

KARYA AKHIR

**KADAR ZINK PADA PASIEN *DIABETIC KIDNEY DISEASE* :
TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS**

***ZINC LEVELS IN DIABETIC KIDNEY DISEASE PATIENTS:
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS***



RIMA JANUARY PUTRI RIDWAN GANI

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KADAR ZINK PADA PASIEN *DIABETIC KIDNEY DISEASE* :
TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

RIMA JANUARY PUTRI RIDWAN GANI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR
KADAR ZINK PADA PASIEN *DIABETIC KIDNEY DISEASE*

Disusun dan diajukan oleh :

Rima January Putri Ridwan Gani
Nomor Pokok : C117216102

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 12 Januari 2021 Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama



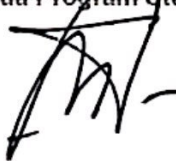
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas,



Prof. Dr. Sudu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rima January Putri Ridwan Gani
No. Stambuk : C117216102
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 16 Desember 2020

Yang menyatakan,



Rima January Putri Ridwan Gani

PRAKATA



Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini dengan judul : **“Kadar Zink Pada Pasien Diabetic Kidney Disease: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analysis”**. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Harapan penulis semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Melakukan penelitian di masa pandemi Covid-19 memiliki tantangan yang berbeda. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai pembimbing yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K) sebagai pembimbing dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, motivasi dan nasehat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M. Sc, Sp.GK(K) sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga penilai karya akhir yang sangat banyak memberikan arahan kepada saya dalam

perbaikan tesis ini, serta senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan.

4. Dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK(K) sebagai Penasihat Akademik, dan juga penilai karya akhir yang sangat banyak memberikan arahan kepada saya dalam perbaikan tesis ini, dan senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama masa pendidikan.
5. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD.,KEMD sebagai kepala divisi Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang telah memperbolehkan pelaksanaan penelitian di poliklinik Endokrin; serta sebagai penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan masukannya.
6. Dr. Mardiana, M.Kes, Sp.GK sebagai sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
7. Dr. Nurbaya Syam, M.Kes, Sp.GK yang senantiasa memberikan motivasi dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
8. Dr. Gita Vita Soraya, Ph.D dan Dr. Faqi Nurdiansyah Hendra atas bimbingan statistik yang diberikan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
9. Seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua bimbingan dan nasehatnya kepada penulis selama masa pendidikan
10. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa pendidikan.
11. Rasa hormat dan terima kasih buat ayahanda tercinta Ridwan Musa Gani, ibunda tercinta Karmila Waris Saleh, yang senantiasa mendoakan dan memotivasi yang tiada henti selama mengikuti pendidikan. Juga teruntuk Adik tercinta Rezky Juliana PRG, Muh. Fadel Syahputra RG dan Muh. Yusuf

Syahputra RG yang terus memotivasi tiada henti selama mengikuti pendidikan.

12. Rasa hormat dan terima kasih buat ibunda mertua Bunayah, S.Pd. MM serta saudara ipar tercinta Andi Azhari Zainuddin, A.Md, SE dan Andi Astriana Zainuddin, SE serta Tante tercinta Puang Andi Mulida, Nenek Tercinta Andi Mamara, atas segala doa dan dukungannya dalam penyelesaian tesis ini.
13. Teristimewa untuk suami tercinta DR. Dr. H. Andi Alfian Zainuddin, MKM atas dukungan yang sangat luar biasa pada penulis serta anak-anakku yang lucu Andi Zhafira Nur Aliyah Alfian dan Andi Zahra Nur Azizah Alfian yang setiap melihat tawa dan senyumnya menjadi motivasi yang luar biasa pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
14. Teman-teman seangkatan: dr. Fransiska Rahardjo, dr. Josephine Thewakan, dan dr. Benedicta Afianty yang senantiasa saling memberikan semangat dalam menjalani pendidikan dan dalam menyelesaikan tesis ini.
15. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.
16. Serta semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu penyelesaian tesis ini maupun selama masa pendidikan.

Dengan rendah hati, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyelesaian tesis ini dan semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis juga memohon maaf sebesar-besarnya jika selama masa pendidikan dan selama proses penyelesaian karya akhir ini ada hal-hal yang tidak berkenan baik melalui kata, sikap dan perbuatan. Semoga Allah Subhana Wa Ta'ala senantiasa melimpahkan RahmatNya dalam langkah kehidupan kita semua.

Akhir kata penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan oleh sebab itu segala kritik dan saran sangat penulis harapkan

untuk kesempurnaan tesis ini sehingga tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan bagi pengembangan ilmu di bagian Gizi Klinik.

Makasar, Desember 2020

Penulis

Rima January Putri Ridwan Gani

ABSTRAK

Diabetic kidney disease (DKD) adalah suatu tipe penyakit ginjal yang disebabkan oleh diabetes melitus (DM) tipe 1 ataupun tipe 2, yang ditandai dengan adanya albuminuria yang persisten, akibat tidak adekuatnya kontrol glikemik dalam kurun waktu yang lama, yang berkaitan dengan progresi dari penyakit ginjal dan meningkatnya risiko kejadian kardiovaskuler yang menjadi penyebab utama kematian. Beberapa studi menemukan adanya perubahan dalam kadar zink serum dan urin pada subyek dengan DM tipe-2, di mana kadar zink serum akan berkurang lebih jauh jika terdapat komplikasi pada ginjal. Pada penelitian meta-analisis ini, mengevaluasi studi mengenai kadar zink terhadap diabetes mellitus tipe 1 dan 2 dengan albuminuria dan tanpa albuminuria. Studi dikumpulkan sejak Juli - September 2020, mencakup 4 studi yang dicari tanpa batasan tahun, dengan pencarian melalui database PubMed, Cochrane, dan Google Scholar. Hasil metaanalisis ini memperlihatkan Rata-rata kadar zink serum secara keseluruhan tertinggi pada kontrol sehat (88,1 µg/dl; 95%CI 79,3 – 96,9 µg/dl), diikuti DM tanpa DKD (63,7 µg/dl; 95%CI 40,1 – 87,3 µg/dl) dan terendah pada DKD (48,2 µg/dl; 95%CI 14,3 – 82,7 µg/dl). Terdapat perbedaan rata-rata secara signifikan kadar zink serum pada pasien *DKD* lebih rendah dibandingkan DM tanpa *DKD* ($p=0,003$; $I^2= 94\%$; $SMD = -1,03$, 95%CI -1,71 sampai -0,34) µg/dl). Terdapat perbedaan rata-rata secara signifikan kadar zink serum pasien *DKD* lebih rendah dibandingkan kontrol sehat ($p=0,009$; $I^2 = 99\%$; $SMD = -4,55$, 95%CI -7,98 sampai -1,12 µg/dl). Namun, tidak ada perbedaan rata-rata yang bermakna kadar zink serum pada DM tanpa *DKD* dan kontrol sehat ($p=0,06$; $I^2 = 99\%$; $SMD = -2,19$, 95%CI -4,51 sampai -0,13 µg/dl). Ada hubungan yang signifikan antara kadar Zn serum yang rendah pada *DKD* dibandingkan DM tanpa *DKD* dan kontrol sehat, tetapi karena heterogenitas yang tinggi, kami merekomendasikan perlunya menambah literatur dari mesin pencari literatur lainnya.

Kata kunci: zink, albuminuria, *diabetic kidney disease*

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is a type of kidney disease caused by type 1 or type 2 diabetes mellitus (DM), which is characterized by persistent albuminuria, due to inadequate glycemic control over a long period of time, which is related to progression. of kidney disease and the increased risk of cardiovascular

events which are the main causes of death. Several studies have found changes in serum zinc and urine levels in subjects with Type 2 DM, in which serum zinc levels will be further reduced if there are complications in the kidney. In this meta-analysis study, evaluated studies of zinc levels in diabetes mellitus types 1 and 2 with albuminuria and without albuminuria. The studies, collected from July - September 2020, included 4 studies searched without year limitation, with searches through the PubMed, Cochrane, and Google Scholar databases. The results of this meta-analysis showed the highest overall mean serum zinc levels in healthy controls (88.1 $\mu\text{g} / \text{dl}$; 95% CI 79.3 - 96.9 $\mu\text{g} / \text{dl}$), followed by DM without DKD (63.7 $\mu\text{g} / \text{dl}$). ; 95% CI 40.1 - 87.3 $\mu\text{g} / \text{dl}$) and the lowest was in DKD (48.2 $\mu\text{g} / \text{dl}$; 95% CI 14.3 - 82.7 $\mu\text{g} / \text{dl}$). There was a significant difference in mean serum zinc levels in DHF patients lower than DM without DKD ($p = 0.003$; $I^2 = 94\%$; $\text{SMD} = -1.03$, 95% CI -1.71 to -0.34) $\mu\text{g} / \text{dl}$). There was a significant difference in mean serum zinc levels of DKD patients lower than healthy controls ($p = 0.009$; $I^2 = 99\%$; $\text{SMD} = -4.55$, 95% CI -7.98 to -1.12 $\mu\text{g} / \text{dl}$) . However, there was no significant mean difference in serum zinc levels in DM without DKD and healthy controls ($p = 0.06$; $I^2 = 99\%$; $\text{SMD} = -2.19$, 95% CI -4.51 to -0.13 $\mu\text{g} / \text{dl}$). There is a significant association between low serum Zn levels in DKD versus DM without DKD and healthy controls, but because of the high heterogeneity, we recommend another primary study.

