

PENGARUH DIABETES MELITUS TIPE 2 PADA MASSA TULANG DAN KADAR KALSIMUM URIN DENGAN USIA DAN GENDER YANG SAMA DI MALANG RAYA

Fachrudin Arrozaq, Dhanti Erma Widiyasi, Rahma Triliana*

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes Melitus (DM) dapat memicu stress oksidatif dan hiperglikemi yang memicu kerusakan kolagen tulang sehingga terjadi osteoporosis. Namun penelitian perbedaan massa tulang dan kadar kalsium urin pasien DM tipe 2 dan non DM tipe 2 belum pernah dilakukan sehingga perlu untuk diteliti.

Metode: Penelitian studi *Cross-sectional* dengan responden penelitian yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu DMT2 dan non-DMT2 berdasarkan HbA1c. Masing-masing kelompok akan dilakukan pemeriksaan massa tulang menggunakan BIA dan kadar kalsium urin menggunakan AAS. Selanjutnya data dianalisa menggunakan SPSS.

Hasil dan Pembahasan: Pada kelompok Non-DM dan DM didapatkan perbedaan yang signifikan HbA1c kedua kelompok ($5,78 \pm 0,37$ dan $10,22 \pm 2,49$) ($p=0,000$). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara masa tulang kedua kelompok ($2,03 \pm 0,35$ dan $2,05 \pm 0,35$) ($p=0,875$) namun ada perbedaan yang signifikan pada kadar kalsium urin ($10,81 \pm 6,66$ dan $3,25 \pm 4,21$) ($p=0,000$). Pada penelitian ini massa tulang kedua kelompok sama dan kadar kalsium urin Non-DM lebih tinggi dibanding kelompok DM. Hal tersebut diduga kuat akibat faktor bias usia, hormonal dan gangguan ginjal yang tidak terdeteksi sebelumnya.

Kesimpulan: Tidak terdapat perbedaan yang signifikan massa tulang antara individu Non-DM tipe 2 dan DM tipe 2. Terdapat perbedaan signifikan kadar kalsium urin antara individu Non-DM tipe 2 dan DM tipe 2.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Kalsium Urin, Massa Tulang, *Bio-electrical Impedance Analysis* (BIA)

Korespondensi:

*Rahma Triliana

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: rahmatriliana@unisma.ac.id

THE EFFECT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON BONE MASS AND URINE CALCIUM LEVELS WITH SAME AGE AND GENDER IN MALANG

Fachrudin Arrozaq, Dhanti Erma Widiyasi, Rahma Triliana*

*Faculty of Medicine, Islamic Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) that lead into oxidative stress condition and induced bone collagen damage, and leading onto osteoporosis. But this study differences in bone mass and urinary calcium levels patient type 2 DM and non-DM type 2 never been done so it needs to be researched.

Methods: This study is using Cross-sectional study with some respondents that divided into 2 groups, there are DMT2 and non-DMT2 based on HbA1c which has same age and gender. Each group will be examined for bone mass with BIA and urine calcium levels with AAS. Furthermore, the data was analyzed using SPSS.

Results and Discussion: On Non-DM and DM groups, there was a significant difference between HbA1c between two groups of (5.78 ± 0.37 and 10.22 ± 2.49) ($p=0.000$). The results of chi-square test showed there's nothing significant difference amongst bone mass between two groups (2.03 ± 0.35 and 2.05 ± 0.35) ($p=0.875$) but there was significant difference amongst urinary calcium levels between two groups (10.81 ± 6.66 and 3.25 ± 4.21) ($p=0.000$). In this study, bone mass of the two same. The same thing also happened to the urine calcium of the Non-DM which was higher than the DM group. This is strongly suspected due to age, hormonal and kidney disorders that were not detected previously.

Conclusion: There is no significant difference in bone mass between individuals with type 2 DM and type 2 DM. There is a significant difference in urinary calcium levels between individuals with type 2 DM and type 2 DM

Keywords: Diabetes Mellitus, Calcium Urine, Bone Mass, *Bio-electrical Impedance Analysis* (BIA)

Correspondence to:

*Rahma Triliana

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: rahmatriliana@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Di tahun 2014, WHO memperkirakan 422 juta orang dewasa yang berusia lebih dari 18 tahun menderita DM tipe 2 dengan Asia Tenggara dan Pasifik Barat sebagai salah satu kontributor terbesar.¹ Prevalensi DM tipe 2 di Indonesia diperkirakan sekitar 1,5% dari total populasi dan di kota Malang pada tahun 2014, penyakit DM tipe 2 menduduki urutan ke-4 jumlah penyakit terbanyak.^{2,3} Penanganan DM tipe 2 yang terlambat dapat memperburuk kendali glukosa sehingga meningkatkan kerusakan intraseluler.^{4,5,6,7} Kendali glukosa yang buruk pada DM tipe 2 dapat menyebabkan hiperglikemia yang memicu stress oksidatif dan mempengaruhi struktur tulang.^{8,9} Hiperglikemi juga meningkatkan *advanced glycation end-products* (AGEs), *protein kinase C* (PKC), dan aktivitas *hexosamine pathway* sehingga menimbulkan komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler dan menyebabkan penurunan massa tulang.^{4,5,6,7}

Tulang tersusun atas komponen kolagen dan mineral yaitu kalsium (Ca) dan fosfor.¹⁰ Adanya kerusakan kolagen dan akumulasi AGEs pada kolagen tipe 1 tulang akan meningkatkan aktivitas osteoklas dan menurunkan proliferasi osteoblas sehingga resorpsi tulang meningkat dan bone formation menurun yang menyebabkan osteoporosis.^{10,11,12} Osteoporosis diketahui sebagai etiologi dan meningkatkan risiko terjadinya *frailty syndrome* (FS).¹³

Osteopenia dan osteoporosis dikarakteristikan oleh adanya penurunan massa tulang yang dievaluasi menggunakan *dual energy X-Ray absorptiometry* (DXA) dan *bioelectrical impedance analysis* (BIA).¹⁴ DEXA merupakan gold standard untuk mengukur massa tulang namun penggunaannya kurang praktis, mahal, dan ketersediaannya masih terbatas.¹⁵ BIA merupakan salah satu alternatif mengukur masa tulang yang mudah digunakan, murah, efisien, dan sensitif sehingga cocok digunakan di Indonesia.^{16,17} Namun pemeriksaan ini sebaiknya tidak tunggal atau dikombinasikan dengan pemeriksaan lain seperti pengukuran kalsium urin atau kalsium darah.

