Artikel Penelitian

Korelasi antara kadar *Osteocalcin*, HbA1C dan 25(OH)D₃ pada Anak dengan Diabetes Melitus Tipe 1

The Correlation between Osteocalcin, HbA1C and 25(OH)D₃ Levels in Type1 Diabetes Melitus Children

Hajeng Wulandari

Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Dr Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Masalah yang terjadi di banyak negara salah satunya adalah Diabetes Melitus tipe 1. Prevalensi DM tipe 1 di Indonesia masih belum jelas. DM tipe 1 disebabkan berkurangnya sekresi insulin akibat kerusakan fungsi sel β pankreas oleh karena respon autoimun. Diabetik osteopati merupakan salah satu komplikasi DM, yaitu peningkatan terjadinya osteoporosis. Penelitian ini bertujuan mencari korelasi antara kadar 25(OH)D₃, kontrol glikemik dengan mengukur kadar HbA1c dan *osteocalcin*, sebagai penanda biokimia struktur tulang. Dua puluh enam anak dengan DM tipe 1 adalah sebagai subjek penelitian. Data dianalisis secara statistik dengan menggunakan *Shapiro Wilk*, korelasi *Pearson* dan *Spearman*. Karakteristik sampel menunjukkan jenis kelamin didominasi perempuan 58% dan didominasi dengan gizi baik (73%). Status vitamin D didominasi defisiensi (61,5%). Kadar HbA1C <7,5 % sebanyak 27%. Rerata usia pasien adalah 12,31 $\pm$ 3,069 tahun, dosis insulin 1,17 $\pm$ 0,233 IU, kadar GDP 115,08 $\pm$ 46,742 mg/dL, dan kadar GDS 144,65 $\pm$ 76,365 mg/dL. Tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara kadar HbA1c ($p=0,472$, $r=-0,148$) dan *osteocalcin* ($p=0,407$, $r=0,17$) dengan kadar 25(OH)D₃. Demikian juga antara *osteocalcin* dan kadar HbA1c. Kesimpulan tidak didapatkan korelasi antara kadar *osteocalcin*, kadar HbA1c, dan kadar 25(OH)D₃.

Kata Kunci: DM tipe 1 anak, HbA1C, *osteocalcin*, vitamin D

ABSTRACT

One of problems that occurs in many countries is Diabetes Melitus type 1. The prevalence of DM type 1 is unknown. DM type 1 is caused by decreasing insulin secretion due to β cells disfunction as results of autoimmune response. Diabetic osteopathy is one of complications, i.e. osteoporosis incidence increases. This study aims to examine the relationships of 25(OH)D₃ levels, glycemic control by measuring the HbA1c and *Osteocalcin* level as a biochemical marker of bone structure. Using 26 childrens with DM type 1 as the subjects, *Osteocalcin*, HbA1c and 25(OH)D₃ levels were evaluated. Data were statistically analyzed using *Shapiro Wilk*, *Pearson* and *Spearman* correlation. Characteristics of the sample showed predominantly female 58% (15/26) and well nourished 73% (19/26). Vitamin D statuses predominantly were deficient, 61.5% (16/26). Levels of HbA1c <7.5% were found in 27% (7/26). On average, the age was 12.31 $\pm$ 3.069 yo, dose of insulin 0.233 $\pm$ 1.17IU, fasting blood glucose level 115.08 $\pm$ 46.742mg/dL, and random blood glucose 144.65 $\pm$ 76.365mg/dL. There was negative correlation between 25(OH)D₃ and HbA1c levels ($p=0.472$, $r=-0.148$), positive correlation between 25(OH)D₃ and *osteocalcin* levels ($p=0.407$, $r=0.17$), and negative correlation between *osteocalcin* and HbA1c levels ($p=0.69$, $r=-0.082$), however all was not significant statistically. As conclusions there was no correlation between *osteocalcin*, HbA1c and 25(OH)D₃ levels.

