

PENURUNAN BILIRUBIN MENINGKATKAN OKSIDASI LIPOPROTEIN A PADA NEFROPATI DIABETIK

¹Meutia Atika Faradilla, ²Yahwardiah Siregar, ³Darwin Dalimunthe

^{1,2,3}Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine
University of Sumatera Utara
Email: tya.faradilla@gmail.com

Abstrak. Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskuler terbanyak akibat diabetes dan menjadi penyebab ketiga jatuhnya gagal ginjal ke stadium akhir. Salah satu penyebab progresifitas nefropati diabetik ini adalah peningkatan oksidan oleh lipoprotein a (Lp(a)). Bilirubin adalah antioksidan endogen lipofilik yang dapat mencegah efek oksidan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar bilirubin dan lipoprotein a pada pasien dengan nefropati diabetik. Efek antioksidan bilirubin berkorelasi negatif signifikan dengan lipoprotein a pada kelompok nefropati diabetik ($r = -0.734$; $p = 0.000$) dan juga berkorelasi negatif signifikan pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati ($r = -0.476$; $p = 0.016$). Kadar bilirubin pada nefropati diabetik lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati (OR=1.3; 95%; CI=0.23-10.3) sedangkan kadar lipoprotein a pada kelompok nefropati diabetik lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati (OR= 2.8; 95%; CI=1.84-12.07). Lipoprotein a merupakan faktor resiko yang lebih berperan terhadap nefropati diabetik. (JKS 2017; 3: 152-158)

Kata kunci: Bilirubin, Lipoprotein a, Nefropati Diabetik, Diabetes Mellitus tipe 2

Abstract. Diabetic nephropathy is the most common complication of microvascular disease due to diabetes and the third leading cause of renal failure to the end stage. One of the causes of diabetic nephropathy progression is increase oxidants by lipoprotein a. Bilirubin is a lipophilic endogenous antioxidant that can prevent oxidant effect. This study aims to determine the correlation between bilirubin levels and lipoprotein a in patients with diabetic nephropathy. This research is a case control study with consecutive sampling technique. The subjects were divided into two groups, 25 subjects in the diabetic nephropathy group and 25 subjects in the type 2 diabetes mellitus group without nephropathy. Spearman correlation was used to assess the correlation between bilirubin and lipoprotein a and the mann-whitney test to assess the ratio of bilirubin and lipoprotein a levels in both groups. Antioxidant effect of bilirubin significantly negative correlated with lipoprotein a in the diabetic nephropathy group ($r = -0.734$; $p = 0.000$) and also significantly negative correlated in the group of type 2 DM without nephropathy ($r = -0.476$; $p = 0.016$). Bilirubin levels in diabetic nephropathy were lower when compared with the group of type 2 DM without nephropathy (OR = 1.3, 95%; CI = 0.23-10.3) whereas lipoprotein a in the diabetic nephropathy group was higher when compared to the type 2 DM group without nephropathy (OR = 2.8; 95%; CI = 1.84-12.07). Lipoprotein a is a more important risk factor for diabetic nephropathy. Low levels of bilirubin can increase oxidant effect of lipoprotein a and lipoprotein a play a role in progressivity of diabetic nephropathy. (JKS 2017; 3: 152-158)

Keyword : Bilirubin, Lipoprotein a, Diabetic Nephropathy, Type 2 Diabetes Mellitus

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan fungsi insulin, sekresi insulin atau keduanya. Diabetes telah mengambil tempat sebagai salah satu penyakit yang paling penting di seluruh dunia, mencapai proporsi epidemi dengan prevalensi yang meningkat terus di seluruh dunia. Perkiraan global memprediksi bahwa proporsi populasi orang dewasa dengan diabetes akan meningkatkan 69% untuk tahun 2030.¹

Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan peningkatan ROS dan peningkatan peroksidasi

lipid yang menyebabkan kerusakan dan kematian sel sehingga memicu perkembangan dan progresifitas komplikasi diabetes. Salah satu lipid yang mudah teroksidasi dan memiliki kontribusi terjadinya komplikasi mikrovaskular pada diabetes adalah lipoprotein (a) [Lp(a)]. Lp(a) juga ditemukan berperan dalam terjadinya komplikasi mikrovaskular dan peningkatan serum Lp(a) merupakan faktor resiko signifikan progressifitas nefropati diabetik.²

Peningkatan stress oksidatif akibat akumulasi ROS ini harus di imbangi dengan sistem anti oksidan yang tinggi pula untuk mencegah kerusakan sel bahkan organ yang lebih parah.