Penurunan masa tulang dapat dievaluasi dengan pengukuran kadar kalsium urin.¹⁸ Penelitian oleh Giannini (2003) menunjukkan bahwa kadar kalsium yang tinggi pada urin (hiperkalsiuria) berkorelasi dengan penurunan massa tulang pada penderita osteoporosis wanita pasca menopause.¹⁹ Hiperkalsiuria terjadi karena peningkatan kadar kalsium serum (hiperkalsemia) akibat resorpsi tulang sehingga pengukuran kalsium urin dapat menjadi salah satu pemeriksaan osteoporosis.^{20,21} Pengukuran kalsium urin dapat menggunakan urin sewaktu karena lebih sederhana dan efisien.²²

Individu tanpa DM tipe 2 juga dapat mengalami penurunan massa tulang akibat proses penuaan dan defisiensi hormon sex.²³ Hal ini karena proses penuaan meningkatkan apoptosis osteosit akibat penurunan aktivitas dan jumlah osteoblast dan peningkatan produksi glukokortikoid.²³ Pada wanita dengan menopause terjadi penurunan hormon estrogen secara

drastis yang dapat menginduksi makrofag untuk menghasilkan sitokin osteoklastik.²³ Pelepasan sitokin ini akan mengaktifkan *receptor activator of nuclear factor-kappa B* (RANK) yang berakibat pada penurunan massa tulang.²³ Pada pria dengan penurunan androgen (Andropause) dan penurunan enzim aromatase juga dapat menyebabkan defisiensi estrogen & testosteron sehingga massa tulang menurun.²⁴ Didukung prinsip “Hukum 1%” yang menyatakan mulai usia 30 tahun fungsi organ akan mengalami penurunan 1% setiap tahunnya.²⁵ Setelah usia 30 tahun tubuh akan mengalami penurunan fungsi fisiologis.²⁶

Penderita DM tipe 2 banyak terjadi pada usia diatas 30 tahun dan meningkatkan risiko penurunan massa tulang.^{27,28} Penelitian yang membandingkan kadar kalsium urin dan massa tulang pada individu dengan dan tanpa DM tipe 2 pada usia dan gender yang sama belum banyak dilakukan terutama di kota Malang. Berdasarkan ulasan diatas, penelitian untuk menilai kadar kalsium urin dan massa tulang individu dengan dan tanpa DM tipe 2 perlu dilakukan untuk menilai peran DM tipe 2 pada penyakit tulang.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *Descriptive Analitic* dengan pendekatan *Cross Sectional* untuk membuktikan perbedaan Massa Tulang dan Kadar Kalsium Urin individu dengan dan tanpa DM pada usia dan gender yang sama di Malang Raya. Penelitian ini dilaksanakan di Lingkungan Kampus Universitas Islam Malang, Universitas Brawijaya, dan rumah responden yang tersebar di Malang Raya, yang dimulai pada bulan Februari-April 2021. Penelitian ini mendapatkan persetujuan kelaikan etik dari komisi etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dengan No.014/LE.003/XII/01/2020.

Pengelompokkan Sampel Penelitian

Responden penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok DMT2 dan non-DMT2 berdasarkan konsentrasi glukosa dengan *glucose-meter* dan HbA1c. Kelompok DMT2 ialah HbA1c $\geq 6,5\%$ dan kelompok non-DMT2 $< 6,5\%$. Data responden kelompok DMT2 didapatkan dari rekam medis RSI UNISMA, Puskesmas dan studi sebelumnya. Selanjutnya mencari responden non-DMT2 sesuai usia dan jenis kelamin yang sama dengan kelompok DMT2. Pembagian kelompok penelitian seperti pada **Gambar 1**. Adapun rumus penghitungan sampel sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 1 - \alpha / 2 \cdot p(1 - p)}{d^2}$$

Keterangan:

n : jumlah sampel
 $Z_{1-\alpha/2}$: nilai Z untuk tingkat kepercayaan
 p : proporsi variabel yang diteliti (bisa diperoleh dari penelitian sebelumnya)
 d : presisi (margin of error dalam memperkirakan proporsi)
 misalnya 10%(0,1), 5%(0,05).

Penelitian ini dilakukan dengan *Cross-sectional Study* dengan tingkat kepercayaan satu arah sebesar 80%, variabilitas maksimal ($P=0.5$), dan presisi $\pm 10\%$ maka hasil penghitungan sampelnya adalah $n=60$

$$n \text{ total} = 28+32= 60$$

Penyusunan *Inform Consent* Pra Penelitian

Inform consent penelitian ini disesuaikan dengan standar WHO-CIOMS 2016 yang bertujuan untuk meminta persetujuan pra penelitian pada responden penelitian baik wanita maupun pria usia >40 tahun dengan DMT2 dan non-DMT2. Untuk memilih responden dilakukan dengan pengisian *inform consent*, kuesioner *pre-research* dan kuesioner COVID 19 melalui via telepon guna mengurangi penularan COVID 19.

Penyusunan Kuesioner Penelitian

Peneliti mendatangi rumah responden untuk melakukan pengisian kuesioner. Peneliti menanyakan kuesioner riwayat makan, aktivitas fisik dan pengobatan. Responden yang masuk kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pemeriksaan lanjutan.

Pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu/Acak dengan *Glucose-meter*

Pemeriksaan GDA menggunakan *Glucose-meter* Nesco dan Easytouch. Sampel menggunakan darah kapiler yang ditempelkan pada *glucostick* yang sudah terpasang pada alat *glucose-meter*.