Keywords: HbA1C, *osteocalcin*, type1 DM children, vitamin D

Korespondensi: Hajeng Wulandari. Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Dr Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang, Jawa Timur Tel. 081233677666 Email: hajeng.wulandari@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jkb.2018.030.02.5>

PENDAHULUAN

Masalah yang terjadi di banyak negara salah satunya adalah Diabetes Melitus tipe 1, merupakan salah satu penyakit kronis yang hingga saat ini belum dapat disembuhkan. Seiring dengan kemajuan ilmu kedokteran kualitas hidup penderita DM tipe 1 dapat ditingkatkan dengan tata laksana yang adekuat (1). Penyakit ini merupakan penyakit kronik dari metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dengan penyebab defisiensi insulin akibat dari destruksi autoimun sel beta pankreas. DM tipe 1 biasanya dimulai pada anak usia 4 tahun atau lebih dengan puncak insiden pada usia 11-13 tahun (masa remaja dan pubertas) (2-4). Tahun 2011 jumlah penderita DM tipe 1 sebanyak 720 di Indonesia, sesuai dengan sumber dari Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi Anak Pengurus Pusat Ikatan Dokter Indonesia (PP IDAI) (1). Di Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang didapatkan 47 pasien pada tahun 2005-2012 (5).

Pengelolaan DM tipe 1 pada anak meliputi kontrol glikemik dan pencegahan komplikasi, serta evaluasi tumbuh kembang anak (4-6). Hal ini mulai menjadi pertimbangan terjadinya diabetik osteopati yang merupakan salah satu komplikasi dari perjalanan penyakit diabetes melitus, yang ditandai dengan terjadinya peningkatan risiko patah tulang dan osteoporosis, dikaitkan dengan adanya gangguan metabolisme tulang dimana sebagai umpan balik mekanisme dari hiperglikemi, inflamasi dan defisiensi insulin (7-9). Apabila terjadi kontrol glukosa yang buruk pada DM tipe 1, juga meningkatkan prognosis yang buruk, salah satunya ditandai dengan osteopenia dan osteoporosis. Vitamin D menstimulasi secara langsung transkripsi *osteocalcin* sedangkan vitamin K meregulasi proses karboksilasi (10,11).

Penelitian terdahulu menunjukkan adanya keterlibatan vitamin D terhadap modulasi sistem imun dan *bone turnover* pada penyakit DM tipe 1 (7,10). Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian eksperimental ini. Penelitian untuk menilai kadar *osteocalcin*, 25(OH)D₃ dan HbA1c pada anak dengan DM tipe 1 dan bagaimana hubungannya penting untuk dilakukan.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian *cross sectional* untuk menilai kadar *osteocalcin*, 25(OH)D₃ dan HbA1c pada anak diabetes melitus tipe 1. Studi dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Saiful Anwar Malang, Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dan Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang pada bulan Februari 2016, penelitian telah disetujui oleh Panitia Etik Penelitian Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Selain itu juga diperoleh persetujuan dari orang tua penderita atau wali untuk pengikutsertaan dalam penelitian (*informed consent*).

Kajian melibatkan 26 sampel dengan subjek penelitian anak yang terdiagnosis diabetes melitus tipe 1 yang sedang menjalani rawat jalan di Poli Endokrinologi Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang selama periode penelitian, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi tergolong dalam DM tipe 1, usia antara 3 sampai 18 tahun, tidak ada kontraindikasi dalam

pengambilan darah, persetujuan orang tua penderita untuk mengijinkan anaknya dalam penelitian (*informed consent*). Kriteria eksklusi adalah adanya penyakit autoimun yang lain seperti infeksi berat, gangguan hati, gangguan fungsi ginjal, anemia secara klinis dan laboratoris sederhana.

Kriteria dari DM tipe 1 sebagai berikut: (1) gejala hiperglikemia termasuk poliuria, polidipsia, penurunan berat badan ditambah kadar glukosa plasma darah sewaktu >200mg/dL (11,1mmol/L), (2) glukosa darah puasa (>8 jam) ≥126mg/dL (≥7,0mmol/L), (3) pada penderita yang asimtomatis ditemukan kadar glukosa darah sewaktu >200mg/dL atau kadar glukosa darah puasa lebih tinggi dari normal dengan tes toleransi glukosa yang terganggu pada lebih dari satu kali pemeriksaan (12-14).