Key words: zinc, albuminuria, diabetic kidney disease

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 DIABETIK KIDNEY DISEASE	8

2.1.1	Defenisi	8
2.1.2	Epidemiologi	8
2.1.3	Faktor Risiko	10
2.1.4	Perubahan Struktur DKD	12
2.1.5	Perjalanan Alamiah DKD	15
2.1.6	Patofisiologi DKD	19
2.1.7	Progresi DKD	24
2.1.8	Diagnosis DKD	28
2.2	ZINK	31
2.2.1	Zink Dalam Tubuh Manusia	31
2.2.2	Zink Dengan Fungsi Endokrin Pankreas	32
2.2.3	Zink Hubungannya Dengan DKD	33
BAB III KERANGKA PENELITIAN		35
3.1	Kerangka Teori	35
3.2	Kerangka Konsep	36
3.3	Hipotesis Penelitian	37
BAB IV METODE PENELITIAN		38
4.1	Desain Penelitian	38
4.2	Waktu Penelitian	38

4.3	Tahapan Tinjauan Sistematis	38
4.4	Sintesis Dan Analisis Data	41
4.5	Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	42
4.6	Kelayakan Etik Penelitian	43
BAB V HASIL PENELITIAN		44
5.1	Hasil Pencarian Literatur	44
5.2	Analisis Kualitatif	46
5.3	Analisis Kuantitatif	50
BAB VI PEMBAHASAN		57
BAB VII PENUTUP		65
7.1	Kesimpulan	65
7.2	Saran	65
DAFTAR PUSTAKA		67
Lampiran Telaah Kritis JBI Systematic Reviews		72
Lampiran Rekomendasi Etik		74

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Faktor resiko DKD	12
Tabel 2.2. Klasifikasi Patologi Internasional Perubahan Glomerulus Pada DKD	15
Tabel 2.3. Progresi Perubahan dan Lesi pada Penyakit Ginjal Diabetes	27
Tabel 2.4. Kadar Albuminuria pada DKD	28
Tabel 2.5. Perkiraan kadar Zn^{2+} dalam beberapa organ mayor dan jaringan pada laki-laki dewasa	31
Tabel 5.1 Hasil Pencarian Literatur	49
Tabel 5.2. Rata-rata kadar zink pada pasien DKD	51
Tabel 5.3. Rata-rata kadar zink pada pasien DM non <i>DKD</i>	51
Tabel 5.4. Rata-rata kadar zink pada kontrol sehat	52
Tabel 5.5. Perbedaan rata-rata kadar zink serum pada <i>DKD</i> dan DM non <i>DKD</i>	53
Tabel 5.6. Perbedaan rata-rata kadar zink serum pada <i>DKD</i> dan kontrol sehat	54
Tabel 5.7. Perbedaan rata-rata kadar zink serum pada DM non <i>DKD</i> dan kontrol sehat	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gambar electronmicroscope dari perubahan struktural pada DKD	13
Gambar 2.2. Morfologi ginjal normal dan perubahan struktural pada diabetes mellitus	13
Gambar 2.3. Perubahan histologi glomerulus pada glomerulopati Diabetes	14
Gambar 2.4. Riwayat perjalanan dan perubahan ginjal pada Diabetes Melitus tipe 1	16
Gambar 2.5. Patofisiologi konvensional dan pengobatan medis baru dari <i>DKD</i>	22
Gambar 2.6. Patofisiologi seluler dan molekuler dari <i>DKD</i>	24
Gambar 2.7. Stadium dari <i>Chronic Kidney Disease</i>	29
Gambar 3.1. Kerangka Teori Penelitian	35
Gambar 3.2. Kerangka Konsep Penelitian	36
Gambar 5.1. Hasil pencarian literatur berdasarkan PRISMA	45

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1. Rata-rata kadar zink serum antar kelompok

53

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	KETERANGAN
ACEI	Angiotensin-converting Enzymes Inhibitor
AER	Albumin Excretion Rate
AGEs	Advanced Glycation End products
AMPK	Adenosine Monophosphate Activated Protein
Kinase ARB	Angiotensin II Receptor Blocker
AT II	Angiotensin II
Atg	Autophagy-related
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
Collaboration DKD	DKD
DM	Diabetes Melitus
DN	Diabetic Nephropathy
DNA	Deoxyribonucleic acid
EAU	Ekskresi Albumin Urin
ECM	Extracellular Matrix
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	endothelial Nitric Oxide
ESRD	End Stage Renal Disease
ET-1	Endothelin-1
GBM	Glomerular Basement Membrane
GFR	Glomerular Filtration Rate
HbA1c	hemoglobin A1c
HIF	Hypoxia-Inducible Factor

IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus
MA	Mikroalbuminuria
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
ND	Nefropati Diabetik
NF-κB	nuclear factor- κB
NO	Nitric Oxide
Nrf2	Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)- Like 2
PG	Prostaglandin
PICO	Population, Intervention, Comparison, and Outcome
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- analyses</i>
PTF	Pentoxifylline
PTMs	Posttranslational Modifications
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RIACE	The Italian Renal Insufficiency and Cardiovascular Events
ROS	Reactive Oxygen Species
SGLT	Sodium Glucose co-Transporter
TGF-b1	Transforming Growth Factor b1
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VitD	Vitamin D
Zip4	Zink transporter
Zn ²⁺	Zink

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Diabetic Kidney Disease (DKD) adalah suatu tipe penyakit ginjal yang disebabkan oleh diabetes melitus (DM) tipe 1 ataupun tipe 2, yang ditandai dengan adanya albuminuria yang persisten, akibat tidak adekuatnya kontrol glikemik dalam kurun waktu. Hal ini berkaitan dengan progresi dari penyakit ginjal dan kejadian penyakit kardiovaskuler yang menjadi penyebab utama kematian. (Yi-Chih Lin.,et al.,2018; Frederik Persson.,et al.,2018)

Diabetic Kidney Disease juga dikenal dulunya sebagai nefropati diabetic. Istilah nefropati diabetic (ND) merupakan suatu diagnosis yang mengacu pada perubahan struktural dan fungsional spesifik yang didapatkan pada ginjal yang terjadi pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 (DM) tanpa kontrol glikemik yang memadai dalam jangka waktu lama. DKD ditandai dengan albuminuria persisten (> 300 mg / 24 jam, atau > 300 mg / g kreatinin), laju filtrasi glomerulus (GFR) yang terus-menerus, peningkatan arteri tekanan darah, dan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. (Yi- Chih Lin,et all,2018, Umanath, et al., 2018).

Di masa lalu, terutama dari pengamatan pada pasien dengan DM tipe 1, tahapan klinis DKD dimulai dari hiperfiltrasi awal glomerulus, diikuti dengan perkembangan mikroalbuminuria, makroalbuminuria, dan

kemudian penurunan *glomerulus filtration rate* (GFR). Namun, dalam studi terbaru pada DM tipe 2, banyak pasien dengan DKD tidak bermanifestasi sesuai langkah perubahan tersebut. Karena itu, konsep alami DKD berubah dan terus berkembang. Albuminuria sekarang dianggap sebagai kondisi aktif dan menunjukkan perburukan kondisi pasien dibanding melihat proses yang berurutan dalam DKD. Perkembangan makroalbuminuria sering disertai dengan penurunan GFR dan dapat berlanjut ke penyakit ginjal stadium akhir (*end stage renal disease* [ESRD]). Belakangan ini, DKD lebih banyak ditemui pada pasien DM tipe 2. (Yi-Chih Lin.,et al.,2018)

Diabetic Kidney Disease mencerminkan kerusakan ginjal yang progresif ditandai dengan peningkatan albuminuria, penurunan fungsi ginjal (penurunan *GFR*), peningkatan tekanan darah, dan meningkatnya mortalitas dan morbiditas disebabkan oleh komplikasi kardiovaskuler. Perubahan metabolik yang terjadi sehubungan dengan diabetes yaitu hipertrofi glomerular, glomerulosclerosis, inflamasi tubulointerstitial, dan fibrosis. *DKD* merupakan penyebab tunggal *end stage renal disease* (ESRD) yang tersering di beberapa negara di dunia, antara lain, Eropa, Jepang, dan Amerika (Frederick et al,2017; Radica et al,2017)

Pemantauan albuminuria pada pasien DM membantu untuk mendeteksi serta pengobatan DKD dini, di mana albuminuria juga merupakan penanda dari meningkatnya morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada individu dengan DM. Terjadinya albuminuria diperkirakan karena terjadinya peningkatan permeabilitas glomerulus pada

pasien DM, yang disebabkan oleh hiperglikemia. Glukosa mampu mengikat beberapa protein secara non-enzimatik, sehingga pada kondisi hiperglikemia glukosa berikatan dengan protein pada *glomerular filtration barrier*. Hal ini akan menyebabkan perubahan permeabilitas dan menstimulasi pertumbuhan matriks mesangial. Adanya perubahan pada glomerulus ditandai dengan kadar ekskresi albumin urin yang melebihi 30 mg/24 jam (atau 20 µg/menit); atau jika menggunakan sampel urin acak yaitu dengan ekskresi < 30 mg albumin/g kreatinin. Definisi mikroalbuminuria adalah peningkatan ekskresi albumin sebesar 30-300 mg/24 jam atau 30-300 mg/g kreatinin; sedangkan peningkatan ekskresi albumin yang melebihi 300 mg/24 jam atau 300 mg/g kreatinin disebut sebagai makroalbuminuria atau proteinuria. (Brunzel, 2018)

Beberapa faktor yang terlibat dalam patofisiologi DKD, termasuk metabolik dan perubahan hemodinamik, *oxidative stress*, dan aktivasi sistem renin-angiotensin. *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)* meregulasi sintesis dari beberapa antioksidan dan faktor sitoprotektif yang dapat menjadi antagonis dari stress oksidatif dan pro- inflamasi. Nrf2 beradaptasi pada keadaan diabetes, tetapi tidak cukup efisien untuk menahan stress oxidative yang di provokasi oleh hiperglikemia. Dampak tersebut bisa juga terjadi karena adanya defisiensi mikronutrien. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar suboptimal mikronutrien berkontribusi terhadap komplikasi kronik. Mikronutrien yang mengalami penurunan yaitu asam ascorbic, thiamin, mangan, selenium dan zink.

