

# **FAKTOR RISIKO GAGAL GINJAL PADA DIABETES MELITUS**

**Eddy Probosari**

## **ABSTRAK**

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang penyebabnya multifaktor, ditandai dengan kadar gula darah tinggi (hiperglikemi) dan terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Pada tahun 2000, prevalensi DM diperkirakan 0,19% pada orang umur <20 th dan 8,6% pada orang umur >20 th. Pada lansia >65 th prevalensi DM adalah 20,1%. Prevalensi pada pria dan wanita sama, kecuali pada usia >60 th lebih tinggi pria dibanding wanita. Nefropati diabetik (ND) merupakan komplikasi penyakit diabetes mellitus yang termasuk dalam komplikasi mikrovaskular, yaitu komplikasi yang terjadi pada pembuluh darah halus (kecil). Tingginya kadar gula dalam darah akan membuat struktur ginjal berubah sehingga fungsinya pun terganggu. Kerusakan glomerulus menyebabkan protein (albumin) dapat melewati glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urin yang disebut dengan mikroalbuminuria. Sekali nefropati diabetik muncul, interval antara onset hingga terjadi kerusakan ginjal terminal bervariasi antara empat sampai sepuluh tahun, dan hal ini berlaku untuk diabetes mellitus tipe 1 maupun tipe 2. Penelitian di Inggris menyimpulkan bahwa faktor risiko nefropati diabetik adalah 1) glikemia dan tekanan darah, 2) ras, 3) diet dan lipid, 4) genetik. Selain itu ada juga yang menyebutkan faktor risiko gagal ginjal pada penderita DM meliputi faktor metabolik, hormon pertumbuhan dan sitokin, faktor vasoaktif, ras, diet dan lipid, genetik, dan riwayat penyakit kardiovaskuler sebelumnya.

Kata kunci: diabetes mellitus, gagal ginjal, nefropati diabetik, mikroalbuminuria, hiperglikemi

## **PENDAHULUAN**

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang penyebabnya multifaktor, ditandai dengan kadar gula darah tinggi (hiperglikemi) dan terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Gangguan metabolisme ini disebabkan karena adanya defek pada sekresi insulin, kerja insulin, maupun

keduanya. Klasifikasi DM menurut *American Diabetes Association (ADA)* 1997 dan *World Health Organization (WHO)* dikategorikan menjadi diabetes mellitus tipe 1, tipe 2, dan tipe lain.<sup>(1)</sup>

Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas. Adanya DM tipe 1 dapat diidentifikasi dengan ditemukannya antibodi anti *glutamic acid dehydrogenase*, sel islet autoantibody, atau autoantibody insulin di dalam darah. Penderita diabetes tipe 1 selalu memerlukan insulin untuk mencegah timbulnya ketosis spontan agar tetap dapat bertahan hidup. Diabetes mellitus tipe 2, yang paling sering dijumpai, ditandai dengan adanya gangguan sekresi dan kerja insulin. Hiperglikemi pada DM tipe 2 dapat dicegah dengan menggunakan obat antihiperglikemi oral disamping modifikasi diet. Diabetes mellitus tipe lain biasanya disebabkan oleh kelainan genetik atau mutasi genetik yang menyebabkan gangguan fungsi sel beta. Contoh diabetes mellitus tipe lain adalah diabetes infantil dan diabetes gestasional. Diabetes mellitus infantil adalah DM yang terjadi sejak bayi sedangkan DM gestasional adalah gangguan toleransi glukosa yang muncul pada saat hamil. Gejala DM gestasional mirip dengan DM tipe 2.<sup>(2)</sup>

Nefropati diabetik (ND) merupakan komplikasi penyakit diabetes mellitus yang termasuk dalam komplikasi mikrovaskular, yaitu komplikasi yang terjadi pada pembuluh darah halus (kecil). Hal ini dikarenakan terjadi kerusakan pada pembuluh darah halus di ginjal. Kerusakan pembuluh darah menimbulkan kerusakan glomerulus yang berfungsi sebagai penyaring darah. Tingginya kadar gula dalam darah akan membuat struktur ginjal berubah sehingga fungsinya pun terganggu.