Osteocalcin diukur dari plasma dengan menggunakan metode ELISA. Hasil pengukuran *osteocalcin* dinyatakan dalam kadar (kuantitatif) dengan satuan ng/mL. Kit yang digunakan adalah produksi oleh *Elabscience* dengan nomor katalog E-EL-H1343. Kadar *osteocalcin* yang normal dinyatakan dengan kadar 1,25-80ng/mL. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Faal Malang. HbA1c merupakan glukosa yang terikat pada hemoglobin (*glycated haemoglobin*) untuk melihat kadar glukosa darah rata-rata selama periode 6 bulan, dengan satuan %, dikatakan normal bila <7,5%. Pemeriksaan diukur dengan alat Bio-Rad D-10™. Kadar 25(OH)D₃ diukur dalam plasma dengan menggunakan metode *Enzyme-linked Immuno Assay (ELISA)*. Menggunakan kit Alegria Human Vitamin D kit nomer katalog ORG 270 dengan satuan ng/ml. Kadar vitamin D yang normal dinyatakan dengan kadar 25(OH)D₃ serum >30ng/ml, insufisiensi 21-29ng/ml dan defisiensi jika <20ng/ml. Keduanya dilakukan di Laboratorium Sentral Patologi Klinik RSSA Malang.

Dilakukan analisa statistic (SPSS ver 17.0), menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, selanjutnya dilakukan uji korelasi. Karena data tidak terdistribusi normal maka digunakan uji *Spearman*.

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik sampel penelitian disajikan pada Tabel 1, yang meliputi usia, jenis kelamin, status vitamin D, dosis insulin, kadar HbA1c, kadar *osteocalcin*, kadar gula puasa, kadar gula sewaktu, dan status gizi.

Tabel 1 menunjukkan jenis kelamin didominasi anak perempuan sebanyak 58% (15/26) anak, dengan didominasi gizi baik yaitu sebanyak 73%(19/26). Status vitamin D didominasi defisiensi dan sufisiensi 61% anak. Kadar HbA1C <7,5% sebanyak 7 anak, sedangkan >7,5% sebanyak 19 anak. Rata-rata usia, dosis insulin, kadar GDP, dan kadar GDS masing-masing sebesar 12,31±3,069 tahun, 1,17±0,233 IU, 115,08±46,742 mg/dL, dan 144,65±76,365mg/dL secara berurutan.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik sampel	Jumlah
Jenis kelamin	
Laki-laki	42%
Perempuan	58%

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian (Lanjutan)

Karakteristik sampel	Jumlah
Status gizi	
Gizi baik	73%
Gizi kurang	27%
Status vitamin (25(OH)D ₃)	
Defisiensi	38%
Insufisiensi	23%
Sufisiensi	39%
HbA1c	
<7,5%	27%
>7,5%	73%
<i>Osteocalcin</i>	
1,25- 80	100%
Usia (tahun)	12,31 ± 3,069
Dosis insulin/kgBB (IU)	1,17 ± 0,233
Kadar GDP (mg/dL)	115,08 ± 46,742
Kadar GDS (mg/dL)	144,65 ± 76,365

Korelasi antara Kadar 25(OH)D₃ dengan Kadar HbA1c

Uji normalitas data dengan *Shapiro Wilk* menunjukkan data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi masing-masing lebih besar dari 0,05. Dilakukan uji korelasi pearson, didapatkan dengan nilai signifikansi lebih besar dari α ($p=0,472$, $r=-0,148$). Halini menunjukkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar 25(OH)D₃ dengan kadar HbA1c. Terlihat dari grafik hubungan pada Gambar 1 menunjukkan korelasi yang negatif atau berbalik arah dan lemah antara kadar 25(OH)D₃ dengan kadar HbA1c.