Pengambilan Sampel Darah Vena

Sampel darah vena diambil sebanyak 2,5 cc. Selanjutnya sampel darah disimpan di dalam tabung EDTA berlabel kode sampel responden sebanyak 2,5 cc untuk dibawa ke RSI UNISMA guna pemeriksaan laboratorium HbA1c. Selama proses penelitian berlangsung sampel darah dapat disimpan dalam *icebox* dengan suhu 4°C . Pemeriksaan HbA1c menggunakan metode spektrofotometri

Pemeriksaan HbA1c

Persiapkan tiga tabung reaksi diberi label blanko, standard dan sampel darah. Lalu sentrifugasi sampel darah yang beku untuk memisahkan plasma dan serum. reagen kerja sebanyak 1000 μl dimasukan ke dalam 3 tabung. Tambahkan 10 μl reagen standar ke dalam tabung standard dan tabung sampel. Kemudian sampel dihomogenkan dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 20°C dan dibaca pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 546 nm, $f=100$

Pemeriksaan Massa Tulang

Pemeriksaan massa tulang dilakukan dengan menggunakan alat *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) merk Xiaomi Mi Scale 2 melalui aplikasi Mi Fit versi 4.9.0.

Pengambilan Sampel Urin Sewaktu

Sampel urin sewaktu diambil dalam pot urin berlabel identitas responden kemudian disimpan di box penyimpanan dan disimpan di refrigerator sampai waktu pemeriksaan.

Commented [R1]: ?



Gambar 1 Alur penentuan kelompok penelitian

Keterangan: Gambar 1 menjelaskan alur penentuan kelompok penelitian (DMT2 dan non-DMT2) melalui kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Pemeriksaan Kadar Kalsium Urin Sewaktu

Sampel urin diencerkan terlebih dahulu. Larutan standar kalsium (kalsium karbonat) dibagi menjadi dua larutan induk yaitu 100 ppm dan 200 ppm yang kemudian di encerkan sampai konsentrasi 3;5;10;15;20;25 ppm. Urin yang telah diencerkan diambil sebanyak 1 ml dan ditambahkan asam nitrat pekat 1ml, lalu dikocok dan di panaskan hingga terlihat bening. Larutan kemudian disaring dengan kertas saring whattman, dan filtrate dipindahkan kedalam labu ukur 25ml dan ditambahkan tanda batas labu dengan pelarut. Pengukuran kadar kalsium dalam urin menggunakan

metode AAS dengan larutan standart konsentrasi 3;5;10;15;20;25 ppm pada Panjang gelombang 422,7 nm. Kemudian tunggu keluar hasil dan catat.

Analisis Data Statistik

Data dianalisa menggunakan program SPSS. Signifikansi yang digunakan $p < 0.05$. Hasil analisa data didapatkan melalui uji statistik *independent t-test* dan *chi-square* dilanjutkan uji korelasi *spearman* antara HbA1c, massa tulang dan kadar kalsium urin.

Commented [R4]: Bahasa pasif

Commented [R2]: Rpm itu apa?

Commented [R3]:

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik Responden

Frekuensi dan presentase karakteristik sampel penelitian ini ditunjukkan pada hasil penelitian Layali 2021 dan **Tabel 1**, sebagai berikut:²⁹

Tabel 1 Karakteristik Sampel

Karakteristik	Kelompok		p-value
	Non-DM (n=32)	DM (n=28)	
	n (%)	n (%)	
GDA			
Rata-rata	108,71±22,36	267,06±112,4	0,000
<200	28 (100)	8 (25,0)	
200-300	0(0)	15 (46,9)	
300-400	0(0)	6 (18,8)	
400-500	0(,0)	2 (6,3)	
>500	0(,0)	1(3,1)	
HbA1c	5,78±0,37	10,22±2,49	0,000

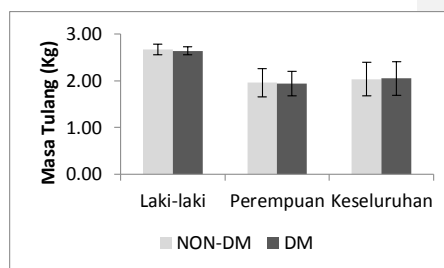
Keterangan : a, statistik menggunakan independent t test

Berdasarkan **Tabel 1** menunjukkan bahwa sebagian besar jenis kelamin responden tiap kelompok adalah perempuan. Berdasarkan uji chi-square didapatkan nilai $p>0,05$ ($p=0,247$) yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Rata-rata usia pada kelompok DM adalah $60,84\pm7,78$, sedangkan pada kelompok non-DM adalah $59,86\pm8,17$. Berdasarkan uji chi-square menunjukkan hasil yang tidak signifikan baik pada rata-rata usia maupun pada tiap kelompok usia dengan nilai $p>0,05$. Rata-rata nilai GDA pada kelompok DM dan non-DM adalah $267,06\pm112,4$ dan $107,24\pm22,16$. Berdasarkan uji chi-square didapatkan nilai $p<0,05$ ($p=0,000$) pada nilai rata-rata GDA dan pada masing-masing range GDA menunjukkan hasil yang signifikan. Rata-rata nilai HbA1c pada kelompok DM adalah $10,22\pm2,49$ dan non-DM $5,78\pm0,37$. Berdasarkan hasil analisa uji independent t-test didapatkan $p<0,05$ ($p=0,000$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan nilai HbA1c pada kelompok DM dan non-DM. Sebagian besar responden tidak bekerja pada kedua kelompok dan berdasarkan uji chi-square didapatkan $p>0,05$ ($p=0,094$) yang artinya terdapat

hubungan antara pekerjaan dengan DM dan Non DM. Aktivitas fisik sebagian besar responden adalah aktivitas fisik ringan pada kelompok DM (43,3%) dan non-DM (26,7%). Berdasarkan hasil analisa uji chi-square didapatkan $p<0,05$ ($p=0,042$) sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara aktivitas fisik dengan kelompok DM dan non-DM. Kelompok DM memiliki kejadian hiperkalsiuria lebih rendah dibandingkan dengan kelompok non DM ($p<0,05$). Masa tulang antara kelompok DM dan non DM tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$).

