengaruhi tulang lebih parah dan melalui mekanisme patofisiologi sederhana tergantung pada penurunan *Bone Mineral Density* (BMD). DMT1 biasanya dimulai selama masa remaja, pada saat pertumbuhan tulang dipercepat. Akibatnya, tulang menjadi rusak pada usia yang lebih muda, dan konsekuensi yang merugikan akan menjadi lebih parah selama proses penuaan. Di sisi lain, insiden dan prevalensi DMT1 lebih rendah dibandingkan DMT2. Pada DMT2, patofisiologi efek tulang lebih kompleks, khususnya karena DMT2 sering dikombinasikan dengan obesitas, yang juga dapat memiliki efek merugikan pada tulang. Selain itu, BMD meningkat secara bervariasi pada DMT2, suatu efek yang diharapkan dapat meningkatkan kekuatan tulang.<sup>4</sup>

Osteoporosis merupakan penurunan massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang yang mengakibatkan berkurangnya kerapatan dan kekuatan tulang serta peningkatan risiko patah tulang.<sup>5</sup> Studi pasien osteoporosis berbasis populasi besar menunjukkan bahwa pasien DMT2 merupakan 18% dari populasi osteoporosis.<sup>6</sup> Gangguan rangka pada diabetes dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme termasuk perubahan kadar insulin dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF), hiperkalsiuria yang berhubungan dengan glikosuria, penurunan fungsi ginjal, obesitas, konsentrasi *Advanced Glycation End products*

(AGEs) yang lebih tinggi dalam kolagen, angiopati, neuropati dan inflamasi.<sup>7</sup> Perbandingan nilai BMD pada pasien DMT1 dan DMT2 pada usia yang sama menunjukkan bahwa pasien dengan DMT1 dikaitkan dengan penurunan BMD, tetapi DMT2 dikaitkan dengan peningkatan BMD.<sup>8</sup>

Pasien osteoporosis dengan DM menunjukkan lebih banyak komorbiditas dengan prevalensi fraktur 16% lebih tinggi dibandingkan dengan pasien osteoporosis tanpa DM, setelah disesuaikan dengan distribusi usia dan jenis kelamin.<sup>6</sup> Schwartz *et al* menegaskan bahwa wanita dengan DMT2 mengalami risiko yang lebih tinggi untuk mengalami patah tulang pada pinggul, humerus dan kaki dibandingkan wanita non diabetes.<sup>9</sup> Penelitian Nicodemus dan Folsom mengevaluasi kejadian patah tulang pinggul (1,6 per 1.000 orang-tahun). Mereka menemukan hubungan positif yang signifikan secara statistik antara DMT2 dan kejadian patah tulang pinggul. Wanita dengan DMT1 memiliki risiko patah tulang pinggul 12,25 (95% IK 5,05-29,73) kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita non DM.<sup>10</sup> Risiko patah tulang pinggul yang meningkat telah dibuktikan dengan *Odds Ratio* (OR) berkisar antara 1,2 hingga 1,7. Meskipun hasilnya bervariasi, durasi diabetes yang lebih lama dan kontrol glikemik yang buruk tampaknya terkait dengan risiko patah tulang yang lebih tinggi.<sup>11</sup> Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Miso Jang dkk pada 2008-2011 menyimpulkan bahwa durasi DM secara signifikan terkait dengan penurunan BMD kolumn femur.<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Zhende Zao dkk pada Mei hingga Desember 2016 yang melibatkan 44 pasien pria dan 32 wanita usia 55-75 tahun juga mengungkapkan bahwa durasi DMT2 merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis, pasien dengan durasi DM yang lama berisiko lebih tinggi 7,5 kali mengalami osteoporosis (95% IK 1,9-20,1 p=0,01).<sup>13</sup>

Peningkatan Indeks Masa Tubuh (IMT) memiliki hubungan yang selaras dengan perkembangan DMT2 dan berat badan juga dikaitkan dengan peningkatan kepadatan tulang di tempat-tempat yang menahan beban.<sup>14</sup> Berat badan yang lebih berat melindungi terhadap pengeroposan tulang hingga titik tertentu. Namun, hubungannya tidak linier. Jadi, ketika nilai IMT memasuki zona kelebihan berat badan, yaitu menjadi lebih besar dari 25 Kg/m<sup>2</sup>, tidak ada perlindungan tulang lebih lanjut yang terjadi dengan penambahan berat badan. Selain itu, pasien dengan obesitas berada pada peningkatan risiko patah tulang di situs tertentu seperti humerus, kaki, dan pergelangan kaki. Mengingat bahwa banyak pasien dengan DMT2 juga mengalami obesitas, kontribusi relatif dari kedua penyakit ini mungkin sulit untuk dipisahkan.<sup>11</sup>