Gambar 1. Grafik korelasi kadar 25(OH)D₃ dengan kadar HbA1c

Korelasi antara Kadar 25(OH)D₃ dengan Kadar *Osteocalcin*

Hasil uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* menunjukkan data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05. Data variabel kadar *osteocalcin* tidak berdistribusi normal dengan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05. Maka dilakukan uji pengganti korelasi Spearman, didapatkan nilai signifikansi lebih besar dari α ($p=0,407$, $r=0,17$). Disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar 25(OH)D₃ dengan

kadar *osteocalcin*. Gambar 2 menunjukkan korelasi yang positif yang lemah antara kadar 25(OH)D₃ dengan kadar *Osteocalcin*.

Gambar 2. Grafik korelasi kadar 25(OH)D₃ dengan kadar *Osteocalcin*

Korelasi antara Kadar HbA1c dengan Kadar *Osteocalcin*

Hasil uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* menunjukkan data variabel kadar HbA1c terdistribusi normal dengan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05. Data variabel kadar *osteocalcin* tidak berdistribusi normal dengan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05. Maka dilakukan uji pengganti korelasi spearman, didapatkan nilai signifikansi lebih besar dari α ($p=0,690$, $r=-0,082$). Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar HbA1c dengan kadar *osteocalcin*. Grafik korelasi pada Gambar 3 menunjukkan tidak ada korelasi antara kadar HbA1c dengan kadar *Osteocalcin*.

Gambar 3. Grafik korelasi kadar HbA1c dengan kadar *Osteocalcin*

DISKUSI

Penelitian *cross sectional* ini dilakukan untuk menilai kadar *osteocalcin*, 25(OH)D₃ dan HbA1c pada anak DM tipe 1. Studi ini melibatkan 26 anak DM tipe 1 sebagai subjek penelitian. Vitamin D diakui sebagai hormon, disintesis dalam tubuh manusia dan beraktivitas pada organ lain melalui reseptor vitamin D (VDR). Vitamin D2 (VD2) atau 25(OH)D₃ yang beredar merupakan indikator status vitamin D. Pada penelitian ini, kadar 25(OH)D₃ digunakan untuk mengetahui status vitamin D, baik pada anak DM tipe 1 (12).

Karakteristik dasar subjek menunjukkan jenis kelamin perempuan lebih banyak (15/26). Sesuai dengan penelitian sebelumnya, rasio jenis kelamin laki-laki lebih sedikit dibanding perempuan 45:55 pada kejadian DM tipe 1 di Indonesia (1). Pada tahun 2011 didapatkan data dari IDF yang bertentangan dengan penelitian ini, laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan sebanyak 1,5 kali lipat. Berdasarkan data ISPAD pada tahun yang sama menyebutkan bahwa perbedaan jenis kelamin terhadap insiden DM tipe 1 tidak terjadi secara keseluruhan di seluruh dunia (5). Adanya perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan populasi, ras, dan jumlah subjek penelitian (13,14). Hasil ini mirip juga dengan data epidemiologi bahwa DM tipe 1 memiliki prevalensi jenis kelamin antara perempuan dan laki-laki 1:1 (15).

Penelitian kami didominasi dengan gizi baik yaitu sebanyak 19 orang. DM tipe 1 disebabkan penurunan sekresi insulin yang terjadi akibat proses autoimun bukan dikarenakan penurunan sensitivitas insulin seperti yang terjadi pada DM tipe lainnya, sehingga status gizi tidak berpengaruh langsung (16). Berbagai faktor yang kompleks dapat mempengaruhi pada masa pubertas sehingga terjadi perubahan-perubahan fisik maupun psikologis karena adanya perubahan aktivitas endokrin secara sekuensial dan teratur. Di Amerika serikat sebagian besar anak perempuan akan mengalami pubertas pada usia 8-13 tahun, sedangkan anak laki-laki pada usia 9-14 tahun (17,18). Untuk mencapai kontrol metabolik yang optimal diperlukan penyesuaian dosis insulin yang tepat, sehingga risiko hipoglikemia dapat dihindarkan dan kualitas hidup penderita dapat ditingkatkan. Pada usia pubertas, dipengaruhi oleh periode "*honeymoon*" jumlah dosis insulin harian sebesar $<0,5 \text{ IU/kgBB/hari}$ pada periode ini, anak sebelum pubertas (diluar periode "*honeymoon*") kisaran dosis $0,7-1,0 \text{ IU/kgBB/hari}$. Selama pubertas kebutuhan meningkat diatas 1 IU sampai dengan 2 IU/kgBB/hari (1,17,18). Hal ini yang menjadi pertimbangan pada subjek penelitian, sehingga rata-rata usia sebesar $12,31 \pm 3,069$ tahun yang merupakan usia pubertas, dan diperlukan dosis insulin rata-rata $1,17 \pm 0,233 \text{ IU/kgBB/hari}$.

