

# Asosiasi antara Status Vitamin D 25(OH)D dengan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

## *The Association between Vitamin D 25(OH)D Level and Albuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus*

Tities Anggraeni Indra<sup>1,2</sup>, Aida Lydia<sup>3</sup>, Dyah Purnamasari<sup>4</sup>, Siti Setiati<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Aida Lydia, Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: aidalydias@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Angka kejadian nefropati diabetik di Indonesia dilaporkan meningkat. Defisiensi vitamin D juga cukup tinggi. Berbagai faktor telah diidentifikasi turut memperberat kejadian nefropati diabetik salah satunya status vitamin D 25(OH)D. Namun demikian, belum ada studi yang mengidentifikasi hubungan keduanya di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui asosiasi antara status vitamin D 25(OH)D dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Indonesia.

**Metode.** Dilakukan studi potong lintang pada 96 pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 yang berobat ke poliklinik Metabolik-Endokrin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM), Jakarta pada November-Desember 2012. Pemeriksaan kadar vitamin D 25(OH)D dilakukan dengan menggunakan kit Diasorin dengan metode CLIA, sedangkan albuminuria dinilai berdasarkan kadar albumin pada sampel urin sewaktu. Uji statistik yang digunakan meliputi uji *chi square* pada analisis bivariat dan regresi logistik pada analisis multivariat.

**Hasil.** Prevalensi defisiensi vitamin D 25(OH)D pada pasien diabetes melitus tipe 2 sebesar 49% dengan nilai median kadar vitamin D 25(OH)D adalah 16,35 (4,2-41,4) ng/mL. Tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara defisiensi vitamin D dengan albuminuria, baik pada analisis bivariat maupun multivariat (OR 0,887; IK95% 0,335-2,296). Faktor perancu yang memengaruhi hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian albuminuria pada pasien DM tipe 2 adalah kontrol gula darah yang buruk dan berat badan lebih.

**Simpulan.** Studi ini belum dapat menyimpulkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D 25(OH)D dengan albuminuria pada pasien DM tipe 2 di Indonesia.

**Kata Kunci:** albuminuria, defisiensi vitamin D 25(OH)D, DM tipe 2

### ABSTRACT

**Introduction.** Vitamin D 25(OH)D deficiency was reported as a possible risk factor for the development of diabetic nephropathy in several epidemiologic studies. Whether vitamin D 25(OH)D deficiency plays a role in the development of diabetic nephropathy in Indonesia is unknown. This study aims to determinate the association between vitamin D 25(OH)D level with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus in Indonesia.

**Methods.** A cross-sectional study was conducted in 96 patients with type 2 diabetes mellitus at outpatient clinic of Metabolic-Endocrine Cipto Mangunkusumo Hospital. Serum vitamin D level was assessed using Diasorin kit with CLIA method, while albuminuria was assessed using random urine sample. Statistical analysis was conducted using *chi square* for bivariate analysis and regression logistic method for multivariate analysis.

**Results.** The prevalence of vitamin D 25(OH)D deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus was 49% with a median value 16,35 (4,2-41,4) ng/mL. There was no significant correlation between vitamin D deficiency with the severity of albuminuria (OR 0,887; 95% CI 0,335 to 2,296). Confounding factors such as poor blood glucose control and overweight

strongly influenced the association between vitamin D deficiency with the incidence of albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Conclusion.** The results of this study showed that there was no association between vitamin D deficiency with the severity of albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus in Indonesia.

**Keywords:** albuminuria, deficiency of vitamin D 25 (OH) D, type 2 diabetes mellitus

## PENDAHULUAN

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler penyakit diabetes melitus (DM) tipe 2 dan dapat berlanjut menjadi gagal ginjal terminal yang memerlukan terapi pengganti ginjal. Saat ini, nefropati diabetik menduduki urutan kedua (17,5%) setelah glomerulonefritis kronik sebagai penyebab gagal ginjal terminal yang memerlukan terapi hemodialisis di Indonesia.<sup>1</sup> Peningkatan angka kejadian nefropati diabetik tersebut dinilai berkaitan dengan peningkatan insidensi DM tipe 2 di Indonesia, yang mana jumlah pasien diprediksi meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta orang pada tahun 2030.<sup>2,3</sup> Peningkatan prevalensi DM tipe 2 juga ditemukan di Jakarta, yaitu dari 1,7% pada tahun 1982 menjadi 12,8% pada tahun 2001.<sup>4,5</sup> Selain itu, beberapa studi yang telah dilakukan di Indonesia menunjukkan bahwa sebanyak 18-80% pasien DM tipe 2 mengalami albuminuria.<sup>6-9</sup>

