



## LITERATUR REVIEW: DIABETES MELLITUS TIPE 2 DAN OSTEOARTHRITIS IMPLIKASI UNTUK MANAJEMEN FISIOTERAPI

### *A Literature Review: Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoarthritis Implications for management of Physiotherapy*

Ken Siwi<sup>1</sup>, Hamzah Sameeh Abu Hilail<sup>2</sup>, Mutiara Firdaus Arafiq<sup>1</sup>

1. Program S1 Fisioterapi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surabaya
2. Fakultas Kedokteran, Universitas Al-Quds, Palestina

#### Riwayat artikel

Diajukan: 19 Januari 2023  
Diterima: 20 Februari 2023

#### Penulis Korespondensi:

- Ken Siwi  
- Universitas  
Muhammadiyah  
Surabaya  
e-mail: kensiwi@um-  
surabaya.ac.id

#### Kata Kunci:

Diabetes melitus tipe 2,  
Osteoarthritis, Fisioterapi,  
Aktivitas Fisik

#### Abstrak

**Pendahuluan :** Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan masyarakat yang mengancam kesehatan dan kualitas hidup secara global. Diabetes melitus memiliki hubungan dengan patofisiologi Osteoarthritis dan terkadang muncul bersamaan secara tidak sengaja karena prevalensinya yang tinggi dan risiko yang sama. **Tujuan:** Literatur ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara diabetes melitus tipe 2 (T2DM), Osteoarthritis (OA) dan aktivitas fisik seperti apa yang dapat diberikan oleh fisioterapi. **Metode:** Penelitian ini adalah literatur review dengan metode PICO menganalisis artikel dari PubMed dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci Diabetes Mellitus, T2DM, Osteoarthritis, Fisioterapi, dan Aktivitas Fisik. **Hasil:** Review dari 20 artikel menyebutkan bahwa diabetes, kartilago/kondrosit tulang, resistensi insulin, dan T2DM merupakan konsekuensi dari obesitas visceral, yang bersumber dari tingginya sitokin pro-inflamasi, menyebabkan inflamasi metabolik kronis yang dapat menyebabkan kerusakan struktural sendi. **Kesimpulan:** Efek yang mungkin dari diabetes menyebabkan berbagai perubahan pada struktur tulang, hal ini kemungkinan besar akan meningkatkan risiko OA. Peran Fisioterapis dalam penatalaksanaan osteoarthritis disertai T2DM adalah memberikan pengarahannya tentang aktivitas fisik yang aman untuk mencapai kapasitas fisik dan fungsional yang optimal.

#### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus is a public health problem that threatens health and quality of life globally. Diabetes mellitus has relation with the pathophysiology of Osteoarthritis and sometimes appears together because of its high prevalence and the similar risk. **Objective:** This literature aims to explore relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), Osteoarthritis (OA) and what kind of physical activity can be provided by physiotherapy. **Method:** This research is a literature review using the PICO method analyzing articles from PubMed and Google Scholar using the keywords Diabetes Mellitus, T2DM, Osteoarthritis, Physiotherapy, and Physical Activity. **Results:** A review of 20 articles states that diabetes, bone cartilage/chondrocytes, insulin resistance, and T2DM are consequences of visceral disease, which originates from high levels of pro-inflammatory cytokines, causing chronic metabolic inflammation that can lead to joint damage. **Conclusion:** The possible effects of diabetes cause various changes in the mobile as well as relevant bone structures, possibly would increase OA risk. The role of the Physiotherapist in the management of osteoarthritis accompanied by T2DM is to give guidance about the safe physical activity for reaching the optimal physical and functional capacity.