Penelitian menunjukkan kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ didominasi, baik defisiensi maupun insufisiensi, defisiensi vitamin D sebesar 38,5% ($<20 \text{ ng/mL}$) dan insufisiensi vitamin D sebesar 23,1% ($21-29 \text{ ng/mL}$) (19,20). Penelitian ini sesuai dengan penelitian *cross sectional* di Belanda, di mana DM tipe 1 terjadi defisiensi vitamin D sebesar 60-84% pasien (21). Penelitian di Arab Saudi dengan *cross sectional*, didapatkan kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ yang rendah pada 77% anak DM tipe 1 (20). Begitu juga penelitian di India Utara dengan *case control*, 58% penderita DM tipe 1 dan 32% kontrol sehat didapatkan defisiensi $25(\text{OH})\text{D}_3$ (22). Studi *cross sectional* di Amerika, 15% penderita dengan defisiensi $25(\text{OH})\text{D}_3$, 61% dengan kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ yang insufisien, dan 24% sufisien bahwa 77% pada anak DM tipe 1 (23).

Perbedaan nilai defisiensi vitamin D pada diabetes melitus tipe 1, disebabkan berbagai hal, diantaranya yang dapat mempengaruhi diet sehari-hari atau kurangnya terhadap paparan sinar matahari. Pada anak, penyebab tersering defisiensi vitamin D adalah pemberian ASI tanpa suplementasi vitamin D. Hal ini dapat menjelaskan alasan terjadinya perbedaan kadar vitamin D yang menyebabkan malabsorpsi pada DM tipe 1. Vitamin D dapat mencegah

kerusakan sel islet, dimana secara langsung berhubungan dengan disfungsi sel beta, hipovitaminosis vitamin D dan resistensi umpan balik insulin. Peningkatan katabolisme vitamin D dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obatan seperti antikonvulsan, glukokortikoid dan HAART (terapi AIDS). Selanjutnya, dapat terjadi hubungan antara HbA1c dengan vitamin D karena pengaruhnya terhadap sel beta, sistem inflamasi dan aktivitas dari insulin (20,24).

Locus HLA-DR dan HLA-DQ di regio kelas II dianggap mempunyai risiko terhadap terjadinya DM tipe 1 (25). Selain itu, pengaruh genetik tertentu dan pengaruh lingkungan yang berbeda dapat mempengaruhi kadar vitamin D (20,26). Dari beberapa penelitian lain, nutrisi yang tidak baik dan tidak efektifnya kondisi anak DM tipe 1 secara langsung berhubungan dengan kadar gula dalam darah. *Glycated hemoglobin* (HbA1c) merupakan kontrol glikemik, menggambarkan riwayat pengendalian glukosa dalam darah waktu 90-120 hari terakhir yang sesuai dengan rerata umur eritrosit (27). Penelitian kami menunjukkan kadar HbA1c paling banyak dengan nilai $>7,5\%$, rata-rata sebesar 73,1% dari subjek penelitian kami, terjadi kontrol glikemik yang buruk. Hal ini dapat mempengaruhi terjadinya komplikasi pada anak dengan diabetes melitus tipe 1. Dalam jangka waktu tertentu, kontrol glikemik yang buruk secara langsung mempengaruhi terhambatnya aktivitas dan fungsi osteoblast. Hal ini menyebabkan komplikasi diabetik osteopati yaitu osteoporosis ataupun peningkatan risiko terjadi patah tulang melalui konsekuensi terjadinya hiperglikemi, inflamasi dan defisiensi insulin (8,28).