Hasil Massa Tulang Kelompok Non-DM dan DM

Pemeriksaan massa tulang yang dilakukan di rumah responden menggunakan BIA menghasilkan gambaran massa tulang kedua kelompok seperti pada **Gambar 2** dan **Tabel 2**



Gambar 2 Hasil Massa Tulang

Keterangan: Gambar 5.1 menunjukkan perbandingan masa tulang berdasarkan jenis kelamin pada kelompok DM dan non DM. Berdasarkan analisa Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan yang signifikan baik keseluruhan maupun antar jenis kelamin.

Tabel 5.2 Hasil Perbandingan Masa Tulang

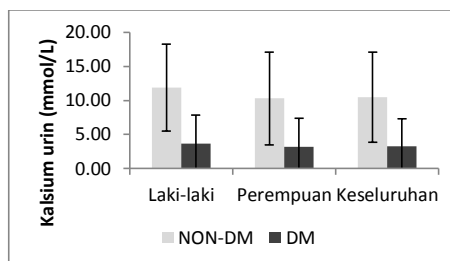
Variabel Penelitian	Kelompok Penelitian		Normalitas Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk	p
	Kelompok non DM	Kelompok DMT2		
Masa Tulang (kg)				
Laki-laki#	(n=3)	(n=7)	0/0,000	0,078/0,001
Rata-rata	2,67±0,11	2,64±0,08		0,721
Normal	1 (10,0)	2 (20,0)		
Lebih	5 (50,0)	2 (20,0)		
Perempuan#	(n=25)	(n=25)	0,008/0,153	0,000/0,000
Rata-rata	1,96±0,29	1,94±0,26		0,562
Kurang	11 (22,0)	10 (20,0)		
Normal	7 (14,0)	9 (18,0)		
Lebih	7 (14,0)	18,0 (6)		
Keseluruhann#	(n=28)	(n=32)	0,000/0,000	0,002/0,070
Rata-rata	2,04±0,36	2,05±0,35		0,875
Kurang	11 (18,3)	10 (16,7)		
Normal	8 (13,3)	11 (18,3)		
Lebih	9 (15,0)	11 (18,3)		

Keterangan : Hasil uji komparasi masa tulang kelompok Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) dan kelompok non Diabetes Melitus Tipe 2 (non-DMT2) pada perempuan, laki-laki dan keseluruhan. Didapatkan beda signifikan pada uji independet t-test dan mann whitney dengan nilai p. Data ditulis dalam rata-rata±simpangan deviasi dan persentase dari total kelompok. #Uji komparasi dengan *Mann Whitney*

Berdasarkan gambar dan tabel diatas dapat diketahui bahwa massa tulang individu DM sama dengan Non DM dengan rata-rata Non DM 2,04 dan DM 2,05 Kg. Hasil uji normalitas menyatakan distribusi data tidak normal sehingga digunakan uji mann whitney menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada laki-laki massa tulang rata-rata Non DM adalah 2,67 dan DM 2,64 Kg. Pada perempuan didapat rata-rata kadar kalsium urin Non DM 1,96 dan DM 1,94 Kg.

Nilai Kadar Kalsium Urin Kelompok Non-DM dan DM

Pemeriksaan kalsium urin yang dilakukan di laboratorium FMIPA Kimia UB menggunakan AAS menghasilkan gambaran kadar kalsium urin kedua kelompok seperti pada Gambar 5.2 dan Tabel 5.3 **Gambar 3 dan Tabel 3**



Gambar 3 Kadar Kalsium Urin

Keterangan: Gambar 3 menunjukkan perbandingan kalsium urin berdasarkan jenis kelamin pada kelompok DM dan non DM. *Data menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p=0.000$) dengan uji mann-whitney.

Tabel 3 Hasil Perbandingan Kalsium Urin

Variabel Penelitian	Kelompok Penelitian		Normalitas Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk		p
	Kelompok non DM	Kelompok DMT2	Non DM	DMT2	
Kalsium Urin (mmol/L)					
Laki-laki*	(n=3)	(n=7)	0/0,682	0,200/0,270	0,001
Rata-rata	11,90±6,39	3,63±4,18			
Hiperkalsiuria	2(20)	0(0)			
Normal	1(10)	7(70)			
Perempuan#	(n=25)	(n=25)	0,168/0,115	0,000/0,000	0,000
Rata-rata	10,29±6,84	3,19±4,18			
Hiperkalsiuria	8 (16,0)	2 (4,0)			
Normal	17 (34,0)	23 (46,0)			
Keseluruhan#	(n=28)	(n=32)	0,112/0,179	0,000/0,000	0,000
Rata-rata	10,47±6,63	3,23±4,09			
Hiperkalsiuria	10 (16,7)	2 (3,3)			
Normal	18 (30,0)	30 (50,0)			

Keterangan : Hasil uji komparasi kalsium urin kelompok Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) dan kelompok non Diabetes Melitus Tipe 2 (non-DMT2) pada perempuan, laki-laki dan keseluruhan. Didapatkan beda signifikan pada uji independent t-test dan mann whitney dengan nilai p. Data ditulis dalam rata-rata±simpangan deviasi dan persentase dari total kelompok. *Uji komparasi dengan *independent t-test*. #Uji komparasi dengan *Mann Whitney*

Berdasarkan gambar dan tabel diatas dapat diketahui bahwa kadar kalsium urin individu DM lebih rendah daripada individu Non DM dengan rata-rata Non DM 10,47 dan DM 3,23 mmol/L. Hasil uji normalitas menyatakan distribusi data tidak normal sehingga digunakan uji mann whitney menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada laki-laki kadar kalsium urin rata-rata Non DM adalah 11,90 dan DM 3,63 mmol/L. Pada perempuan didapat rata-rata kadar kalsium urin Non DM 10,29 dan DM 3,19 mmol/L.

