

KORELASI KADAR *ALKALINE PHOSPHATASE* DAN KALSIUM DARAH PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI POLIKLINIK KAKI DIABETES DAN GERIATRI RSUD ULIN BANJARMASIN

Assyifa¹, Husna Dharma Putera², Hendra Wana Nur'amin³, Zairin Noor², Huldani⁴

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

⁴Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: fa.syfa28@gmail.com

Abstract: *Type 2 DM can have a detrimental impact on bone microcirculation, osteoblast maturation and bone formation. The aim of this study was to determine the correlation between alkaline phosphatase and blood calcium in diabetes mellitus type 2 patient at diabetic foot polyclinic at Ulin Hospital Banjarmasin. This research uses observational analytics with a cross-sectional approach using a total sampling approach with a sample of 37 people. The average ALP level was 85.432 ± 49.724 , the average calcium level was 8.884 ± 0.528 and the frequency distribution of patients tended to be more in the poor glycemic control group as many as 23 people (62.12%). The results of the study using the Pearson test, Spearman's Rank, and Fisher's Exact Test showed that there was no correlation between Glycemic Control and ALP and Blood Calcium levels in Type 2 DM Patients, but showed a significant positive correlation regarding the correlation between poor glycemic control and ALP levels in Type 2 DM patients. 2.*

Keywords: *Alkaline phosphatase, blood calcium, glycemic control, hyperglycemic, diabetes mellitus type 2.*

Abstrak: *DM Tipe 2 dapat memiliki dampak kerusakan pada mikrosirkulasi tulang, pematangan osteoblas dan formasi tulang. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui adanya korelasi alkaline phosphatase dan kalsium darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di poliklinik kaki diabetes RSUD Ulin Banjarmasin. Penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional melalui pendekatan total sampling dengan sampel sebesar 37 orang. Rata-rata kadar ALP adalah $85,432 \pm 49,724$, rata-rata kadar kalsium adalah $8,884 \pm 0,528$ dan distribusi frekuensi pasien cenderung lebih banyak pada kelompok kontrol glikemik yang buruk sebanyak 23 orang (62,12%). Hasil penelitian menggunakan uji Pearson, Spearman's Rank, dan Fisher's Exact Test menunjukkan bahwa tidak adanya korelasi Kontrol Glikemik terhadap kadar ALP dan Kalsium Darah pada Pasien DM Tipe 2, tetapi menunjukkan korelasi positif yang signifikan terkait korelasi kontrol glikemik buruk terhadap kadar ALP pada pasien DM Tipe 2.*

Kata-kata kunci: *Alkaline phosphatase, kalsium darah, kontrol glikemik, hiperglikemia, diabetes melitus tipe 2*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan masalah global dimana jumlah penderitanya terus bertambah dengan 95% merupakan diabetes melitus tipe 2.^{1,2} Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021, penderita diabetes mencapai 537 juta dan Indonesia menduduki peringkat kelima negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak yaitu 19,5 juta dan diprediksi meningkat menjadi 28,6 juta di tahun 2045.^{3,4}

Diabetes melitus dapat memiliki pengaruh terhadap kesehatan tulang. Perubahan pada tulang yang dapat terjadi pada pasien dengan diabetes melitus berkaitan dengan kekuatan tulang, *turnover* tulang, diferensiasi sel yang berdampak pada nilai *bone density mineral* (BMD) dan struktur tulang.¹ Dampak tersebut yang menyebabkan kerusakan pada mikrosirkulasi tulang, pematangan osteoblas dan formasi tulang.²

Hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 menghasilkan kadar AGEs yang tinggi dan menjadikan tubuh dalam kondisi stres oksidatif yang dianggap menjadi mekanisme utama dalam peningkatan kerapuhan tulang dan fraktur pada pasien diabetes melitus.⁵⁻⁷ Mekanisme tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan laju resorpsi tulang dan formasi tulang sehingga kualitas tulang menurun dan memperparah kerapuhan tulang yang berakhir pada osteoporosis.^{8,9} Peningkatan endapan AGEs dan stress oksidatif dapat secara langsung maupun tidak langsung berdampak terhadap *bone turnover* seperti *alkaline phosphatase* dan kalsium darah.