Pada penelitian kami menunjukkan bahwa kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ tidak berpengaruh signifikan terhadap HbA1c ($p=0,472$, $r=-0,148$). Hasil penelitian kami sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan pada 68 anak DM tipe 1 usia 4-21 tahun oleh Branco *et al.*, yang membuktikan adanya korelasi yang tidak signifikan antara kadar HbA1c dan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dalam serum (29). Penelitian yang dilakukan oleh Magee *et al.*, tentang hubungan antara kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ dan kadar HbA1c menemukan korelasi negatif. Artinya semakin tinggi kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ maka semakin rendah kadar HbA1c. Penelitian serupa juga sesuai dengan Tunc *et al.*, yang membuktikan adanya hubungan terbalik antara kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ dan kebutuhan insulin pada pasien DM tipe 1 (30). Kadar rerata HbA1c pada penelitian kami dengan terapi insulin $1,17 \pm 0,233 \text{ IU/hari}$ menunjukkan kontrol glikemik yang masih buruk. Kadar *osteocalcin* dalam penelitian kami dengan rata-rata $49,17 \text{ ng/mL}$, dengan rentang usia rata-rata $12,31 \pm 3,069$ tahun, hal ini masih terbilang normal. Sesuai dengan penelitian Seydewitz *et al.*, dibandingkan dengan kadar *osteocalcin* pada anak sehat kadar pada anak diabetes melitus tipe 1 lebih rendah sesuai usianya. Hal ini juga dipengaruhi oleh penggunaan insulin. *Osteocalcin* digunakan sebagai biomarker kadar mineral tulang, merupakan indikator penurunan struktur tulang atau turnover pada diabetes (10).

Perjalanan diabetes dihubungkan dengan komplikasi jangka panjang yang dapat mempengaruhi kualitas dan harapan hidup. Beberapa penelitian terkini, menunjukkan kadar *osteocalcin*, yang terdiri dari susunan 49 asam amino protein matrix tulang, merupakan marker biokimia dari struktur tulang. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ berpengaruh tidak signifikan terhadap kadar *osteocalcin*. Hal ini diakibatkan vitamin D melalui reseptor vitamin D dalam osteoblast berperan dalam pembentukan *osteocalcin*. Sama halnya pada penelitian Napoli *et al.*,

pada 27 anak dengan DM tipe 1, dimana tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara vitamin D dan *osteocalcin* (31).

Hasil penelitian kami juga menunjukkan tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar HbA1c dengan kadar *osteocalcin* pada anak DM tipe 1. Hal ini bisa disebabkan, pada populasi anak-anak dengan DM tipe 1 kadar *undercarboxylated osteocalcin* (uc-Oc) berhubungan dengan peningkatan sekresi insulin dan konsentrasi leptin yang tinggi, jika kadar *uc-osteocalcin* rendah menimbulkan terjadinya gangguan gula darah puasa dan penurunan toleransi glukosa (31). Penelitian, Maddaloni *et al.*, pada 93 sampel, dengan kadar *osteocalcin* yang rendah dengan rata-rata $21 \pm 13,3 \text{ ng/mL}$, didapatkan korelasi negatif antara kadar *osteocalcin* dan HbA1c, namun memiliki korelasi yang signifikan antara kadar *osteocalcin* dan HbA1c. Hal ini dihubungkan dengan lama penyakit pada DM tipe 1 dan kontrol glukosa yang buruk yang mempengaruhi aktivitas osteoblast dan metabolisme tulang (8).