(Montserrat B, et al, 2014; Usama et al, 2017; Magdalena, et al, 2017)
Meskipun beberapa faktor terlibat dalam patogenesis DKD, status Zn yang rendah juga berkontribusi terhadap kejadian kerusakan ginjal pada diabetes. Pengukuran level Zn serum dapat jadi pertimbangan untuk digunakan sebagai marker DKD. (AtTamimi, et al, 2014)

Zink (Zn) merupakan co-faktor dari berfungsinya enzim antioksidan. Gangguan dari sintesis Zn mengakibatkan meningkatnya stress oksidatif dalam sel. Zn merupakan salah satu elemen penting dalam sel dan diperlukan untuk berbagai proses fisiologis. Defisiensi Zn sering ditemukan pada pasien diabetes. Zn berperan penting pada metabolisme karbohidrat dan insulin. Karena Zn adalah bagian struktural dari enzim kunci antioksidan seperti superoxide dismutase, defisiensi Zn menghasilkan peningkatan stress oksidatif dengan merusak sintesisnya. Efek dari berbagai konsentrasi Zn pada DKD dan mekanisme yang mendasarinya masih kurang dipahami hingga saat ini. (Fan Yang, et al, 2017)

Seiring meningkatnya prevalensi DM di negara berkembang, Zn hal yang menarik dilakukan penelitian. Pada tahun 1934, Zn ditemukan sebagai komponen kristal insulin. Deregulasi homeostasis Zn dapat menyebabkan defisiensi Zn di mana dapat berefek pada formasi kristal insulin, dimana hal ini bisa menyebabkan insufisiensi insulin penyebab terjadinya DM. (Julie, et al, 2015) Terdapat penelitian mengenai hubungan langsung antara elemen makro dan *trace elements* dengan DM dengan hasilnya bahwa metabolisme beberapa *trace elements* maupun elemen makro

mempengaruhi DM tipe-2, serta elemen ini diperkirakan memiliki peran spesifik dalam patogenesis dan perkembangan penyakit DM tipe-2. Selain itu juga penelitian oleh Pham et al menemukan perubahan kadar beberapa *trace elements* pada pasien dengan DM. (Pham, et al., 2007) Dalam penelitian oleh Siddiqui et al ditemukan bahwa kerja insulin dalam menurunkan kadar gula darah diperkuat oleh beberapa *trace elements* seperti kromium, magnesium, mangan, molibdenum, selenium dan zink. (Siddiqui, et al., 2014)

Efek dari gabungan vitamin dan mineral, termasuk Zn, memperlihatkan perkembangan fungsi glomerular pada pasien DM tipe 2. Faktor yang signifikan menurun adalah level ekskresi albumin urin (EAU), serum glukosa puasa, dan konsentrasi malondialdehyde. Malondialdehyde merupakan marker untuk melihat stres oksidatif. (Julie, et all.2015)

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat efek suplementasi Zn terhadap mikroalbuminuria (MA) pada pasien DM. Hasilnya menunjukkan hasil penurunan EAU yang signifikan pada subjek yang mendapat Zn, sementara subjek yang tidak mendapat Zn level EAU tetap tinggi. (Julie, et all.2015)

Pada DKD, MA adalah manifestasi paling awal yang merupakan prediktor awal munculnya penyakit ginjal pada pasien diabetes. Terjadinya albuminuria yang merupakan salah satu komplikasi dari DM tipe-2 pada ginjal menunjukkan terjadinya proses inflamasi yang lebih berat seperti yang telah diteliti oleh Umanath. (Umanath, et al., 2018) Kondisi inflamasi

yang meningkat berarti produk dari stres oksidatif juga meningkat, dan memerlukan peningkatan pertahanan antioksidan. Penelitian ini hendak melihat kadar zink serum pada kelompok pasien DM dengan *DKD* dan tanpa *DKD*.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Berapa besar perbedaan kadar *Zn* serum pada pasien *DKD*, DM tanpa *DKD* dan kontrol sehat ?
2. Bagaimana perbandingan kadar *Zn* serum pada pasien *DKD*, DM tanpa *DKD* dan kontrol sehat ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kadar zink serum pada pasien *DKD*, DM tanpa *DKD* dan kontrol sehat.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini, adalah sebagai berikut :

1. Menentukan kadar zink serum pada pasien *DKD*.
2. Menentukan kadar zink serum pada pasien DM tanpa *DKD*.
3. Menentukan kadar zink serum pada kontrol sehat.
4. Membandingkan kadar zink serum pada pasien *DKD*

dengan DM tanpa *DKD*.

5. Membandingkan kadar zink serum pada pasien *DKD* dengan kontrol sehat.
6. Membandingkan kadar zink serum pada pasien DM tanpa *DKD* dengan kontrol sehat.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Manfaat Pengembangan Ilmu

- Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kadar zink pada pasien *DKD*, DM tanpa *DKD* dan kontrol sehat melalui telaah sistematis.
- Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang patomekanisme dan aspek biologi molekuler peranan zink pada pasien DM.

1.4.2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi peran zink pada pasien DM sebagai prediktor progresivitas *DKD* sehingga dapat menjadi masukan dalam diagnosis dan tata laksana klinis pasien DM.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DIABETIC KIDNEY DISEASE

2.1.1 DEFINISI

Diabetic Kidney Disease (DKD) adalah suatu tipe penyakit ginjal yang disebabkan oleh diabetes melitus (DM) tipe 1 ataupun tipe 2, yang ditandai dengan adanya albuminuria yang persisten, akibat tidak adekuatnya kontrol glikemik dalam kurun waktu yang lama. Hal ini berkaitan dengan progresi dari penyakit ginjal dan kejadian penyakit kardiovaskuler yang menjadi penyebab utama kematian. (Yi-Chih Lin.,et al.,2018; Frederik Persson.,et al.,2018)

Diabetic Kidney Disease juga dikenal dulunya sebagai nefropati diabetik, terjadi pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 (DM) tanpa kontrol glikemik yang memadai dalam jangka waktu lama sehingga terjadi perubahan struktur dan fungsi ginjal. DKD ditandai dengan albuminuria persisten (> 300 mg / 24 jam, atau > 300 mg / g kreatinin), laju filtrasi glomerulus (GFR) yang terus-menerus, peningkatan arteri tekanan darah, dan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. (Yi-Chih Lin,et all,2018)

2.1.2. EPIDEMIOLOGI

Populasi pasien DM di dunia semakin berkembang tiap tahunnya,

pada tahun 2015 populasi pasien DM sebesar 415 juta jiwa dan diperkirakan pada tahun 2040 sebanyak 642 juta jiwa. Data WHO tahun 2014 menunjukkan grafik yang meningkat pada populasi DM di tiap benua diseluruh dunia. (WHO,2014; Kemenkes RI, 2017)

Meningkatnya populasi DM, berbanding lurus dengan jumlah populasi yang mengalami komplikasi, khususnya DKD. DKD berkembang pada sekitar 30% pasien dengan DM tipe 1 dan sekitar 40% dari pasien dengan DM tipe 2. Meningkatnya prevalensi DKD sejajar dengan peningkatan prevalensi diabetes di seluruh dunia yang dramatis. Di seluruh dunia, pada tahun 2015, ada 415 juta orang diperkirakan menderita diabetes, pada tahun 2040, prevalensinya diproyeksikan meningkat menjadi 642 juta, dengan pertumbuhan tidak proporsional di negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Di Amerika Serikat, prevalensi diabetes meningkat dari 9,8% di tahun 1988-1994 menjadi 12,3% pada periode 2011-2012. (Radica Z,et all.2017) Di Indonesia, pasien DM meningkat sebesar 2% sejak tahun 2013 hingga tahun 218. Data dari *8th Report Of Indonesian Renal Registry,2015* memperlihatkan jumlah pasien dengan penyakit gagal ginjal yang diakibatkan oleh Nefropati Diabetik sebanyak 3873 jiwa, tertinggi kedua setelah penyakit ginjal hipertensi.