Studi menunjukkan bahwa faktor risiko yang dapat memperberat kondisi albuminuria pada pasien DM tipe 2 antara lain hipertensi, dislipidemia, kontrol gula darah yang buruk, lama menderita diabetes, obesitas, faktor usia, jenis kelamin, dan etnis.<sup>10</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara defisiensi vitamin D, diet tinggi garam, diet tinggi protein, dan merokok dengan kejadian albuminuria pada pasien DM tipe 2.<sup>11-13</sup> Namun demikian, studi tersebut belum banyak dilakukan pada populasi di Asia.

Beberapa studi mencoba untuk membuktikan peranan defisiensi vitamin D terhadap kejadian albuminuria. Ada 3 studi yang berhasil membuktikan bahwa keberadaan defisiensi vitamin D 25(OH)D berhubungan dengan peningkatan kadar albuminuria.<sup>14-16</sup> Akan tetapi studi lain tidak mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara penurunan kadar serum vitamin D 25(OH)D dengan kejadian albuminuria.<sup>17</sup> Namun demikian, studi tersebut banyak dilakukan di negara-negara 4 musim yang mana sinar matahari sebagai sumber penting dalam sintesis vitamin D tidak didapatkan sepanjang tahun.

Oemardi, dkk.<sup>18</sup> mendapati angka kejadian defisiensi vitamin D pada populasi perempuan Indonesia berusia 45-55 tahun sebesar 50%. Hal tersebut menunjukkan bahwa selain kejadian nefropati diabetik, angka defisiensi vitamin D di Indonesia juga cukup tinggi. Namun demikian, belum ada penelitian yang mencari hubungan antara keduanya pada populasi di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini

dilakukan untuk menilai asosiasi antara status vitamin D 25(OH)D dengan albuminuria pada pasien DM tipe 2.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang (*cross sectional study*) yang dilakukan pada pasien DM tipe 2 yang berobat ke poliklinik Metabolik Endokrin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM) selama bulan November-Desember 2012. Kriteria inklusi sampel yaitu pasien yang baru terdiagnosis DM tipe 2 atau yang sudah didiagnosis menderita DM tipe 2 baik yang sudah dalam pengobatan maupun yang belum mendapatkan pengobatan. Sedangkan, kriteria eksklusi sampel yaitu: 1) pasien dengan infeksi saluran kemih (pada pemeriksaan urinalisa didapatkan bakteri positif dan atau leukosit esterase positif atau pada anamnesis didapatkan keluhan infeksi saluran kemih); 2) demam (suhu aksila >37,5°C); 3) pasien hamil; 4) sedang menstruasi; 5) telah menjalani terapi hemodialisis atau peritoneal dialisis; 6) sedang mengonsumsi vitamin D analog; dan 7) pasien dengan sirosis hati.

Subjek diambil dengan metode konsekutif, yaitu seluruh pasien yang datang berobat atau kontrol ke poliklinik metabolik endokrin dan memenuhi kriteria, serta bersedia mengikuti penelitian. Data diagnosis DM tipe 2 ditegakkan berdasarkan kriteria gejala klasik DM+ glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl atau glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl atau kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO  $\geq 200$  mg/dl atau kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Pada subjek dilakukan wawancara, pemeriksaan fisik yang meliputi pengukuran tekanan darah, tinggi badan, berat badan, serta pengambilan sampel darah vena dan sampel urin sewaktu untuk dilakukan pemeriksaan kadar 25(OH)D dan albuminuria. Sementara itu, data laboratorium yang meliputi HbA1c, GDP, GD2PP profil lipid, albumin, ureum, kreatinin, dan urinalisis diambil dari data terbaru atau maksimal 3 bulan terakhir dari data rekam medik. Selanjutnya, data yang telah terkumpul dianalisis menggunakan perangkat SPSS versi 18.0 dengan uji *Chi square* dan analisis multivariat dengan teknik regresi logistik untuk mengontrol beberapa faktor perancu yang teridentifikasi.