Peningkatan gula darah jangka panjang pada penderita DM akan menyebabkan gangguan metabolisme lemak, kerusakan sel endotel pembuluh darah, penurunan sensitivitas terhadap insulin, disfungsi sistem fibrinolitik, peningkatan respon inflamasi dan serangkaian perubahan lainnya. Pada saat yang sama, hal ini juga akan meningkatkan efek osteolitik yang semakin memperburuk osteoporosis. Korelasi antara respon inflamasi, metabolisme lipid darah, adipokin dan pasien diabetes dengan komplikasi osteoporosis telah diselidiki dan ditemukan bahwa kadar indeks lipid serum, kolesterol total atau *total cholesterol* (TC), trigliserida (TG) dan *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) pada pasien tanpa komplikasi osteoporosis secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada pasien dengan komplikasi osteoporosis ( $p < 0,05$ ).<sup>15</sup> Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhende Zao, kadar TC (95% 0,57-3,57  $p=0,02$ ), TG (95% 0,46-4,49  $p=0,52$ ), LDL (95% 0,44-20,30  $p=0,96$ ), dan *high-density lipoprotein* (HDL) (95% 0,99-5,03  $p=0,322$ ) bukan merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis.<sup>13</sup>

Obat-obat antidiabetes memiliki pengaruh pada kepadatan tulang, saat ini data yang ada masih terbatas. Penggunaan Tiazolidindion (TZD) saat ini dikaitkan dengan peningkatan risiko patah tulang pinggul dalam studi kohort yang melibatkan lebih dari 5.000 pasien dengan DM2. TZD memiliki mekanisme kerja mengaktivasi *Peroxisome proliferator  $\gamma$ -activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ) (inhibisi osteoblastogenesis dan meningkatkan resorpsi tulang). Dalam uji coba acak, *double-blind*, terkontrol plasebo, pengobatan dengan pioglitazon sedikit meningkatkan risiko patah tulang dibandingkan dengan plasebo. Dalam studi berbasis populasi dan meta-analisis, peningkatan risiko telah dilaporkan meskipun efeknya pada tulang tampaknya lebih serius pada wanita daripada pria.<sup>11,16</sup>

Nefropati DM terjadi pada hingga 50% dari pasien dengan diabetes, merupakan penyebab utama *End-Stage Kidney Disease* (ESKD) yang memerlukan pengobatan dengan dialisis atau transplantasi ginjal. Pada pasien dengan nefropati DM, sintesis vitamin D secara signifikan tidak tercukupi, dan kekurangan vitamin D dapat memperburuk derajat resistensi insulin, meningkatkan sintesis dan sekresi mikroalbumin urin dan menurunkan aktivitas hidroksilase ginjal. Penurunan kandungan 1,25 dihidroksi vitamin D3 [1,25-(OH)2D3] menurunkan penyerapan kalsium melalui mukosa usus halus dan pembentukan kalsium tulang, sehingga beratnya nefropati diabetik mempengaruhi metabolisme tulang. Penelitian Zhende Zhao pada populasi DM dengan nefropati diabetik menghasilkan kesimpulan durasi DM, kadar HbA1c, dan kadar protein urin 24 jam pasien dengan kelompok osteoporosis lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ), sedangkan nilai *estimated Glomerular Filtrating Rate* (eGFR) lebih rendah dibandingkan pasien tanpa osteoporosis.<sup>13</sup>

Berdasarkan studi awal yang diperoleh dari instalasi rekam medik dan sistem informasi Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi, ada sebanyak 2605 pasien yang telah dilakukan pemeriksaan BMD dengan berbagai diagnosis dalam kurun waktu 2016 hingga 2021. Pasien dengan diagnosis utama DM yang telah dilakukan pemeriksaan BMD dalam kurun waktu yang sama hanyalah sebanyak 52 orang, namun sampai saat ini tidak diketahui kondisinya dan sulit untuk dilakukan penelusuran karena data yang kurang lengkap. Di RSUP Dr. Kariadi juga belum pernah dilakukan analisis data tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian osteoporosis pada penyakit DM. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti akan mengamati profil klinis pasien DM dan menganalisis faktor-faktor risiko osteoporosis apa saja yang ada pada pasien DM. Dengan mengetahui faktor-faktor risiko osteoporosis pada DM, akan meningkatkan kewaspadaan dan mengarahkan klinisi dalam manajemen pasien DM untuk mencegah terjadinya osteoporosis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Telah banyak faktor risiko yang dikaitkan dengan peningkatan kejadian osteoporosis, salah satunya adalah DM, namun dengan hasil penelitian yang masih bervariasi. Maka dari itu, peneliti berminat untuk melakukan penelitian agar dapat melihat gambaran profil klinis dan mengidentifikasi faktor risiko osteoporosis pada pasien dengan DM di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang.

## **1.3 Pertanyaan Penelitian**

Bagaimanakah gambaran profil klinis dan faktor risiko osteoporosis pada pasien dengan DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang?