## **PENDAHULUAN**

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) dan osteoarthritis (OA) umumnya merupakan penyakit yang dapat diprediksi prevalensinya akan meningkat. OA dan T2DM sering muncul bersamaan secara tidak sengaja karena prevalensinya yang tinggi dan risiko yang sama (Veronese et al., 2019). Oleh karena itu, T2DM dan OA keduanya terkait dengan usia pasien, peradangan ringan, dan obesitas serta mengakibatkan gangguan pada metabolisme sel, gangguan ini mungkin memiliki mekanisme patofisiologis yang umum (Khor, Ma, Hong, Hui, & Leung, 2020). Komplikasi dan penyakit penyerta terkait diabetes tidak hanya mahal untuk diobati tetapi juga berdampak negatif pada kualitas hidup penderitanya (Rehling, Bjørkman, Andersen, Ekholm, & Molsted, 2019). Berbagai masalah nyeri muskuloskeletal, keterbatasan gerak, kekakuan sendi, beban sendi, kelemahan otot, dan penurunan kemampuan fungsional timbul sebagai dampak Osteoarthritis (Piva et al., 2015). Fisioterapis harus mempertimbangkan kesesuaian dosis aktivitas fisik pada pasien OA dan T2DM (Kaur, Jambheshwar, & Singh, 2015.).

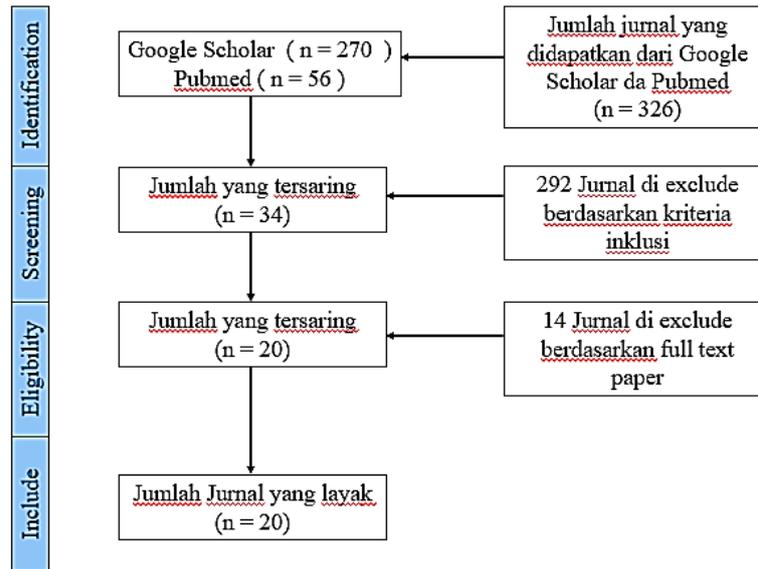
Dalam tinjauan literatur ini, kami mencoba untuk mengeksplorasi apakah ada korelasi antara T2DM dengan OA dan apakah mungkin jika T2DM berperan dalam patofisiologi OA. Masalah apa yang disebabkan oleh osteoarthritis yang disertai dengan T2DM dan aktivitas fisik apa yang dapat diberikan oleh fisioterapi untuk kondisi tersebut.

## **METODE**

Metode yang digunakan penulis berupa Literatur Review. Untuk mengembangkan fokus review dan strategi pencarian maka penulis menggunakan format PICO (Problem/Population/Patient, Intervention, Comparison, dan Outcome). Format PICO menjadi sarana dalam mengidentifikasi konsep-konsep kunci dalam fokus pertanyaan dan mengembangkan istilah pencarian.

Terdapat beberapa langkah yang dilakukan dalam penelitian diantaranya:

1. Mengidentifikasi pertanyaan Literatur Review dengan menggunakan PICO.
2. Mengidentifikasi studi yang relevan yaitu berdasarkan kata kunci dan database yang digunakan (PubMed dan Google Scholar).
3. Menentukan kriteria inklusi yaitu: Artikel yang di publish full text, Artikel internasional dan nasional, Artikel yang memuat tentang hubungan Diabetes, T2DM, OA, dan penatalaksanaan fisioterapi. Artikel diperoleh dengan menggunakan pencarian database elektronik dari PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM), Osteoarthritis, Fisioterapi, dan Aktivitas Fisik., Artikel yang diterbitkan 10 tahun terakhir (2013-2023).
4. Melakukan pencarian artikel.
5. Membuat data charting dari semua jurnal yang dipilih dimasukkan dalam suatu tabel yang berisi penulis, judul, dan hasil dari penelitian.