Peningkatan prevalensi diabetes adalah pandemi global obesitas. Antara tahun 1980 dan 2000, prevalensi keseluruhan obesitas pada orang dewasa meningkat dari 15% menjadi 31% di Amerika Serikat. Pada 2013-2014, prevalensi yang disesuaikan obesitas mencapai 35% di antara pria

dan 40% di antaranya wanita. Antara tahun 1990 dan 2012, jumlah kematian dikaitkan dengan DKD naik 94%. Peningkatan dramatis ini adalah salah satu yang tertinggi diamati untuk semua kasus penyakit kronis yang dilaporkan. Sebagian besar risiko yang terjadi dari semua penyebab dan kematian akibat penyakit kardiovaskular (CVD) pada pasien diabetes berhubungan dengan adanya DKD. (Radica Z,et all.2017)

2.1.3 FAKTOR RESIKO

Faktor risiko DKD secara konseptual dapat diklasifikasikan sebagai faktor kerentanan seperti usia, jenis kelamin, ras / etnis, dan riwayat keluarga, faktor inisiasi (mis., hiperglikemia dan AKI), dan faktor perkembangan (mis., hipertensi, faktor makanan, dan obesitas). Dua dari sebagian besar faktor risiko adalah hiperglikemia dan hipertensi. (Radica Z,et all.2017)

1. Hiperglikemia

Pada pasien normoalbuminuri dengan DM tipe 1, kontrol glikemik buruk adalah prediktor independen dari perkembangan proteinuria (albuminuria) dan / atau ESRD. Pada uji coba yang dilakukan pada pasien dengan DM tipe 1 tahap awal atau DM tipe 2 menunjukkan kontrol glukosa darah yang intensif di awal perjalanan penyakit memperlihatkan efek yang menguntungkan jangka panjang pada risiko pengembangan DKD. Kontrol glikemik intensif dapat mencegah kerusakan ireversibel ,seperti perubahan epigenetik, terkait dengan hiperglikemia. Pada pasien DM tipe 1, suatu intervensi kontrol glukosa

intensif menargetkan level hemoglobin A1C (HbA1C) 7% mengurangi 9 tahun risiko perkembangan mikroalbuminuria dan makroalbuminuria masing-masing sebesar 34% dan 56%, dibandingkan dengan perawatan standar. Demikian pula, pada pasien DM tipe 2 yang baru didiagnosis, 10 tahun intervensi kontrol glikemik intensif menargetkan level HbA1C sebesar 7% menghasilkan pengurangan 24% dalam pengembangan komplikasi mikrovaskular, termasuk DKD, dibandingkan dengan terapi konvensional. (Radica Z, et al. 2017)

2. Hipertensi

Pada pasien DM tipe 2 yang baru didiagnosis, berobat dengan target tekanan darah 150/85 mmHg selama rata-rata 15 tahun menghasilkan pengurangan signifikan 37% risiko mikrovaskular dibandingkan dengan pasien yang dirawat dengan target 180/105 mmHg. Setiap peningkatan 10-mmHg sistolik dikaitkan dengan peningkatan 15% pada rasio bahaya perkembangan mikro- dan makroalbuminuria dan gangguan fungsi ginjal yang didefinisikan sebagai eGFR, 60 ml / menit per 1,73 m² atau dua kali lipat level kreatinin darah. Secara luas, tekanan darah sistolik 140mmHg sistolik pada pasien dengan DM tipe 2 telah dikaitkan dengan risiko yang lebih besar terhadap kejadian ESRD dan kematian. (Radica Z, et al. 2017)

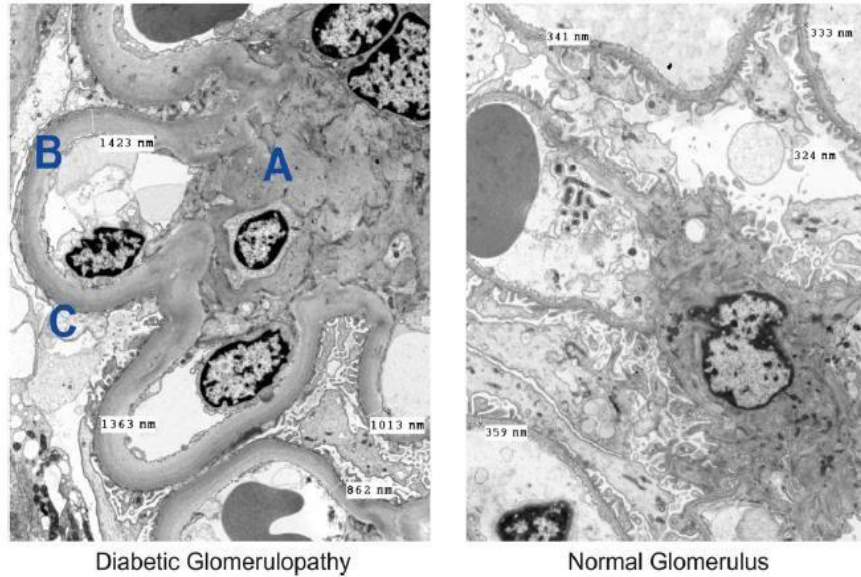
Tabel 2.1. Faktor resiko DKD

Risk Factor	Susceptibility	Initiation	Progression
Demographic			
Older age	+		
Sex (men)	+		
Race/ethnicity (black, American Indian, Hispanic, Asian/Pacific Islanders)	+		+
Hereditary			
Family history of DKD	+		
Genetic kidney disease		+	
Systemic conditions			
Hyperglycemia	+	+	+
Obesity	+	+	+
Hypertension	+		+
Kidney injuries			
AKI		+	+
Toxins		+	+
Smoking	+		+
Dietary factors			
High protein intake	+		+
DKD, diabetic kidney disease.			

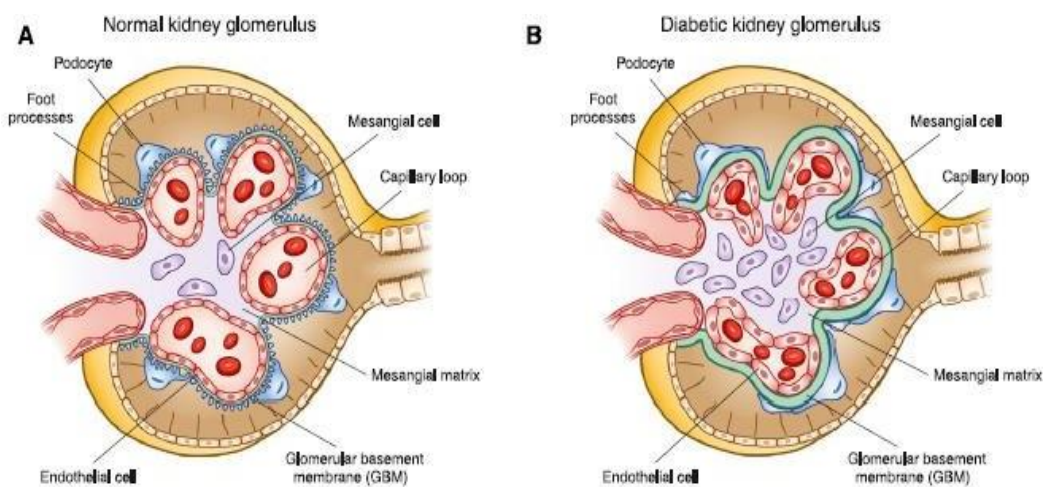
2.1.4. PERUBAHAN STRUKTUR *DKD*

Pengembangan DKD dikaitkan dengan banyak perubahan dalam struktur beberapa kompartemen ginjal. Perubahan konsisten paling awal adalah penebalan glomerulus membran basement, Ini sejajar dengan kapiler dan tubular penebalan membran basement. Perubahan glomerulus lainnya termasuk hilangnya fenestrasi endotel, ekspansi matriks mesangial, dan hilangnya podosit dengan penipisan proses kaki. Segmen mesangiolisis diamati dengan progresi diabetes dan dianggap terkait dengan pengembangan nodul Kimmelstiel-Wilson dan

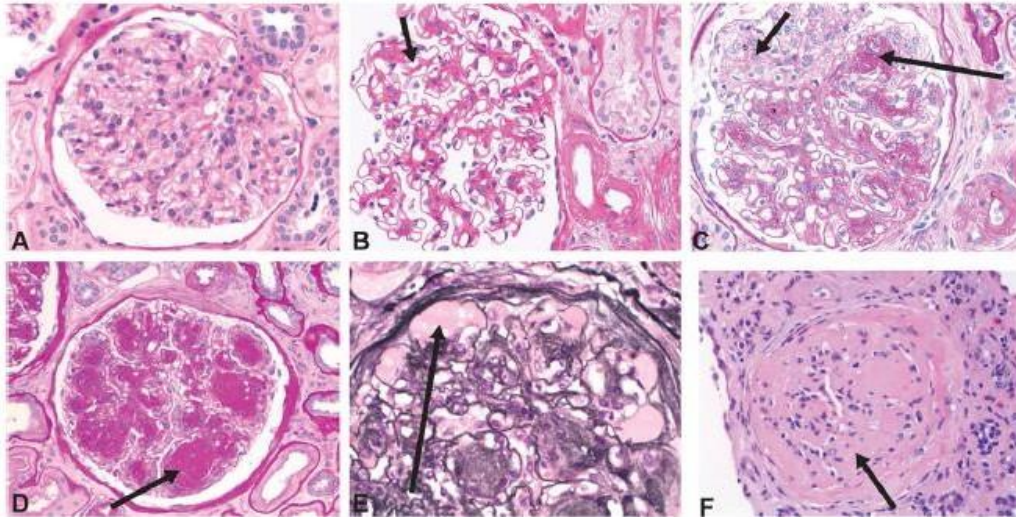
mikroaneurisma, yang sering hadir bersama.



