

**ANALISIS FAKTOR – FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN
TINGKAT KEPADATAN TULANG PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DI BANDAR LAMPUNG**

(SKRIPSI)

Oleh:

MALIYA FINDA DWIPUTRI

2118011145



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**ANALISIS FAKTOR – FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN
TINGKAT KEPADATAN TULANG PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DI BANDAR LAMPUNG**

Oleh:

MALIYA FINDA DWIPUTRI

SKRIPSI

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Jurusan Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul skripsi : **ANALISIS FAKTOR – FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN TINGKAT KEPADATAN TULANG PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI BANDAR LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : **Malya Finda Dwiputri**

Nomor Pokok Mahasiswa : 2118011145

Program Sstudi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran




**Dr. dr. TA Larasati, M.Kes., Sp.KKLP.,
FISPH, FISCMI**
NIP. 197610162005011003


dr. Anisa Nuraisa Jausal, M.K.M
NIP. 231806930731201

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawati, M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **Dr. dr. TA Larasati, M.Kes., Sp.KKLP.,
FISPH, FISCM**



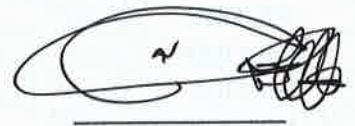
Sekretaris

: **dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked., M.K.M**



Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Novita Carolia, S. Ked., M.Sc**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawati, M.Sc
NIP. 1976061202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **22 Januari 2025**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Maliya Finda Dwiputri

NPM : 2118011145

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : **ANALISIS FAKTOR – FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN TINGKAT KEPADATAN TULANG PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI BANDAR LAMPUNG**

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, Januari 2025

Mahasiswa,



Maliya Finda Dwiputri

RIWAYAT HIDUP

Penulis, Maliya Finda Dwiputri, anak kedua dari dua bersaudara dengan satu kakak laki-laki. Putri dari pasangan Anik Anifah dan Mulyadi. Penulis lahir dan besar di sebuah kabupaten bernama Lebak. Penulis menempuh pendidikan sekolah dasar dan sekolah menengah pertama di Yayasan Sekolah Terpadu Al-Qudwah. Setelah itu, melanjutkan pendidikan SMA di SMAN 1 Rangkasbitung.

Pada tahun 2017, penulis berkesempatan untuk menjadi finalis Lomba Karya Ilmiah Remaja yang diselenggarakan oleh Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia atau yang saat ini dikenal dengan BRIN. Pada kompetisi tersebut penulis berhasil mendapatkan penghargaan *special award* pada Bidang Ilmu Pengetahuan Sosial dan Kemanusiaan sehingga berkesempatan menjadi delegasi Indonesia pada ajang internasional, Broadcom Masters International, yang diselenggarakan di Los Angeles pada tahun 2017. Ketertarikan penulis terhadap dunia riset berlanjut hingga ke bangku SMA dan mengikuti beberapa kegiatan di bidang riset dan mendapatkan penghargaan *Visitor's Favourite Award* pada Global Youth Science Technology Bowl (GYSTB) yang diselenggarakan oleh Hong Kong Federation of Youth Groups; *people's choice award* dan *gold medal* pada kompetisi Africa Science Buskers Festival yang diselenggarakan oleh Zimbabwe Science Fair. Saya juga berkesempatan mengikuti kompetisi MOSTRA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA ESCOLA AÇAÍ (MCTEA) Brazil yang diselenggarakan oleh Instituto Acai, tetapi pada kompetisi ini saya hanya menjadi finalis saja.

Saat ini penulis sedang menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Aktif dalam organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Bidang Pengabdian Masyarakat. Pada tahun terakhir, penulis fokus kepada akademik dan menyelesaikan skripsinya tepat waktu.

*Tidak ada kemudahan kecuali yang Allah buat mudah.
Dan Allah menjadikan kesulitan menjadi mudah jika Allah
menghendaki.*

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Tingkat Kepadatan Tulang pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Bandar Lampung” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan atas motivasi, bantuan, bimbingan, kritik serta saran yang diberikan kepada penulis oleh berbagai pihak.

Oleh karena itu, dalam kesempatan ini, dengan segera kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, S.Ked., M.Kes., Sp.PK, Subsp. HK(K), selaku Pembimbing Akademik saya yang telah membimbing dan memberikan masukan yang sangat berharga bagi penulis.
6. Dr. dr. TA Larasati, S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP, FISCAM, FISPH, selaku pembimbing I, yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan kritik, serta saran yang konstruktif selama proses penyusunan

skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingannya, penulis sangat menghargai ilmu dan pengalaman yang telah dibagikan.

7. dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked., M.K.M., selaku pembimbing II, yang dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, kritik, dan saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
8. dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc., selaku pembahas skripsi, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan, kritik, serta pembahasan yang sangat berarti bagi penyempurnaan karya ini. Terima kasih atas segala ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
9. Seluruh dosen, staf pengajar, serta karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan.
10. Kedua orangtuaku tersayang, Ibu Anik anifah dan Bapak Mulyadi yang selalu memberikan dukungan dalam bentuk doa, saran, motivasi, waktu, serta kasih sayang kepada penulis dalam proses penulisan skripsi ini. Terima kasih atas eksistensi dan peran nyata yang luar biasa hingga penulis mencapai tahap ini;
11. Difa Ihsan Hanif selaku kakak kesayangan penulis, yang selalu bersedia menjadi tempat untuk berkeluh kesah, menghibur saat sedih, dan membantu penulis dalam banyak hal selama proses pendidikan di FK Unila.
12. Seluruh keluarga besar yang telah senantiasa memberikan dukungan, bantuan, semangat, serta doa kepada penulis.
13. Teman-teman “combone”, Shallu, Sani, Fania, Anggi, dan Ipeh.
14. Teman-teman “patlas”, serta seluruh teman kelompok tutorial dan CSL.
15. Teman-teman seperbimbingan yang telah memberikan dukungan, bantuan, saran dan masukan, serta motivasi selama penulisan skripsi ini.
16. Teman-teman Dinas Pengmas BEM FK Unila angkatan 2021 “Nasi Urab” yang telah kebersamai dari EA sampai menjadi staf khusus, serta staff pengmas, staff muda Pengmas Kabinet Lentera Cita.
17. Teman-teman DPA 14 “Phalanges” yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam penulisan skripsi ini.

18. Adik-adik DPA 8 “glabella” yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam penulisan skripsi ini.
19. Teman-teman sejawat Angkatan 2021 (PU21N-PI21MIDIN), yang telah memberikan dukungan dan bantuannya selama ini.
20. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dan memberikan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan aspirasi akan saran dan kritik yang membangun dari berbagai pihak. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung. 10 Januari 2025

Penulis

Maliya Finda Dwiputri

ABSTRACT

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH BONE DENSITY LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN BANDAR LAMPUNG

By

MALIYA FINDA DWIPUTRI

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is characterized by hyperglycemia. Prolonged hyperglycemia can lead to complications, including bone loss. Previous studies have shown that 35% of T2DM patients experience bone loss, and 20% are diagnosed with osteoporosis. This study aims to determine the factors associated with bone density levels in T2DM patients in Bandar Lampung City.

Methods: The study used a cross-sectional design. It was conducted at healthcare facilities in collaboration with the Pramitra Clinical Laboratory, Bandar Lampung, from September to November 2024, involving 148 samples. Data were collected using questionnaires, Achilles Quantitative Ultrasound (QUS) to measure bone density, and HbA1C levels. Data analysis was performed using Chi-square and Kruskal-Wallis tests.

Results: There was a significant association between age (p-value = 0.000), menopause (p-value = 0.002), and disease duration (p-value = 0.005) with bone density. Meanwhile, there was no significant association between gender (p-value = 0.564), BMI (p-value = 0.125), physical activity (p-value = 0.675), glycemic control (p-value = 0.560), and milk consumption (p-value = 0.440) with bone density. The variable of TZD medication use could not be analyzed bivariately as no patients were found to be using the medication.

Conclusion: The bone density levels of T2DM patients in Bandar Lampung City were predominantly classified as osteopenia, comprising 56.1% of the total respondents. Meanwhile, 33.4% fell into the osteoporosis category, and 10.8% were classified as normal. Factors associated with bone density levels in T2DM patients include age, menopause, and disease duration.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, bone density

ABSTRAK

ANALISIS FAKTOR – FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN TINGKAT KEPADATAN TULANG PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI BANDAR LAMPUNG

Oleh

MALIYA FINDA DWIPUTRI

Latar Belakang: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia berkepanjangan dapat mengakibatkan komplikasi, salah satunya menyebabkan pengeroposan tulang. Penelitian terdahulu menunjukkan sebanyak 35% pasien DMT2 mengalami *bone loss* dan 20% terdiagnosis osteoporosis. Tujuan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.

Metode: Desain penelitian *cross sectional study*. Penelitian dilaksanakan di fasilitas kesehatan yang bekerja sama dengan Laboratorium Klinik Pramitra, Bandar Lampung. Periode September hingga November 2024 pada 148 sampel. Data dikumpulkan menggunakan kuesioner, *Achilles Quantitative Ultrasound* (QUS) untuk mengukur kepadatan tulang, dan kadar HbA1C. Analisis data menggunakan uji *Chi-square* dan *Kruskal-wallis*.

Hasil: Terdapat hubungan bermakna antara usia ($p\text{-value} = 0,001$), menopause ($p\text{-value} = 0,002$), dan durasi penyakit ($p\text{-value} = 0,005$) dengan kepadatan tulang. Sementara itu, tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin ($p\text{-value} = 0,564$), IMT ($p\text{-value} = 0,125$), aktivitas fisik ($p\text{-value} = 0,675$), kontrol glikemik ($p\text{-value} = 0,560$), dan konsumsi susu ($p\text{-value} = 0,440$) dengan kepadatan tulang. Variabel penggunaan obat TZD tidak dapat dianalisis secara bivariat dikarenakan tidak terdapat pasien yang mengonsumsi obat tersebut.

Simpulan: Tingkat kepadatan tulang pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung rata-rata tergolong dalam kategori osteopenia dengan jumlah 56,1% dari total keseluruhan responden. Sedangkan, untuk kategori osteoporosis terdapat 33,4%, dan untuk kategori normal ditemukan terdapat 10,8%. Faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kepadatan tulang pasien DMT2 adalah usia, menopause, dan durasi penyakit.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, kepadatan tulang

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2	6
2.1.1 Epidemiologi	6
2.1.2 Faktor Risiko	7
2.1.3 Patofisiologi.....	7
2.1.4 Kriteria Diagnostik	9
2.1.5 Tatalaksana Diabetes.....	11
2.1.5.1 Obat Antihiperqlikemia Oral.....	12
2.2. Evaluasi Kepatuhan Pengobatan DM Tipe 2	15
2.3 Penyakit Tulang Diabetik.....	15
2.3.1 Patogenesis Penyakit Tulang Diabetes.....	17
2.4 Tulang	18
2.4.1 Sel – Sel Penyusun Tulang.....	19
2.5 Proses Pembentukan Tulang	20

2.6	Remodeling Tulang.....	21
2.7	Kepadatan tulang	23
2.7.1	Klasifikasi Kepadatan Tulang	23
2.7.2	Cara Mengukur Kepadatan Tulang.....	24
2.8	Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kepadatan Tulang pada Pasien DM.....	26
2.9	Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis)	30
2.10	Kerangka Teori	31
2.11	Kerangka Konsep.....	32
2.12	Hipotesis.....	32
BAB III METODE PENELITIAN		34
3.1	Desain Penelitian.....	34
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	34
3.3.1	Populasi Penelitian.....	34
3.3.2	Sampel Penelitian	35
3.4	Teknik Pengumpulan Sampel dan Besar Sampel	35
3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	36
3.6	Identifikasi Variabel Penelitian	36
3.7	Definisi Operasional Variabel	36
3.8	Instrumen Penelitian	38
3.9	Metode Pengumpulan Data	40
3.10	Uji Validitas dan Reliabilitas.....	40
3.11	Pengolahan Data	41
3.12	Analisis Data	41
3.12.1	Analisis Univariat	41
3.12.2	Analisis Bivariat	41
3.13	Alur Penelitian.....	43
3.14	Etika Penelitian.....	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		44
4.1	Hasil Penelitian	44

4.1.1	Gambaran Umum Penelitian	44
4.1.2	Karakteristik Responden	45
4.1.3	Analisis Univariat	46
4.1.4	Analisis Bivariat	49
4.2	Pembahasan.....	58
4.2.1	Karakteristik Responden	58
4.2.2	Analisis Univariat	60
4.2.3	Analisis Bivariat	73
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	89
BAB V KESIMPULAN.....		90
5.1	Simpulan	90
5.2	Saran	91
DAFTAR PUSTAKA		93
LAMPIRAN		99

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Langkah–Langkah Diagnostik Diabetes Melitus Tipe 2.....	9
2. Algoritma Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2	11
3. Regulasi Sistemik dan Faktor Pertumbuhan pada Remodeling Tulang.....	22
4. Kerangka Teori	31
5. Kerangka Konsep.....	32
6. <i>Cutoff Value</i> Kuesioner GPAQ	39
7. Alur Penelitian	42
8. Histogram Usia dengan Tingkat Kepadatan Tulang	50
9. Histogram Jenis Kelamin dengan Tingkat Kepadatan Tulang	51
10. Histogram Indeks Massa Tubuh dengan Tingkat Kepadatan Tulang	52
11. Histogram Menopause dengan Tingkat Kepadatan Tulang	53
12. Histogram Aktivitas Fisik dengan Tingkat Kepadatan Tulang	54
13. Histogram Konsumsi Susu dengan Tingkat Kepadatan Tulang	55
14. Histogram Durasi Penyakit dengan Tingkat Kepadatan Tulang	57
15. Histogram Kontrol Glikemik dengan Tingkat Kepadatan Tulang	58

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Nilai Ambang Batas Pemeriksaan Glukosa Darah.....	10
2. Definisi Operasional Variabel.....	36
3. Karakteristik Subjek Penelitian	45
4. Distribusi Frekuensi Usia	46
5. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin	46
6. Distribusi Frekuensi Indeks Massa Tubuh	47
7. Distribusi Frekuensi Menopause.....	47
8. Distribusi Frekuensi Aktivitas Fisik.....	47
9. Distribusi Frekuensi Durasi Penyakit DM	48
10. Distribusi Frekuensi Kontrol Glikemik.....	48
11. Distribusi Frekuensi Konsumsi Susu	48
12. Distribusi Frekuensi Tingkat Kepadatan Tulang	49
13. Distribusi Frekuensi Penggunaan Obat <i>Thiazolidinedione</i>	49
14. Hubungan Usia Dengan Tingkat Kepadatan Tulang.....	50
15. Hubungan Jenis Kelamin Dengan Tingkat Kepadatan Tulang.....	51
16. Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Tingkat Kepadatan Tulang.....	52
17. Hubungan Menopause Dengan Tingkat Kepadatan Tulang.....	53
18. Hubungan Aktivitas Fisik Dengan Tingkat Kepadatan Tulang	54
19. Hubungan Konsumsi Susu Dengan Tingkat Kepadatan Tulang.....	55
20. Hubungan Durasi Penyakit Dengan Tingkat Kepadatan Tulang	56
21. Hubungan Kontrol Glikemik Dengan Tingkat Kepadatan Tulang	57

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis. Banyak faktor yang memengaruhi terjadinya penyakit diabetes melitus tipe 2, gaya hidup merupakan penyebab yang paling umum terjadi. Gaya hidup yang sedenter, pola makan yang tidak sehat, serta kondisi tubuh yang obesitas dapat memicu terjadinya diabetes melitus tipe 2. Hal ini menjadikan diabetes sebagai salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang tinggi (Wu *et al.*, 2022).