Alkaline phosphatase (ALP) merupakan bagian dari osteoblas yang secara umum digunakan untuk melihat kemungkinan terjadinya penyakit tulang dan hati.^{1,5} Hiperglikemia mengakibatkan peningkatan aktivitas ALP sebagai pertahanan mekanisme antioksidan intraseluler terhadap stres oksidatif.¹⁰

Kalsium merupakan mineral penting dalam kesehatan tulang.¹¹ Hiperglikemia berpengaruh

terhadap hilangnya kalsium dalam urin secara berlebihan sehingga kadar serum kalsium mengalami penurunan dan kualitas tulang yang buruk.^{10,12}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi *alkaline phosphatase* dan kalsium darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di poliklinik kaki diabetes dan geriatri RSUD Ulin Banjarmasin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* dengan periode Oktober – November 2024. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 yang terdata di poliklinik kaki diabetes dan geriatri RSUD Ulin Banjarmasin. Teknik sampling yang digunakan yaitu *total sampling*.

Pengumpulan data menggunakan lembar observasi untuk mengetahui usia dan jenis kelamin responden. Sedangkan, data kadar ALP, kalsium darah dan HbA1c diperoleh melalui hasil laboratorium yang diakses melalui rekam medis pasien.

Definisi operasional dari variabel penelitian ini adalah: *Alkaline phosphatase* (ALP) merupakan enzim yang disekresikan oleh osteoblas saat sedang aktif dan menghasilkan jaringan osteoid dan beredar dalam darah; Kalsium darah berbentuk varian kristal hidroksiapatit keras yang beredar dalam darah untuk menjaga homeostatis tubuh; Diabetes melitus tipe 2 merupakan pasien dengan Riwayat hiperglikemia dengan pemeriksaan kadar HbA1c >6,5% dengan dua kategori yaitu terkontrol baik (≤6,5%) dan terkontrol buruk (>6,5%). Penelitian ini telah laik etik dengan nomor 143/KEPK-FKIK ULM/EC/VIII/2024.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai korelasi kadar *alkaline phosphatase* dan kalsium darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di poliklinik kaki

diabetes dan geriatri RSUD Ulin Banjarmasin didapatkan sampel berjumlah 37 orang.

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian Korelasi Kadar *Alkaline Phosphatase* dan Kalsium Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Poliklinik Kaki Diabetes dan Geriatri RSUD Ulin Banjarmasin

Variabel	Kategori	N	%	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)
Jenis Kelamin	Pria	13	35,14		
	Wanita	24	64,86		
Kelompok Usia	41-55 tahun	9	24,32		
	56-70 tahun	13	35,14		
	71-85 tahun	15	40,54		
DM Tipe 2	Terkontrol baik	14	37,84		
	Terkontrol buruk	23	62,16		
ALP				85,43 $\pm$ 49,72	76 (37 – 286)
Kalsium Darah				8,88 $\pm$ 0,52	8,9 (7,3 – 9,8)
Total		37	100		

Tabel 1 menunjukkan menunjukkan bahwa sebaran data responden penelitian berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa diabetes melitus tipe 2 cenderung diderita oleh wanita sebanyak 24 orang (64,86 %). Hal ini sejalan dengan penelitian Nababan pada tahun 2023.¹³ Penderita diabetes melitus tipe 2 banyak terjadi pada wanita dikarenakan perbedaan kadar komposisi tubuh dimana wanita cenderung memiliki kadar lemak lebih banyak dari pria, peluang peningkatan indeks massa tubuh, serta kondisi menopause pada wanita memudahkan akumulasi lemak di dalam tubuh.¹⁴⁻¹⁷

Sebaran data responden penelitian berdasarkan kelompok usia 41-55 tahun sebanyak 9 orang (24,32%) dan 56-70 tahun sebanyak 13 orang (35,14%). Sedangkan kelompok usia 71-85 tahun memiliki distribusi frekuensi yang paling banyak diantara ketiga kelompok usia selama periode penelitian sebanyak 15 orang (40,54%). Perubahan fisiologis manusia terjadi secara signifikan pada usia diatas 40 tahun, terutama

pada umur 45 tahun. Hal ini disebabkan karena pada umur tersebut biasanya sering tidak melakukan aktivitas fisik, terjadinya obesitas, dan massa otot yang menurun sehingga menyebabkan disfungsi pankreas.¹³ Berdasarkan IDF, 2017 menyatakan bahwa adanya peningkatan prevalensi risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 seiring dengan pertambahan usia setiap 5% hingga mendekati 20% pada kelompok usia 65-69 tahun.¹⁸