Gambar 2.1. Gambar electronmicroscope dari perubahan struktural pada DKD. Ditemukan perubahan struktural pada glomerulopati diabetic dengan mikroskop elektron. (A) menunjukkan tanda ekspansi mesangium. (B) menunjukkan penebalan secara difus membrane basement kapiler (hingga tiga kali penebalan normal dalam kasus ini). (C) menunjukkan efek segmental dari proses kaki epitel visceral. Perbesaran asli, 33500



Gambar 2.2. Morfologi ginjal normal dan perubahan struktural pada diabetes mellitus.² Penyakit ginjal diabetes menginduksi perubahan struktural, termasuk penebalan membran dasar glomerulus, fusi proses kaki, hilangnya podosit dengan penggundulan membran basement glomerulus dan ekspansi matriks mesangial



Gambar 2.3. Perubahan histologi glomerulus pada glomerulopati diabetes² Glomerulus normal. (B) Diffuse mesangial ekspansi dengan proliferasi sel mesangial. (C) Ekspansi mesangial yang menonjol dengan nodularitas dini dan mesangiolisis. (D) Akumulasi matriks mesangial membentuk nodul Kimmelstiel-Wilson. (E) Pelebaran kapiler membentuk mikroaneurisma, dengan hialin subintimal (plasmatic insudasi). (F) Glomerulus usang. A – D dan F diwarnai dengan pewarnaan asam-Schiff, dan E diwarnai dengan pewarnaan Jones. Perbesaran Asli , 3400

Perubahan struktur ginjal pada pasien dengan DM tipe 2 serupa dengan yang terjadi pada DM tipe 1, tetapi mereka lebih heterogen dan kurang dapat diprediksi terkait dengan gejala klinis. Faktor yang mendasari perbedaan presentasi DKD pada DM tipe 2 bisa karena waktu onset yang tidak dapat dipastikan pada DM tipe 2 dibandingkan DM tipe 1, dengan paparan hiperglikemia yang berpotensi lebih lama sebelum didiagnosis; populasi pasien yang lebih tua; dan beban aterosklerosis yang lebih tinggi. Selain itu, banyaknya pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi *renin-angiotensin system inhibitor* sebelum didiagnosis diabetes. Konsensus Internasional telah membuat sistem klasifikasi patologis untuk mengatasi

heterogenitas presentasi DKD, yang mencakup penilaian glomerulus, interstitial, dan lesi vascular. (Radica Z, et al. 2017)

Tabel 2.2. Klasifikasi Patologi Internasional Perubahan Glomerulus pada DKD

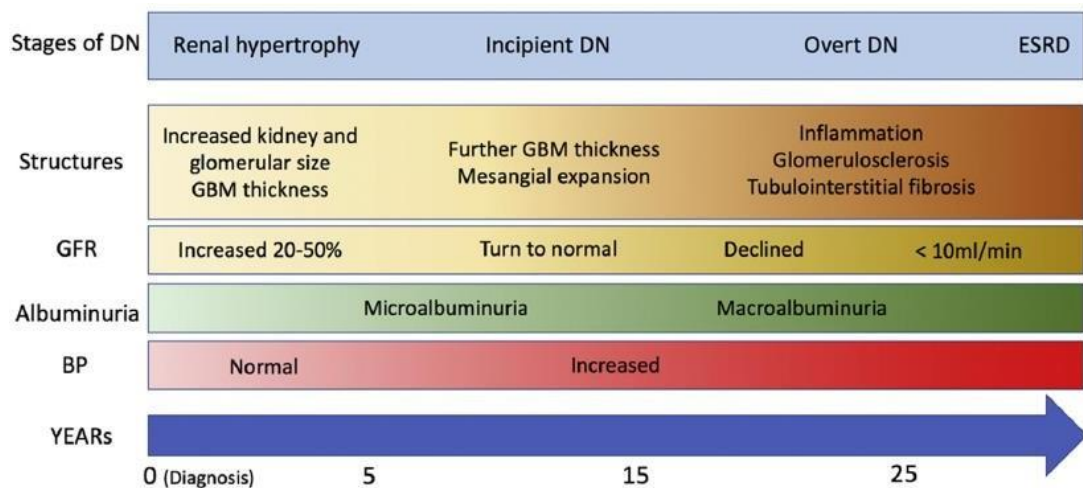
Class	Description	Inclusion Criteria
1	Mild or nonspecific light microscopy changes and electron microscopy-proven GBM thickening	GBM > 395 nm in women and > 430 nm in men 9 yr of age and older; biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for classes 2-4
2a	Mesangial expansion, mild	Mild mesangial expansion in > 25% of the observed mesangium; biopsy does not meet criteria for class 3 or 4
2b	Mesangial expansion, severe	Severe mesangial expansion in > 25% of the observed mesangium; biopsy does not meet criteria for class 3 or 4
3	Nodular sclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesion)	At least one convincing Kimmelstiel-Wilson lesion; biopsy does not meet criteria for class 4
4	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in > 50% of glomeruli; lesions from classes 1-3

Degree of mesangial expansion: mild mesangial expansion occupies an area smaller than the area of the capillary lumen. Severe mesangial expansion occupies an area greater than the area of the capillary lumen (33). GBM, glomerular basement membrane.

2.1.5 PERJALANAN ALAMIAH DKD

Albuminuria adalah salah satu karakteristik klinis yang sering dijumpai pada DKD. Berdasarkan observasi yang dilakukan pada pasien dengan DM tipe 1, stadium klinis dari DKD diperkirakan diawali dengan hiperfiltrasi glomerular dini, diikuti dengan adanya mikroalbuminuria, makroalbuminuria, dan penurunan GFR. Akan tetapi pada beberapa studi yang baru pasien DM tipe-2, banyak pasien dengan DKD tidak mengalami perubahan secara bertahap seperti yang disebutkan di atas. Sehingga konsep perjalanan alami DKD telah berubah dan terus berkembang. Albuminuria saat ini dipertimbangkan sebagai suatu kondisi aktif dan

penurunan, bukan suatu langkah proses dari DKD. Adanya mikroalbuminuria seringkali berkaitan dengan penurunan GFR dan dapat berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir (*end-stage renal disease/ESRD*). (Lin, et al., 2018)



Gambar 2.4. **Riwayat perjalanan dan perubahan ginjal pada Diabetes Melitus tipe 1.** Diabetes Melitus tipe 2 dapat tidak mengikuti perjalanan penyakit seperti pada gambar. DN, *diabetic nephropathy*; ESRD, *end-stage renal disease*; GBM, *glomerular basement membrane*; GFR, *glomerular filtration rate*; BP, *blood pressure*. (Lin, et al., 2018)

Seperti disebutkan dalam ulasan oleh Umanath, perkembangan hingga saat ini mengatakan bahwa mikroalbuminuria (deteksi albumin dalam jumlah kecil pada urin; 30-300 mg/g kreatinin) mendahului terjadinya proteinuria (makroalbuminuria; >300 mg/g kreatinin) pada kebanyakan pasien, terjadi pada 5 dari 10 tahun setelah diagnosis DM. Perjalanan alami DKD pada DM tipe 1 pada dasarnya menyerupai dengan pasien DM tipe-2, akan tetapi onset terjadinya DM tipe-2 seringkali sulit untuk diketahui sehingga kadang ditemukan proteinuri serta hasil biopsi terlebih dahulu

sebelum terdiagnosis DM tipe-2.

Perbedaan nyata pada perjalanan alami DM tipe 1 dengan DM tipe-2 adalah adanya komplikasi makrovaskular yang mayor, yaitu penyakit jantung dan kematian akibat penyakit jantung yang dapat terjadi kapan pun sejak onset DM hingga DKD awal pada pasien dengan DM tipe-2. Sedangkan pada pasien dengan DM tipe 1, risiko kejadian kardiovaskular tidak terlalu tinggi hingga penyakit ginjal mencapai tahap lanjut. (Umanath, et al., 2018)

Derajat Klasifikasi *DKD*

Klasifikasi tahap klinis DKD, terdiri atas tahap hiperfiltrasi, mikroalbuminuria, makroalbuminuria, dan ESRD. (Heshmatollah, et al., 2013)

Tahap 1 : Hiperfiltrasi

Sejak awal diabetes, filtrasi glomerulus dan aliran darah ginjal meningkat dan pembesaran ginjal (renomegali) juga terlihat. Tingkat ekskresi albumin urin (UEA) masih kurang dari 30 mg dalam 24 jam dan tekanan darah juga normal. Hasil patologis pertama adalah penebalan *glomerular basement membrane* (GBM). Apa pun laju hiperfiltrasi yang lebih banyak, pengembangan DKD lebih tinggi. Jika laju filtrasi glomerulus awal (GFR) lebih dari 150 ml per menit, ini akan meningkatkan kemungkinan DKD.

Tahap 2 : Mikroalbuminuria

Dengan perkembangan keterlibatan ginjal, UEA juga akan meningkat. Ini juga disebut, penyakit ginjal tersembunyi atau subklinis. Pada tahap ini tes strip konvensional sering negatif. Pada tahap ini risiko penyakit kardiovaskular mulai meningkat. Perubahan tingkat albuminuria dalam waktu dikaitkan dengan risiko yang berbeda dari penurunan fungsi ginjal, sehingga pada pasien mikroalbuminurik dengan tingkat aktivitas albumin meningkat, konstan atau menurun, risiko penurunan GFR masing-masing sangat tinggi, sedang dan rendah.

Risiko relatif perkembangan menjadi mikroalbuminuria diukur juga melalui tekanan darah sistolik pada malam hari dan tekanan darah sistolik di siang hari. Rasio sama dengan atau kurang dari 0,9; penurunan alami tekanan darah pada malam hari, memiliki nilai prediksi negatif 91% untuk mikroalbuminuria.

Diagnosis pada tahap ini peluang yang sangat baik untuk mencegah perkembangan menjadi penyakit ginjal klinis atau bahkan kembali ke situasi normoalbuminuria. Tetapi tanpa pengobatan, risiko pengembangan penyakit ginjal klinis pada pasien diabetes tipe 1 setelah 10-15 tahun (lebih dari 75%) dan pada tipe 2 setelah 15-20 tahun (20-40%).

Tahap 3 : Makroalbuminuria

Tahap ini juga disebut penyakit ginjal klinis yang terjadi sekitar 10-20 tahun setelah onset diabetes, (sekitar 5-10 tahun setelah onset mikroalbuminuria). Pada tahap ini penyakit arteri koroner dan kejadian

serebrovaskular juga meningkat jelas dibandingkan dengan stadium sebelumnya. Sekitar 75% pasien pada tahap ini memiliki tekanan darah tinggi. Kontrol tekanan darah pada pasien diabetes tipe 2 dengan hipertensi sebelumnya lebih sulit.