Penelitian ini telah mendapatkan keterangan lolos kaji etik dari Panitia Etik Penelitian Kedokteran FKUI No. 641/H2.F1/ETIK/2012.

## HASIL

Total sampel yang didapatkan pada penelitian ini adalah sebanyak 96 pasien dengan karakteristik seperti tertera pada Tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik subjek**

Karakteristik Subjek	N=96
Jenis Kelamin, n (%)	
Perempuan	63 (65,5)
Laki-laki	33 (34,4)
Umur, median (rentang), tahun	60 (40-83)
<60 tahun, n (%)	47 (49)
≥60 tahun, n (%)	49 (51)
Vitamin D, median (rentang)	16,35 (4,2 -41,40)
Defisiensi (≤15 ng/mL), n (%)	47 (49)
Non Defisiensi (> 15 ng/mL), n (%)	49 (51)
Derajat keparahan albuminuria, median (rentang)	61,3 (3,6 – 4848)
Makroalbuminuria (≥300 mg/g kreatinin), n (%)	22 (22,9)
Mikroalbuminuria (30-299 mg/g kreatinin), n (%)	39 (40,6)
Normoalbuminuria (< 30 mg/g kreatinin), n (%)	35 (36,5)
Lama menderita DM, n (%)	
> 5 tahun	66 (68,6)
≤ 5 tahun	30 (31,4)
Kontrol gula darah, median (rentang)	7,85 (4,5 - 15,1)
Tidak terkontrol (HbA1c > 7), n (%)	73 (76)
Terkontrol (HbA1c ≤ 7), n (%)	23 (24)
Gula darah puasa, median (rentang)	131 (55 – 342)
Gula darah 2 jam postprandial, median (rentang)	208 (95 – 387)
Hipertensi, n (%)	
Ya	78 (81,3)
Tidak	18 (18,7)

Karakteristik Subjek	N=96
Tekanan darah sistolik (mmHg), median (rentang)	130 (100 – 180)
Tekanan darah diastolik (mmHg), median (rentang)	80 (70 – 100)
Pengguna ACE-i/ARB, n (%)	
Tidak	24 (25)
Ya	72 (75)
IMT ( kg/m <sup>2</sup> )	26,5 (16,4–40)
Berat badan lebih (≥ 23 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	78 (81,3)
Berat badan normal (< 23 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	18 (18,7)
Penurunan fungsi ginjal, n (%)	
Ya (eGFR <60 ml/menit/1,73m <sup>2</sup> )	33 (34,4)
Tidak (eGFR ≥60 ml/menit/1,73m <sup>2</sup> )	63 (65,6)
Ureum, median (rentang)	31,5 (13 – 164)
Kreatinin, median (rentang)	0,9 (0,5-2,6)
Dislipidemia, n (%)	
Ya	75 (78,1)
Tidak	21 (21,9)
Kolesterol total, median (rentang)	190 (97 – 343)
Trigliserid, median (rentang)	123 (44 – 523)
LDL, median (rentang)	114,5 (58 – 239)
HDL, median (rentang)	48,5 (24 – 106)
Frekuensi keluar rumah, n (%)	
1-3x/minggu	30 (31,3)
>3x/minggu	66 (68,6)
Lama paparan sinar matahari, n (%)	
≤60 menit	53 (55,2)
>60 menit	43 (44,8)
Pelindung matahari, n (%)	
Jilbab/Tabir surya/topi/payung	75 (78,1)
Tidak pakai pelindung matahari	21 (21,9)