Dalam keadaan normal protein tidak tersaring dan tidak melewati glomerulus karena ukuran protein yang besar tidak dapat melewati lubang-lubang glomerulus yang kecil. Namun, karena kerusakan glomerulus, protein (albumin) dapat melewati glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urin yang disebut dengan mikroalbuminuria. <sup>(3)</sup>

Gejala nefropati diabetik dibagi menjadi beberapa tahap, yang paling sederhana adalah 3 tahap, yaitu mikroalbuminuria (berlangsung 5-15 th); makroalbuminuria (5-10 th); dan gagal ginjal terminal (3-6 th). Mogensen membagi ND menjadi 5 tahap dengan menambahkan 2 tahap sebelum mikroalbuminuria pada DM tipe 1. Tahap pertama adalah pembesaran ginjal akibat hiperfiltrasi dan tahap kedua adalah *silent stage* dimana ekskresi albumin normal tetapi struktur glomerulus berubah. <sup>(2,3)</sup>

## **EPIDEMIOLOGI**

Prevalensi diabetes mellitus di dunia meningkat sangat pesat dalam 2 dekade terakhir. Meskipun prevalensi DM tipe 1 dan tipe 2 sama-sama meningkat, namun prevalensi DM tipe 2 kelihatannya akan lebih cepat peningkatannya di masa depan karena semakin tingginya angka obesitas dan semakin kurangnya aktivitas fisik manusia. Pada tahun 2000, prevalensi DM diperkirakan 0,19% pada orang umur <20 th dan 8,6% pada orang umur >20 th. Pada lansia >65 th prevalensi DM adalah 20,1%. Prevalensi pada pria dan wanita sama, kecuali pada usia >60 th lebih tinggi pria dibanding wanita. <sup>(3)</sup> World Health Organization (WHO) menyatakan pada tahun 2005 penderita diabetes mellitus mencapai 217 juta dan memperkirakan pada tahun

2030 mencapai 366 juta jiwa. Adanya globalisasi dan perubahan gaya hidup (diet tinggi lemak dan aktivitas fisik rendah) menyebabkan peningkatan kejadian overweight dan obesitas. Kedua hal tersebut diketahui merupakan faktor risiko diabetes melitus tipe 2, sehingga dengan semakin banyaknya orang yang mengalami overweight atau obesitas, semakin banyak pula orang yang menderita diabetes melitus.<sup>(10)</sup>

Kurang lebih sepertiga pasien diabetes mellitus tipe 1 dan seperenam pasien diabetes mellitus tipe 2 akan mengalami komplikasi nefropati diabetik. Sekali nefropati diabetik muncul, interval antara onset hingga terjadi kerusakan ginjal terminal bervariasi antara empat sampai sepuluh tahun, dan hal ini berlaku untuk diabetes mellitus tipe 1 maupun tipe 2. Meskipun saat ini DM tipe 2 merupakan penyebab terbanyak gagal ginjal di negara barat, banyak penderita penyakit ginjal dan DM tipe 2 tidak sampai pada gagal ginjal terminal karena terjadi kematian lebih dahulu yang disebabkan oleh kerusakan sistem kardiovaskuler. Mikroalbuminuria biasanya belum muncul pada pasien DM tipe 1 yang perjalanan penyakitnya kurang dari 5 tahun. Mikroalbuminuria baru muncul pada DM tipe 1 yang sudah terjadi selama 10-15 tahun.<sup>(3)</sup>

Selama lebih dari 50 tahun tampak kecenderungan kejadian nefropati diabetik pada DM mulai berubah. Pada DM tipe 1 kejadian nefropati diabetik cenderung menurun, sedangkan pada DM tipe 2 justru meningkat. Hal ini mungkin disebabkan karena meningkatnya jumlah penderita DM tipe 2 di dunia. Di Indonesia, menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 prevalensi diabetes melitus nasional adalah

1,1 %, namun angka kejadian nefropati diabetik pada DM belum diketahui dengan pasti. <sup>(4)</sup>