Sebaran data berdasarkan tabel 1 mengenai frekuensi distribusi berdasarkan kontrol glikemik menunjukkan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 pada penelitian ini cenderung lebih banyak pada kelompok kontrol glikemik yang buruk sebanyak 23 orang (62,12%). Hal ini juga sejalan dengan penelitian oleh Sinambela 2020.¹ Ada beberapa faktor yang meningkatkan kejadian risiko kontrol glikemik yang buruk pada pasien diabetes seperti durasi menderita diabetes melitus, ketidakpatuhan pengobatan, aktivitas fisik, dan kontrol pengobatan.¹⁹

Tabel 2. Rata-rata dan Standar Deviasi Nilai HbA1c, ALP, dan Kalsium Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Poliklinik Kaki Diabetes dan Geriatri RSUD Ulin Banjarmasin

Variabel	DM Tipe 2		Total*
	Terkontrol Baik HbA1c $\leq$ 6,5 % (N=14)*	Terkontrol Buruk HbA1c $>$ 6,5 % (N=23)**	
ALP	94,92 $\pm$ 73,56	79,65 $\pm$ 27,48	85,43 $\pm$ 49,72
Kalsium Darah	8,95 $\pm$ 0,54	8,84 $\pm$ 0,52	8,88 $\pm$ 0,52

*: menggunakan *Pearson correlation coefficient*

**: menggunakan *Spearman's rank correlation coefficient*

Tabel 3. Korelasi Kadar *Alkaline Phosphatase* dan Kalsium Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Poliklinik Kaki Diabetes dan Geriatri RSUD Ulin Banjarmasin

Variabel	DM Tipe 2					
	Total*		Terkontrol Baik HbA1c $\leq$ 6,5 % (N=14)*		Terkontrol Buruk HbA1c $>$ 6,5 % (N=23)**	
			r	p	r	p
ALP	0,133	0,434	0,216	0,458	0,611	0,002
Kalsium Darah	0,021	0,904	0,029	0,922	0,168	0,443

*: menggunakan *Pearson correlation coefficient*

**: menggunakan *Spearman's rank correlation coefficient*

Tabel 4 Analisis Fisher's Exact Test *Alkaline Phosphatase* pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Poliklinik Kaki Diabetes dan Geriatri RSUD Ulin Banjarmasin

Variabel	DM Tipe 2 (N=8)	
	Terkontrol Baik HbA1c $\leq$ 6,5 % (N=2)	Terkontrol Buruk HbA1c $>$ 6,5 % (N=6)
ALP $\leq$ 76 IU/L	0	1
ALP $>$ 76 IU/L	2	5

Nilai signifikansi Fisher's Exact test = 1,000

Tabel 5 Analisis Fisher's Exact Test Kalsium Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Poliklinik Kaki Diabetes dan Geriatri RSUD Ulin Banjarmasin

Variabel	DM Tipe 2 (N=8)	
	Terkontrol Baik HbA1c $\leq$ 6,5 % (N=2)	Terkontrol Buruk HbA1c $>$ 6,5 % (N=6)
Kalsium $\geq$ 8,9 mg/dL	0	4
Kalsium $<$ 8,9 mg/dL	2	2

Nilai signifikansi Fisher's Exact test = 0,429.

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa pada kelompok dengan HbA1c $\leq$ 6,5% (terkontrol baik) memiliki rata-rata kadar ALP yang lebih tinggi (94,92 $\pm$ 73,56) dibandingkan dengan kelompok yang terkontrol buruk (79,65 $\pm$ 27,48). Berdasarkan hasil uji korelasi *Pearson*

dan *Spearman's rank* pada tabel 3 menyatakan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara kontrol glikemik dengan kadar ALP pada pasien diabetes melitus tipe 2 ($p > 0,05$). Namun, pada kelompok HbA1c $>$ 6,5 % (terkontrol

buruk) memiliki korelasi positif yang signifikan dengan kadar ALP ($p=0,002$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkat kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kontrol glikemik buruk, maka kadar ALP juga semakin meningkat.

Berdasarkan tabel 4, penelitian ini juga melakukan uji *Fisher's Exact Test* terhadap pasien pria dan menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kontrol glikemik terhadap kadar ALP pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nilai $p=1,000$ ($p>0,05$).

