

MIKROALBUMINURIA PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 HIPERTENSIF

Oleh:
Evy Yulianti
Staf Pengajar FMIPA UNY

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic aberration that can cause some complications, including the occurrence of diabetic nephropathy (DN). Patients with type 2 DM usually have hypertension likely to double compared to the non-DM patients. Prevalence of hypertension is usually greater in patients with type 2 DM with increased albumin in their urine. Data estimate that microalbuminuria is a value as the index of vaskuler damage, especially in the DM and hypertension. The objective of this research is to investigate microalbumin in type 2 DM patients normotensif and type 2 DM patients hipertensif and assess the influence of blood pressure as risk factors in the occurrence of DN in type 2 DM patients.

Subjects of this study are 87 people with type 2 DM normotensif and hipertensif consisting of 54 ND patients and 33 non ND. Microalbumin is measured with the dipstick microalbumin and blood pressure with a sphygmomanometer. The comparison between the control group who examined was showed with X^2 with two degrees of freedom with significance level (alpha) 0.05 and odds ratio calculation is done.

Results obtained in this research is people with type 2 DM hipertensif have a higher frequency in the DN group (67.3%) compared to the non-DN ($p = 0.043$) with OR = 2.64.

Conclusion of this research is the positive result of the microalbumin examination is bigger in the people with type 2 DM hipertensif and hypertension is a risk factor for occurrence of ND in type 2 DM patients

Key Words: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hypertension

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan kelainan metabolik yang paling umum, dengan perkiraan prevalensi seluruh dunia antara 1-5% (Susztak *et al.*, 2006). Secara global, jumlah penderita DM terus meningkat. Dari tahun ke tahun WHO (2003) memperkirakan 135 juta orang seluruh dunia terkena DM pada tahun 1995 dan diperkirakan pada tahun 2025 sebanyak 300 juta orang akan terkena DM. Pada dekade terakhir telah diketahui bahwa prevalensi DM tipe 2 meningkat secara cepat. Telah diprediksi bahwa sedikitnya 350 juta orang (dua kali lipat) di seluruh dunia akan menderita DM tipe 2 pada tahun 2030.

Gaya hidup dan makan yang berlebih yang berakibat timbulnya obesitas merupakan faktor pemicu utama DM tipe 2. Elemen patogenik penting lainnya yang harus digarisbawahi adalah faktor genetik. (Buraczynska *et al.*, 2007). Diabetes biasanya disebut *silent killer* karena hampir sepertiga orang dengan DM tipe 2 tidak mengetahui mereka menderita DM, sampai penyakit tersebut berkembang menjadi serius yang berhubungan dengan komplikasi.

Salah satu bentuk komplikasi akibat DM adalah nefropati diabetika (ND). Nefropati diabetika adalah penyebab utama *end-stage renal disease* (ESRD) di Amerika (Susztak *et al.*, 2006), dan

di negara barat yang lain. Saat ini, ND terjadi pada 15 - 25% pasien DM tipe 1 dan 30 - 40% pasien DM tipe 2 (Schrijvers *et al.*, 2004).

Nefropati diabetika ditandai dengan adanya kerusakan pada glomerulus, tubulus, jaringan interstitial dan vaskuler karena DM. Terjadinya ND melibatkan beberapa jalur, yaitu, jalur hemodinamik, metabolik dan beberapa pasien DM yang berkembang menjadi ND memiliki kerentanan genetik yang berkembang menjadi perlukaan ginjal sebagai respon terhadap keadaan hiperglikemia, yang berhubungan dengan DM tersebut. Jalur *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), nitrit oksid (NO), dan *transforming growth factor* (TGF) berhubungan dengan ND. Terdapat bukti yang kuat tentang adanya keterlibatan faktor genetik pada komplikasi mikrovaskuler diabetes (Buraczynska *et al.*, 2007).