Hasil penelitian di Jepang pada tahun 2007 menyatakan bahwa prevalensi mikroalbuminuria pada pasien DM tipe 2 adalah 32% dengan perbandingan pria:wanita adalah 60:40%. <sup>(5)</sup> Di Jerman prevalensi mikroalbuminuria pada pasien DM adalah 20-30%. <sup>(6)</sup> Di India prevalensi mikroalbuminuria pada DM adalah 36,3% pada tahun 2001. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa prevalensi mikroalbuminuria pada DM di hampir semua populasi adalah tinggi. Pada tahun 2007 di dunia prevalensi mikroalbuminuria pada pasien dewasa dengan DM tipe 1 adalah 10-20% dan pada DM tipe 2 prevalensinya 15-30%. Prevalensi antara pria dan wanita tidak jauh berbeda dan prevalensi meningkat sebanding dengan semakin buruknya toleransi glukosa. <sup>(7)</sup> Di Amerika Serikat, sebuah penelitian dengan sampel 4006 penderita diabetes menyimpulkan bahwa 1534 (38%) menderita albuminuria dan 1132 (28%) menderita gangguan ginjal. <sup>(8)</sup>

## **FAKTOR RISIKO**

Diabetes mellitus tipe 2 adalah penyakit yang penyebabnya multifaktor mencakup faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor-faktor risiko DM antara lain overweight (BMI  $\geq$  25), hipertensi (sistolik  $\geq$  140 mmHg), peningkatan LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan trigliserid ( $\geq$  250 mg/dl), rendahnya kadar HDL (*High Density Lipoprotein*)  $\leq$  35 mg/dl, gangguan toleransi glukosa, kurangnya aktivitas

fisik, ras, riwayat diabetes gestasional atau bayi lahir besar (>4 kg), dan adanya riwayat penyakit pembuluh darah. <sup>(2)</sup>

Banyak bukti penelitian yang menunjukkan bahwa penyebab timbulnya gagal ginjal pada diabetes melitus adalah multifaktor, mencakup faktor metabolik, hormon pertumbuhan dan cytokin, dan faktor vasoaktif.<sup>(3)</sup> Sebuah penelitian di Amerika Serikat menyimpulkan bahwa peningkatan mikroalbuminuria berhubungan dengan riwayat merokok, ras India, lingkaran pinggang, tekanan sistolik dan diastolik, riwayat hipertensi, kadar trigliserid, jumlah sel darah putih, riwayat penyakit kardiovaskuler sebelumnya, riwayat neuropati dan retinopati sebelumnya.<sup>(8)</sup> Penelitian lain di Inggris menyimpulkan bahwa faktor risiko nefropati diabetik adalah 1) glikemia dan tekanan darah, 2) ras, 3) diet dan lipid, 4) genetik.<sup>(9)</sup> Dari sekian banyak faktor-faktor risiko tersebut, tidak semuanya bisa dijelaskan patofisiologinya, namun beberapa sumber pustaka dan jurnal menulis pembahasannya kurang lebih sebagai berikut:

### **Faktor Metabolik**

Faktor metabolik yang sangat mempengaruhi progresivitas komplikasi diabetes mellitus adalah hiperglikemi. Mekanismenya secara pasti belum diketahui, namun hiperglikemi mempengaruhi timbulnya nefropati diabetik melalui tiga jalur, yaitu glikasi lanjut, jalur aldose reduktase, dan aktivasi protein kinase C (PKC) isoform.<sup>(3)</sup>

### **Hormon Pertumbuhan dan Cytokin**

Disebabkan efek promotif dan proliferasinya, hormon pertumbuhan dan cytokin dianggap berperan penting dalam progresivitas gangguan fungsi ginjal akibat diabetes mellitus. Terutama *growth hormone* (GH) / *Insuline like growth factors* (IGFs),

TGF- $\beta$ s, dan *vascular endothelial growth factors* (VEGF) telah diteliti memiliki efek yang signifikan terhadap penyakit ginjal diabetik.<sup>(3)</sup>