Pada tahap ini tes dipstick konvensional positif untuk proteinuria dan tingkat ekskresi albumin urin dalam pengumpulan 24 jam lebih dari 300 mg. Setelah ini, GFR menurun, sekitar 10-12 ml per tahun. Fibrosis tubulointerstitial juga dimulai pada tahap ini, dan jika tingkat keparahannya lebih, lesi ginjal dan prognosis akan lebih buruk. Pada keadaan klinis, pasien mengalami hipoalbuminemia dan edema.

Tahap 4 : *End stage renal disease*

Pasien mencapai tahap ini hampir 20-30 tahun setelah timbulnya diabetes, atau sekitar 10 tahun setelah timbulnya penyakit ginjal klinis,. Risiko untuk tipe 1 lebih dari diabetes tipe 2. Tetapi prevalensi diabetes tipe 2 adalah 9 kali lebih besar dari tipe 1, sehingga sebagian besar pasien diabetes dengan ESRD memiliki diabetes tipe 2. Selain itu penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular pada tahap ini lebih tinggi, serta insiden ulkus kaki diabetik lebih tinggi, yang kadang-kadang mencapai 25%.

2.1.6 PATOFISIOLOGI DKD

PATOGENESIS KONVENSIONAL

Pada patogenesis konvensional, fibrosis ginjal yang merupakan jalur patofisiologi DKD disebabkan oleh perubahan hemodinamik, iskemia dan

peningkatan stres oksidatif terkait abnormalitas metabolisme glukosa, proses inflamasi, dan sistem renin angiotensin aldosteron (*renin-angiotensin-aldosteron system/RAAS*) yang terlalu aktif. (Lin, et al., 2018)

a. Perubahan hemodinamik ginjal

Hiperfiltrasi glomerulus akan mengakibatkan DKD. Hiperglikemi dalam hal ini mengakibatkan dilatasi arteriol aferen dengan melepaskan mediator vasoaktif, seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), *glucagon nitric oxide* (NO), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan prostaglandin. Selain itu, perubahan pada fungsi tubulus ginjal juga terjadi pada awal stadium DM, dan berhubungan dengan derajat kontrol glikemik. Karena beban filtrasi glukosa yang tinggi, reabsorpsi baik glukosa dan natrium klorida meningkat karena adanya upregulasi dari SGLT2 pada tubulus proksimal. Hal ini akan mengakibatkan penghantaran natrium klorida ke makula densa pada tubulus distal menurun, dan menyebabkan dilatasi dari arteriol aferen sebagai efek umpan balik tubuloglomerular. Pada saat yang sama, konstiksi arteriol eferen terjadi sebagai akibat dari peningkatan kadar angiotensin II secara lokal, dan mengakibatkan perubahan dari autoregulasi dan hipertensi glomerulus.

Di sisi lain, hiperglikemi, resistensi insulin dan hiperinsulinemia kompensasi secara independen mengakibatkan disfungsi endotel dengan mengembangkan suatu mekanisme intraselular seperti peningkatan produksi ROS dan pro-inflamasi. Hasil akhirnya adalah

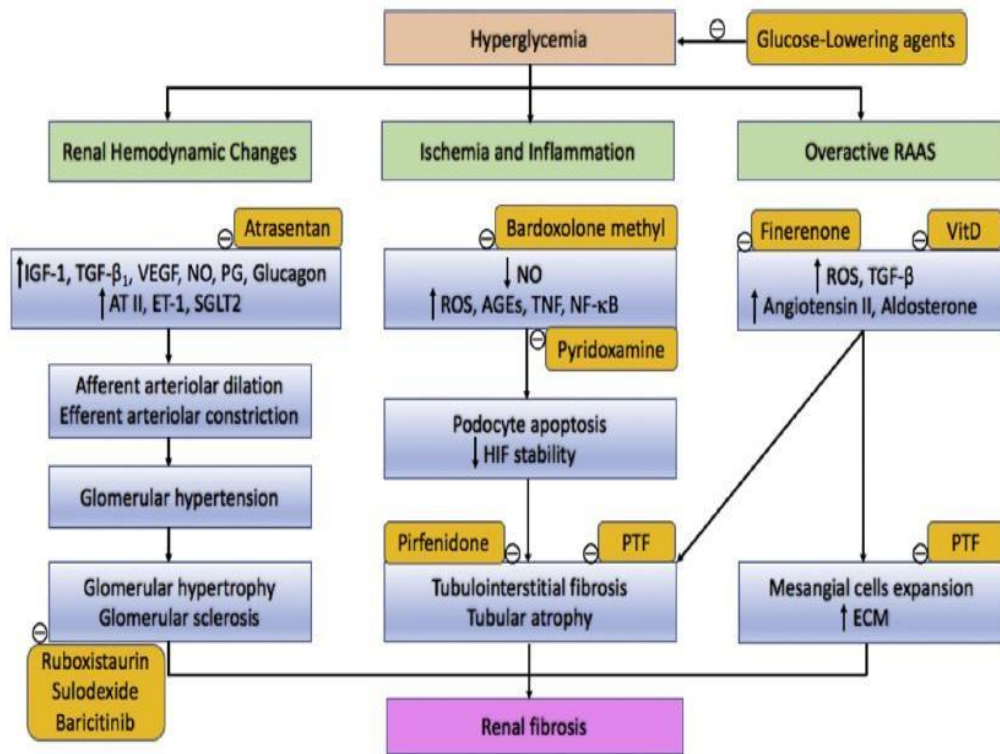
terjadi vasokonstriksi dan disfungsi vaskular, serta cedera pada podosit, stres oksidatif, inflamasi dan fibrosis.

b. Iskemia dan inflamasi

Lesi pada glomerulus dan vaskular pada DKD mengurangi suplai oksigen, mengakibatkan hipoksia pada medula ginjal dan disfungsi tubulus ginjal. Pada DKD tahap lanjut, multipel mekanisme mengurangi produksi NO vasodilatif intrarenal. Sebagai kompensasinya, kebutuhan oksigen pada residual nefron meningkat. Tanpa suplai oksigen yang adekuat, radikal bebas akan diproduksi dan merusak jaringan ginjal. Adanya hiperglikemi juga memfasilitasi fibrosis jaringan, makin tinggi kadar gula darah, maka responnya akan semakin kuat terhadap kerusakan jaringan.

c. Sistem RAA yang terlalu aktif

Hiperglikemia dan AGEs menginduksi ekspresi renin dan angiotensin pada sel ginjal melalui ROS dan *kidney specific G protein-coupled metabolic receptor GPR91*. Selain itu, asupan tinggi natrium dapat menumpulkan efek antihipertensi dan anti-proteinuri dari ACEI dan ARB melalui aktivasi sistem RAA. Aktivasi sistem RAA memperberat penurunan kondisi DKD.



Gambar 2.5. **Patofisiologi konvensional dan pengobatan medis baru dari DKD.** IGF-1, *insulin-like growth factor 1*; TGF- b1, *transforming growth factor b1*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*, NO, *Nitric oxide*; PG, *prostaglandin*; AT II, *angiotensin II*; ET-1, *endothelin-1*; SGLT2, *sodium glucose co-transporters 2*; ROS, *reactive oxygen species*; AGEs, *advanced glycation end products*; TNF, *tumor necrosis factor*; NF-κB, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*; HIF, *hypoxia-inducible factor*; RAAS, *renin-angiotensin- aldosterone system*; ECM, *extracellular matrix*; PTF, *pentoxifylline*; VitD, *vitamin D*. (Lin, et al., 2018)

PATOGENESIS MOLEKULER BARU

Penelitian molekuler dan selular terbaru menemukan patofisiologi dari diabetes dan DKD yang baru, termasuk di dalamnya adalah regulasi genetik dan epigenetik, disfungsi mitokondria dan autofagi podosit. (Lin, et al., 2018)

a) Regulasi genetik dan epigenetik

Bukti yang mulai terkumpul mendukung peran penting mekanisme genetik dan epigenetik terhadap patofisiologi DKD. Modifikasi epigenetik terdiri dari metilasi DNA, *noncoding* RNAs dan *posttranslational modifications* (PTMs) histon. Hiperglikemia, hipoksia, inflamasi, dan sitokin terbukti dapat memodifikasi profil epigenetik.