**Tabel 2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian albuminuria pada pasien DM tipe 2**

Karakteristik	Albuminuria, (n=61), n (%)	Non-Albuminuria, (n=35), n (%)	P	OR (IK 95%)
Vitamin D				
Defisiensi	31 (65,9)	16 (34,1)	0,630	1,227 (0,53-2,82)
Non-defisiensi	30 (61,3)	19 (38,7)		
Kontrol gula darah				
Tidak terkontrol	51 (69,8)	22 (30,2)	0,022	3,01 (1,14-7,90)
Terkontrol	10 (43,4)	13 (56,6)		
IMT				
Berat badan lebih	53 (67,9)	25 (32,1)	0,062	2,65 (0,93-7,52)
Berat badan normal	8 (44,4)	10 (55,6)		
Hipertensi				
Ya	53 (67,9)	25 (32,1)	0,062	2,65 (0,93-7,52)
Tidak	8 (44,4)	10 (55,6)		
Dislipidemia				
Ya	50 (66,7)	25 (33,3)	0,229	1,81 (0,68-4,85)
Tidak	11 (52,4)	10 (47,6)		
Pengguna ACEi/ARB/keduanya				
Tidak	13 (56,5)	11 (43,5)	0,271	0,59 (0,23-1,51)
Ya	48 (66,7)	24 (33,3)		
Penurunan fungsi ginjal				
Ya	27 (81,8)	6 (18,2)	0,007	3,83 (1,39-10,57)
Tidak	34 (53,9)	29 (46,1)		
Lama menderita DM				
>5 tahun	44 (66,7)	22 (33,3)	0,345	1,52 (0,63-3,70)
≤5 tahun	17 (56,7)	13 (43,3)		

Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat dengan penggabungan antara kelompok mikroalbuminuria dengan makroalbuminuria menggunakan batasan nilai albuminuria  $\leq 30$  mg/g kreatinin, sehingga didapatkan 2 kelompok yaitu albuminuria dan non-albuminuria (Tabel 2). Hasil analisis bivariat menunjukkan hanya dua variabel yang secara statistik memengaruhi derajat keparahan albuminuria, yaitu kontrol gula darah ( $p=0,022$ ) dan penurunan fungsi ginjal ( $p=0,007$ ). Sementara itu, hasil analisis multivariat dapat dilihat pada Tabel 3.

Selanjutnya, dilakukan analisis multivariat dengan teknik regresi logistik untuk membuktikan adanya faktor perancu yang memengaruhi hubungan antara defisiensi vitamin D dengan derajat keparahan albuminuria pada pasien DM tipe 2 (Tabel 4). Berdasarkan hasil analisis didapatkan adanya pengaruh faktor-faktor perancu dengan nilai *crude* OR sebesar 1,227 (IK95% 0,533-2,823) dan nilai *adjusted* OR sebesar 0,877 (IK95% 0,335-2,296). Analisis selanjutnya dilakukan untuk menentukan faktor perancu yang paling berperan dan didapatkan bahwa kontrol gula darah dan IMT merupakan faktor perancu yang paling berperan dalam hubungan antara defisiensi vitamin D dengan albuminuria pada pasien DM tipe 2.

**Tabel 3. Analisis multivariat hubungan vitamin D dengan albuminuria dan faktor-faktor lain yang memengaruhi hubungan tersebut**

Variabel	Koefisien	P	OR ( IK95%)
Vitamin D	-0,131	0,789	0,87 (0,33-2,29)
Penurunan fungsi ginjal	1,368	0,010	3,92 (1,38-11,13)
Kontrol gula darah	1,133	0,028	3,10 (1,13-8,54)
IMT	0,771	0,172	2,16 (0,71-6,53)
Hipertensi	0,519	0,369	1,68 (0,54 -5,20)
Dislipidemia	0,200	0,717	1,22 (0,41-3,06)
Konstanta	-0,688	0,144	0,503

**Tabel 4. Peranan faktor-faktor perancu dalam memengaruhi hubungan antara defisiensi vitamin D dengan albuminuria**

Crude OR	p	OR	IK95%	Perubahan OR
Vitamin D	0,630	1,227	0,533	2,823
<i>Adjusted</i>				
(+) Penurunan fungsi ginjal	0,520	1,330	0,557	3,175
(+) Kontrol Gula Darah	0,865	1,083	0,435	2,697
(+) IMT	0,951	0,971	0,382	2,471
(+) Hipertensi	0,812	0,890	0,342	2,319
(+) Dislipidemia	0,789	0,877	0,335	2,296