Gambar 1. PRISMA flow diagram

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### HASIL

Tabel 2: Hasil studi literatur intervensi keperawatan dalam proses hemodialisis

No	Penulis	Judul	Hasil
1	Benjamin Abramoff, Franklin E. Caldera (2020)	Osteoarthritis Pathology, Diagnosis, and Treatment Options	Hasil : Ada banyak faktor risiko yang berkaitan dengan osteoarthritis (OA): kecenderungan genetik, bertambahnya usia, obesitas, sindrom metabolik, cedera sebelumnya, faktor gaya hidup, dan jenis kelamin. Nyeri progresif adalah gejala yang paling menonjol pada OA, meskipun gejala mekanis juga dapat muncul. Gejala sistemik seharusnya tidak ada dan kehadirannya harus disertai penyelidikan patologi lain. Radiografi polos, USG diagnostik, dan MRI adalah alat yang dapat membantu mendiagnosis OA dan memandu rekomendasi pengobatan. Temuan radiografi meliputi penyempitan celah sendi, osteofitosis, sklerosis subkondral, dan pembentukan kista. Pilihan pengobatan tradisional termasuk modifikasi gaya hidup, terapi fisik, obat-obatan oral, suntikan, modalitas fisik, dan pembedahan. Banyak perawatan baru sedang diselidiki, seperti blok saraf, injeksi sel punca mesenchymal, injeksi plasma kaya trombosit, dan strontium ranelat.
2	The American Diabetes Association (ADA) (2019)	Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019	Hasil : Diabetes dapat diklasifikasikan ke dalam kategori umum sebagai berikut: 1. Diabetes tipe 1 (karena penghancuran sel-sel autoimun, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut) 2. Diabetes tipe 2 (karena hilangnya sekresi insulin

			<p>sel-b secara progresif, sering pada latar belakang resistensi insulin) 3. Gestational diabetes mellitus (GDM) (diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak jelas menunjukkan diabetes sebelum kehamilan) 4. Jenis diabetes tertentu karena penyebab lain, misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti neonatal diabetes dan maturity-onset diabetes of the young [MODY]), penyakit eksokrin pankreas (seperti cystic fibrosis dan pankreatitis), dan diabetes yang diinduksi oleh obat atau bahan kimia (seperti dengan penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan). HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) Bagian ini meninjau bentuk paling umum dari diabetes tetapi tidak komprehensif.</p>
3	Lorenzo Brognara, Antonio Mazzotti, Alberto Di Martino, Cesare Faldini, and Omar Cauli (2021)	Wearable Sensor for Assessing Gait and Postural Alterations in Patients with Diabetes: A Scoping Review	<p>Hasil : Sebanyak seratus empat artikel diidentifikasi saat mencari literatur ilmiah tentang topik ini. Tiga belas artikel dipilih dan dianalisis dalam ulasan ini. Sensor gerak dapat dipakai untuk Analisa gerakan kaki, dan parameter gerakan spatiotemporal yang berbeda dan postur statis pada pasien diabetes.</p>
4	Kunming Cheng, Qiang Guo, Weiguang Yang, Yulin Wang, Zaijie Sun and Haiyang Wu (2022)	Mapping Knowledge Landscapes and Emerging Trends of the Links Between Bone Metabolism and Diabetes Mellitus : A Bibliometric Analysis From 2000 to 2021	<p>Hasil : Sebanyak 2.525 dokumen termasuk 2.255 artikel dan 270 review diambil. Analisis ini menunjukkan tren peningkatan yang stabil dalam jumlah publikasi selama 22 tahun terakhir (R<sup>2</sup> = 0,989). Kolaborasi antar lembaga dari berbagai negara relatif sedikit. Jurnal yang paling banyak menerbitkan makalah terkait BMDM adalah Bone and Osteoporosis International. Osteoporosis dan patah tulang terkait adalah penyakit metabolisme tulang utama yang menjadi perhatian terbesar di bidang ini. Menurut hasil referensi yang dikutip bersama, "lingkungan glukosa tinggi," "produk akhir glikasi" dan "transporter natrium-glukosa" telah diakui sebagai fokus penelitian saat ini dalam domain ini. Analisis ko-kejadian kata kunci menunjukkan bahwa "osteoporosis diabetik", "osteoarthritis", "risiko patah tulang", "meta-analisis", "diferensiasi osteogenik", "regenerasi tulang", "osteogenesis", Cheng et al. Analisis bibliometrik untuk BMDM dan "skor tulang trabekular" mungkin tetap menjadi pusat perhatian dan perbatasan penelitian dalam waktu dekat.</p>
5	American Diabetes Association in Diabetes care (2013)	Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus	<p>Hasil : Klasifikasi Diabetes Mellitus Dan Kategori Glukosa Lainnya Regulasi : Diabetes tipe 1 (penghancuran sel-b, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut, Diabetes tipe 2 (mulai dari resistensi insulin yang dominan dengan defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi insulin yang dominan dengan insulin. Komite Ahli Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus mengakui kelompok perantara individu yang kadar glukosanya tidak memenuhi kriteria</p>