Berdasarkan *International Diabetic Federation* (IDF) pada tahun 2021, jumlah orang dewasa berusia 20-79 tahun yang menderita diabetes diperkirakan mencapai sekitar 536,6 juta jiwa, atau 10,5% dari populasi orang dewasa di dunia. Angka tersebut akan terus meningkat, diperkirakan menjadi 783,2 juta jiwa pada tahun 2045 atau mewakili 12,1% populasi orang dewasa di dunia. Prevalensi diabetes nasional Indonesia diperkirakan mencapai 19,5 juta jiwa pada tahun 2021 dan diperkirakan mencapai 28,6 juta jiwa pada tahun 2045. Angka ini menempatkan Indonesia berada di posisi ke 5 dunia sebagai negara dengan penderita diabetes tertinggi (Edward *et al.*, 2021). Berdasarkan data dari Lembaga Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), pada tahun 2018 Provinsi Lampung tercatat memiliki 31.462 penderita DMT2 yang sudah terdiagnosis. Dari data tersebut, jumlah penderita DMT2 di Kota Bandar Lampung ada sebanyak 3.878 (Riskesdas, 2019). Kondisi hiperglikemia berkepanjangan pada diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan berbagai komplikasi, baik akut maupun kronis.

Komplikasi akut termasuk hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, hiperglikemia hiperosmolar, dan koma hiperglikemia. Komplikasi mikrovaskuler kronis meliputi nefropati, neuropati, dan retinopati, sedangkan komplikasi makrovaskuler kronis mencakup penyakit arteri koroner. Saat ini sudah banyak penelitian yang mengungkapkan bahwa diabetes melitus juga dapat menyebabkan pengeroposan tulang, bahkan terjadinya osteoporosis atau *diabetic bone disease* (Ismail *et al.*, 2021). Sebuah survey menunjukkan sebanyak 35% pasien DMT2 mengalami *bone loss* dan 20% terdiagnosis osteoporosis (Wu *et al.*, 2022).

Osteoporosis merupakan penurunan kepadatan tulang yang disertai peningkatan risiko fraktur. Osteoporosis terjadi akibat dari ketidakseimbangan antara pembentukan tulang dan juga resorpsi tulang (Siddiqui and Partridge, 2016). Adapun beberapa faktor yang dapat memengaruhi penurunan kepadatan tulang pada pasien DMT2, yaitu pertama jenis kelamin, wanita memiliki risik osteoporosis yang lebih tinggi dibandingkan pria. Prevalensi kejadian osteoporosis pada pria sebesar 9% sedangkan pada wanita 40,8% (Lee *et al.*, 2020a). Kedua, usia, seiring bertambahnya usia maka bertambah juga risiko kejadian osteoporosis. Hal ini dikarenakan pembentukan massa tulang puncak diperkirakan dicapai antara usia 25 dan 30 tahun, setelah itu menurun dengan laju 0,5% per tahun (Barnsley *et al.*, 2021). Ketiga, kondisi pascamenopause menjadi penyebab utama osteoporosis pada wanita. Kondisi ini memiliki prevalensi osteoporosis tinggi dikarenakan adanya penurunan kadar estrogen yang berperan penting dalam pertumbuhan tulang (De Martinis *et al.*, 2020). Keempat, gaya hidup, seperti kebiasaan merokok, mengonsumsi alkohol, aktivitas fisik yang rendah, dan konsumsi makanan yang tidak bergizi. Orang dengan indeks masa tubuh (IMT) < 18,5 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terkena osteoporosis. Sebaliknya, pasien dengan IMT yang tinggi atau cenderung obesitas mengalami penurunan risiko osteoporosis. Sebuah penelitian menyatakan bahwa kenaikan IMT 1 kg/m² dapat menurunkan risiko osteoporosis sebesar 28% baik pada laki – laki ataupun wanita (Lee *et al.*, 2020).

Faktor lainnya, yaitu asupan kalsium yang tidak adekuat, jumlah minimal asupan kalsium harian dewasa yaitu berkisar 1000 – 1300 mg (Cormick and Belizán, 2019). Salah satu asupan kalsium tambahan dapat diperoleh dari susu. Konsumsi susu sebanyak 200 g/hari atau setara dengan 200 ml berhubungan dengan penurunan risiko osteoporosis 39% lebih rendah (Zhang *et al.*, 2021). Selain itu, kondisi kontrol hemoglobin A1C (HbA1C), durasi penyakit, dan golongan obat yang dikonsumsi turut memberikan pengaruh pada kepadatan tulang. Kondisi kontrol glikemik yang buruk dengan hasil pemeriksaan HbA1C kurang dari sama dengan 6.5% berkorelasi dengan peningkatan *Advanced Glycation End-products* (AGE) yang berpengaruh dalam menurunkan kepadatan tulang (Galicía-garcía *et al.*, 2020). Durasi penyakit DMT2 berhubungan dengan peningkatan risiko dari penurunan kepadatan tulang. Penggunaan obat golongan *thiazolidinedione* (TZD) dikaitkan dengan peningkatan osteoporosis dan patah tulang. Pengobatan dengan TZD selama 3-24 bulan menurunkan kepadatan tulang pada tulang belakang lumbal, tulang paha proksimal, dan lengan atas sebesar 0,7%-1,1% dibandingkan dengan metformin. Setelah terapi dihentikan, tidak ada lagi kehilangan *bone mass density* (BMD), tetapi juga tidak mengembalikan BMD ke kondisi sebelumnya (Billington *et al.*, 2015).

Upaya pemerintah dalam memberikan pelayanan kesehatan khususnya pengendalian DMT2 dilakukan melalui pengadaan program pengelolaan penyakit kronis (Prolanis) seperti deteksi dini DMT2, serta pemberian edukasi kepada masyarakat (Putra, 2023). Prolanis Bersama dengan fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) akan merekap hasil pemeriksaan peserta meliputi gula darah puasa (GDP), gula darah *postprandial* (GDPP), tekanan darah, IMT, dan HbA1C. Laboratorium Pramitra merupakan Lembaga yang menyediakan pemeriksaan HbA1C dengan melibatkan banyak FKTP. Namun, belum tersedia pemeriksaan kesehatan tulang di prolanis untuk deteksi dini osteoporosis. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk menelusuri faktor yang memengaruhi kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Bandar Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan merujuk kepada pemaparan sebelumnya, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: apa sajakah faktor – faktor yang berhubungan dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dalam penelitian ini terbagi menjadi tujuan umum dan tujuan khusus.

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
2. Mengetahui prevalensi usia pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
3. Mengetahui prevalensi jenis kelamin pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
4. Mengetahui indeks masa tubuh pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
5. Mengetahui prevalensi pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung yang sudah menopause.
6. Mengetahui durasi penyakit yang dialami pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
7. Mengetahui gambaran aktivitas fisik pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
8. Mengetahui kontrol glikemik pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
9. Mengetahui penggunaan obat golongan TZD pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.

10. Mengetahui jumlah asupan susu pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
11. Mengetahui hubungan usia, jenis kelamin, IMT, menopause, durasi penyakit, aktivitas fisik, kontrol glikemik, penggunaan obat golongan TZD, dan asupan susu dengan kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengalaman dan pengetahuan baru, khususnya dalam mengeksplorasi faktor-faktor yang dapat memengaruhi kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus.

2. Manfaat bagi Akademik

Secara sains, data penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai rujukan dalam melakukan deteksi awal dan pemantauan risiko osteoporosis pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2).

3. Manfaat bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dampak kepada masyarakat berupa kesadaran akan pentingnya menjaga kadar gula darah agar tetap normal dan mencegah DMT2 sedini mungkin serta melakukan upaya untuk menurunkan risiko osteoporosis.

4. Manfaat bagi Pemerintah

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi pemerintah maupun lembaga kesehatan setempat untuk meningkatkan kepedulian masyarakat terhadap kondisi darurat pentingnya mencegah DMT2 untuk mencapai kesehatan tubuh terkhusus kesehatan tulang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2), yang sebelumnya dikenal sebagai diabetes *non-insulin-dependent* atau diabetes onset dewasa, mencakup sekitar 90-95% dari semua kasus diabetes. Penyakit ini ditandai oleh dua masalah utama terkait insulin, yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin terjadi karena gangguan pada berbagai jalur seluler yang menyebabkan penurunan respon atau sensitivitas sel-sel di jaringan perifer terhadap insulin. Pada tahap awal penyakit, penurunan sensitivitas insulin memicu hiperfungsi sel beta untuk meningkatkan sekresi insulin sebagai kompensasi guna menjaga kadar gula darah normal. Namun, seiring waktu, sel beta tidak mampu lagi mengompensasi penurunan sensitivitas insulin, fungsinya mulai menurun, menyebabkan kekurangan insulin dan akhirnya hiperglikemia (Banday *et al.*, 2020).

2.1.1 Epidemiologi

Data epidemiologi menunjukkan angka yang memprihatinkan dan memprediksi proyeksi masa depan yang juga mengkhawatirkan untuk passion DMT2. Menurut *International Diabetic Federation* (IDF), pada tahun 2021 terdapat 536,6 juta jiwa yang diperkirakan akan meningkat menjadi 783,2 juta pada tahun 2045 (Sun *et al.*, 2022). Satu dari tiga penderita diabetes tidak terdiagnosis, setara dengan 232 juta orang. Jumlah terbesar penderita diabetes adalah mereka yang berusia antara 40 dan 59 tahun (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

2.1.2 Faktor Risiko

Faktor risiko Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) mencakup interaksi kompleks antara faktor genetik, metabolik, dan lingkungan, yang bersama-sama berkontribusi terhadap tingginya prevalensi penyakit ini. Meskipun kecenderungan seseorang terhadap DMT2 dan faktor risiko yang tidak dapat diubah seperti etnisitas dan riwayat keluarga memiliki dasar genetik yang kuat, bukti dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa banyak kasus DMT2 dapat dicegah dengan mengubah faktor risiko utama yang dapat diubah, seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan yang tidak sehat (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

Obesitas merupakan faktor risiko terkuat untuk DMT2 dan berkaitan dengan gangguan metabolik yang menyebabkan resistensi insulin. Obesitas menyebabkan aktivasi *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B)*, yang memediasi ekspresi gen inflamasi, kemudian mempromosikan diferensiasi monosit menjadi makrofag. Selain itu, aktivasi *NF- κ B* menginduksi ekspresi sitokin inflamasi yang terlibat dalam peradangan vaskular, dengan pembentukan molekul adhesi endotel, protease, dan mediator lainnya. Gaya hidup sedenter juga merupakan faktor risiko lain untuk DMT2, seperti yang ditunjukkan dalam *Women's Health Study* dan *Kuipio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study*, yang menunjukkan penurunan risiko DMT2 sebesar 34% dan 56% pada peserta yang berjalan kaki 2-3 jam per minggu atau setidaknya 40 menit per minggu (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

2.1.3 Patofisiologi

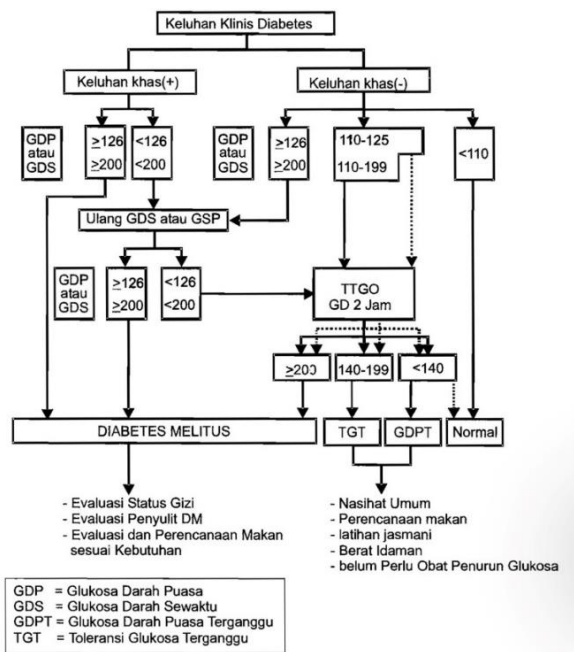
Penyakit ini ditandai resistensi insulin yang terjadi karena gangguan pada berbagai jalur seluler sehingga respons atau sensitivitas sel-sel di jaringan perifer terutama otot, hati, dan jaringan lemak terhadap insulin menjadi turun. Pada tahap awal penyakit, penurunan

sensitivitas insulin memicu hiperfungsi sel beta untuk meningkatkan sekresi insulin sebagai kompensasi guna menjaga kadar gula darah normal. Namun, seiring waktu, sel beta tidak mampu lagi mengompensasi penurunan sensitivitas insulin, menyebabkan fungsi sel beta menurun dan tubuh menjadi kekurangan insulin. Meskipun kadar insulin berkurang, pada kebanyakan kasus, sekresi insulin masih cukup untuk mencegah terjadinya *diabetic ketoacidosis* (DKA). Namun, DKA dapat terjadi dalam kondisi stres berat, seperti infeksi atau penggunaan obat-obatan tertentu seperti inhibitor SGLT2, kortikosteroid, dan antipsikotik atipikal. Tanpa kondisi stres fisiologis yang parah, penderita DMT2 sering kali tidak memerlukan terapi insulin, baik pada awal penyakit maupun sepanjang hidupnya (Banday *et al.*, 2020).