### **Faktor-faktor vasoaktif**

Beberapa hormon vasoaktif seperti kinin, prostaglandin, atrial natriuretik peptide, dan nitrit oksida, memainkan peranan dalam perubahan hemodinamik ginjal dan berimplikasi pada inisiasi dan progresi nefropati diabetik.<sup>(3)</sup>

### **Ras**

Bangsa yang paling banyak menderita nefropati diabetik adalah bangsa Asia Selatan. Mereka memiliki resiko dua kali lipat terkena komplikasi mikroalbuminuria dan proteinuria.<sup>(9)</sup>

### **Diet dan Lipid**

Beberapa penelitian membuktikan adanya penurunan kadar albumin urin yang signifikan setelah dilakukan intervensi diet. Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa terjadi perubahan kadar albuminuria setelah dilakukan koreksi glikemik pada DM tipe 2. Perubahan ini mungkin disebabkan karena perubahan hemodinamik akibat penurunan glikemia dan juga mungkin disebabkan karena penurunan intake protein. Hubungan antara kadar lipid plasma, albuminuria, dan gangguan fungsi ginjal juga dilaporkan oleh sebuah penelitian dengan 585 sampel yang melakukan diet selama 3 tahun dan berhasil menurunkan kadar albuminuria, tetapi kadar glukosa puasa dan trigliserid bervariasi. Kadar trigliserid juga berhubungan dengan peningkatan albuminuria dan proteinuria. (9)

## **Genetik**

Peran gen polimorfisme *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), dan angiotensinogen pada pasien dengan mikroalbuminuria telah dilaporkan oleh sebuah penelitian dengan 180 sampel. Tidak ada hubungan yang signifikan antara albuminuria dengan insersi dan delesi dalam gen ACE tetapi kadar albuminuri meningkat pada pasien homozigot dengan genotip DD. Tetapi penelitian ini belum cukup kuat untuk diambil sebuah kesimpulan.<sup>(9)</sup>

## **Riwayat penyakit kardiovaskuler sebelumnya**

Nefropati diabetik, yang merupakan suatu penyakit ginjal kronis, merupakan penyebab terjadinya gagal ginjal terminal yang juga merupakan komplikasi dari penyakit kardiovaskuler. Mekanisme patogenesis antara penyakit kardiovaskuler dan timbulnya nefropati diabetik belum diketahui dengan pasti. Faktor risiko yang sudah diketahui menyebabkan timbulnya nefropati diabetik dan penyakit kardiovaskular adalah hiperglikemi, hipertensi, peningkatan kadar kolesterol LDL, dan albuminuria. Sedangkan faktor-faktor lain yang diduga merupakan faktor risiko adalah hiperhomosisteinemia, inflamasi/stres oksidatif, peningkatan produk akhir glikasi, dimetilarginin asimetrik, dan anemia.<sup>(10)</sup>



## DAFTAR PUSTAKA

- 1 Geoffrey B. Management of Diabetic Nephropathy. New York: Martin Dunitz; 2003 : 16-18
- 2 Dannis L., Dan L, Eugene B, Stephen L, Jameson J. Harrison"Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 2005
- 3 Ritz E, Keller C, Kristian H. Bergis. Nephropathy of type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant (2000) 11 Suppl 9: 38-44
- 4 Riset Kesehatan Dasar 2007. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Dasar Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008
- 5 Yokohama H, Kawai K, Kobayashi M. Microalbuminuria Is Common In Jappanese Type 2 Diabetic Patients. Japan Diabetes Clinical Data Management 2006; 10: 4-11
- 6 Pommer W. Prevalence of Nephropathy in the German Diabetes Population— Is early referral to nephrological care a realistic demand today? NDT Plus Issue: Dialysis Initiatives May 2007.
- 7 Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus at A Diabetes Centre in Southern India. Postgraduate Medical Journal 2001;77:399-402
- 8 Retnakaran R, Carole A. Cull, Kerensa I. Risk Factors for Renal dysfunction in Type 2 Diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study March 2006

- 9 Bilous R. Review Article Microvascular Disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabetes Med Journal*. 2008; 2:25-29
- 10 Aso Y. Cardiovascular Disease in Patient with Diabetic Nephropathy. *Current Molecular Medicine Journal* 2008; 8:533-543