			untuk diabetes, namun lebih tinggi dari yang dianggap normal. Orang-orang ini didefinisikan memiliki glukosa puasa terganggu (IFG) [kadar glukosa plasma puasa (FPG) 100 mg/dl (5,6 mmol/l) hingga 125 mg/dl (6,9 mmol/l)], atau glukosa terganggu toleransi dosis (IGT) [nilai 2 jam dalam tes toleransi glukosa oral (OGTT) dari 140 mg/dl (7,8 mmol/l) hingga 199 mg/dl (11,0 mmol/l)].
6	Navneet Kumar Dubey, Dina Nur Anggraini Ningrum, Rajni Dubey, Yue-Hua Deng, Yu-Chuan Li, Peter D. Wang, Joseph R. Wang, Shabbir Syed-Abdul, and Win-Ping Deng (2018)	Correlation between Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Dry-To-Wet Lab Approach	Hasil : Analisa menunjukkan bahwa DM sangat terkait dengan osteoarthritis, dan obesitas mungkin bukan faktor penyebab utama.
7	Florent Eymard, Camille Parsons, Mark Edwards, Florence Petit-Dop, Jean-Yves Reginster, Olivier Bruyere, Pascal Richette, Cyrus Cooper and Xavier Chevalier (2015)	Diabetes Is A Risk Factor For Knee Osteoarthritis Progression	Hasil : Usia rata-rata pasien adalah 62,8 [62,2-63,4] tahun; 392 adalah wanita. Sebanyak 43,8% mengalami obesitas, 6,6% menderita diabetes tipe 2, 45,1% hipertensi, 27,6% dislipidemia, dan 13,6% MetS. Rata-rata JSN tahunan lebih besar untuk pasien dengan diabetes tipe 2 dibandingkan tanpa diabetes (0,26 [- 0,35 - -0,17] vs. 0,14 [- 0,16 - -0,12] mm; p=0,001). Hubungan ini tetap signifikan setelah penyesuaian jenis kelamin, usia, BMI, hipertensi dan dislipidemia (p=0,018). Dalam analisis subkelompok, diabetes tipe 2 merupakan prediktor yang signifikan dari JSN pada laki-laki tetapi tidak pada perempuan. Faktor metabolik lain dan MetS tidak terkait dengan JSN tahunan.
8	Marcie Harris-Hayes, Mario Schootman, Jeffrey C. Schootman, Mary K. Hastings (2019)	The Role of Physical Therapists in Fighting the Type 2 Diabetes Epidem	Hasil : Fisioterapi biasanya meresepkan aktivitas fisik untuk pengobatan diabetes dan penyakit kronis lainnya, seperti penyakit kardiovaskular dan osteoarthritis. Terapis fisik juga dapat menyaring faktor risiko diabetes dan komplikasi terkait diabetes dan memodifikasi resep latihan muskuloskeletal tradisional yang sesuai. Fisioterapi harus mengadvokasi aktivitas fisik secara teratur sebagai komponen kunci dari pengobatan penyakit kronis dalam semua interaksi pasien.
9	Jaspreet Kaur , Shailendra Kumar Singh And Jaspreet Singh Vij (2015)	Physiotherapy And Rehabilitation In The Management Of Diabetes Mellitus: A Review	Hasil : Tinjauan ini mendaftarkan kemanjuran program latihan pada penderita diabetes. Latihan dapat menjadi pengobatan paralel bersama dengan program pengobatan konvensional baik itu kontrol diet atau obat-obatan. Banyak penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan bahwa olahraga membantu mengontrol kadar glukosa darah. Aktivitas fisik jenis apa pun yang membutuhkan kerja otot lebih dari ADL dapat membantu menurunkan glukosa dalam darah karena banyak digunakan oleh otot selama