Pasien dengan DM tipe 2 biasanya mempunyai kemungkinan hipertensi dua kali lipat dibanding yang bukan pasien DM. Prevalensi hipertensi biasanya lebih besar pada pasien dengan DM tipe 2 dan yang meningkat eksresi albumin urinnya. Tingginya tingkat tekanan darah sistolik berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskuler yang semakin besar. Hal ini menunjukkan adanya potensi yang lebih besar dalam pencegahan kematian akibat penyakit kardiovaskuler pada penderita DM, dengan mengontrol peningkatan tekanan darah (Yeung *et al.*, 2006) Berbagai data

memperkirakan bahwa mikroalbuminuria merupakan nilai sebagai indeks kerusakan vaskuler, terutama pada hipertensi dan DM (Lydakis, 1998). Sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai bagaimana hasil pemeriksaan mikroalbumin pada penderita DM tipe 2 normotensif maupun hipertensif dan pengaruh tekanan darah sebagai faktor risiko terjadinya ND pada penderita DM tipe 2.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *case control* (kasus kontrol) dengan subjek kasus adalah penderita DM tipe 2 dengan hasil pemeriksaan mikroalbumin positif dan kontrol dengan hasil pemeriksaan mikroalbumin negatif.

Objek penelitian diambil dari pasien rawat jalan poli penyakit dalam RSUD Margono Soekarjo Purwokerto. Pasien yang diambil adalah pasien dengan DM tipe 2 yang sesuai kriteria *The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* yang bersedia menjadi objek penelitian. Pasien yang diambil berumur 40 tahun dan sudah menderita DM tipe 2 selama 10-15 tahun. Pasien yang sudah sesuai kriteria diambil yang mempunyai tekanan darah sistolik 120-129 mmHg dan tekanan darah diastolic di bawah 80-84 mmHg disebut normotensi dan pasien dengan tekanan darah sistolik 130-139 mmHg dan tekanan darah diastolic 85-89 mmHg disebut hipertensi. Perhitungan sampel dilakukan

menggunakan rumus menurut Notoatmodjo (1993), sehingga diperoleh hasil sampel minimal 86,84 subjek. Pada penelitian ini dibulatkan menjadi 87 subjek.

Alat dan bahan dalam penelitian ini yaitu untuk pemeriksaan mikroalbumin digunakan alat : pot penampung urin, tabung reaksi dan bahan : urin dan dipstick mikroalbuminuria (Chemstrip[®] Micral[®] dari Roche), sedangkan untuk pemeriksaan tekanan darah dengan alat sphygmomanometer (Reister, Jerman).

Penelitian ini dilakukan dengan memeriksa kadar mikroalbumin yaitu dengan cara disiapkan sampel urin spot pagi hari, kemudian dimasukkan tes strip (Chemstrip[®] Micral[®] dari Roche) ke dalam urin sampai batas tertentu, dan tunggu selama 1 menit. Diletakkan tes strip di atas tabung selama 30 detik. Dan dibandingkan warnanya dengan warna standar yang ada di tabung tempat tes strip. Bila warna putih berarti negatif, bila warna merah berarti positif. Secara semikuantitatif dibandingkan warna yang positif ini, lalu ditentukan kadarnya sesuai gradasi warna dari 20 – 100 mg/L. dan pemeriksaan tekanan darah dilakukan dengan cara diletakkan manset pada lengan atas kanan atau kiri kurang lebih 2,5 cm dari siku dalam. Kemudian dicari nadi brakhialis, palpasi kemudian diletakkan stetoskop pada daerah tersebut. Balon dipompa sampai terasa kencang dan diturunkan dengan perlahan-lahan. Detak pertama yang terdengar merupakan nilai sistolik. Nilai

yang dicapai pada saat detak mulai menghilang merupakan nilai diastolik. Perbandingan antara kontrol dengan kelompok yang diteliti ditunjukkan dengan X^2 dengan dua degrees of freedom dan tingkat signifikansi (alfa) 0,05 dan dilakukan penghitungan odds ratio.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelitian yang sudah dilakukan terhadap 87 penderita DM tipe 2, maka diperoleh hasil 54 orang memperoleh hasil pemeriksaan mikroalbumin positif dan 33 orang memperoleh hasil pemeriksaan mikroalbumin negatif.