Hiperglikemia menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxidative stress* (ROS) sehingga memicu komplikasi diabetes yang bersifat *irreversible*. Kerusakan ini dapat dicegah jika kontrol glikemik yang baik dimulai sejak dini, tetapi sulit untuk diperbaiki jika kontrol yang buruk terjadi dalam jangka waktu yang lama. Pada tahap awal diabetes melitus tipe 2 (DMT2), terdapat hubungan antara hiperglikemia, peningkatan stres oksidatif, dan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGE) yang berlebihan. Seiring berkembangnya penyakit, terjadi glikasi protein persisten bersamaan dengan kerusakan DNA mitokondria. Hal ini kemudian mengaktifkan proses inflamasi melalui pengikatan reseptor AGE atau ROS yang dapat mengubah komposisi dan struktur matriks ekstraseluler. Perubahan struktural ini dapat menyebabkan disfungsi endotel dan kemudian aterosklerosis. Selain itu, peradangan dan komplikasi vaskular memediasi memori metabolik, yang berarti kerusakan yang sudah terjadi tidak bisa kembali ke keadaan semula, meskipun kadar gula darah telah dikendalikan dengan baik di kemudian hari (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

2.1.4 Kriteria Diagnostik

Diagnosis Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ditegakkan atas dasar hasil pemeriksaan glukosa darah dan HbA1C yang abnormal. Penemuan glukosuria tidak dapat dijadikan sebagai parameter dalam penegakkan diagnosis DMT2. PERKENI membagi alur diagnosis DMT2 menjadi dua, yaitu ditemukan ada atau tidaknya gejala khas DMT2. Gejala khas DMT2 terdiri dari polifagia, poliuri, polidipsi, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Sedangkan gejala yang tidak khas DMT2 diantaranya pasien merasa lemas secara terus menerus, kesemutan, luka yang kulit sembuh, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pasien pria, dan pruritus vulva pada pasien wanita. Langkah – langkah diagnostik DM dicantumkan dalam diagram alur pada Gambar 1.



Sumber: Syam *et al.*, (2015)

Gambar 1. Langkah – Langkah Diagnostik Diabetes Melitus dan Toleransi

Bagan alur di atas menjelaskan apabila ditemukan gejala khas diabetes, maka hasil pemeriksaan glukosa darah yang abnormal sekali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes, tetapi jika tidak ditemukan gejala khas diabetes perlu dilakukan dua kali

pemeriksaan glukosa darah dengan hasil abnormal. Pada pasien dengan gejala khas diabetes, tetapi hasil pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) kurang dari 200 dan atau gula darah puasa (GDP) kurang dari 126 mg/dL maka perlu dilakukan pemeriksaan ulang, jika hasilnya lebih tinggi dari kadar normal baru bisa tegak diagnosis diabetes. Sedangkan pada pasien yang tidak disertai gejala khas apabila hasil pemeriksaan gula darah kurang dari 110 mg/dL maka dinyatakan normal. Apabila pasien tanpa gejala khas disertai hasil GDP di antara 110 – 125 mg/dL dan GDS di antara 110 – 190 mg/dL, maka perlu melakukan pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO) setelah 2 jam diberikan asupan makanan. TTGO dibutuhkan untuk menyingkirkan kondisi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

Adapun untuk nilai ambang batas diagnostik pemeriksaan konsentrasi glukosa darah pada darah plasma vena terbagi menjadi beberapa *cut off*, yaitu glukosa plasma sewaktu, glukosa plasma puasa, dan glukosa plasma 2 jam setelah makan atau TTGO. Masing – masing nilai *cut off* dicantumkan dalam Tabel 1 (PERKENI, 2021).

Tabel 1. Nilai Ambang Batas Pemeriksaan Glukosa Darah Pasien DM

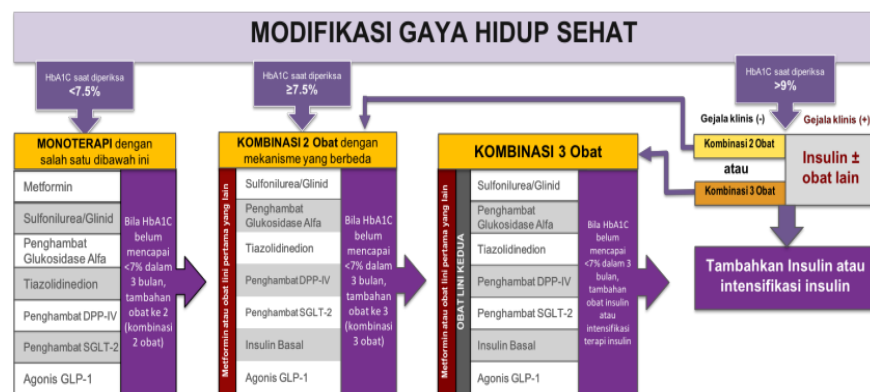
Pemeriksaan	Nilai <i>cut off diagnostic</i> DMT2
Glukosa plasma puasa	≥ 126 mg/dL
Glukosa plasma sewaktu	≥ 200 mg/dL
Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO dengan beban glukosa 75 gram	≥ 200 mg/dL
HbA1C	≥ 6.5%

Sumber: PERKENI (2021)

Berdasarkan tabel tersebut, diketahui bahwa *cut off* diagnostik GDP adalah 126 mg/dL. Sedangkan GDS dan TTGO adalah 200 mg/dL. Selain itu, terdapat juga pemeriksaan HbA1C untuk melihat kontrol glikemik dalam kurun waktu tiga bulan terakhir memiliki *cut off* 6.5% (PERKENI, 2021).

2.1.5 Tatalaksana Diabetes

Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, menghilangkan keluhan, mengurangi risiko komplikasi akut, mencegah progresivitas mikroangiopati dan makroangiopati, menurunkan tingkat morbiditas serta mortalitas DMT2. Untuk mencapai tujuan tersebut, penting sekali untuk dilakukan pengendalian glukosa darah. Meskipun DMT2 tidak dapat sembuh total, tetapi penyakit ini merupakan penyakit yang dapat dikontrol. Penatalaksanaan diabetes dapat dilakukan secara farmakologi dan non-farmakologi. Tatalaksana farmakologi dilakukan dengan pemberian obat Antihiperqlikemia oral atau *oral agent hypoglicemic* (OHA). Intensifikasi lebih lanjut dengan insulin mungkin diperlukan seiring dengan perkembangan penyakit dan OHA tidak cukup untuk mengendalikan glikemia. Obat Antihiperqlikemia oral diklasifikasikan menjadi enam golongan yang berbeda. Pengklasifikasian ini dibuat berdasarkan cara kerjanya. Adapun algoritma penatalaksanaan DMT2 dapat dilihat pada Gambar 2 (PERKENI, 2021).



Sumber: PERKENI (2021)

Gambar 2. Algoritma Penatalaksanaan DM Tipe 2

Modifikasi gaya hidup merupakan kunci utama dan yang paling pertama dilakukan dalam penanganan DMT2. Pemberian tatalaksana farmakologi ditentukan oleh hasil pemeriksaan HbA1C. Apabila pasien dengan HbA1C kurang dari 7,5% maka cukup untuk diberikan

monoterapi saja, jika dalam tiga bulan HbA1C belum mencapai kurang dari 7% maka dapat diberikan kombinasi terapi dua obat. Apabila kombinasi dua obat masih belum dapat menurunkan hasil HbA1C, dapat diberikan tambahan menjadi tiga obat. Jika nilai HbA1C belum mencapai kurang dari 7% dalam tiga bulan, dapat dipertimbangkan pemberian insulin.

2.1.5.1 Obat Antihiperglikemia Oral

Obat antihiperglikemia yang bekerja sebagai pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*), yaitu sulfonilurea. Peran sulfonilurea yaitu memblokir saluran K⁺ yang diatur *adenosine triphosphate* (ATP) sehingga dapat meningkatkan pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Efek samping utamanya adalah risiko mengalami hipoglikemia dan kenaikan berat badan. Contoh obat golongan ini adalah *glibenclamide*, *glimepiride*, *glipizide*, *gliclazide*, dan *gliquidone*. Ada satu golongan obat lainnya yang bekerja sebagai pemacu sekresi insulin tetapi sudah tidak tersedia di Indonesia, yaitu golongan *glinide* (Thrasher, 2017).

Golongan obat antihiperglikemia selanjutnya adalah biguanid dengan contoh obatnya yaitu metformin. Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizer*). Metformin menghambat proses glukoneogenesis. Metformin menjadi *first line drug of choice* pada sebagian besar kasus DMT2. Obat ini tidak boleh diberikan kepada pasien dengan gangguan fungsi hati dan risiko hipoksemia yang tinggi, seperti pasien dengan PPOK, sepsis, penyakit serebrovaskular, serta gagal jantung (PERKENI, 2021).

Golongan obat antihyperglukemia yang juga berperan sebagai *insulin sensitizer* adalah golongan *thiazolidinedione* (TZD). TZD bekerja dengan mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ), yang membantu mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan respons sel beta terhadap perubahan kadar glukosa. Meskipun TZD memiliki manfaat dalam pengendalian glikemik, penggunaan jangka panjangnya telah menimbulkan kontroversi terkait potensi peningkatan risiko kejadian kardiovaskular iskemik. Selain itu, penggunaan TZD juga diketahui dapat berdampak negatif pada metabolisme tulang (Eller-Vainicher *et al.*, 2020).

Alfa glucosidase inhibitor atau obat antihyperglukemia yang bekerja dengan cara menghambat enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan. Pasien dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari atau sama dengan 30 ml/menit tidak dianjurkan untuk menggunakan obat ini. Selain itu, obat golongan ini juga tidak direkomendasikan untuk pasien dengan gangguan fungsi hati dan pasien *irritable bowel syndrome* (IBS). Efek samping paling sering terjadi adalah adanya penumpukan gas berlebihan di dalam usus (*bloating*). Contoh obat golongan ini adalah *acarbose* (PERKENI, 2021).

Penghambat *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) mengurangi degradasi enzimatik hormon inkretin, GLP-1, dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dengan mengurangi aktivitas DPP 4 serum sebesar 80%. Hal ini menyebabkan peningkatan ketersediaan inkretin endogen, merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas, dan menghambat pelepasan glukagon dari sel alfa pankreas. Agen-agen ini dapat digunakan sebagai monoterapi atau terapi kombinasi dan tersedia dalam bentuk kombinasi pil tunggal

dengan metformin atau metformin *extended release*. Selain itu, *alogliptin* penghambat DPP-4 tersedia dalam kombinasi dengan *thiazolidinedione* (Thrasher, 2017).

Golongan obat penghambat enzim *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT 2) bekerja dengan cara menghambat enzim SGLT 2 di tubulus proksimal ginjal. Hal ini menurunkan tingkat reabsorpsi glukosa di ginjal dan meningkatkan eksresi glukosa melalui urin. Pasien dengan LFG kurang dari atau sama dengan 45 ml/menit perlu mendapatkan dosis penyesuaian. Obat golongan ini juga dapat meningkatkan risiko ketoasidosis (Eller-Vainicher *et al.*, 2020).

Berdasarkan rekomendasi PERKENI, pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang memiliki penyakit kardiovaskular aterosklerotik, seperti stroke, infark miokard, atau penyakit arteri perifer, direkomendasikan untuk menggunakan inhibitor SGLT-2 atau agonis *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) setelah pemberian metformin. Pada pasien dengan kondisi kardiovaskular aterosklerotik yang didominasi oleh gagal jantung atau gangguan fungsi ginjal, inhibitor SGLT-2 atau agonis GLP-1 juga disarankan sebagai terapi tambahan setelah metformin. Dalam upaya untuk mengurangi risiko hipoglikemia, pilihan terapi dapat berupa inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonis GLP-1, atau TZD. Untuk mencapai penurunan berat badan atau meminimalkan peningkatan berat badan, agonis GLP-1 dan inhibitor SGLT-2 merupakan pilihan yang sesuai. Selain itu, terapi yang lebih ekonomis dapat dipertimbangkan menggunakan sulfonilurea (SU) atau TZD (PERKENI, 2021).

2.2. Evaluasi Kepatuhan Pengobatan DM Tipe 2

Kontrol glikemik yang buruk dapat menyebabkan komplikasi makro dan mikrovaskular, sehingga penting untuk memahami faktor-faktor yang memengaruhinya. Dalam analisis ini, kami meninjau penelitian sebelumnya dan data terkait prevalensi kontrol glikemik yang buruk. Penelitian ini menggunakan hemoglobin A1C (HbA1C) sebagai ukuran kontrol glikemik, yang direkomendasikan oleh *American Diabetic Association (ADA)*. Tes HbA1C digunakan untuk mengukur kontrol glukosa seseorang dengan menunjukkan rata-rata kadar gula darah selama tiga bulan terakhir. Tes ini bermanfaat untuk diagnosis diabetes karena mengukur persentase hemoglobin yang terglukasi, yaitu hemoglobin yang telah terpapar glukosa dalam darah. Hemoglobin, protein dalam sel darah merah yang membawa oksigen, dapat terglukasi ketika glukosa menempel padanya. Semakin tinggi kadar glukosa dalam darah, semakin tinggi pula kadar HbA1C, yang mencerminkan kontrol gula darah yang kurang baik (Sherwani *et al.*, 2016).