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Menganalisis faktor risiko osteoporosis berdasarkan profil klinis pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mendeskripsikan profil klinis dan indeks BMD penderita DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Mengetahui apakah onset diagnosis DM merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3. Mengetahui apakah durasi DM merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Mengetahui apakah IMT merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
5. Mengetahui apakah kontrol glikemik (HbA1c) merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Mengetahui apakah pemakaian obat diabetes golongan tiazolidindion (pioglitazon) merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
7. Mengetahui apakah fungsi ginjal merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Mengetahui apakah kadar kolesterol total merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
9. Mengetahui apakah kadar HDL merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
10. Mengetahui apakah kadar LDL total merupakan faktor risiko osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
11. Mengetahui apakah kadar trigliserid merupakan faktor risiko kejadian osteoporosis pada pasien DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Akademis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan di dalam bidang Kedokteran pada umumnya serta Ilmu Penyakit Dalam pada khususnya, terutama mengenai profil klinis dan faktor risiko osteoporosis pada pasien dengan DM di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini juga dapat menjadi dasar untuk melakukan penelitian berikutnya.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan agar dapat menjadi salah satu rujukan atau bahan pertimbangan dalam mengambil kebijakan klinis bagi pihak terkait.

## **1.6 Keaslian Penelitian**

Penelitian tentang profil klinis dan identifikasi faktor risiko osteoporosis pada pasien dengan DM belum pernah dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian-penelitian

terpublikasi tentang antara faktor risiko osteoporosis pada pasien dengan DM yang telah dilakukan sebelumnya seperti yang tertera pada tabel dibawah ini:

**Tabel 1.** Penelitian-penelitian yang Berkaitan Sebelumnya

No	Peneliti	Judul Artikel, Nama Jurnal	Rancangan Penelitian	Hasil
1	Raska dkk <sup>17</sup>	<i>Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Melitus. Cent Eur J Public Health</i>	Studi potong lintang	Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam BMD di setiap situs antara kelompok, kecuali radius distal, yang secara signifikan lebih rendah pada wanita DMT2 dengan Vfx ( $p < 0,05$ vs non-fraktur tanpa osteoporosis). Tidak ditemukan hubungan antara variabel metabolisme tulang dan glukosa, sRAGE dan BMD. Kadar osteokalsin yang lebih rendah lebih sering pada mereka dengan aktivitas berjalan harian yang rendah. Hal ini menunjukkan remodeling tulang yang lebih rendah/ penurunan kualitas tulang pada DMT2.
2	Chen dkk <sup>15</sup>	<i>Research on the correlation of diabetes melitus complicated with osteoporosis with lipid metabolism, adipokines and inflammatory factors and its regression analysis. European Review for Medical and Pharmacological Sciences</i>	Studi prospektif	Peningkatan respon inflamasi, metabolisme lipid darah abnormal dan perubahan abnormal pada adipokin dapat meningkatkan risiko osteoporosis pada pasien dengan diabetes melitus.
3	Hyassat dkk <sup>18</sup>	<i>Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis Among Jordanian Postmenopausal Women Attending the National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics in Jordan. BioResearch Open Access</i>	Studi potong lintang	Wanita dengan DMT2 memiliki risiko osteoporosis yang lebih rendah, tetapi mereka yang sudah menopause memiliki prevalensi yang relatif tinggi

4	Wen dkk <sup>19</sup>	<i>Correlation of Osteoporosis in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Retrospective Study in Chinese Population. <b>Front. Endocrinol</b></i>	Retrospektif studi	TRACP-5b, BALP, dan osteokalsin merupakan faktor risiko khusus untuk osteoporosis pada pasien DMT2 yang baru didiagnosis tetapi tidak pada pasien non-diabetes.
5	Abdulameer dkk <sup>20</sup>	<i>The Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis Among Malaysian Type 2 Diabetic Patients Using Quantitative Ultrasound Densitometer. <b>The Open Rheumatology Journal.</b></i>	Studi potong lintang	Pasien DM berisiko tinggi yang tinggi memiliki BMD abnormal.
6	Zhende Zhao <sup>13</sup>	<i>Correlation Analysis of Urine Proteins and Inflammatory Cytokines with Osteoporosis In Patients with Diabetic Nephropathy. <b>Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions</b></i>	Retrospektif studi	Durasi DM, kadar HbA1c, glukosa plasma puasa, insulin puasa, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, kadar protein urin 24 jam pasien dengan kelompok osteoporosis lebih tinggi secara bermakna, sedangkan nilai eGFR lebih rendah dibandingkan pasien tanpa osteoporosis.
7	Miso dkk <sup>12</sup>	Jang <i>Effect of Duration of Diabetes On Bone Mineral Density: A Population Study On East Asian Males. <b>BMC Endocrine Disorders</b></i>	Studi potong lintang	Durasi DM secara signifikan terkait dengan penurunan BMD kolum femur.

Kekhususan penelitian ini dibanding penelitian-penelitian sebelumnya adalah :

- 1) Penelitian ini menggunakan sampel pasien DMT1 dan DMT2 di semua usia yang ada di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 2) Pasien yang masuk ke dalam sampel penelitian ini merupakan bagian dari populasi masyarakat Indonesia, terutama Jawa.