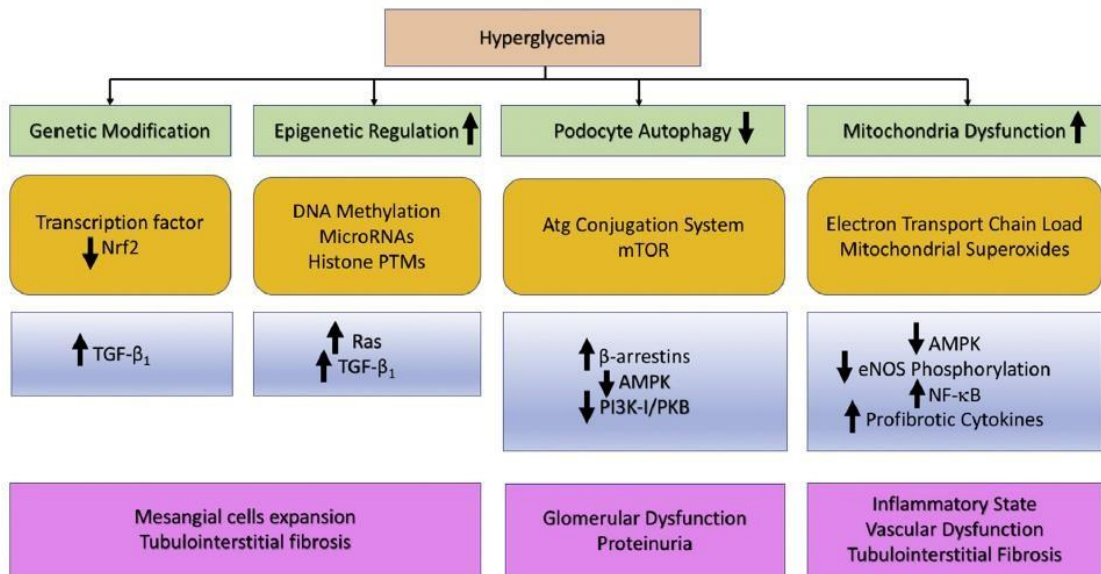
b) Autofagi podosit

Studi terbaru menunjukkan bahwa autofagi terlibat dalam patogenesis cedera podosit terkait diabetes dan renoprotektif pada DKD. Autofagi mengontrol kualitas sitoplasma dengan menghancurkan protein, peroksidase, dan mempertahankan homeostasis dari lingkungan intraseluler. Aktivasi dari autofagi podosit memiliki efek protektif pada nefropati diabetik melalui sistem konjugasi protein autophagy-related (Atg) dan regulasi *mammalian target of rapamycin* (mTOR).

c) Disfungsi mitokondria

Pandangan tradisional dari hubungan disfungsi mitokondria dengan komplikasi pada DM melibatkan efek merugikan terkait hiperglikemia. Hiperglikemia mengakibatkan beban berlebih pada rantai transpor elektron dan mengakibatkan kerusakan DNA serta peningkatan ROS. Hal ini akan mengakibatkan gangguan pada jalur glikolisis. Hasil akhirnya adalah terjadinya fibrosis, trombosis, kerusakan DNA, disfungsi selular, kebocoran vaskular, angiogenesis dan inflamasi,

serta penurunan ketahanan terhadap stres oksidatif akan menyertai dan mengakibatkan kerusakan ginjal.



Gambar 2.6. **Patofisiologi seluler dan molekuler dari DKD.** Nrf2, nuclear factor (erythroid-derived 2)- like 2; TGF-b1, transforming growth factor b1; PTMs, posttranslational modifications; Atg, autophagy-related protein; mTOR, mammalian target of rapamycin; AMPK, adenosine monophosphate activated protein kinase; PI3K-I/PKB, phosphatidylinositol 3-kinase I/protein kinase B; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NF-kB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. (Lin, et al., 2018)

2.1.7 PROGRESI DKD

Diabetic Kidney Disease merupakan suatu penyakit yang kompleks karena terjadi gangguan fungsional dan remodelling struktur ginjal terkait erat dengan perubahan dalam tipe sel tertentu di ginjal. Misalnya, hiperglikemia menginduksi perubahan fenotipik pada sel mesangial yang mengekspresikan bentuk embrio rantai berat myosin (SMemb), yang menghubungkan untuk peningkatan produksi matriks ekstraseluler dan

glomerulosklerosis. Hiperglikemia menginduksi penangkapan siklus sel dan seluler hipertrofi podosit, dan ekspresi nefrin dikurangi. Akibatnya, permselectivity kapiler glomerulus terganggu dan ini menginduksi proteinuria dan fokal berikutnya dan sklerosis global.

Albuminuria adalah salah satu karakteristik klinis yang sering dijumpai pada DKD. Berdasarkan observasi yang dilakukan pada pasien dengan Diabetes Melitus (DM) tipe 1, stadium klinis dari DKD diperkirakan diawali dengan hiperfiltrasi glomerular dini, diikuti dengan adanya mikroalbuminuria, makroalbuminuria, dan penurunan GFR. Akan tetapi pada beberapa studi yang baru pasien DM tipe-2, banyak pasien dengan DKD tidak mengalami perubahan secara bertahap seperti yang disebutkan di atas. Sehingga konsep perjalanan alami DKD telah berubah dan terus berkembang. Albuminuria saat ini dipertimbangkan sebagai suatu kondisi aktif dan penurunan, bukan suatu langkah proses dari DKD. Adanya mikroalbuminuria seringkali berkaitan dengan penurunan GFR dan dapat berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir (*end-stage renal disease/ESRD*). (Lin, et al., 2018)

2.1.7.1 Perubahan pada *Glomerular Filtration Rate (GFR)*

Beberapa studi menunjukkan bahwa Diabetes Melitus tipe 1 maupun tipe 2, GFR mengalami kenaikan pada pasien yang baru terdiagnosis, secara signifikan berhubungan dengan peningkatan ukuran ginjal. Dengan peningkatan ekresi protein, terdapat tendensi GFR mengalami penurunan, apabila persisten

proteinuria, GFR menurun secara progresif dan memuncak menjadi *end stage renal disease* (ESRD) dalam bulan sampai tahunan jika tidak diobati dengan baik.

GFR berkorelasi positif dengan HbA1c, peningkatan eksresi albumin urin juga berhubungan dengan HbA1c pada pasien dengan nefropati insipien. Tingkat progresi nefropati berhubungan erat dengan kontrol metabolik. (Salah R, et al, 2002)

2.1.7.2 Proteinuria dan Albuminuria

Proteinuria, atau lebih spesifik albuminuria, merupakan prediktor paling awal untuk DKD. Secara fisiologis batas atas ekskresi albumin urin adalah 30 mg/24 jam.

DKD ditandai dengan adanya proteinuria yang persisten, seperti *albumin excretion rate* (AER) > 200 µg/min atau 300 mg/24 jam, biasa disertai dengan retinopati diabetik, hipertensi, penurunan GFR, dan plasma lipid yang abnormal. Apabila AER semakin meningkat hingga mencapai >300 mg/24 jam, maka proteinuria masuk ke tahap selanjutnya yaitu makroalbuminuria. (Salah R, et al, 2002)

2.1.7.3 Perubahan Tekanan Darah

Pasien biasanya normotensi sampai munculnya albuminuria, tekanan darah mulai meningkat. Pada pasien

diabetes melitus tipe 2, hipertensi bisa saja sudah ada bertahun-tahun yang menjadi onset diabetes. Pasien yang terdiagnosis diabetes melitus tipe 2, hipertensi ditemukan sekitar 70%-80% pasien. Pada pasien dengan tekanan darah yang terus meningkat, hal ini bisa berkembang menjadi DKD. (Salah R, et al, 2002)

Tabel 2.3. Progresi Perubahan dan Lesi pada Penyakit Ginjal Diabetes

Stage	Chronology	Main structural changes or lesions	GFR	Dextran clearance (% of GFR)	Albumin excretion		Blood pressure (BP)	Reversible by strict insulin therapy	Arrestable or reversible by AHT
					Baseline UAE	Exercise-induced UAE			
1 Acute renal hypertrophy - hyperfunction	Present at diagnosis of diabetes (reversible with good control)	Increased kidney size, increased glomerular size	Increased by 20%-25%	Normal	May be increased but reversible	Increased but reversible	Normal	Yes	No hypertension present, microcirculatory changes modifiable
2 Normoalbuminuria (UAE <20 µg/min)	Almost all patients normoalbuminuric in first 5 years	On renal biopsy increased basement membrane thickness	Increased by 20%-50%	Normal	Normal by definition (15-20 µg/min may be abnormal)	May be abnormal after a few years	Normal (BP as in background population) increased by 1 mm Hg/yr	Hyperfiltration reduced	Filtration fraction and UAE may be reduced
3 Incipient diabetic nephropathy (UAE 20-200 µg/min)	Typically after 6-15 years (n ~ 35% of patients)	Further basement membrane thickening and mesangial expansion, arrestable with AHT	Still supranormal values	Normal	Increase: ~ 20% per year (of glomerular origin)	Abnormal aggravation of baseline UAE, related to BP increase	Incipient increase, ~ 3 mm Hg/yr (if untreated)	Microalbuminuria stabilized, GFR also stable (if HbA1c is reduced), structural damage at a slower rate	Microalbuminuria reduced, prevention of fall in GFR, arrestable by AHT
4 Proteinuria, clinical overt diabetic nephropathy	After 15-25 yrs (in ~35% of patients)	Clear and pronounced abnormalities	Decline =10 ml/min/yr with clear proteinuria	Abnormal to high mol dextrans (nonspecific and only with low GFR)	Progressive clinical proteinuria of glomerular origin	Pronounced increase in BP	High BP, increase by ~5 mm Hg/yr (if not treated)	Greater fall in GFR with poor control	Progression reduced (aiming at 135/85 mm Hg)
5 End-stage renal failure	Final outcome, after ≥25-30 yrs	Glomerular closure and advanced glomerulopathy	<10 ml/min	Not studied	Often some decline due to nephron closer	Not studied	High (if not treated)	No	No

2.1.8 DIAGNOSIS DKD

Rentang normal albuminuria adalah $< 30\text{mg/g}$, dan rentang yang abnormal adalah $> 30\text{ mg/g}$, akan tetapi nilai antara keduanya dapat dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit ginjal dan kardiovaskular. Adanya peningkatan ekskresi albumin urin yang moderat (mikroalbuminuria) ($30\text{-}300\text{ mg/g}$) sudah diterima secara umum sebagai prekursor dari DKD, di mana hal tersebut mengindikasikan risiko dini dan menyediakan target untuk intervensi. (Persson, et al., 2018)