Korelasi Karakteristik Sampel dengan Kalsium Urin dan Massa Tulang

Korelasi karakteristik sampel dengan kalsium urin dan masa tulang ditunjukkan pada hasil penelitian Layali 2021 dan tabel 4, sebagai berikut:²⁹

Tabel 2 Uji Korelasi Usia, GDA, dan HbA1c dengan Kalsium Urin dan Masa Tulang

Korelasi	Kalsium Urin		Masa Tulang	
	r	p	r	p
Usia	0,134	0,306	0,072	0,585
GDA	-0,347*	0,007	0,037	0,777
HbA1c	-0,478*	0,000	-0,037	0,778
Kalsium Urin	1,000	-	0,096	0,464
Masa Tulang	0,096	0,464	1,000	-

Keterangan : uji statistik menggunakan korelasi spearman; *, berkorelasi signifikan; GDA, Glukosa Darah Acak; HbA1c, Hemoglobin A1c (0≤ r <0,2= sangat rendah, 0,2≤ r <0,4= rendah, 0,4≤ r <0,6= sedang, 0,6≤ r <0,8= kuat, 0,8≤ r ≤1= sangat kuat).

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan korelasi karakteristik sampel dengan kalsium urin dan masa tulang. Pada tabel tersebut didapatkan HbA1c dan GDA berkorelasi negatif derajat sedang yang signifikan terhadap kalsium urin. Peningkatan kadar HbA1c tidak berkorelasi terhadap penurunan masa tulang individu non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya. Massa tulang tidak berkorelasi terhadap kadar kalsium urin individu non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya. Peningkatan kadar HbA1c tidak berkorelasi terhadap penurunan masa tulang individu non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya.

PEMBAHASAN

Perbedaan Massa Tulang Kelompok Diabetes Melitus dan Non Diabetes Melitus

Berdasarkan hasil terlihat bahwa massa tulang kelompok DM dan non DM tidak berbeda signifikan. Secara teori, nilai massa tulang kelompok DM lebih rendah akibat dari hiperglikemia dengan kontrol glukosa buruk. Hiperglikemia pada DM yang berlangsung lama akan menyebabkan komplikasi. Konsentrasi glukosa darah yang tinggi akan bereaksi dengan protein dan membentuk reaksi Maillard atau glikosilasi. Reaksi ini diawali dengan pembentukan kondensasi gugus amino dan senyawa kimia yang mengandung karbonil hingga akhirnya membentuk

AGEs (Advanced Glycation End Products).¹⁰ AGEs ini yang memberikan banyak efek pada organ. Resistensi insulin akan menginduksi pembentukan AGEs dan peningkatan radikal bebas dapat berdampak negative terhadap komposisi tulang. Pada akhirnya terjadi komplikasi DM berupa osteopati diabetikum yang memicu timbulnya osteoporosis dan osteopenia).^{10,20} Hal ini didukung oleh penelitian Setianingsih, et al., 2020 bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari nilai N-Mid Oc (osteocalcin) dan (neutrophile lymphosit ratio) NLR sebagai penanda inflamasi pada pasien DM terkontrol dan tidak terkontrol.³⁰ Penurunan jumlah osteoblast yang matur berpengaruh terhadap pembentukan tulang.²⁰

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan signifikan. Hal ini diduga disebabkan oleh selain kondisi DM, faktor risiko usia, jenis kelamin dan hormonal juga berpengaruh terhadap masa tulang. Semakin bertambah usia maka terjadi ketidakseimbangan antar resorpsi tulang dan pembentukan tulang kembali. Jenis kelamin responden pada penelitian ini didominasi oleh wanita dan usia responden didominasi 51-60 tahun sehingga sangat memungkinkan usia dan hormonal mengakibatkan faktor perancu pada hasil penelitian. Hal tersebut didukung teori bahwa resorpsi tulang lebih tinggi setelah usia dekade ketiga.³¹ Produksi dan sensitifitas glukokortikoid yang meningkat seiring bertambahnya usia juga menurunkan massa tulang. Pada wanita lanjut usia terjadi menopause dimana kadar estrogen berkurang secara drastis. Keadaan ini akan menginduksi makrofag untuk menghasilkan sitokin osteoklastik dan mengaktifkan receptor of nuclear factor-kappa B (RANK). RANK akan mendorong osteoklas untuk resorpsi tulang dan menurunkan massa tulang.³² Pada laki-laki terjadi penurunan androgen dan penurunan enzim aromatase sehingga terjadi defisiensi estrogen dan testosterone. Hal ini akan menyebabkan penurunan massa tulang.²⁴ Kelemahan penelitian ini adalah tidak dilakukan pengukuran kadar hormon sex dan hormon glukokortikoid pada responden pada kedua kelompok penelitian, sehingga mengakibatkan bias hasil yang mengakibatkan tidak terjadi perbedaan yang signifikan massa tulang kedua kelompok. Meskipun usia dan jenis kelamin kedua kelompok responden disamakan, namun kadar hormon sex dan glukokortikoid tiap individu dapat berbeda-beda. Untuk mendukung teori diatas, peneliti menyarankan untuk mengukur dan membandingkan kadar hormon sex serta glukokortikoid kedua kelompok responden untuk melihat sejauh mana faktor bias tersebut.

Selain itu pada penelitian ini menggunakan BIA sebagai alat pengukur massa tulang yang hanya dipakai sebagai skrining awal osteoporosis dan masih belum bisa dipakai sepenuhnya menggantikan DEXA

dalam diagnosa klinis osteoporosis. Hal tersebut memungkinkan untuk timbul faktor perancu lain seperti kurang sensitifnya BIA dibanding DEXA. Untuk mengkonfirmasi hal tersebut, peneliti menyarankan kepada peneliti di penelitian selanjutnya untuk menggunakan DEXA sebagai pembanding.

Perbedaan Kadar Kalsium Urin Kelompok Diabetes Melitus dan Non Diabetes Melitus

Berdasarkan hasil uji statistika dengan Chi-Square didapatkan kadar kalsium urin kelompok DM berbeda signifikan dibandingkan kelompok non DM. Kadar kalsium kelompok non DM lebih tinggi sekitar 3 kali lipat dibanding kelompok DM. Hasil penelitian pada kelompok DM nilai kadar kalsium urin masih dalam batas normal.³³ Kalsium dalam tubuh diperoleh dari asupan makanan yang nantinya diabsorpsi di usus dan disimpan di tulang serta jaringan seluler.²⁰ Pada penelitian ini asupan kalsium antar kedua kelompok tidak berbeda signifikan. Selain asupan kalsium, peran metabolisme kalsium dalam tubuh dipengaruhi oleh hormone paratiroid, 1,25-dihidroxyvitamin D3 [1,25(OH)2D3] dan kalsitonin.²⁰ Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya pengukuran kadar vitamin D responden. Hal tersebut diduga menjadi salah satu penyebab faktor bias hasil penelitian ini, yang bisa saja kadar vitamin D kedua kelompok responden tidak sama. Sebagai akibat dari ketidaksamaan kadar vitamin D antara kedua kelompok responden adalah ekskresi kalsium ginjal. Tentunya, jika pada kelompok Non DM kadar vitamin D lebih rendah daripada kelompok DM dapat menyebabkan ekskresi kalsium ginjal pada kelompok Non DM lebih banyak. Namun untuk mengkonfirmasi dugaan tersebut, peneliti menyarankan kepada para peneliti selanjutnya untuk dilakukannya pengukuran kadar vitamin D pada kedua kelompok.