## DISKUSI

### Karakteristik Subjek Penelitian

Pasien yang menderita diabetes melitus diketahui memiliki risiko 1,5-2 kali lebih tinggi menderita hipertensi daripada individu yang tidak menderita DM tipe 2. Sehingga, pada studi ini didapatkan subjek yang menderita hipertensi sebesar 81,3%. Beberapa hal yang dapat menjelaskan

kondisi tersebut yaitu kondisi hiperinsulinemia dan hiperglikemia. Pada kondisi hiperinsulinemia akan terjadi peningkatan kadar angiotensin II yang merupakan suatu vasokonstriktor yang poten, sehingga meningkatkan resistensi vaskuler yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Selain itu, pada kondisi hiperglikemia akan terjadi peningkatan reabsorpsi natrium di tubulus proksimal, sehingga menyebabkan retensi natrium yang lebih banyak.<sup>19,20</sup>

Subjek yang mengalami penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan nilai eGFR  $<60$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> sebesar 34,4%. Namun, jumlah pasien yang sudah mengalami mikroalbuminuria dan makroalbuminuria lebih banyak daripada yang normoalbuminuria. Hal ini dapat disebabkan karena awal perjalanan penyakit DM tipe 2 tidak diketahui secara pasti, sehingga ketika diagnosis DM tipe 2 ditegakkan kondisi mikroalbuminuria atau makroalbuminuria bisa saja sudah dapat ditemukan meskipun belum disertai penurunan dari laju filtrasi glomerulus. Setelah laju filtrasi glomerulus mulai menurun, progresivitas penurunan fungsi ginjal selanjutnya juga bervariasi sampai akhirnya mengalami gagal ginjal terminal.<sup>21</sup> Selain itu, seiring dengan penurunan fungsi ginjal, maka akan terjadi penurunan bersihan insulin lewat ginjal dan pada kondisi uremik akan menurunkan degradasi insulin oleh hati. Hal ini akan menyebabkan suatu kondisi disregulasi kontrol gula darah pasien.<sup>22</sup>

Data karakteristik juga menunjukkan bahwa meskipun mayoritas subjek keluar rumah  $>3$  kali/minggu, tetapi rerata lama paparan sinar matahari singkat ( $\leq 60$  menit) dan mayoritas subjek menggunakan pelindung matahari. Hal ini dapat menjadi alasan rendahnya kadar vitamin D pada penduduk Indonesia meskipun sinar matahari sebagai sumber utama vitamin D didapatkan sepanjang tahun. Padahal, studi mengatakan bahwa paparan matahari  $>15$  jam/minggu selama tiga bulan dapat meningkatkan kadar vitamin D 25(OH)D sampai berkisar 70 ng/mL. Namun, hal tersebut sangat bervariasi pada setiap individu mengingat masih banyak faktor lain yang mempengaruhi produksi vitamin D 25(OH)D.<sup>23</sup>

### Defisiensi Vitamin D pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dan Hubungannya dengan Albuminuria

Telah diketahui bahwa defisiensi vitamin D pada pasien DM tipe 2 telah ditemukan di banyak negara, hanya saja prevalensi dan nilai reratanya berbeda-beda yang dapat disebabkan karena adanya perbedaan letak geografi, ras, warna kulit, genetik, budaya, dan pola makanan yang kaya akan vitamin D. Di Indonesia, studi ini merupakan yang pertama kali menilai defisiensi vitamin D

pada populasi DM tipe 2. Batasan angka defisiensi vitamin D yang digunakan yaitu  $\leq 15$  ng/mL sesuai definisi oleh K-DOQI dan didapatkan angka prevalensi defisiensi vitamin D pada pasien DM tipe 2 yakni sebesar 49% dengan nilai median kadar vitamin D 16,35 ng/mL.