2.3 Penyakit Tulang Diabetik

Diabetic bone disease merupakan kondisi kronis diabetes melitus 2 (DMT2) yang meningkatkan kerapuhan tulang dan risiko patah tulang. Hal ini dapat terjadi karena penurunan kepadatan tulang, gangguan proses remodeling tulang, dan kerusakan mikrostruktur tulang. *Diabetic bone disease* adalah bentuk osteoporosis sekunder yang membuat pasien lebih rentan terhadap nyeri tulang kronis dan disfungsi motorik, serta memiliki risiko kecacatan dan patah tulang yang lebih tinggi dibandingkan dengan osteoporosis primer. Survei pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) menunjukkan bahwa lebih dari 35% pasien mengalami penurunan kepadatan tulang, dengan sekitar 20% memenuhi kriteria osteoporosis (Wu *et al.*, 2022).

Diabetic bone disease memiliki tiga karakteristik, yaitu: 1) penurunan kepadatan tulang, 2) gangguan pada proses pembentukan tulang, 3) kelainan pada struktur tulang. Ini yang kemudian meningkatkan risiko terjadinya fraktur pada pasien DMT2. Meskipun bukan satu-satunya indikator, *Bone*

mineral density (BMD) tetap menjadi prediktor yang signifikan untuk risiko patah tulang pada penderita DMT2, terlepas dari skor tulang trabekular dan keberadaan diabetes melitus itu sendiri. Oleh karena itu, risiko patah tulang pada penderita DMT2 lebih tinggi pada nilai T BMD dan usia tertentu (Napoli *et al.*, 2017).

Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa DMT2 meningkatkan risiko fraktur tulang belakang dengan *odds ratio* (OR) sebesar 1,35. Pasien DMT2 dengan fraktur vertebra memiliki peningkatan risiko fraktur tulang secara signifikan dengan *hazard ratio* (HR) 2,42. Meta-analisis lain mengindikasikan peningkatan risiko patah tulang pada pasien DMT2 dibandingkan partisipan normal, dengan nilai *risk ratio* (RR) 1,05. Pasien DMT2 memiliki risiko lebih tinggi untuk patah tulang pinggul, tulang belakang, dan lengan bawah, tetapi tidak ada perbedaan signifikan dalam risiko patah tulang pergelangan tangan dan pergelangan kaki dibandingkan partisipan normal. DMT2 secara langsung memengaruhi diferensiasi dan fungsi sel-sel tulang, serta mengubah lingkungan mikro tulang sehingga menimbulkan efek negatif sekunder pada sel-sel tulang (misalnya, penurunan aliran darah pada tulang, peningkatan lemak di sumsum tulang, dan peradangan) (Picke *et al.*, 2019).

Beberapa studi menunjukkan bahwa meskipun hasil *Bone Mineral Density* (BMD) baik, pasien dengan DMT2 menunjukkan hubungan yang pasti dengan peningkatan risiko patah tulang rapuh. Namun, beberapa studi lain melaporkan bahwa pasien diabetes melitus mengalami patah tulang karena BMD yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak. Dalam penelitian ini, hanya tiga studi yang melaporkan faktor risiko DMT2 terhadap kepadatan tulang yang rendah, menunjukkan hubungan negatif. Selain itu, terdapat kelainan struktural tulang, seperti kehilangan tulang trabekular disertai BMD kortikal yang menurun, porositas kortikal yang meningkat, sehingga mengurangi kekuatan tulang dengan indeks stres kekuatan yang

lebih rendah. Indeks yang lebih rendah adalah prediktor penting untuk patah tulang (Qiu *et al.*, 2021).

2.3.1 Patogenesis Penyakit Tulang Diabetes

Kondisi hiperglikemia memengaruhi matriks tulang baik secara selular dan ekstraselular. Keberadaan gula menginduksi terbentuknya *Advanced Glycation End-products* (AGE) (Sanches *et al.*, 2017). Proses awal pembentukan AGE dimulai dengan glikasi non-enzimatik, yaitu reaksi kimia antara gula (glukosa), protein, lipid, atau asam nukleat. Hiperglikemia kronis menghasilkan lebih banyak substrat untuk pembentukan AGE. AGE berkontribusi dalam penurunan pembentukan tulang dengan menghambat sintesis kolagen tipe 1, osteokalsin, dan mengurangi aktivitas osteoblas. Penumpukan AGE dapat merangsang aktivitas osteoklas sehingga meningkatkan proses resorpsi tulang. Selain itu, penumpukan AGE dalam kolagen tulang dapat mengubah struktur dan fungsi tulang, membuat matriks tulang menjadi lebih kaku dan kurang elastis (Wu *et al.*, 2022).

AGE akan berikatan dengan reseptornya, yaitu *Receptor for Advanced Glycation Endproducts* (RAGE), yang merupakan bagian dari superfamili imunoglobulin. Interaksi antara AGE dan RAGE memicu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), inflamasi pembuluh darah, aktivasi makrofag dan trombosit, serta merangsang migrasi sel inflamasi, seperti *interleukin-1 β* , *interleukin-6*, *interleukin-8*, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang memediasi kematian osteoblas dan osteoklastogenesis (Murray and Coleman., 2019).

Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ditandai oleh resistensi insulin sistemik dan peningkatan sekresi insulin pada tahap awal, yang dapat menyebabkan peningkatan mineralisasi tulang. Namun, pada DMT2 tahap lanjut, penurunan sekresi insulin akibat penurunan fungsi sel pulau pankreas menyebabkan penurunan *Bone*

Mass Density (BMD) yang signifikan. Defisiensi insulin menghambat proliferasi sel dan promotor sintesis *osteocalcin* dan *collagen*. *Insulin Growth Like Factor-1* atau (IGF-1) memiliki analog yang sama dengan insulin. IGF-1 juga bekerja meningkatkan osteogenesis dengan mempercepat sintesis kolagen dan mineralisasi matriks tulang. IGF-1 terutama diproduksi dan disekresikan oleh hepatosit, dan pasien dengan diabetes mellitus mengalami penurunan kadar IGF-1 secara signifikan dan mengurangi pembentukan tulang. Tindak lanjut dari pasien dengan DM2 menunjukkan korelasi positif antara kadar IGF-1 serum dan BMD, dan penurunan kadar IGF-1 merupakan faktor risiko untuk patah tulang pada pasien-pasien ini (Wu *et al.*, 2022).

2.4 Tulang

Tulang adalah organ yang sangat terspesialisasi dan dinamis yang mengalami regenerasi secara terus menerus. Proses pemodelan tulang bertanggung jawab atas pembentukan dan pemeliharaan bentuk tulang. Pemodelan tulang mengarah pada perolehan massa tulang puncak. Proses ini dimulai pada kehidupan janin dan berlanjut hingga kematangan tulang (yaitu penutupan lempeng epifisis atau selesainya pertumbuhan memanjang tulang). Pemodelan tulang terjadi dengan pengangkatan tulang dari satu tempat dan pembentukan tulang di tempat yang berbeda. Proses regenerasi tulang tetap berlangsung bahkan setelah kematangan tulang dengan mengganti tulang lama secara berkala dengan tulang yang baru terbentuk di lokasi yang sama, yang disebut remodeling. Remodeling tulang diperlukan untuk memperbaiki tulang tua yang rusak akibat beban fisik sehari-hari dan mencegah efek penuaan dan konsekuensinya. Gangguan pada proses remodeling tulang sering kali menyebabkan perkembangan menjadi osteoporosis, yang merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Keseluruhan proses remodeling tulang adalah proses yang dikontrol dan dikoordinasikan secara ketat. Pemeliharaan remodeling tulang dan homeostasis tulang membutuhkan keseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Dalam ulasan ini, kami membahas pengamatan terbaru tentang peran hormon sistemik dan

sinyal faktor pertumbuhan dalam regulasi remodeling tulang (Siddiqui and Partridge., 2016).

2.4.1 Sel – Sel Penyusun Tulang

a) Osteoblas

Osteoblas adalah sel kuboid yang melapisi 4-6% permukaan tulang dari total sel tulang yang ada. Sel ini berasal dari *mesenchymal stem cells* (MSC) atau yang dikenal sebagai sel punca. Osteoblas berperan penting dalam pembentukan tulang dan mineralisasi matriks organik tulang. Hal itu dilakukan oleh osteoblas dengan cara mensekresikan osteoid ke matriks tulang. Osteoblas dapat mengalami apoptosis, berubah menjadi osteosit atau menjadi sel pelapis tulang (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

b) Osteosit

Osteosit adalah sel yang jumlahnya paling banyak dan berumur panjang. Sel ini berasal dari garis keturunan MSC, hasil diferensiasi osteoblas. Dalam proses ini, ada empat tahap yang dapat dikenali, yaitu osteoid-osteosit, preosteosit, osteosit muda, dan osteosit dewasa. Pada akhir siklus pembentukan tulang, subpopulasi osteoblas menjadi osteosit yang dimasukkan ke dalam matriks tulang. Proses ini disertai dengan perubahan morfologi dan ultrastruktural yang mencolok, termasuk ukuran bulat osteoblas yang mengecil. Jumlah organel seperti retikulum endoplasma kasar, aparatus golgi menurun, dan rasio nukleus-tositoplasma meningkat, yang berhubungan dengan penurunan sintesis dan sekresi protein (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

c) Osteoklas

Osteoklas adalah sel yang bertugas untuk resorpsi tulang. Sel berinti banyak yang berasal dari sel monosit-makrofag mononuklear. *Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B*

Liganf (RANKL) dan *makrofag CSF (M-CSF)* adalah dua sitokin yang sangat penting untuk pembentukan osteoklas. Keduanya penting bagi prekursor osteoklas untuk berkembang biak dan berdiferensiasi menjadi osteoklas matang. *Osteoprotegerin (OPG)* adalah protein yang disekresikan terikat membran yang mengikat *RANKL* untuk menghambat aksinya pada reseptor *RANK* dan kemudian menghambat osteoklastogenesis. Resorpsi tulang bergantung pada sekresi ion hidrogen, *tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)*, dan enzim *cathepsin K* oleh osteoklas. Ion hidrogen mengasamkan kompartemen resorpsi di bawah osteoklas untuk melarutkan komponen mineral dari matriks tulang, sedangkan *cathepsin K* dan TRAP mencerna matriks berprotein, yang sebagian besar terdiri dari kolagen tipe I. PTH menstimulasi aktivitas osteoklas sementara kalsitonin menghambatnya (El Sayed SA, 2022).

2.5 Proses Pembentukan Tulang

Pusat osifikasi dibentuk oleh sel-sel mesenkim yang berdiferensiasi menjadi sel-sel osteoblas. Di pusat osifikasi, Osteoblas melepaskan osteoid, sebuah matriks non-kalsifikasi yang terdiri dari prekursor kolagen dan protein organik lainnya. Matriks ini mengalami pengapuran dalam beberapa hari karena pengendapan garam mineral di atasnya, menyebabkan penangkapan osteoblas di dalamnya. Setelah tertangkap, osteoblas berubah menjadi osteosit. Transformasi osteoblas menjadi osteosit ini diikuti dengan diferensiasi sel-sel osteogenik dari jaringan ikat sekitarnya menjadi osteoblas baru di pinggiran tulang yang sedang tumbuh (Breeland *et al.*, 2023).

Beberapa kelompok osteoid bergabung di sekitar kapiler untuk membentuk matriks trabekular. Sementara itu, osteoblas yang berada di permukaan tulang spons yang baru terbentuk berkumpul membentuk lapisan seluler periosteum. Kemudian, periosteum menghasilkan tulang kompak di permukaan luar tulang spons. Bagian-bagian dari tulang spons di sekitar pembuluh darah

akhirnya berkembang menjadi sumsum tulang merah. Proses terus berlanjut dengan tulang baru yang terus mengalami remodeling di bawah pengaruh osteoklas (Breeland *et al.*, 2023).

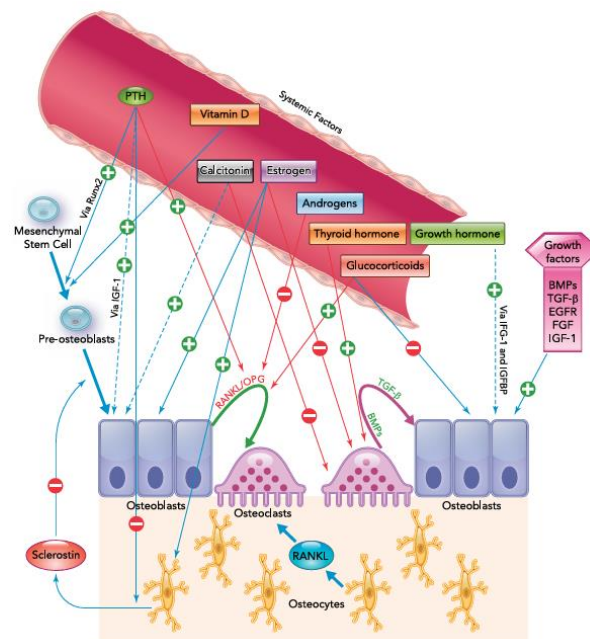
2.6 Remodeling Tulang

Remodeling tulang diperlukan untuk memperbaiki tulang tua yang rusak akibat beban fisik sehari-hari dan mencegah efek penuaan dan konsekuensinya. Gangguan pada proses remodeling tulang sering kali menyebabkan terjadinya osteoporosis, yang merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Keseluruhan proses remodeling tulang adalah proses yang dikontrol dan dikoordinasikan secara ketat yang diatur oleh sejumlah jenis sel. Pemeliharaan remodeling tulang fisiologis dan homeostasis mineral sistemik membutuhkan keseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Remodeling tulang yang fisiologis memerlukan koordinasi antara pembentukan dan resorpsi tulang, yang dimediasi melalui komunikasi langsung antara sel-sel tulang. Sel-sel ini, termasuk osteoblas, osteosit, dan osteoklas, terorganisasi dalam unit multiseluler tulang. Osteoblas, yang berasal dari sel punca mesenkim, bertanggung jawab atas sintesis dan mineralisasi matriks tulang, sementara osteoklas terbentuk dari fusi monosit/makrofag dalam proses osteoklastogenesis. Siklus remodeling tulang terdiri dari tujuh fase berurutan, yaitu fase *quiescence*, aktivasi, resorpsi, pembalikan, pembentukan, mineralisasi, dan terminasi (Siddiqui and Partridge, 2016).