			aktivitas fisik eksternal. Akan disarankan jika pasien diresepkan rejimen olahraga daripada modalitas olahraga, dan latihan ini berkembang dari waktu ke waktu. Aerobik, resisten dan kombinasi keduanya dapat dipilih untuk pasien diabetes tetapi berbagai penulis telah membuktikan bahwa kombinasi latihan aerobik dan resistif bermanfaat jika dibandingkan dengan latihan aerobik dan resistif secara individual.
10	Sashank Lekkala, Erik A. Taylor, Heather B. Hunt, Eve Donnelly (2019)	Effects of diabetes on bone material properties	Hasil : Data pengamatan baru-baru ini menunjukkan kandungan AGE dan mineral yang lebih besar pada tulang yang diambil melalui pembedahan dari pasien dengan kontrol T2DM vs non-DM, konsisten dengan remodeling tulang yang berkurang. Data terbatas pada jaringan tulang T1DM manusia juga menunjukkan kandungan mineral dan AGE yang lebih tinggi pada pasien dengan fraktur sebelumnya dibandingkan dengan non-DM dan kontrol non-fraktur.
11	Karine Louati, Céline Vidal, Francis Berenbaum, Jérémie Sellam (2015)	Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis	Hasil : Dari 299 publikasi, kami menyertakan 49 studi dalam analisis, termasuk 28 studi cross-sectional, 11 studi kohort, dan 10 studi kasus-kontrol. Secara keseluruhan 23 artikel melibatkan pasien dengan OA secara eksklusif, pasien dengan DM dan populasi umum. Untuk 5788 pasien dengan DM, rata-rata prevalensi OA adalah $29,5 \pm 1,2\%$ . Untuk 645.089 pasien OA, prevalensi DM adalah $14,4 \pm 0,1\%$ . Risiko OA lebih besar pada populasi DM dibandingkan populasi non-DM (OR=1,46 (1,08 hingga 1,96), $p=0,01$ ), demikian juga DM pada populasi OA dibandingkan populasi non-OA (OR=1,41 (1,21 hingga 1,65))
12	Sara R. Piva, Allyn M. Susko, Samannaaz S. Khoja, Deborah A. Josbeno, G. Kelley Fitzgerald, and Frederico G. S. Toledo (2015)	Links between Osteoarthritis and Diabetes: Implications for Management from a Physical Activity Perspective	Hasil : Bukti yang muncul mendukung bahwa orang dengan T2DM lebih rentan terkena radang sendi. OA dan T2DM pada penuaan terkait dengan faktor usia dan obesitas seperti beban sendi kumulatif, peradangan sistemik, dan metabolisme lipid yang tidak normal. Hiperglikemia juga dapat berdampak langsung pada OA. Dalam ulasan ini kami telah membahas hubungan umum antara OA dan T2DM pada orang dewasa yang lebih tua bersama dengan gangguan metabolisme dan fisik yang umumnya ada pada populasi ini. Kami menekankan peran aktivitas fisik dan satu-satunya intervensi yang mampu mengatasi sejumlah besar gangguan metabolisme dan fisik pada orang dewasa yang lebih tua dengan OA dan T2DM.
13	Riska Puspasari, Hanik Badriyah Hidayati (2020)	Peran Diabetes Melitus pada Gejala Klinis Osteoarthritis Lutut	Hasil : Observasi di unit rawat jalan saraf RSUD Dr Soetomo Surabaya periode Juli – September 2018 didapatkan 60 pasien OA lutut terdiri dari 48 wanita dan 12 laki-laki; 30% penderita diabetes melitus (DM) dan 51,7% dengan obesitas (IMT $>27 \text{ kg/m}^2$ ). Pasien 1 pasien OA lutut