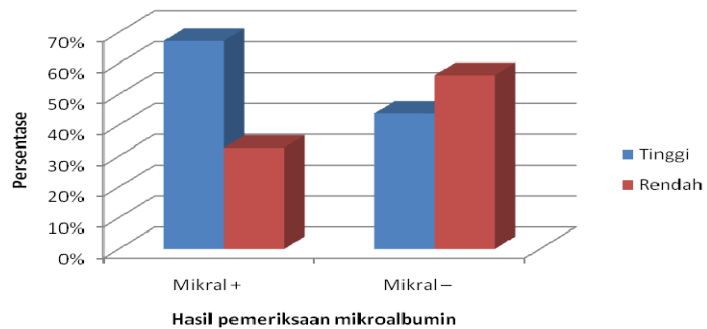
Berikut ini merupakan distribusi frekuensi tekanan darah pada penderita DM tipe 2 dengan hasil pemeriksaan mikroalbumin positif dan negatif.

Tabel 1. Distribusi frekuensi tekanan darah penderita DM tipe 2.

Tekanan Darah	Mikral + (N=55)	Mikral - (N=32)	$P < 0,05$
Tinggi	37 (67,3%)	14 (43,8%)	0,043
Rendah	18 (32,7%)	18 (56,2%)	

Tabel di atas menunjukkan bahwa penderita DM tipe 2 dengan hasil pemeriksaan mikroalbumin positif yang memiliki tekanan darah tinggi, frekuensinya lebih besar [37 (67,3%)] dibanding dengan penderita dengan hasil pemeriksaan

mikroalbumin negatif [14 (43,8%)]. Hasil penghitungan statistik juga menunjukkan perbedaan yang signifikan antara penderita dengan hasil pemeriksaan mikroalbumin positif dan hasil pemeriksaan mikroalbumin negatif ($p=0,043$). Hasil pengukuran odds ratio antara tekanan darah tinggi dan rendah =2,64.



Gambar 1. Distribusi frekuensi tekanan darah penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan hasil pemeriksaan mikral positif dan negatif.

Gambar 1 di atas menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan mikral positif banyak terdapat pada penderita DM tipe 2 dengan hipertensi.

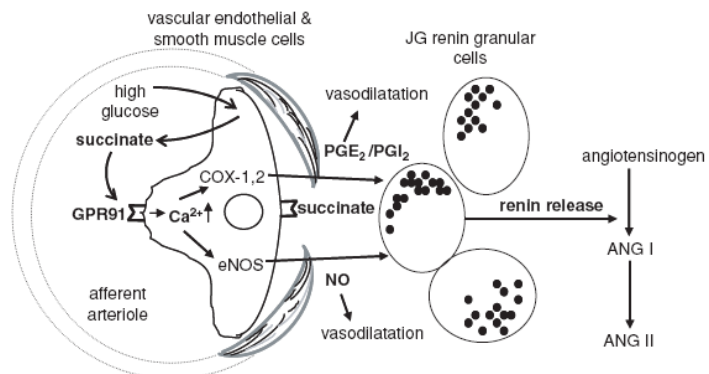
Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa frekuensi penderita DM hipertensif lebih banyak yang mempunyai hasil pemeriksaan mikroalbumin positif dibandingkan penderita DN normotensi. Dari hasil perhitungan odds ratio juga menunjukkan hipertensi dapat

menyebabkan 2,64 kali risiko terjadinya ND pada penderita DM tipe 2.

Diabetes dapat menyebabkan komplikasi vaskulatur, termasuk hipertensi. Bukti-bukti terdahulu menunjukkan adanya pengaruh khusus secara seluler pada ginjal dengan hiperglikemia yang terletak pada aktivasi RAS secara lokal di dalam ginjal sebagai kandidat kuat untuk ketidaknormalan yang menyebabkan kerusakan jaringan. Penemuan yang terbaru mengenai *G-protein-coupled receptor* (GPR91) yang diaktifkan oleh hasil intermediet siklus asam sitrat, yaitu suksinat, mendorong penemuan hubungan antara tingginya kadar glukosa dan pelepasan renin dari *juxtaglomerular apparatus* (JGA) pada ginjal (Peterdi, 2008).