Tabel 2.4. Kadar albuminuria pada DKD

Normoalbuminuria	Daily urine albumin amount: $<30\text{ mg}$
Moderately increased albuminuria (Microalbuminuria)	Daily urine albumin amount: $30\text{ mg}\text{--}300\text{ mg}$ or Ratio of urine albumin over urine creatinine: $30\text{--}300$
Severely increased albuminuria (Macroalbuminuria)	Daily urine albumin amount: $>300\text{ mg}$ or Ratio of urine albumin over urine creatinine: >300

The Italian Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) mempelajari lebih dari 15.000 partisipan dengan DM tipe-2 dan menemukan bahwa individu dengan peningkatan albuminuria menunjukkan komplikasi mikrovaskular, di mana individu tanpa albuminuria dengan gangguan fungsi ginjal memiliki fenotipe ke arah kardiovaskular atau makrovaskular. (Persson, et al., 2018)

Skrining tahunan bagi seluruh individu dengan diabetes sangat direkomendasikan untuk mendeteksi abnormalitas dan/atau perubahan kadar albuminuria dan fungsi ginjal sehingga pengobatan renoprotektif dapat dimulai. Pengumpulan urin sewaktu pada pagi hari sudah cukup untuk skrining dan pemantauan, dan tergolong nyaman untuk pasien.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Gambar 2.7. **Stadium dari *Chronic Kidney Disease***. Hijau : risiko rendah (jika tidak ada penanda lain penyakit ginjal, tidak ada penyakit ginjal kronik); kuning : risiko meningkat moderat; orange : risiko tinggi; merah : risiko sangat tinggi. CKD. *chronic kidney disease*; GFR. *glomerular filtration rate*; KDIGO. *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*. (Persson, et al., 2018)

Dengan mempertimbangkan variasi yang dapat terjadi, 2 hingga 3 sampel urin sewaktu dalam 3 hingga 6 bulan harus meningkat untuk mengkonfirmasi diagnosis. Pengumpulan urin selama 24 jam merupakan *gold standar* untuk asesmen albuminuria dan dapat menyediakan informasi penting tambahan terhadap asupan natrium dan protein, akan tetapi pengumpulan yang komplisit seringkali sulit bagi pasien. Harus diperhatikan bahwa ekskresi albumin urin dapat meningkat terlepas dari adanya penyakit ginjal, dengan adanya faktor olahraga berat dalam 24 jam, infeksi saluran kencing yang berat, menstruasi, gagal jantung, dan adanya hiperglikemia.

Variabel klinik kedua yang digunakan untuk skrining DKD adalah eGFR, dengan menggunakan rumus berdasarkan kreatinin seperti *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Jika tidak diobati, perjalanan alami dari DKD menunjukkan penurunan berkelanjutan dari eGFR antara 2 dan 20 ml/menit per 1,73m² (mean 12 ml/menit per 1,73 m²) akan tetapi terapi yang efektif terhadap kontrol glikemik, kontrol tekanan darah, penghambatan sistem RAA, penurunan kadar kolesterol darah, dan perbaikan faktor gaya hidup dapat membatasi perkembangan dari 2 hingga 5 ml/menit per 1,73 m².

Masih didapatkan keterbatasan dalam metode asesmen albuminuria yang belum terstandarisasi, dan terdapat diskusi mengenai metode kuantitatif versus kualitatif serta pengumpulan urin sewaktu atau berjangka waktu. Ketepatan estimasi eGFR berdasarkan kadar kreatinin

juga masih diperdebatkan. Penghalang utama yaitu skrining sistematis, terlepas dari metodenya, seringkali tidak diimplementasikan, sehingga DKD masih belum terdeteksi. (Persson, et al., 2018)

2.2 ZINK

2.2.1 ZINK DALAM TUBUH MANUSIA

Zinc²⁺/Seng (Zn²⁺) merupakan salah satu komponen mikromineral yang didapatkan dalam tubuh manusia. Total Zn²⁺ yang terdapat dalam tubuh manusia dewasa yaitu 1,5g pada wanita dan 2,5g pada laki-laki; kadar tersebut lebih rendah dibandingkan dengan besi (Fe). Distribusi Zn²⁺ hampir merata pada tubuh manusia, akan tetapi ada beberapa organ yang memiliki konsentrasi Zn²⁺ yang tinggi (contoh : prostat). Perkiraan kadar Zn²⁺ pada beberapa organ manusia dapat dilihat pada tabel 2.5 di bawah ini. (King and Cousins 2014)

Tabel 2.5. Perkiraan kadar Zn²⁺ dalam beberapa organ mayor dan jaringan pada laki-laki dewasa. (Janet C. King 2014)

Jaringan	Perkiraan kadar Zink		Persentase dari Zink dalam tubuh	
	<i>Wet weight</i> (μ M/g)	(μ g/g)	g	(%)
Otot skeletal	0,78	51	1,53	~57
Tulang	1,54	100	0,77	29
Kulit	0,49	32	0,16	6
Liver	0,89	58	0,13	5
Otak	0,17	11	0,04	1,5
Ginjal	0,85	55	0,02	0,7
Jantung	0,35	23	0,01	0,4

Rambut	2,30	150	<0,01	~0,1
Plasma darah	0,02	1	<0,01	~0,1

Zinc sebagai salah satu mikromineral dalam tubuh, memiliki beberapa fungsi penting yaitu (1) fungsi katalitik, di mana lebih dari 300 metaloenzim telah teridentifikasi; (2) fungsi struktural, terdapat beberapa faktor transkripsi yang harus berikatan dengan *Zinc* untuk menjalankan kerjanya; (3) faktor regulator, *Zinc* telah teridentifikasi sebagai komponen aktif dari mekanisme metaregulator dari gen metalothionein (Janet C. King 2014).

Pada vertebrata, tiga grup protein telah terbukti mengatur homeostasis zink seluler, yaitu metalothioneins (MTs), zink importir (ZIP, SLC39A), dan zink eksportir (ZnT, SLC30A). MTs telah terbukti mengikat zink dengan afinitas rendah, sedangkan zink transporter memediasi kompartementalisasi zink menjadi berbagai organel dan vesikel untuk penyimpanannya, dan untuk memasok zink ke berbagai protein yang membutuhkan zink untuk menjalankan fungsinya. (Ayako, et al. 2018)

2.2.2 ZINK DENGAN FUNGSI ENDOKRIN PANKREAS

Sel β pankreas diketahui mengandung konsentrasi zink yang sangat tinggi dibandingkan dengan berbagai sel lainnya. Khususnya, granul sekretori insulin terbukti memiliki kandungan zink tertinggi dalam sel β pankreas. Lokasi salah satu *Zinc transporter* (Zip^4) yaitu pada membran sel β pankreas, hal ini mengindikasikan bahwa Zip^4 berpartisipasi dalam

impor *Zinc* ke dalam sel. Biosintesis insulin terjadi dalam sel β pankreas di mana proinsulin masuk ke dalam aparatus Golgi dan kemudian bergabung dengan granul yang kaya akan *Zinc*. Dua ion *Zinc* akan bergabung dengan 2 insulin dimer, dan pada akhirnya akan menyatu dengan insulin dimer tambahan sehingga akan menghasilkan suatu unit heksamer yang mengandung *Zinc*. ZnT8 memainkan peran kunci dalam akumulasi zink dalam granul sekresi insulin. ZnT8 ditemukan di membran plasma granul sekretori insulin sel β pankreas, dan terlibat dalam transpor zink ke dalam granul sekretori insulin. Oleh karena itu, zink berperan penting dalam proses ketepatan sintesis insulin, serta penyimpanan dan stabilitas strukturalnya. (Shannon L. Kelleher 2011; Ayako, et al. 2018).

2.2.3 ZINK HUBUNGANNYA DENGAN *DKD*

Stres oksidatif merupakan hal yang sangat relevan dengan terjadinya *DKD*. Stress oksidatif dapat disebabkan karena produksi *reactive oxygen species (ROS)* atau terjadi defisiensi pertahanan antioksidan. Defisiensi antioksidan dapat diperoleh dari rendahnya asupan vitamin, seperti vitamin C and E, atau terganggunya sintesis enzim, seperti *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxidase*, dan juga defisiensi zink. Zink merupakan bagian dari struktur enzim-enzim tersebut, kadar zink yang menurun dapat mengganggu sintesis enzim tersebut. Hipotesis lainnya melaporkan bahwa hiperglikemia

menyebabkan disfungsi sel endotel dalam beberapa jalur, termasuk peningkatan stress oksidatif dan terganggunya *endothelium-derived relaxing factors* seperti *nitric oxide*. Dibandingkan dengan pasien nondiabetes, pasien diabetes memiliki status antioxidant lebih rendah, juga biasa disertai dengan hiperzinkuria. Kombinasi dari mekanisme ini dan meningkatkan stress oksidatif.

Berdasarkan hal ini, antioksidan seperti zink, dapat digunakan untuk mengobati atau mencegah DKD. Dalam sebuah percobaan, menggunakan kombinasi zink dan magnesium, dilaporkan terjadi penurunan ekskresi albuminurin tanpa adanya efek signifikan pada tekanan darah atau profil lipid. Studi lain memperlihatkan bahwa asupan zink dan *melatonin* selama 3 bulan menurunkan konsentrasi lipid plasma dan ekskresi albumin urin. Dalam penelitian lainnya, penurunan kadar HbA1c didapatkan setelah suplementasi zink, sementara dalam penelitian lainnya kadar HbA1c dan profil lipid ditemukan tidak ada perubahan setelah 3 bulan pemberian suplementasi zink. (Mahmoud Parham et al. 2008)