Dalam proses remodeling tulang, fase *quiescence* adalah tahap awal di mana tulang berada dalam keadaan diam, tidak ada aktivitas resorpsi atau pembentukan tulang yang berlangsung. Setelah fase *quiescence*, proses remodeling berlanjut ke fase aktivasi, di mana sel-sel mulai mempersiapkan tulang untuk resorpsi dan pembentukan baru. Selanjutnya fase resorpsi, osteoblas merespon sinyal yang dihasilkan oleh osteosit atau sinyal aktivasi endokrin langsung, merekrut prekursor osteoklas ke lokasi remodeling. Diikuti oleh fase pembalikan yang ditandai dengan hilangnya hampir semua

osteoklas. Fase pembentukan berbeda dengan penempatan kembali sel osteoklas yang lengkap dengan sel osteoblas. Fase mineralisasi, osteoblas menyekresikan matriks tulang yang terdiri dari kolagen dan protein lainnya. Setelah itu, kalsium dan fosfat diendapkan ke dalam matriks ini untuk membentuk hidroksiapatit, kristal mineral yang memberikan kekuatan dan kekakuan pada tulang. Sinyal penghentian remodeling tulang meliputi diferensiasi akhir osteoblas. Lingkungan permukaan tulang yang beristirahat dipertahankan sampai gelombang remodeling berikutnya mulai (Siddiqui and Partridge, 2016).

Parathyroid hormone (PTH) berperan menginduksi diferensiasi prekursor osteoblas, meningkatkan ekspresi RUNX2, serta meningkatkan jumlah osteoblas. Selain itu, vitamin D3, hormon kalsitonin, estrogen, dan androgen, bersama faktor pertumbuhan lainnya, berperan penting dalam regulasi remodeling tulang, dapat dilihat pada Gambar 3 (Siddiqui and Partridge, 2016).



Sumber: Siddiqui and Partridge (2016)

Gambar 3. Regulasi Sistemik dan Faktor Pertumbuhan pada Remodeling Tulang

Perubahan keseimbangan remodeling dapat terjadi karena kondisi patologis, seperti penyakit tulang paget, suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan

area fokus dan remodeling tulang yang tidak terorganisir dapat memengaruhi satu atau lebih tulang. Gambaran khas pada sinar-X, yaitu bercak fokus lisis atau sklerosis, penebalan kortikal, trabekula tidak teratur, dan penebalan trabekuler. Seiring bertambahnya usia, tulang mungkin kehilangan sebagian kekuatan dan elastisitasnya, sehingga lebih rentan terhadap patah tulang. Hal ini disebabkan hilangnya mineral dalam matriks dan berkurangnya fleksibilitas kolagen (Corra, 2020).

2.7 Kepadatan tulang

2.7.1 Klasifikasi Kepadatan Tulang

a) Normal

Berdasarkan laporan WHO, *Bone Mass Density* (BMD) dengan skor T di atas 1 SD diklasifikasikan sebagai BMD normal. Interval skrining ulang adalah 15 tahun untuk mereka yang memiliki BMD normal, 5 tahun untuk mereka yang mengalami osteopenia sedang dan 1 tahun untuk mereka yang mengalami osteopenia lanjut (Akkawi and Zmerly, 2018).

b) Osteopenia

Osteopenia adalah kondisi penurunan *Bone Mass Density* (BMD) dan juga penurunan massa tulang. Skor BMD osteopenia berada di angka $(-2,5 \leq T \leq -1)$. Osteopenia dapat menyerang pada usia muda dan dapat berlanjut menjadi osteoporosis. Oleh karena itu, dibutuhkan perubahan gaya hidup untuk mencegah terjadinya osteoporosis. Perubahan gaya hidup meliputi, mengurangi dan berhenti mengonsumsi alkohol serta merokok, meningkatkan asupan kalsium dan vitamin D, olahraga secara teratur (Purwanti *et al.*, 2015).

c) Osteoporosis

Osteoporosis didefinisikan sebagai kelainan tulang yang ditandai dengan berkurangnya kekuatan tulang yang menyebabkan

peningkatan risiko patah tulang. Selain itu, menurut kriteria *World Health Organization* (WHO), osteoporosis didefinisikan sebagai *Bone Mass Density* (BMD) yang berada 2,5 standar deviasi (SD) atau lebih di bawah rata-rata. Rata-rata untuk wanita muda yang sehat adalah (skor T < - 2,5 SD). Osteoporosis dapat dibagi lagi menjadi osteoporosis primer, yang meliputi osteoporosis *pascamenopause* (tipe I) dan osteoporosis pikun (tipe II), dan osteoporosis sekunder, yang memiliki mekanisme etiologi yang jelas seperti malabsorpsi, obat-obatan seperti glukokortikoid, dan beberapa penyakit seperti hiperparatiroidisme. Penyebab osteoporosis termasuk bertambahnya usia, jenis kelamin perempuan, status *pascamenopause*, hipogonadisme atau prematur kegagalan ovarium, indeks massa tubuh yang rendah, latar belakang etnis, *rheumatoid arthritis* (RA), BMD rendah, kekurangan vitamin D, rendah asupan kalsium, hiperkifosis, merokok, konsumsi alkohol, imobilisasi, dan penggunaan obat-obat tertentu, seperti glukokortikoid, antikoagulan, antikonvulsan, penghambat aromatase, obat kemoterapi kanker, dan agonis hormon pelepas gonadotropin dalam jangka waktu yang panjang. Osteoporosis adalah penyakit yang seringkali tanpa disertai gejala yang jelas sampai terjadi patah tulang. Oleh karena itu, skrining dengan *dual energy sinar-X absorptiometri* (DEXA) penting untuk mendapatkan diagnosis dini dan untuk menghindari patah tulang (Akkawi and Zmerly, 2018).

2.7.2 Cara Mengukur Kepadatan Tulang

1. *Single energy photos absorptiometry* dan *dual energy photon absorptiometry*

Metode ini menggunakan ^{125}I sebagai sumber foto monoenergetik (yang mengemisikan energy sebanyak 27 keV) dan dideteksi dengan sodium iodide counter. Metode ini bekerja berdasarkan

perbedaan pada absorpsi foton antara tulang dan jaringan sekitarnya dan perhitungan mineral jaringan diekspresikan dalam satuan gram/sentimeter (Lewiecki *et al.*, 2016).

2. *Quantitative Ultrasound (QUS)*

Pengukuran ultrasonografi kuantitatif dapat dijadikan sebagai alternatif non-invasif untuk teknik absorptiometri sinar-X dalam penilaian risiko fraktur osteoporosis. Kelebihan QUS termasuk tidak adanya radiasi pengion, portabilitas, dan biaya yang lebih efektif, menjadikannya pilihan untuk manajemen osteoporosis dan skrining awal. Ada dua jenis QUS berdasarkan jenis transmisi ultrasound, yaitu transmisi aksial (horizontal), yang mengukur tulang kortikal di falang, radius, atau tibia, dan transmisi transversal (longitudinal), yang mengukur tulang trabekular atau campuran kortikal dan trabekular. Kalkaneus adalah lokasi tulang yang paling divalidasi untuk QUS dalam manajemen osteoporosis. Studi menunjukkan bahwa QUS kalkaneus dengan transmisi transversal dapat memprediksi fraktur lebih akurat dibandingkan dengan lokasi atau perangkat lain. Kalkaneus, yang sebagian besar terdiri dari tulang trabekular dan memiliki permukaan lateral yang rata, memudahkan pergerakan ultrasound. QUS kalkaneus dapat memprediksi fraktur pinggul dan osteoporosis dengan hasil serupa DXA. Parameter utama yang diukur oleh QUS termasuk *Broadband Ultrasound Attenuation (BUA)*, *speed of sound (SOS)*, dan *Stiffness Index (SI)* atau *Quantitative Ultrasound Index (QUI)*, yang berguna untuk menilai kesehatan tulang (Smz *et al.*, 2014).

3. *Dual energy x-ray absorptiometry (DXA)*

Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) adalah prosedur radiologi kuantitatif untuk mengukur *Bone Mass Density (BMD)*, yang menentukan kekuatan tulang. DXA digunakan untuk mendiagnosis osteoporosis, memantau perubahan BMD, dan

memperkirakan risiko patah tulang, serta sering menjadi bagian dari rekomendasi terapeutik. DXA juga digunakan untuk menilai fraktur vertebra, analisis komposisi tubuh, dan struktur pinggul. Kualitas pengukuran DXA yang buruk dapat mengakibatkan tes diagnostik tidak tepat, yang dapat membahayakan pasien. Pada anak-anak dan remaja, pemindaian DXA sulit dilakukan, dan kesalahan dalam akuisisi serta interpretasi data dapat mengarah pada penggunaan agen kerangka yang tidak tepat dan keputusan manajemen yang salah (Lewiecki *et al.*, 2016).

2.8 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kepadatan Tulang pada Pasien DM

a) Jenis Kelamin

Hasil penelitian Runolfsdottir mengkonfirmasi bahwa *Bone Mass Density* (BMD) menurun lebih cepat pada wanita dibandingkan pada pria dan beberapa faktor dapat menjelaskan penurunan massa tulang terkait usia. Faktor-faktor ini mungkin tidak sama pada pria, dan wanita dan bervariasi antara kelompok usia. Perlu dicatat bahwa pria tidak kehilangan massa tulang yang substansial seperti yang diukur dengan *Dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) sampai setelah usia 65-70 tahun. Hal ini tercermin dari insiden fraktur trauma rendah yang rendah dan stabil pada rentang usia ini pada pria dalam studi epidemiologi. Pada wanita, penurunan BMD setelah usia 40 tahun lebih sering terjadi di leher femoralis daripada di pinggul total (termasuk area trokanterik) atau di seluruh tubuh (Runolfsdottir *et al.*, 2015).

b) Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kejadian osteoporosis. Seiring bertambah usia maka akan terjadi juga peningkatan *bone loss* (kehilangan tulang), khususnya pada usia di atas 30 tahun karena sudah melewati *peak bone mass*. Setelah usia 30 tahun, proses perombakan atau resorpsi tulang terjadi lebih cepat dibandingkan dengan pertumbuhan tulang. Prevalensi kepadatan tulang yang paling rendah

terjadi pada usia di atas lebih dari 60 tahun (Fithra Dieny dan Yudi Fitrianti, 2017).

c) **Menopause**

Menopause adalah fenomena fisiologis yang diakibatkan oleh penurunan fungsi ovarium seiring dengan bertambahnya usia. Wanita pascamenopause mengalami defisiensi estrogen. Normalnya, estrogen memengaruhi tulang melalui mekanisme berikut: 1) menurunkan sensitivitas massa tulang terhadap hormon paratiroid sehingga mengurangi resorpsi tulang, 2) meningkatkan produksi kalsitonin, untuk menghambat resorpsi tulang, 3) mempercepat resorpsi kalsium oleh usus, 4) mengurangi ekskresi kalsium dari ginjal, dan 5) estrogen juga dapat memberikan efek langsung pada tulang karena terdapat reseptor estrogen. Namun, pada saat menopause, siklus pergantian tulang normal terganggu oleh berkurangnya jumlah estrogen. Defisiensi estrogen mengakibatkan peningkatan ekspresi sitokin yang diketahui merangsang osteoklastogenesis. Selain itu, peningkatan ekspresi faktor perangsang koloni makrofag (M-CSF) dan *RANKL* pada sel osteoblas/stroma juga dapat memainkan peran penting (Ji and Yu, 2015).

d) **Indeks Massa Tubuh**

Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah cara untuk menilai berat badan ideal. Cara perhitungannya dilakukan dengan cara:

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (dalam kg)}}{\text{Tinggi badan}^2 \text{ (dalam meter)}}$$

Indeks massa tubuh terkait dengan berat badan (BB). BB yang rendah mengakibatkan kurangnya beban mekanik yang dapat merangsang penurunan *Bone Mass Density* (BMD) melalui gaya gravitasi, sedangkan berat badan yang lebih (obesitas) akan lebih meningkatkan BMD. IMT yang rendah dikaitkan dengan penurunan BMD, peningkatan risiko osteoporosis, dan risiko patah tulang. Dibandingkan dengan IMT 25

kg/m², IMT <20 kg/m² memiliki risk ratio (RR) sekitar dua kali lipat untuk patah tulang pinggul. Seiring dengan peningkatan IMT sebesar 1 kg/m², risiko osteoporosis pada pria dan wanita menurun masing-masing sebesar 28% dan 13%. Obesitas menunjukkan efek protektif pada tulang (Lee *et al.*, 2020).

e) Asupan susu

Nutrisi juga sangat berpengaruh terhadap kepadatan tulang, khususnya asupan kalsium. Kalsium diperlukan untuk mineralisasi normal tulang dan matriks kartilago. Kebutuhan kalsium harian untuk orang dewasa yaitu sebanyak 1000 – 1300 mg. Kalsium paling efektif diserap jika dikonsumsi dalam dosis 500 mg atau kurang sekaligus. Jadi, jika mengonsumsi 1.000 mg kalsium per hari dari suplemen, lebih baik membaginya menjadi dua dosis kecil daripada meminumnya sekaligus (*National Institute of Health Office of Dietary Supplements*, 2022).