Bilirubin merupakan salah satu antioksidan endogen yang bersifat lipofilik dan juga anti inflamasi yang poten. Bilirubin merupakan antioksidan utama dalam serum darah manusia, potensial melawan radikal superoksida dan radikal peroksil walaupun dalam konsentrasi yang kecil.⁽³⁾

Apabila terdapat ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan akan memicu perkembangan dan progresifitas komplikasi mikro dan makrovaskular pada pasien diabetes. Salah satunya adalah gangguan fungsi ginjal yang kemudian akan menjadi nefropati diabetik.⁽⁴⁾

Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes yang secara klinis ditandai dengan manifestasi mikroalbuminuria yang terus berkembang menjadi albuminuria di ikuti dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang berlangsung selama jangka waktu yang panjang, sering selama 10 sampai 20 tahun. Nefropati diabetik merupakan penyebab ketiga jatuhnya gagal ginjal ke stadium akhir.⁽⁵⁾

Bilirubin disebutkan memiliki peran sebagai biomarker yang potensial dan target terapi pada nefropati diabetik.⁽⁶⁾ Penelitian *in vitro* pada mencit diabetes dengan gangguan fungsi ginjal yang diberikan prekursor bilirubin yaitu biliverdin, terdapat penurunan albuminuria dan perubahan fungsi ginjal. Efek ini juga bersamaan dengan normalnya penanda stres oksidatif dan ekspresi nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) subunit H oxidase di ginjal.⁷

Bilirubin yang rendah akan berdampak pada rendahnya efek anti oksidan lipofilik dan beresiko meningkatkan oksidasi lipoprotein salah satunya adalah Lp(a). Pasien diabetes tipe 2 menunjukkan bahwa mikroalbuminuria (nefropati pada fase subklinik) atau proteinuria (nefropati pada fase lanjut) berhubungan dengan peningkatan kadar Lp(a).⁽⁸⁾ Peningkatan kadar Lp(a) secara signifikan berhubungan dengan prevalensi terjadinya nefropati diabetik pada pasien Jepang dengan diabetes mellitus tipe 2.⁹

Peningkatan kadar lipoprotein a menunjukkan kerusakan fungsi ginjal lebih cepat dalam 2 tahun yang di nilai dengan kreatinin serum dan perhitungan glomeruli filtration rate (GFR). Rendahnya kontrol diabetes merupakan prediktor signifikan peningkatan Lp(a) dan nilai Lp(a) meningkat signifikan pada nefropati diabetik.⁽¹⁰⁾ Pasien dengan nefropati diabetik memiliki kadar

Lp(a) lebih tinggi dan tidak ditemukan hubungan antara kadar Lp(a) dengan retinopati dan neuropati diabetik.¹¹

Nefropati diabetik merupakan komplikasi terbanyak dari diabetes mellitus dan penyebab ketiga jatuhnya gagal ginjal ke stadium akhir. Untuk mencegah tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes, dibutuhkan identifikasi, pencegahan dan penanganan segera terhadap faktor resiko komplikasinya. Telah disebutkan bahwa bilirubin dan lipoprotein a sangat berperan dalam patofisiologi nefropati diabetik. Namun penelitian sebelumnya, belum pernah ada yang mencari hubungan antara bilirubin sebagai antioksidan dan lipoprotein a sebagai oksidan dalam patogenesis nefropati diabetik. Menilai manakah yang lebih berperan antara bilirubin dan lipoprotein a sebagai faktor resiko nefropati juga belum pernah dilakukan sebelumnya.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi antara bilirubin dan lipoprotein a, menilai manakah di antara bilirubin dan lipoprotein a yang memiliki peranan yang besar terhadap nefropati diabetik, serta membuktikan bahwa kadar lipoprotein a lebih tinggi dan kadar bilirubin lebih rendah pada nefropati diabetik dibandingkan pada DM tipe 2.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode case control dengan teknik consecutive sampling.