Beberapa studi yang menilai hubungan antara status vitamin D dengan kejadian albuminuria baik pada pasien diabetes melitus maupun non-diabetes melitus telah dilakukan di berbagai negara. Studi oleh Inukai, dkk.<sup>15</sup> mendapatkan kadar vitamin D yang lebih rendah pada kelompok makroalbuminuria dan mikroalbuminuria dibandingkan dengan kelompok normoalbuminuria pada pasien DM tipe 2. Studi tersebut juga menyatakan bahwa seiring penurunan kadar vitamin D maka didapatkan peningkatan kadar albuminuria ( $r = -0,21$ ). Selain itu, Diaz, dkk.<sup>16</sup> melakukan penelitian pada pasien dewasa yang menderita DM tipe 2 pada ras *Hispanic* dan *Non-hispanic* baik yang berkulit putih dan berkulit hitam. Studi tersebut menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan nefropati diabetik setelah dilakukan *adjustment* terhadap faktor ras, usia, jenis kelamin, hipertensi, kadar kolesterol, merokok, dan penggunaan ACEi/ARB (OR 1,85; IK95% 1,06-3,23). Sementara itu, penelitian oleh Suzuki, dkk.<sup>17</sup> di Jepang tidak mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara konsentrasi serum 25(OH)D dengan proteinuria ( $p = 0,153$ ).

Hasil analisis pada studi ini menunjukkan sebanyak 65,9% subjek mengalami kejadian albuminuria. Namun demikian, berdasarkan perhitungan secara statistik masih belum menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara keduanya baik pada analisis bivariat maupun multivariat. Hasil ini berbeda dengan sebagian besar penelitian serupa di negara lain. Hal tersebut dapat disebabkan oleh beberapa hal diantaranya yaitu: 1) jumlah sampel yang kecil pada penelitian ini; 2) belum adanya kesepakatan terhadap batasan angka defisiensi vitamin D khusus untuk populasi di Indonesia; 3) adanya perbedaan atau polimorfisme VDR antara populasi Indonesia dengan populasi lain seperti ras kaukasian; 4) adanya peranan faktor perancu yang mengganggu hubungan antara defisiensi vitamin D dan derajat keparahan albuminuria; 5) jalur patofisiologi yang menghubungkan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian albuminuria ada banyak dan rumit; dan 6) mayoritas subjek masih memiliki fungsi ginjal yang baik.

Batasan nilai  $< 15$  ng/mL yang dipakai pada penelitian ini lebih rendah dari batasan yang sering dipakai pada penelitian di barat ( $< 20$  ng/mL). Hal ini berdasarkan beberapa pertimbangan seperti hasil studi yang dilakukan oleh Hidayat, dkk.<sup>24</sup> pada populasi usia lanjut baik yang menderita DM tipe 2 maupun yang

non-diabetes di Indonesia mendapatkan nilai rerata kadar vitamin D sebesar 15,57 ng/mL. Selain itu dengan mempertimbangkan kultur budaya Indonesia yang tinggi penggunaan hijab dan pelindung matahari lainnya.

Studi mendapatkan adanya perbedaan polimorfisme pada gen VDR yang dijumpai pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah *VDR1, Taq1, Fok1*. Keberadaan polimorfisme gen ini terkait dengan ekspresi dan aktivitas dari VDR. Sampai saat ini keberadaan polimorfisme gen VDR berhubungan dengan penurunan densitas tulang, keberadaan hiperparatiroid sekunder, resisten terhadap terapi vitamin D, kerentanan terhadap infeksi dan penyakit autoimun. Namun demikian, sejauh ini pemeriksaan polimorfisme gen VDR banyak diteliti pada ras kaukasian, padahal terdapat perbedaan atau polimorfisme VDR pada ras yang berbeda.<sup>25</sup>

Sementara itu, hasil analisis multivariat menunjukkan adanya peranan faktor perancu yang mengganggu hubungan antara defisiensi vitamin D dan derajat keparahan albuminuria. Analisis ini juga menunjukkan adanya pengaruh kuat gula darah yang tidak terkontrol dan berat badan lebih terhadap kejadian albuminuria pada pasien DM tipe 2. Sehingga, dari studi ini belum dapat sepenuhnya dikatakan tidak ada hubungan antara defisiensi vitamin D dan kejadian albuminuria pada pasien DM tipe 2. Selain itu, jalur patofisiologi yang menghubungkan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian albuminuria cukup banyak dan rumit sehingga agak sulit mendapatkan hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut dalam studi ini, meskipun secara teori terdapat hubungan antara keduanya.