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa peningkatan ALP hanya muncul dan memiliki hubungan pada kelompok dengan kontrol glikemik buruk. Ini dapat menunjukkan bahwa dampak hiperglikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2 baru berkembang pada tahapan kontrol glikemik buruk (HbA1c $>6,5\%$). Kontrol glikemik buruk dapat dikaitkan dengan penurunan pembentukan tulang yang dapat meningkatkan risiko kerapuhan tulang.^{20,21}

Peningkatan risiko kerapuhan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kontrol glikemik buruk dapat dipengaruhi oleh pembentukan endapan AGEs yang menyebabkan ketidakseimbangan laju resorpsi tulang dan formasi tulang terjadi, kualitas tulang menurun dan memperparah kerapuhan tulang sehingga terjadilah osteoporosis.^{8,9,12,22} Selain itu, kondisi stress oksidatif juga dapat mengakibatkan komplikasi sistemik termasuk kerapuhan tulang dan risiko tinggi fraktur. Kedua hal ini dapat secara langsung dan tidak langsung berdampak negatif terhadap *bone turnover*.²³

Pada penelitian ini, salah satu *bone turnover* berupa serum ALP mengindikasikan bahwa semakin meningkat kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kontrol glikemik buruk, maka kadar ALP juga semakin meningkat. Peningkatan kadar ALP sebagai respon terhadap stres oksidatif untuk menjaga pertahanan mekanisme antioksidasi intraseluler.¹⁰ Penelitian ini sejalan dengan penelitian Khan,

2022 yang menyatakan bahwa kadar serum ALP secara signifikan meningkat pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.¹⁰ Selain itu, penelitian oleh Sinambela, 2020 dan Deepika, 2016 juga menyatakan bahwa kadar ALP meningkat secara signifikan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kontrol glikemik yang buruk.^{1,24}

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kontrol glikemik buruk seperti ketidakpatuhan kontrol pengobatan (*follow-up*) dan konsumsi alkohol yang berkaitan pada gaya hidup yang sehat dan gangguan kemampuan dalam pembuatan keputusan. Faktor-faktor lain yang juga disebutkan seperti usia pasien (≥ 60 tahun), lama pengobatan (<5 tahun), memiliki komorbiditas, pendapatan keluarga rendah, memiliki pendidikan informal, dan tidak memiliki asuransi kesehatan meskipun memiliki risiko lebih tinggi terhadap kontrol glikemik yang buruk.²⁵

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa diabetes melitus tipe 2 dengan kontrol glikemik yang baik ($8,95 \pm 0,54$) dan buruk ($8,84 \pm 0,52$) memiliki rata-rata kadar kalsium darah yang relatif sama. Berdasarkan hasil uji korelasi Pearson dan Spearman's rank pada tabel 5.4 menyatakan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara kontrol glikemik dengan kadar kalsium pada pasien diabetes melitus tipe 2 ($p > 0,05$).

Berdasarkan tabel 5, penelitian ini juga melakukan uji *Fisher's Exact Test* terhadap pasien pria dan menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kontrol glikemik terhadap kadar kalsium pada pasien diabetes melitus tipe 2 ($p>0,05$).

Kalsium merupakan komponen penting dalam pembentukan, pertumbuhan, dan pemeliharaan tulang serta proses metabolisme.^{11,26} Hiperglikemia dengan produksi AGEs

mengakibatkan penurunan kekuatan tulang melalui proses penekanan aktivitas osteoblas dan peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas yang dapat mengarah pada osteoporosis.²⁷ Selain itu, hiperglikemia menyebabkan hilangnya kalsium dalam urin secara berlebihan sehingga kadar serum kalsium mengalami penurunan.^{10,28} Kondisi ini dapat menyebabkan homeostasis tulang menjadi terganggu sehingga dapat menghambat aktivitas pembentukan tulang baru.²⁶

Pada penelitian ini, didapatkan hasil kadar kalsium darah yang masih berada pada rentang normal dan tidak memiliki korelasi yang signifikan terhadap kedua variabel yaitu kalsium dan nilai HbA1c. Hal tersebut dapat mencerminkan bahwa pada kelompok dengan kontrol glikemik baik memiliki kadar kalsium sedikit lebih tinggi yang dapat mencerminkan manajemen nutrisi dan metabolisme yang lebih baik daripada kelompok dengan kontrol glikemik buruk. Manajemen nutrisi khususnya *intake* kalsium yang cukup dapat mengurangi risiko fraktur serta mendukung kesehatan tulang serta berperan dalam proses metabolisme tubuh.^{26,29}