Salah satu sumber pangan yang memiliki kandungan kalsium adalah susu. Susu merupakan produk pangan hasil ternak yang mengandung berbagai zat gizi, seperti protein, karbohidrat, lemak, vitamin, dan mineral. Kalsium termasuk jenis mineral utama yang terkandung di dalam susu. Setiap tambahan konsumsi susu 200 g/hari dikaitkan dengan risiko osteoporosis 39% lebih rendah (Zhang *et al.*, 2021). Dalam satu gelas (250 ml), terdapat kadar kalsium sekitar 271 mg dan 122 kalori. Namun, konsentrasi kalsium yang berlebihan juga dapat bersifat racun bagi tubuh, mengingat asupan kalsium harian tidak hanya bersumber dari susu (Nugroho *et al.*, 2024).

f) Kontrol Glikemik

Kontrol glikemik yang buruk dapat menyebabkan komplikasi makro dan mikrovaskuler. Studi terbaru pada pasien diabetes mendefinisikan kontrol glikemik yang baik pada HbA1C kurang dari 7% (Bin Rakhis *et al.*, 2022). Kontrol glikemik yang buruk berkorelasi dengan kondisi hiperglikemia

pada tubuh. Hiperglikemia meningkatkan akumulasi AGE dan *stress oxidative* yang dapat memengaruhi peningkatan osteoklastogenesis dan meningkatkan penurunan maturasi osteoblas (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

g) Durasi Penyakit

Tingkat kerusakan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) bergantung pada durasi resistensi insulin, kepatuhan kontrol glukosa darah, kerentanan genetik, peningkatan pengeroposan tulang dan kerapuhan tulang. Pasien lansia dengan diabetes jangka panjang juga mungkin memiliki status gizi yang lebih buruk sehingga dapat memengaruhi metabolisme tulang (Wu *et al.*, 2022). Pasien DMT2 dengan durasi penyakit ≥ 10 tahun, penggunaan insulin, kontrol glikometabolik yang buruk, dan komplikasi diabetes memiliki kecenderungan untuk patah tulang (Picke *et al.*, 2019).

h) Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang tepat dapat secara efektif menghambat atau bahkan membalikkan penurunan *Bone Mass Density* (BMD) pada lanjut usia dengan osteoporosis. Meskipun ada heterogenitas di antara penelitian, sebagian besar dari mereka menunjukkan bahwa aktivitas *weight-bearing* dan *resistance physical activity* memiliki efek yang menguntungkan pada pencegahan dan pengobatan osteoporosis pada orang lanjut usia (Ji *et al.*, 2023). Latihan fisik, penanda metabolisme tulang, dan BMD saling berhubungan. Latihan fisik yang terisolasi (latihan tunggal) tampaknya memberikan stimulasi osteogenetik yang kurang baik, sedangkan latihan yang lebih lama, misalnya, 2 kali sehari selama 5 minggu, mampu memberikan stimulasi yang lebih baik. Selain itu, latihan aerobik juga sangat efektif dalam aktivasi enzimatik osteoblas. Pengamatan ini menunjukkan pentingnya menggabungkan latihan aerobik dan anaerobik dalam menstimulasi osteogenetik (Benedetti *et al.*, 2018).

i) Obat *Thiazolidinedione* (TZD)

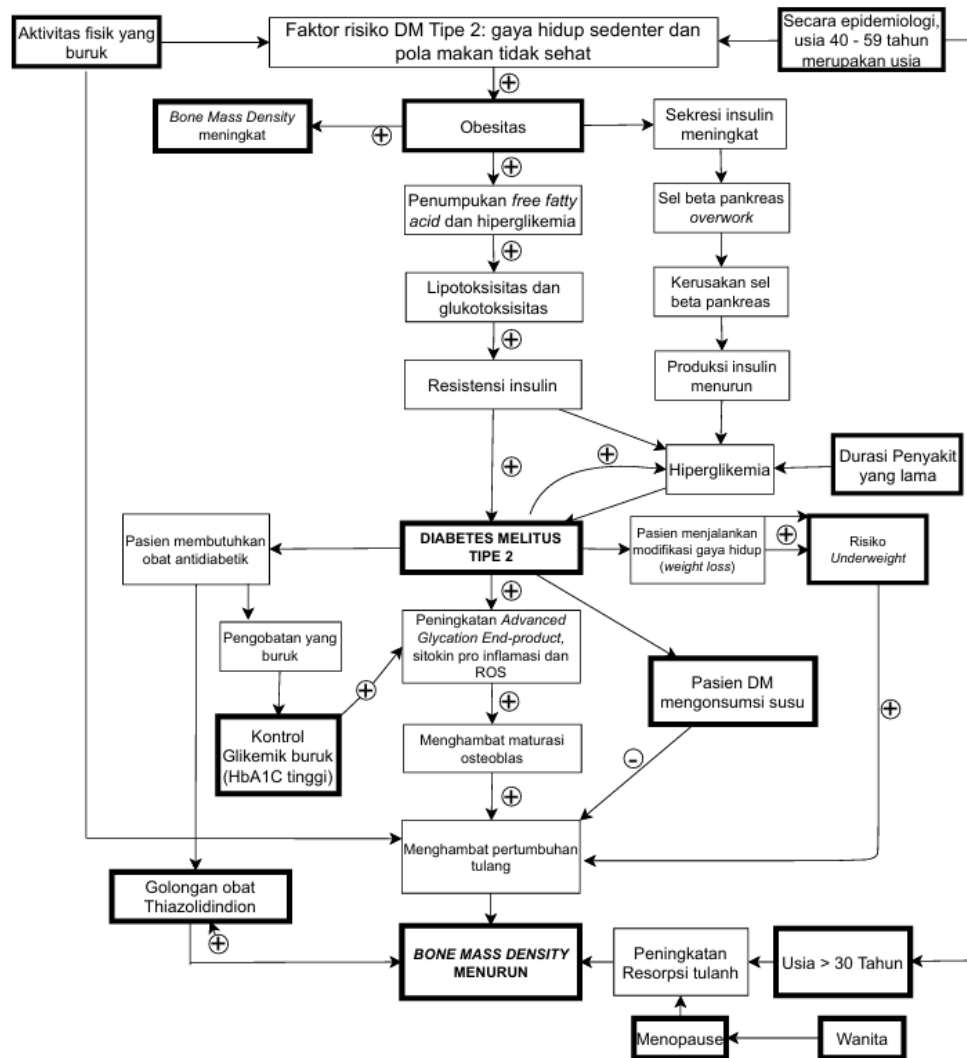
Thiazolidinediones mengaktifkan proliferasi yang diaktifkan Peroksisom *proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan respons sel β terhadap perubahan kadar glukosa. Meskipun TZD memiliki efek positif pada kontrol glikemik, penggunaan jangka panjangnya dikaitkan dengan dampak negatif pada metabolisme tulang. Sel punca stroma sumsum tulang dan aktivasi PPAR γ meningkatkan adipogenesis serta menurunkan osteoblastogenesis (Picke *et al.*, 2019). Contoh pada pengobatan *thiazolidinedione*, *rosiglitazone*, dan *pioglitazone* yang mengandung agen PPAR- γ , agen ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan remodeling tulang, peningkatan resorpsi tulang, dan penurunan pembuatan tulang (Qiu *et al.*, 2021).

2.9 Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis)

Prolanis merupakan sistem pelayanan kesehatan dengan pendekatan proaktif yang dilaksanakan secara terintegrasi, melibatkan peserta, BPJS kesehatan, dan fasilitas kesehatan (faskes). Program ini spesifik terhadap penyakit diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi yang dilaksanakan dalam bentuk aktivitas konsultasi, edukasi, *home visit*, *reminder* melalui *SMS gateway*, aktivitas klub, dan pemantauan kesehatan, serta berperan penting dalam skrining awal penyakit kronis. Prolanis Bersama dengan faskes melakukan pemeriksaan status kesehatan peserta meliputi pemeriksaan GDP, GDPP, HbA1C, dan IMT yang kemudian direkap dalam aplikasi P-Care. Peserta yang telah terdaftar dalam prolanis harus dilakukan proses entri data dan pemberian *flag* kepesertaan di dalam aplikasinya (BPJS, 2014).

2.10 Kerangka Teori

Berdasarkan teori yang telah dipaparkan, maka disusunlah kerangka teori dari penelitian ini pada Gambar 4.



Sumber: Ji and Yu (2015), Lees *et al* (2020), Nugroho *et al* (2024), National Institute of Health Office of Dietary Supplements (2022), Sundararaghavan *et al* (2017), Sanches *et al* (2017), Galicia-garcia *et al* (2020).

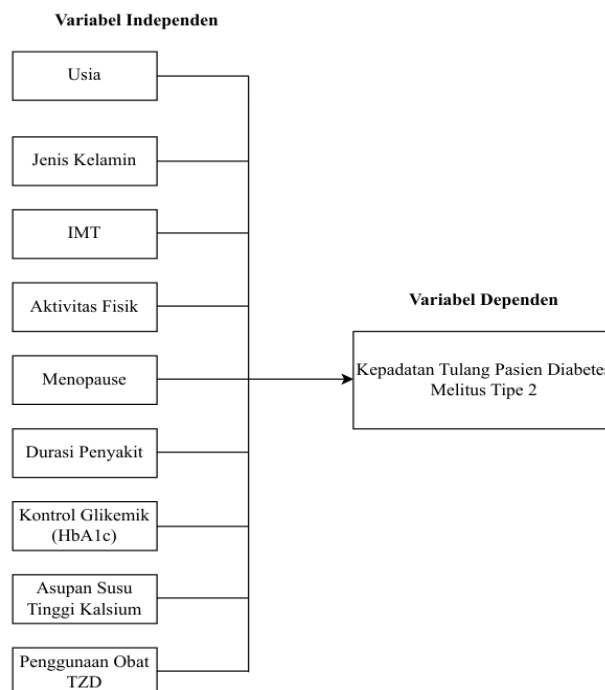
Keterangan:

- = Tidak diteliti
- = Diteliti
- ⊕ = Mendukung
- ⊖ = Menghambat

Gambar 4. Kerangka Teori Faktor -Faktor yang Berhubungan dengan Tingkat Kepadatan Tulang Pada Pasien DM Tipe 2

2.11 Kerangka Konsep

Kerangka konsep mengenai faktor – faktor yang berhubungan dengan kepadatan tulang pada pasien DM tipe 2 tertera pada Gambar 5.



Gambar 5. Kerangka Konsep Faktor - Faktor yang Berhubungan Dengan Tingkat Kepadatan Tulang Pada Pasien DM Tipe 2

2.12 Hipotesis

Berdasarkan judul penelitian ini, maka hipotesis ini adalah:

- H₀: tidak terdapat hubungan antara usia dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) di Kota Bandar Lampung.

H_a: terdapat hubungan antara usia dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
- H₀: tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.

H_a: terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
- H₀: tidak terdapat hubungan antara IMT dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.

- Ha: terdapat hubungan antara IMT dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
4. H₀: tidak terdapat hubungan antara durasi penyakit DMT2 dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
Ha: terdapat hubungan antara durasi penyakit DMT2 dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
 5. H₀: tidak terdapat hubungan antara kontrol glikemik darah dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
Ha: terdapat hubungan antara kontrol glikemik darah dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
 6. H₀: tidak terdapat hubungan antara aktivitas fisik dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
Ha: terdapat hubungan antara aktivitas fisik dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
 7. H₀: tidak terdapat hubungan antara konsumsi obat TZD dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
Ha: terdapat hubungan antara konsumsi obat TZD dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
 8. H₀: tidak terdapat hubungan antara menopause dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
Ha: terdapat hubungan antara menopause dengan tingkat kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.
 9. H₀: tidak terdapat hubungan antara konsumsi susu dengan tingkat kepadatan tulang pasien DMT2 di Kota Bandar Lampung.
Ha: terdapat hubungan antara konsumsi susu dengan tingkat kepadatan tulang pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik kuantitatif. Desain penelitian yang digunakan adalah rancangan *cross sectional study* yang bersifat Non-Eksperimental. Penelitian ini dilakukan melalui proses pengambilan data berupa pengisian kuesioner dan pemeriksaan kepadatan tulang menggunakan *Achilles Quantitative Ultrasound* (QUS) pada setiap responden dalam satu waktu pengambilan data di Laboratorium Pramitra dan fasilitas kesehatan yang terintegrasi.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di fasilitas kesehatan tingkat pertama wilayah kerja Kota Bandar Lampung, yaitu Puskesmas Sukabumi, Puskesmas Way Laga, Puskesmas Sumur Batu, dan Klinik Dira Medika atau yang bekerja sama dengan Laboratorium Pramitra. Penelitian ini berlangsung pada bulan September – November 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Adapun populasi dan sampel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang melakukan pemeriksaan HbA1C pada periode September 2024 di Laboratorium Pramitra. Berdasarkan hasil *presurvey* didapatkan jumlah populasinya adalah 253 pasien DMT2.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan adalah pasien diabetes melitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu sejumlah 148.

3.4 Teknik Pengumpulan Sampel dan Besar Sampel

Teknik pengumpulan sampel dalam penelitian ini adalah *accidental sampling* dengan alasan populasi pada penelitian ini adalah penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang melakukan pemeriksaan HbA1C dalam program prolans Kota Bandar Lampung yang terintegrasi dengan Laboratorium Pramitra. Terdapat beberapa fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) yang melaksanakan prolans dengan Laboratorium Pramitra yang akan menjadi representatif penderita DMT2 yang ada di Bandar Lampung.

Teknik perhitungan jumlah sampel menggunakan *Lemeshow sampling* dikarenakan jumlah populasi yang diketahui dan berjumlah terbatas. Metode ini digunakan untuk penelitian dengan data yang bersifat kategorik (Lwanga and Lemeshow, 1991). Berikut merupakan rumus perhitungan sampel *Lemeshow sampling*:

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times (1-p)}{d^2 \times (N-1) + Z^2 \times p \times (1-p)}$$

$$n = \frac{253 \times 1,96^2 \times 0,35 \times (1-0,35)}{0,05^2 \times (253-1) + 1,96^2 \times 0,35 \times (1-0,35)}$$

$$n = \frac{253 \times 1,96^2 \times 0,35 \times (1-0,35)}{0,05^2 \times 252 + 1,96^2 \times 0,35 \times (1-0,35)}$$

$$n = \frac{221,112892}{1,503964} = 147,02 \text{ (dibulatkan jadi 147)}$$

Keterangan:

n	=	Ukuran sampel awal
N	=	Jumlah populasi total ($N = 253$)
p	=	Proporsi atau prevalensi ($p = 35\%$)
d	=	Margin of error (0.05 atau 5%)
Z	=	Tingkat kepercayaan = 95% (nilai $Z = 1,96$)

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi:

1. Pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang melakukan pemeriksaan HbA1C
2. Pasien DMT2 yang mengikuti program Prolanis di Lab Pramitra pada Semptember 2024
3. Pasien DMT2 yang menjalankan pengobatan diabetes

Kriteria Eksklusi:

1. Pasien yang mengonsumsi obat glukokortikoid
2. Pasien DMT2 yang terdiagnosis memiliki kelainan tulang

3.6 Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi beberapa bagian yaitu :

- a. Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, IMT, menopause, aktivitas fisik, durasi penyakit, kontrol glikemik, penggunaan obat *thiazolidinedione*, dan konsumsi susu.
- b. Variabel terikat penelitian ini adalah kondisi kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2.