Keterbatasan dari penelitian ini jumlah subjek yang masih sedikit karena keterbatasan sampel, sehingga kurang dapat menggambarkan status vitamin D, kadar *osteocalcin* dan HbA1c pada pasien DM tipe 1. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dengan sampel diambil dan dianalisis pada satu waktu yang sama sehingga kurang dapat menentukan interaksi ketiga parameter tersebut (hubungan sebab akibat), mengingat

DM tipe 1 merupakan penyakit autoimun dan bersifat kronik. Variabel vitamin D yang digunakan pada penelitian ini bukan merupakan bentuk vitamin D aktif, yang berpengaruh terhadap aktivitas proses autoimun yang harus didahului metabolisme di ginjal. Selain itu paparan terhadap sinar matahari, etnis/ras, luas permukaan tubuh, diet rendah vitamin D, obat-obatan yang dapat mempengaruhi status vitamin D. Faktor-faktor penyulit yang mungkin timbul masih belum dapat dikendalikan seideal mungkin, seperti misalnya, kadar HbA1c yang banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain kadar besi, vitamin B12, asam folat. Variabel *osteocalcin* yang kami ukur hanya total *osteocalcin* bukan *uc-Oc*, dimana *uc-Oc* yang menggambarkan metabolisme aktif dari *osteocalcin* pada regulasi metabolisme energi, selain itu dipengaruhi juga dengan *Body Mass Index* (BMI) dan kadar kalsium pada regulasi produksi *osteocalcin*. Penelitian ini tidak mengelompokkan antara defisiensi dan insufisiensi dari kadar vitamin D. Pada penelitian selanjutnya, untuk menentukan prognosis diabetik osteopati selain pengukuran biomarker kimia, perlu dikembangkan pengukuran *Bone mineral density* (BMD), BMI dan penambahan jumlah populasi. Beberapa faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil namun belum dilakukan penelitian antara lain Treg dan Th₁₇.

Kesimpulan dari penelitian ini bahwa tidak didapatkan korelasi yang signifikan dari ketiga parameter yaitu kadar HbA1c, *osteocalcin*, dan 25(OH)D₃ pada anak DM tipe 1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Batubara JRL, Tridjaya B, dan Pulungan AB. *Diabetes Melitus*. Di dalam: Batubara JRL, Tridjaya B, dan Pulungan AB (Ed). Buku Ajar Endokrin Anak edisi 1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2010: hal. 125-194.
2. Hewison M. *Vitamin D and the Immune System: New Perspective On an Old Theme*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2010; 39(2): 365-379.
3. Craig ME, Hattersley A, and Donaghue KC. *Definnition, Epidemiology and Classification of Diabetes in Children and Adolescents*. Pediatric Diabetes. 2009; 10(12): 3-12.
4. Cahyono HA. *Gambaran Klinis dan Laboratoris Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2011; 26(4): 195-198.
5. Himawan IW, Pulungan AB, Tridjaya B, and Batubara JRL. *Komplikasi Jangka Panjang dan Jangka Pendek Diabetes Melitus Tipe 1*. Sari Pediatri. 2009; 10(6): 367-372.
6. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, and Calhoun M. *Hypovitaminosis D in Obese Children and Adoslescents: Relationship with Adiposity, Insulin Sensitivity, Ethnicity, and Season*. Metabolism: Clinical and Experimental. 2008; 57(2): 183-191.
7. Maddaloni E, D'Onofrio L, Lauria A, *et al.* *Osteocalcin Levels are Inversely Associated with Hba1c and BMI in Adult Subjects with Long-standing Type 1 Diabetes*. Journal Endocrinological Investigation. 2014; 37(7): 661-666.
8. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, and Orban T. *Concordance for Islet Autoimmunity among Monozygotic Twins*. The New England Journal of Medicine. 2008; 359(26): 2849-2850.
9. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, *et al.* *Maternal Age at Birth and Childhood Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis of 30 Observational Studies*. Diabetes. 2010; 59(2): 486-494.
10. Napoli N, Strollo R, Pitocco D, *et al.* *Effect of Calcitriol on Bone Turnover and Osteocalcin in Recent-Onset Type 1 Diabetes*. PloS One. 2013; 8(2): e56488 (1-5).
11. American Diabetes Association. *Classification and Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care. 2017; 40(1): 11-24.
12. Benner A, Alsaied M, Al-Ali M, *et al.* *High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Type 1 Diabetes Melitus and Healthy Children*. Acta Diabetologica. 2009; 46(30): 183-189.
13. Bluestone JA, Herold K, and Eisenbarth G. *Genetics, Pathogenesis and Clinical Interventions in Type 1 Diabetes*. Nature. 2010; 464(7293): 1293-1300.
14. Dejkhamron P, Menon RK and Sperling MA. *Childhood Diabetes Melitus: Recent Advances & Future Prospects*. The Indian Journal of Medical Research. 2007; 125(3): 231-250.
15. Hassanein MA and Sultan I. *Evaluation of Nutrition and Health Status among Children with Diabetes*. Life Scientist Journal. 2014; 11(2): 327-334.
16. Pulungan AB. *Pubertas dan Gangguannya*. Di dalam: Batubara JRL, Tridjaya B, dan Pulungan AB (Ed). Buku Ajar Endokrin Anak edisi 1. Jakarta: Badan Penerbit