Selain vitamin D, ekskresi kalsium pada kelompok DM yang lebih rendah daripada Non DM dapat disebabkan penurunan absorpsi kalsium di usus. Keadaan ini dipengaruhi oleh level insulin dalam tubuh. Penelitian Wongdee, et al., 2016 menunjukkan bahwa pada tikus model DM terjadi peningkatan stress oksidatif dan produksi radikal bebas seperti anion superoksida. Radikal bebas ini menyebabkan gangguan permeabilitas duodenal, sehingga absorpsi kalsium dalam intestinal terganggu. Keadaan ini diikuti dengan penurunan kadar 1,25(OH)2D3 dalam darah, jumlah reseptor intraselular vitamin D, protein sitoplasma ikatan-kalsium calbindin-D9k di eritrosit.²⁰ Asupan diet dengan absorpsi yang kurang adekuat disertai tingginya reabsorpsi kalsium di ginjal menyebabkan ekskresi kalsium di ginjal lebih rendah dibanding kelompok Non DM. Berdasarkan teori ini, ekskresi kalsium urin kelompok DM yang lebih rendah daripada kelompok Non DM diakibatkan diet kalsium yang kurang optimal.

Kadar kalsium urin juga menunjukkan fungsi hormon paratiroid (PTH).⁶ PTH berfungsi pada metabolisme kalsium, diantaranya adalah meningkatkan reabsorpsi kalsium di ginjal dengan cara merangsang konservasi Ca^{2+} dan mendorong PO_4^{3-} oleh ginjal selama pembentukan urin sehingga ekskresi kalsium urin menurun dan ekskresi fosfat meningkat.⁶ Pada individu DM rentan terjadi peningkatan kadar Parathyroid hormone-related protein (PTHrP). PTHrP adalah hormon yang susunan protein dan fungsinya mirip seperti hormon PTH namun disekresi diluar kelenjar paratiroid.³⁴ Peningkatan hormon PTHrP menyebabkan peningkatan reabsorpsi kalsium di ginjal.³⁵ Teori tersebut mendukung hasil penelitian ini dimana kadar kalsium urin kelompok DM lebih rendah daripada kelompok Non DM. Untuk mengkonfirmasi hal tersebut, peneliti menyarankan peneliti pada penelitian selanjutnya untuk mengukur hormon PTH dan PTHrP pada masing-masing kedua kelompok responden.

Pada pasien DM dapat terjadi risiko gagal ginjal.²⁰ Kalsium yang tidak dapat diserap dalam tubuh akan dibuang melalui urin maupun feses.²⁰ Kelemahan pada penelitian ini adalah skrining responden dengan penyakit ginjal yang hanya menggunakan kuesioner. Hal tersebut dapat menjadi factor perancu yang mempengaruhi hasil karena bias saja responden mempunyai penyakit ginjal yang belum diketahui. Pada keadaan gagal ginjal kronis progresif yang bersamaan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus akan terjadi penurunan ekskresi kalsium urin.³⁶ Pasien DM yang tidak terkontrol kadar glukosa darahnya akan terjadi komplikasi mikrovaskular berupa kerusakan pembuluh darah kecil di ginjal. Kerusakan ini menyebabkan kerusakan glomerulus sebagai agen filtrasi dan berlanjut menjadi gagal ginjal kronis.³⁷

Pada kelompok non DM kebanyakan berjenis kelamin wanita dan responden penelitian ini berusia rata-rata 59-60 tahun sehingga kadar hormon estrogen cukup berpengaruh. Penurunan kadar estrogen pada wanita menopause akan menurunkan penyimpanan kalsium dalam tulang dan terjadilah hiperkalsiuria.³⁸ Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya pengukuran hormon estrogen untuk mengkonfirmasi hal tersebut, sehingga peneliti menyarankan pada peneliti penelitian selanjutnya untuk mengukur hormon estrogen pada kedua kelompok responden. Meskipun usia dan jenis kelamin antara kelompok DM dan kelompok kontrol sama, namun perbedaan kadar estrogen antara kelompok perlu dipastikan untuk melihat faktor bias penelitian.

Korelasi Kalsium Urin dan Massa Tulang terhadap Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini kadar kalsium urin berkorelasi negatif derajat sedang terhadap kadar

glukosa dan HbA1c. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar glukosa darah maka kadar kalsium urin semakin berkurang.³⁹ Pada kondisi hiperglikemi terjadi aktivasi insulin oleh sel pankreas sehingga vitamin D meregulasi sekresi insulin dengan cara meningkatkan kadar kalsium intraseluler pada sel beta pankreas.³⁹ Proses ini menyebabkan retensi kalsium sehingga terjadi hiperkalsemia dan hipokalsiuria.²⁰ Selain itu, pada penderita DM mungkin saja mengalami osifikasi heterotropik yang menyebabkan deposit kalsium ekstraskletal sehingga pada penderita DM kalsium tidak diekskresikan di ginjal tetapi disimpan di organ lain.⁴⁰ Penderita DM mengalami peningkatan kadar *advanced glycated end products* (AGEs) yang meningkatkan inflamasi sistemik sehingga menstimulasi mineralisasi jaringan. Salah satu efek dari mineralisasi jaringan adalah adanya deposit kalsium pada vaskuler sehingga terjadi arteriosclerosis.⁴¹