Subjek Penelitian

Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kasus sebanyak 25 orang penderita yang telah di diagnosis nefropati diabetik dan kelompok kontrol sebanyak 25 orang penderita yang di diagnosis diabetes mellitus tipe 2 tanpa nefropati diabetik. Pengambilan data sampel penelitian dan sampel darah dilakukan di Poliklinik Endokrin Rumah Sakit Umum Pemerintah (RSUP) H. Adam Malik Medan.

Kriteria Inklusi untuk kelompok kasus yaitu penderita yang telah di diagnosis dengan nefropati diabetik yaitu pada anamnesis ditemukan adanya riwayat diabetes lebih dari 7 tahun, retinopati diabetikum atau gangguan fungsi ginjal dalam

keluarga dan hasil pemeriksaan lab 2x proteinuria persisten dalam 3-6 bulan, dimana ditemukan mikroalbuminuria (30-300mg/g), makroalbuminuria (>300mg/g), penurunan eGFR (>60ml/min/1,73m²).⁽¹²⁾ Kriteria inklusi untuk kelompok kontrol yaitu pasien yang di diagnosis diabetes mellitus tipe 2 tanpa nefropati dan bersedia menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi yaitupenderita end state renal disease, penderita gangguan fungsi hati, hematuria, piuria dan hamil.

Intervensi

Pada penelitian dilakukan anamnesa, melihat rekam medik, pengambilan sampel darah dan urin dan pemeriksaan laboratorium. Anamnesa, rekam medik, pemeriksaan laboratorium digunakan untuk mendiagnosis pasien masuk kedalam kelompok kontrol dan kasus. Dilakukan juga pengukuran durasi diabetes, kadar gula darah puasa dan 2 jam post pandrial, mikroalbumin urin on the spot, HbA1C, kreatinin dan eGFR untuk menilai karakteristik subjek. Kemudian diperiksa kadar bilirubin dan lipoprotein a untuk dinilai korelasi dan perbandingan kadarnya pada kedua

kelompok. Pemeriksaan menggunakan serum darah dimana kadar bilirubin diperiksa menggunakan metode Jendrassik/Grof sedangkan lipoprotein a menggunakan metode ELISA. Pemeriksaan kadar gula darah puasa dan 2 jam post pandrial, HbA1C, kreatinin menggunakan COBAS automated analyzer dan eGFR menggunakan metode Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Analisis Statistik

Uji normalitas menggunakan Kolmogorov-Smirnov normality test. Analisa hubungan bilirubin dan lipoprotein a menggunakan uji korelasi spearman dan untuk membandingkan kadar bilirubin dan lipoprotein a pada pasien diabetes menggunakan uji mann- whitney.

Ethical clearance

Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara. Semua subjek studi menandatangani informed consent tertulis setelah diinformasikan tentang tujuan dan manfaat penelitian.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian dengan nefropati diabetic dan diabetes mellitus tipe 2 tanpa nefropati

Karakteristik sampel	Nefropati diabetik	DM Tipe 2 tanpa nefropati diabetik	Nilai p
1. Usia (tahun)	59.40 ± 8.48	56.56 ± 9.72	0.472
2. Durasi diabetes (tahun)	13.12 ± 5.26	2.96 ± 1.62	0.000*
3. HbA1c (%)	8.07 ± 2.15	6.32 ± 0.62	0.000*
4. KGD Puasa (mg/dl)	170.72 ± 82.85	132.32 ± 24.66	0.132
5. KGD 2 PP (mg/dl)	257.28 ± 100.88	212.52 ± 70.36	0.171
6. Kreatinin (mg/dl)	0.92 ± 0.17	0.71 ± 0.13	0.000*
7. eGFR (mL/min/1,73 m ²)	73.72 ± 11.08	103.76 ± 22.72	0.000*