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Khan, 2020 dan Itam et al, 2022 yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar kalsium darah antara kelompok diabetes dan kontrol.^{10,30} Hal ini dapat disebabkan oleh kemungkinan populasi penelitian Itam et al, 2022 telah menerima perawatan kontrol glikemik baik sehingga kontrol glikemik baik dapat tercapai.³⁰ Namun, ada juga penelitian lain seperti oleh Kaur et al, 2022 dan Qadri et al, 2022 yang menyatakan hasil signifikan dengan kadar kalsium rendah pada pasien diabetes melitus tipe 2.^{27,31} Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat menunjukkan bahwa penggunaan kadar kalsium darah sebagai deteksi awal terhadap risiko kerapuhan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2 masih perlu ditelaah lebih lanjut.

Contohnya, penggunaan sampel yang lebih besar, desain penelitian dengan jangka waktu

yang lebih panjang seperti longitudinal, penggunaan teknik sampling berupa random sampling untuk mencegah tingkat heterogenitas sampel yang tinggi serta berfokus pada kelompok kontrol glikemik buruk.

PENUTUP

Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada korelasi antara alkaline phosphatase dan kalsium darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di poliklinik kaki diabetes dan geriatri RSUD Ulin Banjarmasin. Akan tetapi, penemuan adanya korelasi positif yang signifikan antara kontrol glikemik buruk terhadap kadar ALP menunjukkan kemungkinan dampak hiperglikemia baru berkembang pada tahapan kelompok ini sehingga ALP yang berperan sebagai produk osteoblas dan respon pertahanan mekanisme antioksidan dapat mendeteksi secara awal dari risiko kerapuhan tulang pada pasien diabetes melitus tipe 2. Sedangkan, penggunaan kadar kalsium darah sebagai deteksi awal terhadap risiko kerapuhan tulang masih perlu ditelaah lebih lanjut.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap faktor-faktor lain seperti durasi menderita diabetes melitus, usia, penggunaan alkohol, gaya hidup dan kepatuhan kontrol manakah yang menentukan kapan pasien diabetes melitus tipe 2 memasuki fase risiko kerapuhan tulang yang dapat mengarah pada osteoporosis dengan menggunakan aktivitas serum ALP. Selain itu, penggunaan sampel yang lebih besar, desain penelitian dengan jangka waktu yang lebih panjang seperti longitudinal, penggunaan teknik sampling berupa random sampling untuk mencegah tingkat heterogenitas sampel yang tinggi serta berfokus pada kelompok kontrol glikemik buruk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sinambela JTH, Pramudianti MID, Ariningrum D. Correlation between Plasma Osteopontin and Alkaline Phosphatase in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2020;26(2):168–74.
2. Tomasiuk JM, Nowakowska-Plaza A, Wisłowska M, Głuszko P. Osteoporosis and diabetes – possible links and diagnostic difficulties. *Reumatologia*. 2023;61(4):294–304.
3. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 2021.
4. Kemenkes P. Saatnya Mengatur Si Manis. 2024.
5. Zhang Y, Zhou C, Li J, Zhang Y, Xie D, Liang M, et al. Serum alkaline phosphatase levels and the risk of new-onset diabetes in hypertensive adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):1–13.
6. Tandra H. Segala Sesuatu Yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes Panduan Lengkap Mengenal dan Mengatasi Diabetes dengan Cepat dan Mudah Edisi Kedua dan Paling Komplit. 2nd ed. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama; 2017.
7. Noor Z. Buku Ajar Osteoporosis: Patofisiologi dan Peran Atom Mineral dalam Manajemen Terapi. Jakarta: Salemba Medika; 2014. 170 p.
8. Chen H, Li J, Wang Q. Associations between bone-alkaline phosphatase and bone mineral density in adults with and without diabetes. *Med (United States)*. 2018;97(17).
9. Mitama Y, Fujiwara S, Yoneda M, Kira S, Kohno N. Association of type 2 diabetes and an inflammatory marker with incident bone fracture among a Japanese cohort. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):709–15.
10. Alam R, Khan MM. Evaluation of serum alkaline phosphatase and calcium in type 2 diabetes mellitus patients at Lucknow , India. 2023;3(January 2022):2–7.
11. Kumawat K. Osteoporosis. *Via Tolino media*; 2023. 78 p.
12. Asokan AG, Jaganathan J, Philip R, Soman RR, Sebastian ST, Pullishery F. Evaluation of bone mineral density among type 2 diabetes mellitus patients in South Karnataka. *J Nat Sci Biol Med*. 2017;8(1):94–8.
13. Nababan M, Umbul Wahyuni C, Aguslina Siregar F. Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus At Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia. *J Berk Epidemiol*. 2023;11(2):189–97.
14. Pranata S, Khasanah DH. Merawat Penderita Diabetes Melitus. 1st ed. Yogyakarta: Pustaka Panasea; 2017. 102 p.
15. Milita F, Handayani S, Setiaji B. Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Riskesdas 2018). *J Kedokt dan Kesehat*. 2021;17(1):9.
16. Kabosu RAS, Adu AA, Hinga IAT. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe Dua di RS Bhayangkara Kota Kupang. *Timorese J Public Heal*. 2019;1(1):11–20.
17. Sinatra ST, Houston MC, editors. Nutritional and Integrative Strategies in Cardiovascular Medicine Second Edition. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2022.
18. Purwandari CAA, Wirjatmadi B, Mahmudiono T. Faktor Risiko Terjadinya Komplikasi Kronis Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pra Lansia. *Amerta Nutr*. 2022;6(3):262–71.
19. Putri MG, HS KHN, Adi MS, Suhartono S, Widjanarko B. Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus Duration and Non-Compliance With Medication To Poor Glycemic Status. *J Berk Epidemiol*. 2020;8(3):256.
20. Wang L, Li T, Liu J, Wu X, Wang H, Li X, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2