Metabolisme kalsium dipengaruhi oleh tiga faktor yaitu hormon paratiroid (PTH), vitamin D dan kalsitonin. PTH berfungsi untuk meningkatkan adsorpsi kalsium di gastrointestinal dan degradasi kalsium tulang sehingga mengakibatkan ginjal mengekskresikan kalsium lebih banyak.⁴² Vitamin D mengendalikan kadar kalsium tulang dan ginjal melalui absorpsi kalsium dari gastrointestinal.⁴³ Kalsitonin bekerja menurunkan kadar kalsium dengan cara mendeposisi kalsium ke dalam tulang.⁴⁴

Kadar HbA1c dan GDA tidak berkorelasi dengan masa tulang. Selain itu, kalsium urin juga tidak berkorelasi dengan masa tulang. Hal ini dapat disebabkan oleh pengaruh hormonal seperti hormon paratiroid dan vitamin D.⁴⁵ Kondisi defisiensi vitamin D dan hormon paratiroid menyebabkan kalsium terdeposit di tulang sehingga meningkatkan massa tulang. Selain itu, efek lain dari gangguan hormon tersebut adalah peningkatan ekskresi kalsium melalui urin.⁴⁸

Penelitian ini menggunakan BIA untuk mengukur massa tulang yang belum bisa dipakai untuk diagnosis tunggal seperti DEXA. Pada penelitian ini, tidak dilakukan pengukuran hormon paratiroid dan vitamin D yang berpotensi berperan dalam metabolisme kalsium dan masa tulang. Selain itu, pada penelitian ini pasien didiagnosa DM dan non-DM berdasarkan diagnosa dokter sehingga pasien DM asimtomatik atau DM dengan HbA1c yang tinggi dapat masuk dalam kelompok non-DM. Oleh sebab itu, perlu penelitian lebih lanjut dengan diagnosa DM berdasarkan kadar HbA1c.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa

1. Individu dengan DM tipe 2 tidak menyebabkan perubahan masa tulang yang signifikan dibandingkan individu non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya
2. Individu dengan DM tipe 2 memiliki kadar kalsium urin yang secara signifikan lebih rendah daripada individu non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya
3. Kadar HbA1c tidak positif dengan massa tulang individu DM dan non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya
4. Kadar HbA1c berkorelasi negatif sedang dan signifikan dengan kadar kalsium urin individu DM dan non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya
5. Massa tulang tidak berkorelasi dengan kadar kalsium urin individu DM dan non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama di Malang Raya

SARAN

Untuk perbaikan dan lanjutan penelitian ini disarankan untuk

1. Melakukan penelitian individu dengan DM tipe 2 dan non DM tipe 2 dengan seleksi *pre research* berdasarkan kadar HbA1c untuk mengurangi bias seleksi
2. Melakukan penelitian individu dengan DM tipe 2 dan non DM tipe 2 dengan skrining ketat kriteria eksklusi penyakit gangguan ginjal untuk mengurangi bias hasil.
3. Melakukan penelitian individu dengan DM tipe 2 dan non DM tipe 2 dengan mengukur kadar hormone sex, paratiroid dan vitamin D untuk mengetahui perannya dalam perubahan kadar kalsium urin dan masa tulang

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran, tim kelompok penelitian dan Bapak Rio Risadyansah, S.Ked., MP, PhD sebagai peer reviewer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. HARI DIABETES SEDUNIA TAHUN 2018. Definisi Diabetes. 2018.
2. Kemenkes RI. Infodatin-2020-Diabetes-Melitus. 2020.
3. Dinkes malang. 2014. Prevelensi Penyakit Di Kota Malang. Malang: Dinas Kesehatan Kota Malang
4. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2015 Dec 7;14(1).
5. Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
6. Ben Greentein and Diana F. Wood. 2010. At a Glance Sistem Endokrin. Edisi ke 2. Erlangga : Jakarta.
7. PAPDI. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setiyohadi B, editors. Jakarta: Interna Publishing; 2014
8. Wahiduddin W, Pranoto A, Sudjarwo S. Kendali Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan tanpa Tuberkulosis Paru. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 2019 Mar 17;15(1):99.
9. Apriani N, Suhartono E, Akbar IZ, Studi Radikal Bebas K, Bahan Alam P, Kedokteran F, et al. Korelasi Kadar Glukosa Darah dengan Kadar Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) Tulang pada Tikus Putih Model Hiperglikemia. *JKM*. 2011;
10. Sari DO, Suhartono E, Akbar IZ. Korelasi antara Kadar Glukosa Darah dengan Kadar Kalsium Tulang pada Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperglikemia The Correlation of Blood Glucose and Bone Calcium Levels on Hyperglycemia Model of *Rattus norvegicus*. Vol. 18, *JURNAL KEDOKTERAN YARSI*. 2010.
11. Leslie SW, Sajjad H. Hypercalciuria. [Updated 2021 Feb 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2021 Jan-
12. Wongdee K. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World Journal of Diabetes*. 2011;2(3).
13. Greco, E. A., Pietschmann, P. and Migliaccio, S. (2019) 'Osteoporosis and sarcopenia increase frailty syndrome in the elderly', *Frontiers in Endocrinology*, 10(APR), pp. 1–10. doi: 10.3389/fendo.2019.00255.
14. Fujimoto K, Inage K, Eguchi Y, Orita S, Suzuki M, Kubota G, et al. Use of Bioelectrical Impedance Analysis for the Measurement of Appendicular Skeletal Muscle Mass/Whole Fat Mass and Its Relevance in Assessing Osteoporosis among

Patients with Low Back Pain: A Comparative Analysis Using Dual X-ray Absorptiometry. *Asian Spine Journal*. 2018 Oct 31;12(5).

15. Scafoglieri A, Clarys JP. Dual energy X-ray absorptiometry: gold standard for muscle mass? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018 Aug;9(4).

16. Liao YS, Li HC, Lu HK, Lai CL, Wang YS, Hsieh KC. Comparison of bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry for total and segmental bone mineral content with a three-compartment model. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Apr 1;17(7).