GPR91, suatu reseptor metabolik yang banyak diekspresikan pada ginjal dapat menyebabkan aktivasi RAS yang tergantung renin dan meningkatkan tekanan darah sistemik. Ligannya yang berupa suksinat yang merupakan hasil intermediet pada siklus asam sitrat telah lama diketahui dapat menyebabkan pelepasan renin dari JGA. Pentingnya akumulasi suksinat secara lokal di interstisial, merupakan tanda kerusakan organ iskemik atau berperan sebagai indikator dari ketidakseimbangan antara pasokan energi jaringan dan kebutuhannya. Pada hepar dan ginjal, suksinat memicu sinyal parakrin melalui GPR91 yang menyebabkan pengaruh (pato)fisiologi pada fungsi organ. Data yang baru menunjukkan

bahwa akumulasi suksinat yang terlokalisasi terjadi pada penderita ND. Kadar glukosa yang tinggi dan aktivasi GPR91 yang diinduksi suksinat memicu signal parakrin dari endotel (juxta)glomerular pada sel JG yang menghasilkan renin yang ada di dekatnya untuk meningkatkan sintesis dan pelepasan renin, yang merupakan langkah aktivasi RAS yang *rate-limiting*. Elemen dari aliran *signal transduction* melibatkan suksinat dan peningkatan ion Ca^{2+} endotel vascular yang tergantung GPR91 seperti sintesis dan pelepasan NO dan PGE₂, suatu mediator klasik untuk pelepasan renin. Produksi NO endotelial dan prostaglandin juga secara langsung menyebabkan vasodilatasi dari arteriola aferen, yang mungkin penting dalam perkembangan hiperfiltrasi glomerular (Peterdi, 2008).



Gambar 2. Pelepasan renin yang dimediasi suksinat.

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa hipertensi sistemik meningkatkan perusakan ginjal pada DM dan kecepatan perkembangan penyakit ginjal terjadi secara lambat pada pasien normotensif dengan DM tipe 1. Peningkatan tekanan intraglomerular diperkirakan menyebabkan peningkatan kerusakan ginjal pada awal ND. Penggunaan obat yang menghambat ACE mengurangi risiko terjadinya ND yang baru maupun yang sudah jelas. *Renin-angiotensin system* (RAS), dan khususnya angiotensin II (AT II), berperan penting pada perubahan hemodinamik di dalam ginjal dan menyebabkan perubahan struktural pada ND. Angiotensin II mengatur filtrasi glomerular baik dengan mempengaruhi tonus arteriola glomerular aferen dan eferen dan dengan pengaruh langsung pada sel mesangial dan dapat juga mempengaruhi permeabilitas glomerular. AT II juga meningkatkan reabsorpsi sodium ginjal dengan mempengaruhi tubulus proksimal dan melalui stimulasi sekresi aldosteron. AT II menginduksi akumulasi matriks ekstraseluler. AT II berinteraksi dengan dua reseptor khusus, reseptor angiotensin tipe 1 (ATR 1) dan angiotensin tipe 2 (ATR 2) dan sebagian besar kerjanya nampaknya dimediasi melalui ATR 1. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan adanya peningkatan ekspresi angiotensinogen pada sel tubulus proksimal binatang dengan DM. Pada ND *overt* terdapat aktivasi RAS, dalam kaitannya dengan penurunan