Hasil Penelitian

Terdapat perbedaan karakteristik subyek antara kelompok nefropati diabetik dan kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati. Usia pada kelompok nefropati diabetik yaitu 59.40±8.48 tahun sedangkan pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah 56.56±9.72 tahun (p=0.472). Durasi diabetes pada kelompok nefropati diabetik 13.12±5.26 tahun sedangkan pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik

adalah 2.96±1.62 tahun (p=0.000). HbA1c pada kelompok nefropati diabetik 8.07±2.15% sedangkan pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah 6.32±0.62% (p=0.000). KGD puasa pada kelompok nefropati diabetik adalah 170.72±82.85mg/dl sedangkan pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah 132.32±24.66mg/dl (p=0.132). KGD 2 jam PP pada kelompok nefropati diabetik adalah 257.28±100.88mg/dl sedangkan pada kelompok

DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah $212.52 \pm 70.36 \text{ mg/dl}$ ($p=0.171$). Kreatinin pada kelompok nefropati diabetik adalah $0.92 \pm 0.17 \text{ mg/dl}$ sedangkan pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah

$0.71 \pm 0.13 \text{ mg/dl}$ ($p=0.000$). eGFR pada kelompok nefropati diabetik adalah $73.72 \pm 11.08 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sedangkan pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah $103.76 \pm 22.72 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($p=0.000$) (Tabel 1).

Tabel 2. Hubungan antara bilirubin dan lipoprotein a pada nefropati diabetik dan diabetes mellitus tipe 2 tanpa nefropati

	Nilai r	Nilai p
Nefropati diabetik	-0.734	0.000
DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik	-0.476	0.016

Dengan menggunakan uji korelasi spearman ditemukan bahwa hubungan bilirubin memiliki korelasi negatif signifikan terhadap lipoprotein a pada kelompok nefropati diabetik dan DM tipe 2 tanpa nefropati ($r=-0.734$; $p=0.000$ dan $r=-0.476$;

$p=0.016$) (Tabel 2). Namun secara statistik didapatkan bahwa korelasi bilirubin dan lipoprotein a pada kelompok nefropati diabetik lebih kuat karena angkanya lebih mendekati 1.

Tabel 3. Perbandingan nilai bilirubin dan lipoprotein a pada nefropati diabetik dengan diabetes mellitus tipe 2 tanpa nefropati

	Kelompok nefropati diabetik	Kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik	Nilai p	Nilai OR
kadar Bilirubin total (mg/dL)	0.34 ± 0.19	0.56 ± 0.41	0.048	1.3 (95% CI=0.23-10.3)
kadar Lipoprotein a (mg/dL)	46.12 ± 26.92	25.08 ± 19.24	0.040	2.8 (95% CI=1.84-12.07)

Kadar bilirubin total pada kelompok nefropati diabetik adalah $0.34 \pm 0.19 \text{ mg/dl}$ sedangkan nilai bilirubin total pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah $0.56 \pm 0.41 \text{ mg/dl}$ ($p=0.048$). kadar lipoprotein a pada kelompok nefropati diabetik adalah $46.12 \pm 26.92 \text{ mg/dl}$ sedangkan nilai lipoprotein a pada kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati diabetik adalah $25.08 \pm 19.24 \text{ mg/dl}$ ($p=0.040$). Dari tabel di atas dapat terlihat bahwa rata-rata kadar bilirubin pada kelompok nefropati diabetik lebih rendah dan kadar lipoprotein a pada kelompok nefropati lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok DM tipe 2 tanpa nefropati.

Nilai odds ratio (OR) yang untuk bilirubin adalah 1.3, hal ini menunjukkan bahwa pada pasien dengan nefropati diabetik cenderung memiliki kadar bilirubin lebih rendah 1,3 kali dibandingkan pada pasien DM tipe 2 tanpa nefropati. Sedangkan nilai odds ratio (OR) untuk lipoprotein a adalah 2.8, hal ini menunjukkan bahwa pada pasien dengan nefropati diabetik cenderung memiliki

kadar lipoprotein a 2,8 kali lebih tinggi dibandingkan pada DM tipe 2 tanpa nefropati. Dari hasil cofidential interval (CI) pada odds ratio bisa terlihat bahwa lipoprotein a lah yang sangat berperan signifikan dalam nefropati diabetik dikarenakan angka CI berada di atas 1 (tabel 2)