- diabetic postmenopausal women: A cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):1–9.
21. Kulkarni SV, Suruthi Meenatchi, R Reeta, Ramasamy Ramesh, A R Srinivasan CL. Association of Glycemic Status with Bone Turnover Markers in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;2019(November):193–5.
22. Hygum K, Starup-Linde J, Langdahl BL. Osteoporosis and sarcopenia. *Maturitas.* 2019;124(2):122.
23. Cavati G, Pirrotta F, Merlotti D, Ceccarelli E, Calabrese M, Gennari L, et al. Role of Advanced Glycation End-Products and Oxidative Stress in Type-2-Diabetes-Induced Bone Fragility and Implications on Fracture Risk Stratification. *Antioxidants.* 2023;12(4).
24. Deepika G, Veeraiah N, Naveed S, Ramana M. Serum alkaline phosphatase and high sensitivity C-reactive protein in type II diabetes mellitus: a risk of cardio vascular disease in South Indian population. *Int J Res Med Sci.* 2016;(January 2019):1107–14.
25. Yahaya JJ, Doya IF, Morgan ED, Ngaiza AI, Bintabara D. Poor glycemic control and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2023;13(1):1–10.
26. Sefrina A. Osteoporosis The Silent Disease: Mencegah, Mengenali dan Mengatasi hingga Tuntas. 1st ed. Yogyakarta: Rapha Publishing; 2016. 110 p.
27. Kaur K, Gill GK, Dhawan RK. Effect of Hyperglycemia on Impairment of Calcium Metabolism in T2DM. *Int J Heal Sci Res.* 2022;12(11):86–93.
28. IOF. EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROSIS AND FRAGILITY FRACTURES. IOF. 2024.
29. Cianferotti L, Bifulco G, Caffarelli C, Mazziotti G, Migliaccio S, Napoli N, et al. Nutrition, Vitamin D, and Calcium in Elderly Patients before and after a Hip Fracture and Their Impact on the Musculoskeletal System: A Narrative Review. *Nutrients.* 2024;16(11):1–18.
30. Itam AH, Ogarekpe YM, Edem B, Agboola AR, Okpara HC, Okokon EO. Association between Serum Calcium Concentration and Glycated Haemoglobin in Type II Diabetic Nigerian Patients. *BIOMED Nat Appl Sci.* 2022;02(03):25–32.
31. Qadri G, Kumar A, Sharma H. Comparative study of serum calcium, serum phosphorus and alkaline phosphatase between prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Int J Adv Biochem Res.* 2022;6(1):104–8.