3.7 Definisi Operasional Variabel

Adapun untuk variabel penelitian ini telah dibuat definisi operasionalnya sebagai berikut Tabel 2.

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Usia	Lama waktu hidup atau ada (sejak dilahirkan) (KBBI).	Kartu identitas (KTP)	- 0 = usia > 60 tahun - 1 = usia ≤ 60 tahun (Fithra Dieny dan Yudi Fitrianti, 2017).	Ordinal
Jenis Kelamin	Sifat (keadaan) jantan atau betina (KBBI).	Kartu identitas (KTP)	- 0 = Perempuan - 1 = Laki-Laki (Akkawi dan Zmerly, 2018)	Nominal
Durasi Penyakit	Lamanya sesuatu (penyakit) berlangsung (KBBI).	Kuesioner	- 0 = Sakit DM ≥ 10 tahun - 1 = Sakit DM < 10 tahun (Picke <i>et al.</i> , 2019)	Ordinal

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel (lanjutan)

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
IMT	IMT merupakan indeks antropometri gizi yang sederhana dan digunakan secara global untuk penapisan obesitas (Mulyasari <i>et al.</i> , 2023).	Timbangan berat badan dan <i>microtoise</i>	- 0 = <i>Underweight</i> (IMT < 18,5) - 1 = Normal (18,5 ≤ IMT ≤ 24,9) - 2 = Obesitas (IMT ≥ 25) (Lee <i>et al.</i> , 2020)	Ordinal
Aktivitas Fisik	Aktivitas fisik adalah setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka yang memerlukan pengeluaran energi (WHO, 2016).	Kuesioner aktivitas fisik GPAQ	- 0 = Aktivitas Fisik Rendah (MET ≤ 600) - 1 = Aktivitas Fisik Sedang (MET 601 – 3000) - 2 = Aktivitas Fisik Tinggi (MET >3000) (WHO, 2016).	Ordinal
Kontrol Glikemik	Kontrol gula darah diukur menggunakan nilai HbA1C (hemoglobin terglikasi). Nilai HbA1C dinyatakan dalam persentase dan menunjukkan rata-rata kadar gula darah selama 2-3 bulan terakhir (Oktaviani, 2021).	Rekam medis (HbA1C) dan kuesioner	- 0 = Kontrol glikemik buruk (HbA1C ≥ 7%) - 1 = Kontrol glikemik baik (HbA1C < 7%) (Galicía-garcía <i>et al.</i> , 2020)	Ordinal
Asupan susu	Jumlah konsumsi susu yang dianggap tinggi atau di atas nilai referensi tertentu, yang diukur dalam liter per minggu/gram kalsium per hari (Zhang <i>et al.</i> , 2021).	Kuesioner	- 0 = Tidak - 1 = Ya (Zhang <i>et al.</i> , 2021)	Nominal
Menopause	Menopause menandai akhir dari masa reproduksi mereka. Disebabkan oleh hilangnya fungsi folikel ovarium dan penurunan kadar estrogen dalam darah (WHO, 2024)	Kuesioner	- 0 = Ya - 1 = Tidak	Nominal

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel (lanjutan)

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Penggunaan obat Thiazolidinedion	<i>Thiazolidinedione</i> adalah obat peka insulin oral yang digunakan pada diabetes melitus tipe 2 yang mengurangi glukosa dengan risiko hipoglikemia minimal (Arnold <i>et al.</i> , 2019).	Kuesioner	- 0 = Mengonsumsi obat Thiazolidinedione - 1 = Tidak mengonsumsi Thiazolidinedione (Billington <i>et al.</i> , 2015)	Nominal
Kepadatan tulang	ukuran kadar mineral anorganik pada tulang yang menjadi salah satu penilaian informative kualitas tulang pada studi klinis dan investigasi forensik (Akkawi dan Zmerly, 2018).	Pengukuran menggunakan QUS	- 0 = osteoporosis ($T \leq -2,5$) - 1 = Osteopenia ($-2,5 < T \leq -1$) - 2 = Normal ($T > -1$) (Akkawi dan Zmerly, 2018)	Ordinal

3.8 Instrumen Penelitian

1. Alat *Achilles Quantitative Ultrasound* digunakan sebagai alat untuk mengukur kepadatan tulang responden penelitian. *Achilles Quantitative Ultrasound of Bone*, prosedur pengukuran tingkat kepadatan tulang menggunakan alat ini adalah sebagai berikut (NIH, 2020):
 - a) Nyalakan alat sampai terlihat warna atau tulisan pada display
 - b) Lakukan *quality control* dan kalibrasi sebelum penggunaan alat menggunakan phantom dan gel. Meletakkan phantom pada bagian lubang scanner alat, kemudian start hingga tertera angka sampai muncul kata “*succeeded*” pada display alat
 - c) Setelah *quality control* dan kalibrasi lepaskan phantom dan lakukan persiapan pada responden untuk dilakukan pengukuran
 - d) Pastikan kaki responden dalam keadaan bersih, kering, dan tanpa aksesoris/penutup lainnya
 - e) Posisikan responden dalam keadaan duduk dan tegak lurus terhadap alat

- f) Angkat kaki kanan responden dan letakkan diantara 2 bagian bulat transparan pada alat
- g) Pengukuran bisa mulai dilakukan dan catat hasil yang tertera pada display alat.
2. Timbangan digunakan sebagai alat ukur berat badan.
 3. Microtoise GEA digunakan sebagai alat untuk mengukur tinggi badan.
 4. Lembar pernyataan dan persetujuan informed consent.
 5. Identitas responden dengan informasi umum terkait responden.
 6. *Semiquantitative Food Frequency Questionnaire* (SQFFQ), pada penelitian ini, SQFFQ akan digunakan untuk mengukur jumlah dan frekuensi asupan susu pasien dalam waktu tiga bulan terakhir. Pasien akan dilihat jumlah dan frekuensi konsumsi susunya.
 7. *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ) merupakan kuesioner yang dikembangkan oleh *World Health Organization* (WHO). Terdiri dari 16 pertanyaan untuk menilai aktivitas fisik responden dalam satuan *Metabolic Equivalent Task* (MET) menit per minggu. Total aktivitas fisik MET-menit/minggu adalah jumlah total menit MET aktivitas yang dihitung untuk setiap pengaturan. Rumus perhitungan total aktivitas fisik MET-menit / minggu adalah $[(P2 \times P3 \times 8) + (P5 \times P6 \times 4) + (P8 \times P9 \times 4) + (P11 \times P12 \times 8) + (P14 \times P15 \times 4)]$. Perhitungan final GPAQ dikategorikan sesuai buku panduan GPAQ dari WHO dengan *cutoff value* dalam coding sesuai aplikasi pengolah data statistic seperti pada Gambar 4.

Level of total physical activity	Physical activity cutoff value
High	<ul style="list-style-type: none"> • IF: $(P2 + P11) \geq 3$ days AND Total physical activity MET minutes per week is ≥ 1500 <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF: $(P2 + P5 + P8 + P11 + P14) \geq 7$ days AND total physical activity MET minutes per week is ≥ 3000
Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • IF: level of physical activity does not reach criteria for high levels of physical activity <p style="text-align: center;">AND at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF: $(P2 + P11) \geq 3$ days AND $((P2 * P3) + (P11 * P12)) \geq 3 * 20$ minutes <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF: $(P5 + P8 + P14) \geq 5$ days AND $((P5 * P6) + (P8 * P9) + (P14 * P15)) \geq 150$ minutes <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF: $(P2 + P5 + P8 + P11 + P14) \geq 5$ days AND Total physical activity MET minutes per week > 600

Sumber: WHO (2021)

Gambar 6. Cutoff Value Kuesioner GPAQ

3.9 Metode Pengumpulan Data

3.9.1 Pengambilan Data Kepadatan Tulang

Melakukan pengukuran kepadatan tulang menggunakan alat yang tersedia di Laboratorium IKKOM Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Proses pengukuran kepadatan tulang dilakukan kepada 148 sampel penelitian. Pengukuran kepadatan tulang dengan metode *Quantitative Ultrasound (QUS)* dengan keakuratan 97%. Pengukuran ini dilakukan pada tulang kalkaneus (tumit) sebelah kanan responden selama kurang lebih 1 menit. Nilai skor $T > -1$ menunjukkan *Bone Mass Density (BMD)* normal, nilai skor $T < -1$ menunjukkan osteopenia, dan nilai skor $T < -2,5$ menunjukkan osteoporosis.

3.9.2 Sumber Data

1. Data primer yang diambil yaitu berupa usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, aktivitas fisik, durasi penyakit, kondisi menopause atau belum menopause dan konsumsi susu tinggi kalsium, diperoleh dari hasil pengisian kuesioner.
2. Data sekunder berupa data jenis obat yang dikonsumsi pasien dan HbA1C, diperoleh dari rekam medis pasien yang kami dapatkan dari Laboratorium Pramitra.

3.10 Uji Validitas dan Reliabilitas

Kuesioner GPAQ sudah dilakukan uji validitas dan reliabilitas. Uji validitas yang dilakukan didapatkan hasil uji dengan korelasi terhadap *accelerometer* ($r=0,48$) (Cleland *et al.*, 2014). GPAQ memiliki reliabilitas yang yaitu sebesar ($r=0,58 - 0,89$) (Keating *et al.*, 2019). Hasil uji reliabilitas SQFFQ dengan menggunakan *Interclass Correlation Coefficient (ICC)* dan *Cronbach's alpha* menunjukkan reliabilitas yang sedang hingga baik (ICC dan α berkisar antara 0,6 - 0,9) (Hartriyanti *et al.*, 2023). Sedangkan untuk validitas SQFFQ, yaitu 0.61 ($r=0.12-0.79$) (Zhai *et al.*, 2023).

3.11 Pengolahan Data

- a. *Editing* adalah tahap peneliti telah melakukan pemeriksaan pada kuesioner untuk memastikan jawaban dari responden dalam kuesioner sudah lengkap, jelas, relevan, dan konsisten untuk siap dimasukkan ke tahap *coding*.
- b. *Coding* adalah tahap memberikan tanda atau kode tertentu pada setiap jawaban responden dari kuesioner untuk dijadikan sebagai data ordinal.
- c. *Processing* adalah proses memasukkan data – data ordinal yang telah diberi kode tertentu ke dalam program yang terdapat di dalam aplikasi pengolahan data.
- d. *Cleaning* adalah tahap pemeriksaan kembali data yang sudah diproses untuk melihat apakah terdapat kesalahan dalam pengolahan data.

3.12 Analisis Data

3.12.1 Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk melihat distribusi frekuensi variabel independen dan dependen. Variabel independent diantaranya adalah usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), aktivitas fisik, durasi penyakit, kontrol glikemik, jenis obat yang digunakan, dan konsumsi susu tinggi kalsium.

3.12.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *chi-square* untuk menentukan hubungan antara kepadatan tulang (variabel terikat) dan variabel independen usia, indeks massa tubuh (IMT), durasi penyakit, kontrol glikemik, jenis kelamin, jenis obat, dan jumlah konsumsi susu tinggi kalsium. *Chi-square* digunakan untuk mengetahui hubungan dua variabel kategorik (ordinal-nominal) dengan syarat uji yaitu *expected count* tidak boleh kurang dari 5, dikarenakan tabel kontingensi 3x3 untuk variabel bebas IMT tidak memenuhi asumsi *chi-square*, maka digunakan *kruskal-wallis* sebagai alternatif pada variabel tersebut.

3.12.3 Uji Hipotesis

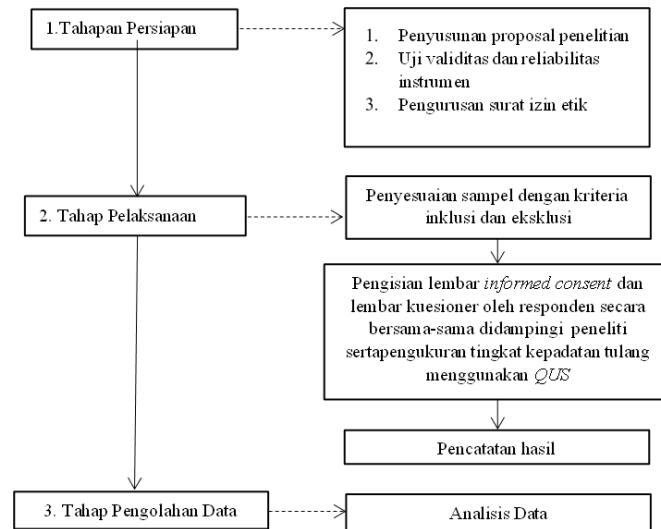
a. *Chi-Square*

Uji hipotesis *chi-square* digunakan untuk uji nonparametrik komparatif tidak berpasangan. Skala variabel yang digunakan merupakan skala kategorik (ordinal/nominal). Syarat menggunakan uji *chi-square* adalah nilai *expected count* yang kurang dari 5 tidak boleh lebih dari 20% dari jumlah sel (Dahlan, 2017). Selain itu, *chi-square* juga memiliki syarat bahwa tidak boleh ada sel yang mempunyai *expected count* kurang dari 1 (Hastono, 2017). Apabila data tidak memenuhi syarat, maka dapat digunakan beberapa alternatif. Uji alternatif yang digunakan untuk tabel 2x2 adalah *Fisher's Exact*. Selain itu, untuk tabel 2xK maka digunakan uji *Kolmogorov-smirnov*. Sementara itu, uji alternatif yang digunakan untuk tabel selain 2x2 dan 2xK adalah penggabungan sel kemudian diujikan dengan *Chi-square* kembali. Namun, penggabungan sel hanya boleh digunakan tanpa menghilangkan makna dari data penelitian.

b. *Kruskal-wallis*

Uji *Kruskal-wallis* dapat digunakan sebagai alternatif *chi-square* apabila variabel bebas memiliki minimal 3 kategori dengan variabel dependen berbentuk ordinal. Pada variabel kategorik, *Kruskal-wallis* tidak perlu dilakukan analisis *post-hoc*, analisis *post-hoc* hanya digunakan untuk data numerik.