Pembahasan

Ditemukan perbedaan signifikan pada karakteristik awal subyek penelitian dimana durasi diabetes cenderung lebih lama di atas 10 tahun, HbA1c ditemukan tidak terkontrol, KGD puasa dan KGD 2 jam PP tinggi, kadar hemoglobin dan eGFR menurun serta kadar kreatinin meningkat. Hal ini sesuai bahwa peningkatan durasi diabetes, HbA1c yang tidak terkontrol diketahui menjadi faktor resiko progresifitas nefropati diabetik.⁽¹³⁾

Bilirubin memiliki korelasi negatif dengan lipoprotein a. Bilirubin merupakan antioksidan lipofilik endogen yang bekerja non enzimatis dan memiliki ukuran kecil. Bilirubin bekerja dengan cara menangkap radikal sedangkan lipoprotein a

merupakan lipid yang mudah teroksidasi. Peningkatan kadar bilirubin ringan dapat menekan oksidasi lipid dan bersifat protektif. Selain bertindak sebagai anti oksidan, bilirubin juga bersifat anti inflamasi dan bahkan bakterisidal. Bilirubin dan biliverdin mengurangi oksidan dengan bantuan kerja enzim heme oxygenase dan biliverdin reduktase.¹⁴

Bilirubin juga menghambat ROS melalui mekanisme modulasi migrasi monosit yang tergantung pada VCAM-1 dan ICAM-1. Pengikatan VCAM-1 dan ICAM-1 dengan integrinnya memicu aktivasi NADPH oksidase (Nox) yang terkait dengan kalsium dan Rac-1 serta xantin oksidase (XO). Enzim ini membentuk ROS yaitu superoksida dan hidrogen peroksida yang memicu sinyal beruntun untuk mengaktifasi matriks metalloproteinase (MMP)-2 dan -9 dan merusak tight junction endotel. Bilirubin disini bertindak sebagai antioksidan poten yang bekerja melalui mekanisme siklus redoks intraseluler melalui kerja biliverdin reduktase, menangkap ROS yang dihasilkan oleh Nox dan Xo sehingga menghambat migrasi monosit.⁽¹⁵⁾

Di sisi lain, apabila ROS yang dihasilkan Nox dan Xo tidak dapat di hambat oleh bilirubin, maka akan terjadi peningkatan radikal bebas seperti hidrogen peroksida dan anion superoksida yang dapat memicu oksidasi lipoprotein dan salah satunya adalah Lp(a). Lp (a) telah di ketahui lebih mudah teroksidasi bila dibandingkan dengan LDL dan bersifat aterogenik, protrombotik dan inflamasi. Oleh karena itu dibutuhkan keseimbangan antara fungsi bilirubin sebagai anti oksidan endogen yang bersifat lipofilik dalam menangani efek oksidan dari lipoprotein a terutama dalam mencegah progresifitas nefropati diabetik.

Lipoprotein a memiliki peran yang lebih besar terhadap progresifitas nefropati diabetik bila dibandingkan dengan bilirubin. Hal ini bisa dilihat secara statistik dari hasil confidential interval (CI) pada odds ratio yang menunjukkan bahwa lipoprotein a memiliki pengaruh yang kuat. Lp(a) memiliki afinitas terhadap berbagai komponen dari matriks subendotelial termasuk proteoglikan, fibrinogen dan fibronektin. Lp(a) juga berikatan pada lipoprotein yang kaya

trigliserida, dimana dapat menyebabkan akumulasi lipid di dinding arteri. Penelitian juga menunjukkan bahwa Lp(a) lebih gampang teroksidasi dan terakumulasi di dinding arteri menyebabkan aterosklerosis. Sama halnya seperti LDL, Lp(a) akan mengalami modifikasi oksidatif menjadi substrat yang kemudian ditangkap oleh makrofag membentuk sel busa. Lp(a) dapat memicu inflamasi menyebabkan kemotaksis monosit dan ekspresi molekul adhesi vaskular. Apo(a) memiliki kesamaan dengan plasminogen yang dapat memicu fibrinolisis sehingga dapat mengganggu kerja plasminogen dan memicu trombosis.⁽¹⁶⁾ Peningkatan Lp(a) memiliki efek buruk yang lebih banyak terhadap sel ginjal bila dibandingkan dengan efek yang ditimbulkan akibat penurunan kadar bilirubin.