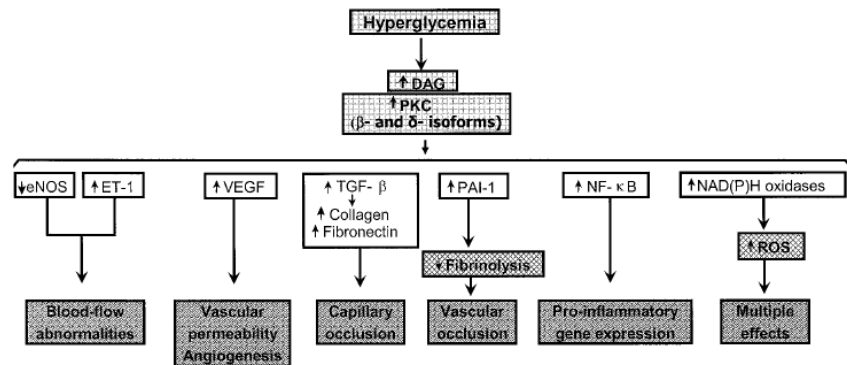
glomerular filtration rate (GFR), dengan peningkatan produksi AT II. Hasil ini baik pada hipertensi sistemik maupun intraglomerular, meningkatkan kerusakan ginjal. Kemampuan ginjal dalam menjaga kecepatan filtrasi glomerular yang konstan disebut autoregulasi, dan beberapa data memperkirakan bahwa autoregulasi yang gagal terdapat pada ND *overt* (Svensson, 2003).

Pada komponen RAS, terdapat beberapa peptida vasoaktif yang mempengaruhi kerusakan ginjal, misalnya vasokonstriktor seperti endothelin dan vasopressin, dan vasodilatator seperti bradikinin, *atrial natriuretic factor* (ANF), prostaglandin dan nitrit oksid (Svensson, 2003).

Bagian RAS dalam sirkulasi, yang mengatur tekanan darah, cairan, dan keseimbangan elektrolit pada berbagai jaringan, termasuk ginjal tampaknya diatur secara independen oleh RAS lokal. Renin, dihasilkan dalam sel juxtaglomerular ginjal, mengubah angiotensinogen dari hepatosit, menjadi Angiotensin I inaktif, kemudian diubah menjadi Angiotensin II aktif oleh ACE di ginjal. Angiotensin II mempunyai efek hemodinamik dan nonhemodinamik dengan terikat pada reseptornya yaitu Angiotensinogen II tipe 1 (AT₁) dan Angiotensinogen II tipe 2 (AT₂). Sebagian besar pengaruh Angiotensin II pada ginjal diperantarai reseptor AT₁ yang sinyalnya melalui aktivasi fosfolipase dan PKC, serta inaktivasi adenilat siklase. Sedangkan

peran reseptor AT₂ pada ginjal belum jelas benar, tetapi terlibat dalam produksi NO dan prostaglandin. Sinyal transduksinya melalui aktivasi guanilat siklase, fosfatase dan kanal kalium. di samping itu, reseptor AT₂ mungkin juga terlibat dalam memperantarai proliferasi dan apoptosis dan mereka meniadakan pengaruh kerja Angiotensin II yang diperantarai-reseptor AT₁ (Schrijvers *et al.*, 2004).

Kadar glukosa yang tinggi memacu ekspresi mRNA dan sintesis protein angiotensinogen pada sel epitel tubulus proksimal dan melibatkan aktivasi jalur poliol dan PKC (Schrijvers *et al.*, 2004). Tingginya kadar glukosa dalam darah berhubungan dengan aktivasi PKC, peningkatan ekspresi *Transforming Growth Factor β* (TGF β) dan peningkatan produksi matriks ekstraseluler (ECM), semuanya berhubungan dengan perkembangan ND. Peningkatan ekspresi TGF β yang secara langsung dipengaruhi oleh glukosa, telah ditunjukkan pada ginjal dan mungkin bertanggung jawab untuk beberapa perubahan struktural di ginjal pada penderita ND. TGF β berhubungan erat dengan aktivitas RAS dan PKC dan hubungan yang saling mempengaruhi ini dapat sebagai pusat perkembangan ND (Svensson, 2003).