3.13 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

3.14 Etika Penelitian

Peneliti mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 5289/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada 148 pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang melakukan pemeriksaan HbA1C di Laboratorium Pramitra, Kota Bandar Lampung, pada periode September – November 2024, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Dari sembilan variabel bebas yang diteliti, didapatkan tiga variabel yang menjadi faktor-faktor yang memiliki hubungan secara signifikan terhadap penurunan kepadatan tulang, yaitu usia, wanita *pascamenopause*, dan durasi penyakit DMT2.
2. Gambaran umum hasil tingkat kepadatan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Kota Bandar Lampung menunjukkan rata – rata tergolong dalam kategori osteopenia dengan jumlah 83 pasien atau 56,1% dari total responden. Sementara itu, untuk kategori osteoporosis terdapat sebanyak 49 orang pasien atau sebesar 33,4%, dan untuk kategori normal ditemukan terdapat 16 orang atau sebesar 10,8%.
3. Mayoritas pasien berusia 60 tahun atau kurang dari itu, dengan persentase 70,9%.
4. Mayoritas pasien DMT2 berjenis kelamin perempuan sebesar 80,4%, sedangkan laki-laki hanya 19,6%.
5. Persentase IMT normal pada pasien DMT2 lebih tinggi yaitu 47,3%, disusul dengan obesitas 43,9%, dan sedikit yang *underweight* 8,8%.
6. Persentase pasien wanita sudah mengalami menopause lebih tinggi, yaitu 59,7%, sedangkan yang belum menopause hanya 40,3%.

7. Persentase pasien DMT2 yang menjalankan aktivitas fisik rendah lebih tinggi dibandingkan dengan aktivitas fisik sedang dan ringan, yaitu berturut-turut 45,9%, 37,2%, dan 16,9%.
8. Mayoritas pasien DMT2 terdiagnosis dalam waktu kurang dari 10 tahun.
9. Persentase pasien yang memiliki kontrol glikemik baik lebih tinggi dibandingkan yang buruk, yaitu 56,8% dan 43,2%.
10. Persentase pasien DMT2 yang tidak mengonsumsi susu lebih tinggi dibandingkan yang mengonsumsi susu, yaitu 56,1% dan 43,9%.
11. Tidak terdapat pasien yang mengonsumsi obat TZD sebagai terapi antidiabetes. Mayoritas menggunakan metformin sebagai *drug of choice*.
12. Usia ($p\text{-value} = 0,001$), menopause ($p\text{-value} = 0,002$), dan durasi penyakit ($p\text{-value} = 0,005$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan dan bermakna dengan kepadatan tulang. Sementara itu, jenis kelamin ($p\text{-value} = 0,564$), IMT ($p\text{-value} = 0,125$), aktivitas fisik ($p\text{-value} = 0,675$), kontrol glikemik ($p\text{-value} = 0,560$), dan konsumsi susu ($p\text{-value} = 0,440$) tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan kepadatan tulang. Adapun penggunaan obat TZD tidak dapat dianalisis secara bivariat dikarenakan tidak terdapat pasien yang mengonsumsi obat tersebut.

5.2 Saran

1. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan faktor-faktor lainnya secara lebih luas dan dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk dapat meningkatkan kualitas penelitian.
2. Dapat melakukan pengukuran kepadatan tulang menggunakan alat DXA sebagai *gold standard* pemeriksaan osteoporosis.
3. Mengumpulkan data asupan kalsium dari sumber nutrisi lain dengan *semi-quantitative food frequency questionnaire* (SQFFQ) dan wawancara mendalam, serta melakukan pemeriksaan serum kalsium dan vitamin D.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Akkawi I, Zmerly H. 2018. Osteoporosis : Current Concepts. *Osteoporosis*. 6 (2):122–127.
- Arisandi R. 2017. Hubungan Kadar HbA1C Dengan Angka Kejadian Retinopati Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Mengikuti Prolanis Di Puskesmas Kedaton Kota Bandar Lampung [skripsi]. Lampung: Universitas Lampung.
- Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine* 10(4):174–188.
- Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, Laskou F, Dennison EM, Cooper C, Patel HP. 2021. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clinical and Experimental Research*. 33: 759–773.
- Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Mauro GL. 2018. The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Research International*. 10: 1-10.
- Billington EO, Grey A, Bolland MJ. 2015. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 58(10):2238–2246.
- Bin Rakhis SA, AlDuwayhis NM, Aleid N, AlBarrak AN, Aloraini AA. 2022. Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 14(6) 1-8.
- BPJS, 2014. Panduan praktis Prolanis (Program pengelolaan penyakit kronis). BPJS Kesehatan.
- Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*. [diakses 1 Agustus 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539718/>
- Bose N, Gugliucci A, Kapahi P. 2019. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. 28(3):337–352.
- Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, Acosta A. 2023. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Mayo Clinic Proceedings*.

98(12):1842–1857.

- Chen M, Feng P, Liang Y, Ye X, Wang Y, Liu Q, Zheng Q, Wu L, Chen M, Feng P, Liang Y, Ye X, Wang Y, Liu Q, Lu C. 2024. The Relationship Between Age at Diabetes Onset and Clinical Outcomes in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes : A Real-World Two-Center Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome, and Obesity*. 17:4069-4078.
- Cormick G, Belizán JM. 2019. Calcium intake and health. *Nutrients*. 11(7):1–16.
- Dahlan M Sopiudin. 2017. Statistik Kedokteran dan Kesehatan dan Descriptif, Bivariat dan Multivariat. Edisi 6. Epidemiologi Indonesia : Jakarta.
- Corra F. 2020. The Anatomy and Physiology of Bones. *Nursing Times*. 116(2):38–42.
- De Martinis M, Sirufo MM, Polsinelli M, Placidi G, Di Silvestre D, Ginaldi L. 2020. Gender differences in osteoporosis: A single- center observational study. *World J Mens Health*. 39(4):2287–4690.
- Edward JB, Dianna JM, Suvi K, Lorenzo P, Phil R, Pouya S, Hong S. 2021. IDF Diabetes Atlas 10th Edition. Berkely: Berkeley Communications.
- Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, Falchetti A, Gaudio A, Chiodini I, Gennari L. 2020. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *Journal of Diabetes Research*. 2020(2):1-18.
- El Sayed SA, Nezwek TA, Varacallo M. 2022. Physiology Bone. *Statpearls Publishing* [diakses pada 9 Agustus 2024]. Tersedia dari <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722997/>
- Fithra Dieny F, Yudi Fitrianti D. 2017. Faktor Risiko Osteoporosis pada Wanita Usia 40-80 Tahun: Status Menopause dan Obesitas. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*. 14(2):45–55.
- Florencio-Silva R, Sasso GRDS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. 2015. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Research International*.
- Galicia-garcia U, Benito-vicente A, Jebari S, Larrea-sebal A. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Science*. 21(17):1–34.
- Gao L, Liu Y, Li M, Wang Y, Zhang W. 2024. Based on HbA1c Analysis : Bone Mineral Density and Osteoporosis Risk in Postmenopausal Female with T2DM. *Journal of Clinical Densitometry*. (27):1.
- Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. 2016. Relation Between BMI And Diabetes Mellitus And Its Complications Among US Older Adults. *South Medical Journal*. 108(1): 29–36.

- Guo J, Givens DI, Astrup A, Bakker SJL, Goossens GH, Kratz M, Marette A, Pijl H, Soedamah-muthu SS. 2019. The Impact of Dairy Products in the Development of Type 2 Diabetes : Where Does the Evidence Stand in. *Advances in Nutrition*. 10(6):1066-1075.
- Hartriyanti Y, Melindha ND, Wardani RK, Ermamilia A, Lestari SK. 2023. The Valid and Reliable Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire among the Sleman Under Five Children. *The Journal of Health Care*. 60:1-10.
- Haseltine KN, Chukir T, Smith PJ, Jacob JT, Bilezikian JP, Farooki A. 2021. Bone mineral density: Clinical relevance and quantitative assessment. *Journal of Nuclear Medicine*. 62(4): 446–454.
- Hastono SP. 2016. Analisis Data Pada Bidang Kesehatan. Jakarta: Rajawali Pers.
- Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. 2021. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 19:1759–1785.
- Jang M, Kim H, Lea S, Oh S, Kim JS, Oh B. 2018. Effect Of Duration Of Diabetes On Bone Mineral Density : A Population Study On East Asian Males. *BMC Endocrine Disorders*. 18(61):1–9.
- Ji J, Hou Y, Li Z, Zhou Y, Xue H, Wen T, Yang T, Xue L, Tu Y, Ma T. 2023. Association between physical activity and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study from the NHANES 2007–2018. *Journal of Orthopedic Surgery and Research*. 18(1):501.
- Ji M, Yu Q. 2015. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Disease and Translational Medicine*. 1(1):9–13.
- Klimek M, Knap J, Reda M, Masternak M. 2019. Physical Activity in Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Education, Health, and Sport*. 9(9):1175-1181. 1175–1181.
- Lee JH, Kim JH, Hong AR, Kim SW, Shin CS. 2020. Optimal body mass index for minimizing the risk for osteoporosis and type 2 diabetes. *Korean Journal of International Medicine*. 35(6):1432–1442.
- Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL, Shuhart CR, Camargos BM, Carey JJ, Gordon, CM, Jankowski LG, Lee JK, Leslie WD. 2016. Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *Journal of Clinical Densitometry*. 19(2):127–140.
- Lwanga SK, Lemeshow S. 1991. *Sample Size Determination in Health Studies: A Practical Manual*. World Health Organization.
- Mauvais-jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. 2017. Menopausal Hormone Therapy and 173–188.

- Monnier VM, Taniguchi N. 2016. Advanced Glycation in Diabetes, Aging and Age-related Diseases: Editorial and Dedication. *Glycoconjugate Journal*. 33(4):483–486.
- Mulyasari I, Afiatna P, Maryanto S, Aryani AN. 2023. Body Mass Index as Hypertension Predictor: Comparison between World Health Organization and Asia-Pacific Standard. *Amerta Nutrition*. 7(2): 247–251.
- Murray CE, Coleman CM. 2019. Impact of Diabetes Mellitus On Bone Health. *International Journal of Molecular Science*. 20(19):1-23.
- Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. 2017. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 13: 208–219.
- National Institute of Health Office of Dietary Supplements. 2022. Calcium Fact Sheet for Consumers. *National Institute of Health*.
- Noctor E, Dunne FP. 2015. Type 2 diabetes after gestational diabetes : The influence of changing diagnostic criteria. *World Journal of Diabetes*. 6(2):234–244.
- Nugroho H, Kurniawan R, Purnami CT. 2024. Bone mineral density and osteoporosis related risk factors in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Public Health Science*. 13(2):488-494.
- Oktaviani E. 2021. Kontrol Glikemik dan Profil Serum Kreatinin Pada Pasien DM Tipe 2 Dengan Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 11(2):100-113.
- Paschou SA, Papanas N. 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy : An Update. *Diabetes Therapy*. 10(6):2313–2320.
- Park Y, Jankowski CM, Swanson CM, Hildreth KL, Kohrt WM, Moreau KL. 2021. Bone Mineral Density in Different Menopause Stages is Associated with Follicle Stimulating Hormone Levels in Healthy Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18(3):1200.
- Perhimpunan Endokrinologi Indonesia. 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021.
- Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. 2019. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocrine Connection*. 8(3):55–70.
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. 2018. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(11):1–21.
- Purwanti LE, Prasetyo E, Nurhidayat S. 2015. Faktor Risiko Osteopenia pada Remaja. *Jurnal Ners dan Kebidanan*. 2(1):38–42.

- Putra DP. 2023. Program Prolanis (Pengelolaan Penyakit Kronis) Diabetes Mellitus, Seberapa Efektif Dampaknya. *Syntax Literate Jurnal Ilmiah Indonesia*. 7(9):16312–16330.
- Qiu J, Li C, Dong Z, Wang J. 2021. Is diabetes mellitus a risk factor for low bone density: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorder*. 21(65):1–11.
- Riskesdas.2019. Riskesdas 2018 Provinsi Lampung, Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018.
- Runolfsdottir HL, Sigurdsson G, Franzson L, Indridason OS. 2015. Gender comparison of factors associated with age-related differences in bone mineral density. *Archive of Osteoporos*. 10(23):1-9.
- Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FDC. 2017. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 9(85):1–7.
- Sari N, Purnama A. 2019. Aktivitas Fisik dan Hubungannya dengan Kejadian Diabetes Melitus. *Window of Health Jurnal Kesehatan*. 2(4):368–381.
- Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. 2016. Significance of HbA1C test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *SAGE Journal*. 11: 95–104.
- Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. 2021. Testosterone and Bone Health in Men : A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 10(3):530.
- Siddiqui JA, Partridge NC. 2016. Physiological bone remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology*. 31(3):233–245.
- Smz A, Sm Z, As N. 2014. Quantitative ultrasound (QUS) for the assessment of bone health. *Med & Health* 9(1):1–10.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. 2022. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 183:1–23.
- Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, Liu J, Ebraheim NA. 2017. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 9(3):7–74.
- Thrasher J. 2017. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available The *American Journal of Cardiology*. 120(1):4-16.
- WHO. 2016. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour, Routledge Handbook of Youth Sport.

- Widiantini W, Tafal Z, Data P. 2014. Aktivitas Fisik, Stres, dan Obesitas pada Pegawai Negeri Sipil. *Pusat Data dan Informasi Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. 8(7):330–336.
- Wu B, Fu Z, Wang X, Zhou P, Yang Q, Jiang Y, Zhu D. 2022. A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment. *Frontier Endocrinol.* (Lausanne). 13:1–9.
- Zhai L, Pan H, Cao H, Zhao S, Yao P. 2023. Reliability and validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire: dietary intake assessment among multi-ethnic populations in Northwest China. *Journal Health Population & Nutrition*. 42:1–11.
- Zhang X, Chen X, Xu Y, Yang J, Du L, Li K, Zhou Y. 2021. Milk consumption and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses in humans. *Nutrition Metabolism*. 18(7):1–18.
- Zheng S, Zhou J, Wang K, Wang X, Chen N. 2022. Associations of Obesity Indices with Bone Mineral Densities and Risk of Osteoporosis Stratified Across Diabetic Vascular Disease in T2DM Patients. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity Targets and Therapy*. (15): 3459–3468.