Kadar bilirubin pada kelompok nefropati cenderung lebih rendah bila dibandingkan pada kelompok diabetes mellitus tipe 2 tanpa nefropati. Hal ini disebabkan pada nefropati diabetik terjadi penurunan kadar hemoglobin karena gangguan fungsi eritropoietin yang berada pada korteks ginjal. Penurunan kadar eritropoietin sangat mempengaruhi jumlah sel darah merah. Jika sel darah merah yang terbentuk sedikit, maka hemoglobin juga akan menurun. Sebagaimana telah dijelaskan bahwa bilirubin merupakan produk katabolisme dari heme. Selain itu proses inflamasi kronik, defisiensi besi, stress oksidatif yang terjadi pada nefropati diabetik berpengaruh terhadap penurunan kadar bilirubin.¹⁷

Kadar lipoprotein a pada kelompok nefropati diabetik lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok diabetes mellitus tipe 2. Hal ini disebabkan karena gangguan fungsi ginjal dapat menyebabkan gangguan ekskresi lipoprotein a sehingga pada penderita albuminuria akan ditemukan peningkatan lipoprotein a serum. Sebagaimana diketahui bahwa ginjal merupakan tempat ekskresi utama lipoprotein a.⁽¹⁸⁾

Hal ini sesuai dengan Toro et al.⁽⁸⁾ Bahwa pasien diabetes tipe 2 menunjukkan bahwa mikroalbuminuria (nefropati pada fase subklinis) atau proteinuria (nefropati pada fase lanjut) berhubungan dengan peningkatan kadar Lp(a). Pada nefropati juga ditemukan penurunan kadar bilirubin dibandingkan dengan penderita diabetes tanpa nefropati.²

Peningkatan lipoprotein a ini pula dapat meningkatkan kerusakan ginjal karena bersifat aterogenik yang homolog dengan plasminogen. efek aterogenik dari Lp(a) dapat meningkatkan stenosis arteri renal dan memicu iskemik renal. Apo(a) menginduksi aktivitas kemotaksis monosit di endotel vaskular dan memicu atherotrombosis yang menjadi penyebab penting perkembangan nefropati diabetik. Selain cedera pada vaskular, Lp(a) juga terlibat dalam cedera glomerulus.⁽¹⁹⁾ Peningkatan Lp(a) pada nefropati diabetik juga berkaitan dengan abnormalitas lemak termasuk hipertrigliseridemia, penurunan kadar HDL, dan peningkatan kadar LDL. Hal ini disebut dengan diabetik dislipidemia.²⁰

Hasil dari penelitian Yun et al.⁽¹⁸⁾ menunjukkan bahwa kelompok yang memiliki kadar Lp(a) tinggi memiliki resiko 2,12 kali lebih tinggi menderita gangguan fungsi ginjal. Lp (a) memiliki hubungan yang signifikan dengan progresifitas nefropati diabetik dan Lp(a) merupakan faktor prognostik independen terhadap perkembangan gangguan fungsi ginjal pada diabetes mellitus tipe 2.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak adanya penilaian langsung terhadap faktor resiko yang mungkin mempengaruhi kadar bilirubin dan lipoprotein a baik dari segi konsumsi hormonal, diet, peradangan kronis dan polimorfisme genetik pada lipoprotein a. Diharapkan hal ini dapat diperhatikan untuk penelitian mendatang.

Manfaat klinis dari penelitian ini bahwa lipoprotein a bisa menjadi faktor resiko progresifitas seseorang dengan diabetes mellitus jatuh menjadi nefropati diabetik dan agar penderita diabetes mellitus juga dapat lebih mengontrol kadar gula darah, meningkatkan hemoglobin, diet rendah kolesterol dan banyak berolahraga untuk menjaga kadar bilirubin dan lipoprotein a tetap dalam kondisi normal agar tidak terjadi komplikasi diabetes lebih lanjut.