Gambar 3. Pengaruh hiperglikemi terhadap aktivasi PKC

Nefropati diabetika merupakan salah satu komplikasi DM yang paling serius dan paling sering menyebabkan gagal ginjal stadium-akhir (ESRD) hampir di seluruh dunia. Nefropati diabetika mempunyai ciri-ciri perubahan fungsional dan morfologi ginjal tertentu pada glomeruli termasuk kerusakan podosit (*podocyte injury*), yaitu terjadi *apoptosis*, *detachment* dan *effacement* sel podosit (Reddy *et al.*, 2008).

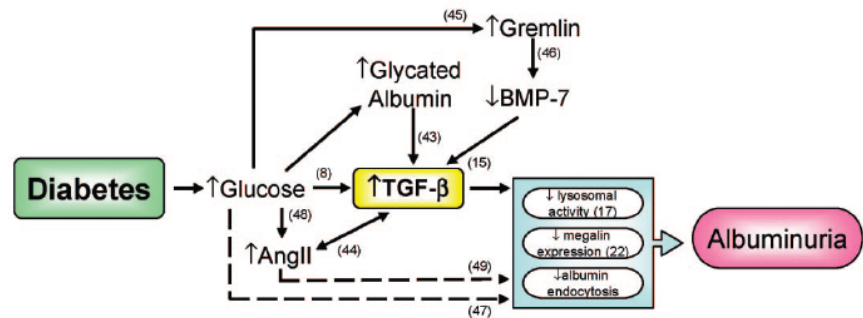
Selanjutnya, menurut Eddy (2004), perubahan-perubahan pada nefron khususnya pada glomerulus tersebut, berakibat hiperfiltrasi glomerular, hipertrofi glomerular dan renal. Proses ini menyebabkan peningkatan mikroalbuminuria (UAE). Kadar protein urin yang meningkat akan mempengaruhi aktivasi sel tubulus. Sel tubulus yang aktif akan mensintesa mediator inflamatori, khususnya molekul khemokin (misalnya: MCP-1,

RANTES, fractalkine), dan molekul yang meningkatkan terjadinya fibrogenesis (misalnya: endothelin, angiotensin II dan TGF- β).

Kedua molekul tersebut menimbulkan kerusakan pada membran basal tubular sehingga mempermudah masuknya produk dari tubular ke dalam ruang intersisial dan kapiler peritubular. Menurut Müller *et al.* (2000), peran sentral sel epitel tubular pada fibrogenesis di ginjal dapat melalui empat jalur. Jalur pertama, sel epitel tubular memacu fibroblast secara langsung melalui sekresi sitokin. Jalur kedua, sel epitel tubular melalui transformasi epitel-mesenchimal mengubah sel ini sendiri menjadi fibroblast. Jalur ketiga, membantu sintesis matriks ekstrasel secara langsung. Jalur keempat, proliferasi fibroblast secara autokrin berperan penting dalam sintesis matrik post-inflamatori.

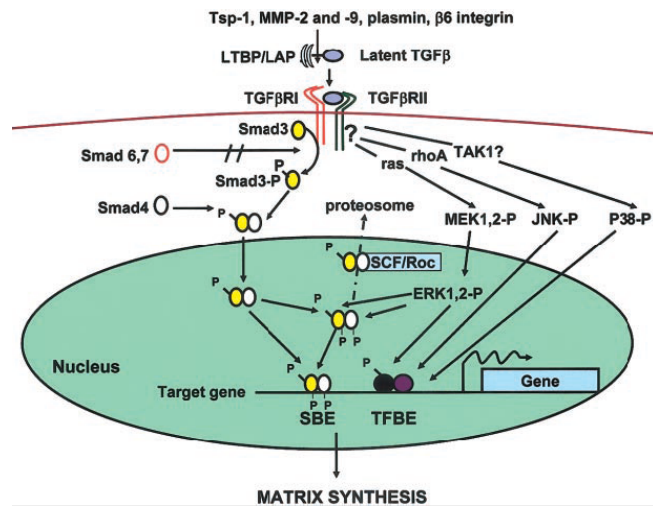
Pada akhirnya, di sepanjang nefron distal, timbunan protein merintangi aliran urin dan memperburuk kerusakan tubulointersisial yaitu peningkatan *basement membrane thickness* (BMT), dan ekspansi mesangial dengan akumulasi protein matriks ekstrasel atau *extracellular matrix* (ECM) seperti kolagen, fibronektin dan laminin. Seiring dengan berkembangnya nefropati diabetika ke tingkat lanjut, maka semakin banyak glomeruli yang rusak dan akibat selanjutnya adalah meningkatnya jumlah albumin yang diekskresikan lewat urin (makroalbuminuria) disebut proteinuri, penurunan fungsi ginjal, penurunan klirens kreatinin,