			tersebut memiliki rentang usia 42-80 tahun dengan rerata 60,08 tahun, dimana 60%-nya ibu rumah tangga. Intensitas nyeri lutut pada pasien OA lutut di RSUD Dr Soetomo Surabaya dinilai dengan visual analog scale (VAS), dengan pembagian nyeri ringan ( $\leq 3,4$ ), sedang ( $\geq 3,5$ sampai $\leq 6,4$ ), dan berat ( $\geq 6,5$ ). Didapatkan 20% nyeri ringan, 46,7% nyeri sedang, dan 33,3% nyeri berat. Didapatkan juga bahwa 61,1% pasien OA lutut dengan nyeri berat juga merupakan penderita DM. Peran DM terhadap intensitas nyeri pada pasien OA lutut memerlukan penelitian lebih lanjut dengan metode yang sesuai.
14	Thomas Rehling , Anne-Sofie Dam Björkman, Marie Borring Andersen, Ola Ekholm, and Stig Molsted (2019)	Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis	Hasil : 9.238 peserta dengan diabetes berusia 65:6 $\pm$ 11:0 (rata-rata $\pm$ SD) tahun; 55,6% adalah laki-laki. 99.980 peserta tanpa diabetes berusia 59:2 $\pm$ 11:8 tahun; 46,7% adalah laki-laki. Diabetes dikaitkan dengan nyeri punggung/punggung bawah (OR 1,2 (CI 95% 1,1-1,2), $p < 0:001$ ), nyeri pada tungkai (1,4 (1,3-1,4), $p < 0:001$ ), bahu/ leher nyeri (1,2 (1,1-1,3), $p < 0:001$ ), osteoarthritis (1,3 (1,2-1,4), $p < 0:001$ ), osteoporosis (1,2 (1,1-1,4), $p = 0:010$ ), dan rheumatoid radang sendi (1,6 (1,4-1,7), $p < 0:001$ ). Pada peserta dengan diabetes, aktivitas fisik dikaitkan dengan pengurangan nyeri (misalnya, nyeri punggung/punggung bawah (0,7 (0,6-0,7), $p < 0:001$ )).
15	Sandeep Silawal, Maximilian Willauschus, Gundula Schulze-Tanzil, Clemens Gögele, Markus Geßlein and Silke Schwarz (2019)	IL-10 Could Play a Role in the Interrelation between Diabetes Mellitus and Osteoarthritis	Hasil : Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar glukosa ekstraseluler yang tinggi tidak hanya merusak vitalitas tetapi juga metabolisme dan proliferasi hAC. Paparan konsentrasi HG disertai dengan HI dan IL-10 mengganggu sintesis komponen ECM kartilago spesifik PG dan SOX9. Konsentrasi suprafisiologis IL-10 (10 ng/mL) yang diberikan tidak cukup untuk memulihkan proliferasi sel dan aktivitas metabolisme hAC dan OUMS-27 di bawah HG. Oleh karena itu, IL-10 tidak dapat menggunakan sifat chondroprotective di bawah kondisi yang diuji. Karena HG jelas mengurangi kemampuan kondroprotektif IL-10, konsentrasi lain harus diuji di masa mendatang, misalnya dengan strategi overekspresi dan dikombinasikan dengan mediator antiinflamasi lainnya untuk mencapai efek kondroprotektif terapeutik pada hAC. Karena dalam penelitian ini hanya efek jangka pendek dari HG, HI dan IL-10 yang dapat dipantau dalam kultur monolayer, studi yang sedang berlangsung akan menilai efek jangka panjangnya dengan menggunakan model kultur kondrosit tiga dimensi yang sesuai. Garis sel chondrosarcoma OUMS-27 didirikan sebagai alat yang berguna untuk menyelidiki pendekatan terapeutik untuk chondrosarcomas dan digunakan secara luas sebagai model OA in vitro. Penelitian