17. Fujimoto K, Inage K, Eguchi Y, Orita S, Suzuki M, Kubota G, et al. Use of Bioelectrical Impedance Analysis for the Measurement of Appendicular Skeletal Muscle Mass/Whole Fat Mass and Its Relevance in Assessing Osteoporosis among Patients with Low Back Pain: A Comparative Analysis Using Dual X-ray Absorptiometry. *Asian Spine Journal*. 2018 Oct 31;12(5).

18. Vezzoli G, Soldati L, Arcidiacono T, Terranegra A, Biasion R, Russo CR, et al. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study. *Kidney International*. 2005 May;67(5).

19. Giannini, S. et al. (2003) 'Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis', *European Journal of Endocrinology*, 149(3), pp. 209–213. doi: 10.1530/eje.0.1490209.

20. Wongdee, K., Krishnamra, N. and Charoenphandhu, N. (2017) 'Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption', *Journal of Physiological Sciences. Springer Japan*, 67(1), pp. 71–81. doi: 10.1007/s12576-016-0487-7.

21. Foley KF, Boccuzzi L. Urine calcium: Laboratory measurement and clinical utility. Vol. 41, *Laboratory Medicine*. 2010. p. 683–6.

22. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Girón-Prieto MS, Abad-Menor F, Pintado FLC, Zuluaga-Gomez A, et al. Hypercalciuria, hyperoxaluria, and hypocitraturia screening from random urine samples in patients with calcium lithiasis. *Urological Research*. 2012 Oct;40(5):511–5.

23. Noirrit-Esclassan, E.; Valera, M.-C.; Tremollieres, F.; Arnal, J.-F.; Lenfant, F.; Fontaine,

C.; Vinel, A. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 1568. <https://doi.org/10.3390/ijms22041568>

24. Touyz L, Touyz S. Osteoporosis as it Affects Men, Andropausal and Senior Males. *SM Journal Orthopedics*. 2017;3.

25. Martono, H 2004, Buku Ajar Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut), Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

26. Mase, Kyoushi., Kamimura, Hiromitu., Imura, Sigeyuki., & Kitagawa, Kaoru. 2006. Effect of Age and Gender on Muscle Function-Analysis by Muscle Fiber Conduction Velocity. *J. Physical Therapy Science*. 18:81-87, 2006

27. Dunning MB. 2009. A Manual of Laboratory and Diagnostic Test. 8 th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Emmanuelle, N. E. et al. (2021) 'Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: *From physiology to medical implications*', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), pp. 1–18. doi: 10.3390/ijms22041568.

28. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. Vol. 8, *Endocrine Connections. BioScientifica Ltd.*; 2019. p. R55–70.

29. Layali, et al. 2021. Diabetes Melitus Tipe 2 Menurunkan Nilai Handgrip Test dan Gait Speed Test Individu dengan Usia dan Gender yang Sama di Malang Raya.

30. Setianingsih E, Budiwyono I, Hendrianintyas M. Perbedaan pertanda osteoporosis dan inflamasi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(2).

31. Grober, Uwe 2009, Micronutrients Metabolic Tuning-Prevention-Therapy, Germany:EGC.

32. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: From physiology to medical implications. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–18.

33. Klemm, KM, & Klein MJ. (2017). Biochemical markers of bone metabolism. In : McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical*

Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. St. Louis, Mo:Elsevier; chap. 15.

34. Legakis, I. (2011). The role of Parathyroid hormone-related Protein (PTHrP) in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Medical Complications of Type 2 Diabetes*. <https://doi.org/10.5772/21806>

35. Syed, M. A. (2001). Parathyroid hormone-related Protein-(1-36) stimulates renal Tubular Calcium Reabsorption in normal HUMAN VOLUNTEERS: Implications for the pathogenesis of HUMORAL HYPERCALCEMIA Of malignancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(4), 1525–1531. <https://doi.org/10.1210/jc.86.4.1525>

36. Yamada H, Funazaki S, Suzuki D, Saikawa R, Yoshida M, Kakei M, et al. Association between Urinary Calcium Excretion and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Single-center Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2018 Jul 10;7(7).

37. Rivandi, J, & Yonata, A. (2015). Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik. *Majority*, 4(9), 27-34.

38. Figueres, L., Hourmant, M., & Lemoine, S. (2020). Understanding and managing hypercalciuria in adults with nephrolithiasis: keys for nephrologists. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - *European Renal Association*, 35(4), 573–575. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz099>

39. Yoon V, Adams-Huet B, Sakhaee K, Maalouf NM. Hyperinsulinemia and Urinary Calcium Excretion in Calcium Stone Formers With Idiopathic Hypercalciuria. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Jun 1;98(6).

40. Bringhurst, FR, Demay, MB, Kronenberg, HM. (2016). Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of*

Endocrinology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; chap. 28

41. Ahn, C., Kang, J. H., & Jeung, E. B. (2017). Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *Journal of veterinary science*, 18(3), 261–266. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.3.261>

42. Meyers, C., Lisiecki, J., Miller, S., Levin, A., Fayad, L., Ding, C., Sono, T., McCarthy, E., Levi, B., & James, A. W. (2019). Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *JBMR plus*, 3(4), e10172. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10172>

43. Demer, L. L., & Tintut, Y. (2014). Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(4), 715–723. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302070>

44. Blaine, J., Chonchol, M., & Levi, M. (2015). Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10(7), 1257–1272. <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>

45. Martins, J. S., Palhares, M. O., Teixeira, O. C., & Gontijo Ramos, M. (2017). Vitamin D Status and Its Association with Parathyroid Hormone Concentration in Brazilians. *Journal of nutrition and metabolism*, 2017, 9056470. <https://doi.org/10.1155/2017/9056470>

46. Hryhorczuk, C., Sharma, S., & Fulton, S. E. (2013). *Metabolic disturbances connecting obesity and depression*. *Frontiers in neuroscience*, 7, 177. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>

47. Thapa, S., & Rayamajhi, R. J. (2020). Hypocalcemia in Elderly Population in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*, 58(231), 843–846. <https://doi.org/10.31729/jnma.5324>

48. Letavernier E, Daudon M. Vitamin D, Hypercalciuria and Kidney Stones. *Nutrients*. 2018 Mar 17;10(3).