glomerulosklerosis, fibrosis intersisial dan akhirnya ESRD (Eddy, 2004; Schrijvers *et al.*, 2004; Bloomgarden, 2005; Reddy *et al.*, 2008).



Gambar 4. Pengaruh Angiotensin II dan TGF β terhadap terjadinya ND

TGF β menginduksi fibroblast untuk mensintesis matriks ekstraseluler, sitokin ini telah lama dipercaya sebagai mediator utama pada respon fibrotik (LeRoy *et al.*, 1990). CTGF, merupakan protein yang disekresikan sel endotel manusia (Bradham *et al.*, 1991), diinduksi oleh TGF β dan diperkirakan sebagai mediator *downstream* pengaruh TGF β pada fibroblast (Grotendorst, 1997; Leask *et al.*, 2004). TGF β menginduksi ekspresi bentuk *extra type III structural domain* (ED-A) dari protein matriks fibronectin (ED-A FN), suatu varian fibronectin yang terjadi sepanjang *alternative splicing* pada transkripsi fibronectin (Oyama *et al.*, 1989).



Gambar 5. Model menunjukkan regulasi positif dari pengiriman sinyal oleh TGF β yang menyebabkan induksi matriks ekstraseluler. LTBP/LAP = *latent TGF β binding protein*; SBE = *Smad binding element*; TGF β R = *TGF β receptor*; TFBE = *transcription factor binding element*, yang identitasnya tergantung pada identitas dari TGF- β -responsive promoter, P = phosphorylated protein (Leask *et al.*, 2004).

Kerentanan ginjal terhadap fibrosis sebagai respon terhadap perlukaan merupakan penemuan yang baru dari suatu kompleks interaksi biologis antara *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), beberapa sitokin dan sistem biologis yang lain. RAAS memiliki pengaruh yang besar pada perkembangan penyakit vaskuler sklerosis, dengan mekanisme hemodinamik maupun non hemodinamik (Border, *et al.*, 1999).

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa (1) hasil pemeriksaan mikroalbumin yang positif banyak terdapat pada penderita DM tipe 2 hipertensif dan (2) hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya ND pada penderita DM tipe 2

Pada penderita DM tipe 2, disarankan (1) dilakukan pemeriksaan tekanan darah yang rutin dan (2) selalu mengontrol kadar gula dalam darahnya secara teratur, melakukan diet, olah raga dan mengkonsumsi obat untuk DM secara teratur untuk mengurangi terjadinya komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

Bloomgarden, Z.T., 2005, Diabetic Nephropathy, *Diabetes Care*, 28, 745 – 751.

Border, W.A., Fogo, A.B., Abboud, H.E., Noble, N.A., Schnaper, H.W., Kelly, V.E. 1999. Renal Disease Progression. *Research Progress Reviews*.

Bradham, D. M., Igarashi, A., Potter, R. L., and Grotendorst, G. R. 1991. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogene secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J. Cell Biol.* 114, 1285–1294

Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism *DIABETES*, VOL. 54, JUNE 2005

Buraczynska M, Gaszczyk I. B, Borowicz E, Ksiazek A. TGF- β 1 and TSC-22 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Nephron *Physiol* 2007;106:p69–p75

Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. 2002. Hypertension and Type 2 Diabetic Renal Disease Worldwide Clinical research and Development FDA Advisory Briefing Book for Avapro

Eddy, A.A., 2004, Proteinuria and Interstitial Injury, *Nephrol Dial Transplant*, 19, 277 – 281.