#### Peranan Faktor-Faktor Perancu dalam Hubungan antara Defisiensi Vitamin D dengan Albuminuria

Hasil analisis multivariat mendapatkan bahwa berat badan lebih juga menjadi faktor risiko terjadinya albuminuria pada pasien DM tipe 2. Kramer, dkk.<sup>26</sup> membuktikan bahwa peningkatan indeks massa tubuh dan lingkaran perut berhubungan dengan kejadian albuminuria pada pasien DM tipe 2. Verhave, dkk.<sup>27</sup> juga menunjukkan bahwa obesitas menjadi salah satu faktor yang meningkatkan risiko albuminuria selain kadar glukosa plasma pada pasien DM tipe 2. Hal ini disebabkan kadar leptin dalam jumlah berlebih pada pasien obesitas akan menimbulkan disfungsi endotel, terutama pembuluh darah intrarenal. Kondisi tersebut bermanifestasi menjadi mikroalbuminuria, peningkatan konsentrasi *growth of endothelin-1*, serta kelainan vasodilatasi endotel atau *endothelium-related vasodilation (ERVD)*.

Hiperfiltrasi yang terjadi pada pasien obesitas dengan



terganggunya fungsi ginjal terkait dengan: 1) beban ginjal yang berat akibat asupan garam dan protein yang tinggi; 2) aktifasi jalur balik tubuloglomerular akibat proses reabsorpsi yang meningkat di tubulus proximalis (disebabkan oleh insulin, katekolamin, dan angiotensin II); dan 3) keadaan hiperinsulinemia, yang dapat membuat vasodilatasi vasa aferen, sedangkan peningkatan angiotensin II dan katekolamin akan mengakibatkan vasokonstriksi dari vasa eferen. Selain itu, peningkatan produksi angiotensin II juga akan menimbulkan cedera pada glomerulus melalui jalur inflamasi, stres oksidasi dan profibrotik. Konsentrasi dari angiotensinogen yang tinggi yang berasal dari jaringan lemak memberikan kontribusi peningkatan level dari sistem renin angiotensin dan aldosteron dalam sirkulasi.<sup>28</sup>

Studi oleh Taheri, dkk.<sup>29</sup> yang menilai hubungan antara kadar serum 25(OH)D terhadap keberadaan obesitas pada pasien tipe 2 menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan peningkatan BMI. Studi oleh Muscogiuri, dkk.<sup>30</sup> juga mendapatkan adanya korelasi yang signifikan antara defisiensi kadar serum 25(OH)D dengan obesitas ( $r=-0,40$ ;  $p=0,01$ ). Hal ini disebabkan karena vitamin D bersifat larut lemak sehingga pada pasien obesitas terjadi penurunan bioavailabilitas vitamin D dan banyak vitamin D 25(OH)D yang terperangkap di jaringan lemak.

Data analisis multivariat juga menunjukkan bahwa kontrol gula darah yang buruk menjadi faktor perancu dalam hubungan defisiensi vitamin D dengan kejadian albuminuria. Secara teori, vitamin D juga berperan memengaruhi fungsi sekresi insulin, mempercepat perubahan proinsulin menjadi insulin, serta meningkatkan sensitifitas insulin. Keberadaan kondisi defisiensi vitamin D pada pasien DM tipe 2 dapat menimbulkan gangguan kontrol gula darah. Kondisi hiperglikemia inilah yang meningkatkan risiko terjadinya albuminuria pada pasien DM tipe 2. Dengan demikian, selain berperan secara langsung terhadap kejadian albuminuria, keberadaan defisiensi vitamin D yang memengaruhi kontrol gula darah secara tidak langsung juga semakin memperberat kondisi albuminuria.<sup>31</sup> Hal ini didukung oleh studi Stefikova, dkk.<sup>32</sup> yang mendapatkan bahwa resistensi insulin berkorelasi secara signifikan dengan konsentrasi 25(OH)D dan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Selain itu, diidentifikasi bahwa keberadaan defisiensi vitamin D mempercepat perburukan resistensi insulin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 2-3.