Untuk kedepannya, diharapkan ada penelitian lanjutan mengenai hubungan polimorfisme gen lipoprotein a terhadap timbulnya nefropati diabetik dan ada penelitian lanjutan dengan metode kohort dan jumlah sampel yang lebih banyak untuk menilai lebih dalam hubungan lipoprotein a sebagai salah satu faktor resiko

pasien DM tipe 2 tanpa nefropati untuk jatuh menjadi nefropati diabetik.

Kesimpulan

Kadar bilirubin yang rendah beresiko meningkatkan efek oksidan dari lipoprotein a dan lipoprotein a berperan pada patogenesis nefropati diabetik.

Acknowledgement

Kami berterimakasih kepada subyek penelitian yang telah banyak membantu menyelesaikan penelitian ini dan kepada semua rekan kerja yang banyak memberikan masukan demi terselesaikannya manuskrip ini.

Daftar Pustaka

1. Shaw JE, Sicre RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.
2. Suchitra MM. et al. Atherogenic dyslipidemia in diabetic nephropathy: lipoprotein (a), lipid ratios and atherogenic index. *Int J Res Med Sci* 2013;1(4):455-459.
3. Gazzin S. et al. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *TRMOME* 2016;11(6):11-17.
4. Lin M. et al. Toll-Like Receptor 4 Promotes Tubular Inflammation in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;23:86-102.
5. Forbes and Cooper. Mechanism of Diabetic Complication. *American Physiological Society* 2013;93:37-148.
6. Hull and Agarwal. Bilirubin: A Potential Biomarker and Therapeutic Target for Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 2014;63:2613-2616.
7. Takayanagi R, Toyoshi I, and Keizo O. Clinical and experimental evidence for oxidative stress as an exacerbating factor of diabetes mellitus. *J. Clin. Biochem. Nutr* 2010;48:72-77.
8. Toro R. et al. Relationship between lipoprotein (a) and micro/macro complications in type 2 diabetes mellitus: a forgotten target. *Journal of Geriatric Cardiology* 2015;12:93-99.
9. Senba H. et al. Serum lipoprotein(a) levels and diabetic nephropathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complication* 2016;30(5):923-927.
10. Wairopkam T, Robinson N, Kuldeep S, and Sanjiv K. Lipoprotein a in Diabetic Nephropathy. *Ejpmr* 2017;4(1):343-347.
11. Chandni and Ramamoorthy. Lipoprotein (a) in type 2 diabetic subjects and its relationship to diabetic microvascular complications. *World J Diabetes* 2012; 3(5):105-109.

12. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative- NKF KDOQI Guidelines. Diagnosis of nephropathy Diabetic.
13. Muraliswaran P, Aparna G, Kanagavalli P, and Srikanth S. Association between Microalbuminuria and HbA1C among known Type 2 Diabetic patients in puducherry population-A comparative study. IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry 2018; 2:15-17.
14. Jansen and Daiber. Direct Antioxidant Properties of Bilirubin and Biliverdin. Is There A Role For Bilirubin Reduktase?. Frontiers in Farmacology 2012;3:Article 30.
15. Vogel E, Gila I, Eddy S, and Stephen. D., Bilirubin Prevents Atherosclerotic Lesion Formation in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice by Inhibiting Endothelial VCAM-1 and ICAM-1 Signaling. J Am Heart Assoc 2017;6: e004820
16. Riches and Porter. Lipoprotein(a): Cellular Effects and Molecular Mechanisms. Hindawi Publishing Corporation 2012, Article ID 923289
17. Barbieri et al. Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Hindawi Publishing Corporation 2015:Article ID 354737
18. Plow and Huang. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. Metabolism 2013;62(4):479-491.
19. Yun et al. Lipoprotein(a) predicts a new onset of chronic kidney disease in people with Type 2 diabetes mellitus. Diabet. Med 2016;33:639–643.
20. Bruno S. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. Diabetologia 2015;58(5):886–899.