Grotendorst, G. R.1997. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF-beta action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev.* **8**, 171–179

Grundy S. M. Benjamin, I J., Burke G L., Chait A, Eckel R H.,; Howard B. V., Mitch W, Smith S. C., Jr, Sowers J R. 1999 .Diabetes and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Heart Association, Inc.

Khan. Z A., Farhangkhoe H and Chakrabarti S, Towards Newer Molecular Targets for Chronic Diabetic Complications *Current Vascular Pharmacology*, 2006, 4, 45-57

Leask, A., Denton, C. P., and Abraham, D. J. 2004. Insights into the molecular mechanism of sustained fibrosis: The role of connective tissue growth factor in scleroderma. *J. Invest. Dermatol.* **122**, 1–6

LeRoy, E. C., Trojanowska, M. I., and Smith, E. A. 1990. Cytokines and human fibrosis. *Eur. Cytokine Netw.* **1**, 215–219

- Loon N R, Diabetic Kidney Disease: Preventing Dialysis and Transplantation CLINICAL DIABETES .Volume 21, Number 2, 2003
- Lydakis C. and Lip G.Y.H. Microalbuminuria and cardiovascular risk. Review QJM. *Q J Med* 1998; 91:381–391
- Mansjoer, A. Triyanti, K. Savitri, R. Wardhani, W.I. Setiowulan, W.2001 Kapita Selekt Kedokteran. Edisi 3. Penerbit Media Aesculapius. FK UI Jakarta.
- Müller, G.A., Zeisberg, M., dan Strutz, F., 2000, The Importance of Tubulointerstitial Damage in Progressive Renal Disease, *Nephrol Dial Transplant*, 15 [suppl 6], 76 – 77.
- Oyama, F., Murata, Y., Suganuma, N., Kimura, T., Titani, K., and Sekiguchi, K. 1989. Patterns of alternative splicing of fibronectin pre-mRNA in human adult and fetal tissues. *Biochemistry* **28**, 1428–1434
- Peterdi, J. P., Kang, J.J., Toma, I. 2008. Activation of the renal renin–angiotensin system in diabetes new Concepts. *Nephrol Dial Transplant*. 23: 3047–3049
- Reddy, G.R., Kotlyarevska, K., Ransom, R.F., and Menon, R.K., 2008, The podocyte and diabetes mellitus : is the podocyte the key to the origins of diabetic nephropathy?, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 17, 32 – 36.
- Schrijvers B.F., de Vriese A.S , and Flyvbjerg A. From Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth factors/Cytokines *Endocrine Reviews* 2004 :25(6):971–1010

- Svensson, M. 2003. Metabolic Aspects on Diabetic Nephropathy
Department of Public Health and Clinical Medicine,
Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden
- Thomassian,B. Mennito,A.S. 2005 The Dental Patient with
Diabetes. Foundation in Continuing Dental Education.
- Vora,J.,Diabetic Nephropathy: Detection and Treatment of Renal
Disease in Patients with Diabetes Proceeding Advanced
Studies *in Medicine* Vol. 4 (10G) n 2004
- Wendt T M., Tanji N. Guo J, Kislinger T R., Qu W. Lu Y.
Bucciarelli L G., Rong L.L. Moser B. Markowitz G S., Stein
G. Bierhaus A. Liliensiek B. Arnold B. Nawroth P P. Stern
D M., D'Agati V D., and Schmidt A.M RAGE Drives the
Development of Glomerulosclerosis and Implicates Podocyte
Activation in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy.
American Journal of Pathology, Vol. 162, No. 4, April 2003
- World Health Organization.2003.Screening for Type 2
Diabetes.Report of a World Health Organization and
International Diabetes Federation meeting Department of
Noncommunicable Disease Management Geneva
- Yeung .V.T.F, Lee. K.F., Chan. S.H., Ho, L.F., Leung, S.K., Wong,
H.Y. MicroAlbuminuria Prevalence Study(MAPS) in
hypertensive type 2 diabetic patients in Hong Kong .*Hong
Kong Med J* 2006;12:185-90