## SIMPULAN

Hubungan antara defisiensi vitamin D dengan albuminuria pada pasien DM tipe 2 masih belum dapat dibuktikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Prodjosudjadi W. Incidence, prevalence, treatment and cost of end stage renal disease in Indonesia. *Ethn Dis*. 2006;16(2 Suppl2):S2-14-6.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
- Waspadji S, Ranakusuma AB, Suyono S, Supartondo S, Sukatono U. Diabetes mellitus in an urban population in Jakarta, Indonesia. *Tohoku J Exp Med*. 1983;141 (Suppl):219-28.
- Ministry of Health Republic of Indonesia. National Basic Health Research 2007, Official Report. Jakarta; Kementerian Kesehatan RI; 2008.
- Dewi KT. Penurunan Fungsi Ginjal Pada Pasien DM Tipe 2 Di Poliklinik Endokrin Metabolik RSUPN Cipto Mangunkusumo [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2007.
- Soegondo S, Prodjosudjadi W, Setiawati A. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a cross-sectional study of type 2 diabetic patients in Indonesia: a subset of DEMAND study. *Med J Indones*. 2009;18(2):124-30.
- Sja'bani M, Asdie A, Widayati K, Subronto Y, Kariadi S, Arifin AYL et al. Microalbuminuria prevalence study in hypertensive patients with type 2 diabetes in Indonesia. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2005;37(4):199-203.
- Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji D, Tjokroprawiro A. The DiabCare Asia 2008 study-outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Med J Indones*. 2010;19(4):235-44.
- Zhao HL, Thomas GN, Leung W, Tomlinson W, Hsu YH, Chan P. An Update of the management of nephropathy in type 2 diabetes. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(11):627-36.
- Vedovato M, Lepore G, Coracina A, Dodesini AR, Jori E, Tiengo A, Del Prato S et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in type 2 diabetic patients: The Role of Insulin Resistance. *Diabetologia*. 2004;47(2):300-3.
- Dullart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, Van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long term effects of protein restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care*. 1993;16(2):483-92.
- Abbasi MA, Hafeezullah, Abro AD, Sheikh M. Smoking is related to albumin excretion in type 2 diabetes mellitus. *Pak J Physiol*. 2006;2(2):45-9.
- De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):69-77.
- Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K, Aso Y, Takemura Y. Alterations in serum levels of  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;38(1):53-9.
- Diaz VA, Wessel AM, Everett CJ. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implication for health disparities. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):521-7.
- Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*. 2006;53(4):503-10.
- Oemardi M, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD et al. The effect of menopause on bone mineral density and bone-related biochemical variables in Indonesian women. *Clin Endocrinol*. 2007;67(1):93-100.
- White WB. Amelioration of hypertension in patients with type 2 diabetes. *Adv Stud Med*. 2007;7(12):365-71.
- Whelton PK. Hypertension in diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(14):63-6.
- Obineche EN, Adem A. Update in diabetic nephropathy. *Int J diabetes and Metabolism*. 2005;13:1-9.
- Ruggenti P, Remuzzi G. The diagnosis of renal involvement in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6(2):141-5.
- Thatcher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60.

24. Hidayat R, Setiati S, Soewondo P. The association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2010;42(3):123-29.
25. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs J, Pols HAP, Leeuwen J. Genetic and biology of Vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56.
26. Kramer H, Reboussin D, Bertoni AG, Marcovina D. Obesity and albuminuria among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(5):851-3.
27. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Navis G, Zeeuw DD, De Jong PE. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and woman. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(5):1330-5.
28. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wafford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002;324(3):127-37.
29. Taheri E, Saedisomeolia, Djalali M, Qorbani M, Civi MM. the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and obesity in type 2 diabetic patients and healthy subject. *J Diabetes Metab Disord*. 2012;11(1):1-5.
30. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Policola C, Casa SD, Pontecorvi A et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations correlates with insulin sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):1906-10.
31. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2009;35(1):11-7.
32. Stefikova K, Spustova V, Krivosikova Z, Oksa Am Gazdikova K, Fedelesova V, Dzurik R. Insulin resistance and vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease Stage 2-3. *Physiol Res*. 2011;60(1):149-55.