- IDA; 2010: hal. 85-120.
17. Tfayli H and Arslanian S. *The Challenge of Adolescence: Hormonal Changes and Sensitivity to Insulin*. Diabetes Voice. 2007; 52: 28-30.
 18. Balasubramanian S, Dhalanalaksmi K, and Amperayani S. *Vitamin D Deficiency in Childhood—A Review of Current Guidelines on Diagnosis and Management*. Indian Pediatric. 2013; 50(10): 669-675.
 19. Al-Agha AE and Ahmad IA. *Association among Vitamin D Deficiency, Type 1 Diabetes Melitus and Glycemic Control*. Journal of Diabetes and Metabolism. 2015; 6(9): 1-5.
 20. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, and Flick CE. *High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children and Adolescent with Type 1 Diabetes*. Swiss Medical Weekly. 2010; 140(7): 1-6.
 21. Borkar VV, Devidayal V, Verma S, and Bhalla AK. *Low Levels of Vitamin D in North Indian Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes*. Pediatric Diabetes. 2010; 11(5): 345–350.
 22. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, and Laffel LMB. *Significant Vitamin D Deficiency in Youth with Type 1 Diabetes Melitus*. The Journal of Pediatrics. 2009; 154(1): 132-134.
 23. Holick MF and Chen TC. *Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem with Health Consequences*. The American Journal of Clinical Nutrition. 2008; 87(4): 1080S–1086S.
 24. Rajashree R, Ravishankar MV, Kholkute SD, and Goudar SS. *Type 1 Diabetes Mellitus: An Update*. International Journal of Diabetes and Metabolism. 2012; 20(3): 37-42.
 25. Holick MF. *Vitamin D: Evolutionary, Physiological, and Health Perspectives*. Current Drug Targets. 2011; 12(1): 4-18.
 26. Gallagher EJ, Le Roith D, and Bloomgarden Z. *Review of Hemoglobin A1C in the Management of Diabetes*. Journal of Diabetes. 2009; 1(1): 9-17.
 27. Dhaon P and Shah VN. *Type 1 Diabetes and Osteoporosis: A Review of Literature*. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2014; 18(2): 159-165.
 28. Mutlu A, Mutlu GY, Özsü E, Çizmecioglu FM, and Hatun Ş. *Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes*. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2011; 3(4): 179-183.
 29. Thnc O, Cetinkaya S, Kizilgun M, and Aycan Z. *Vitamin D Status and Insulin Requirements in Children and Adolescent with Type 1 Diabetes*. Journal Pediatric Endocrinology Metabolism. 2011; 24(11-12): 1037–1041.
 30. Ngarmukos C, Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Hengprasith B, Sritara P, and Ongphiphadhanakul B. *A Reduced serum Level of Total Osteocalcin in Men predicts the Development of Diabetes in a long-term Follow-up Cohort*. Clinical Endocrinology. 2012; 77(1): 42-46.
 31. Prats-Pruig A, Mas-Parareda M, Riera-Perez E, et al. *Carboxylation of Osteocalcin Effects its Association with Metabolic Parameters in Healthy*. Diabetes Care. 2010; 33(3): 661-663.