			ini hanya mencerminkan beberapa efek yang diamati pada hAC primer. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan perbedaan yang berbeda mengenai metabolisme sel, kapasitas bertahan hidup, dan regulasi protein sel OUMS-27 dibandingkan dengan hAC primer. Berdasarkan hasil kami, kami tidak dapat merekomendasikan garis sel ini sebagai model T2DM untuk penelitian OA
16	Elena V Tchetina, Galina A Markova, and Eugeniya P Sharapova (2020)	Insulin Resistance in Osteoarthritis: Similar Mechanisms to Type 2 Diabetes Mellitus	Hasil : Sensitivitas insulin adalah alat metabolisme untuk membedakan antara tantangan nutrisi dan pertahanan tubuh terhadap agen patogen dan diatur dengan memprogram ulang metabolisme energi seluler baik di jaringan perifer maupun sel imun. & Oleh karena itu , perubahan metabolisme yang terkait dengan peradangan akut dan kronis mungkin memainkan peran adaptif dalam memulihkan homeostasis energi seluruh tubuh. Resistensi insulin diamati pada berbagai penyakit metabolik yang berbeda, termasuk T2D dan OA, yang menunjukkan ketidakmampuan tubuh untuk mengatasi gangguan terkait energi 1. Oleh karena itu, memprogram ulang metabolisme energi dapat dianggap sebagai konsep pemersatu untuk lebih memahami mekanisme patofisiologis penyakit metabolik inflamasi kronis seperti T2D dan OA dan untuk memberikan pendekatan baru untuk pengobatan. Sebagai pengatur penting metabolisme energi pada tingkat seluler dan seluruh tubuh, AMPK mengontrol jaringan pensinyalan terintegrasi yang bertanggung jawab untuk adaptasi metabolik. Selain itu, AMPK dapat berfungsi sebagai indikator ketidakseimbangan energi seluler karena diatur oleh rasio AMP/ATP. & Kemacetan energi yang ditunjukkan oleh penurunan regulasi AMPK dalam jaringan yang resistan terhadap insulin mungkin merupakan target terapi baru dalam pengobatan T2D dan OA. Karena mimetik aktivator AMPK yang tersedia saat ini gagal menyelesaikan kemacetan energi jaringan, olahraga dapat dianggap sebagai pengatur fisiologis penting dari penggunaan energi, meningkatkan pengeluaran energi seluruh tubuh, termasuk upregulasi AMPK di berbagai jaringan. & Oleh karena itu , latihan fisik jangka panjang disertai dengan pembatasan kalori dan pengobatan agen antidiabetes dapat dilihat sebagai solusi terapeutik saat ini untuk pengelolaan gangguan metabolisme seperti OA.
17	Nicola Veronese, Cyrus Cooper, Jean-Yves Reginster, Marc Hochberg, Jaime Branco, Olivier Bruyère, Roland	Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis	Hasil : T2DM memiliki efek patogen pada OA melalui 2 jalur utama yang melibatkan stres oksidatif dan peradangan kronis tingkat rendah akibat hiperglikemia kronis dan resistensi insulin. T2DM merupakan faktor risiko perkembangan OA dan memiliki dampak negatif pada hasil

	Chapurlat, Nasser Al-Daghri, Elaine Dennison, Gabriel Herrero-Beaumont, Jean-François, Emmanuel Maheu, René Rizzoli, Roland Roth, Lucio C. Rovati, Daniel Uebelhart, Mila Vlaskovska, and André Scheen (2019)		artroplasti. Bukti semakin banyak untuk masalah keamanan dengan beberapa obat anti-OA yang paling sering diresepkan, termasuk parasetamol, obat antiinflamasi nonsteroid, dan suntikan kortikosteroid, sementara obat anti-OA lainnya mungkin diresepkan dengan aman pada pasien OA dengan T2DM, seperti seperti glukosamin dan asam hialuronat intraartikular
18	Nicola E. Walsh, Jennifer Pearson, and Emma L. Healey (2017)	Physiotherapy management of lower limb osteoarthritis	Hasil : Manajemen fisioterapi untuk OA terdiri dari berbagai intervensi. Sementara ada bukti kuat untuk manfaat terapeutik dari olahraga, ada sedikit penelitian berkualitas tinggi yang menunjukkan manfaat dari modalitas lain. Mengingat semakin banyak orang yang terkena OA dan terbatasnya ketersediaan sumber daya perawatan kesehatan, ada argumen kuat yang menyarankan agar praktisi berfokus pada mendidik pasien tentang manfaat olahraga, dan memfasilitasi partisipasi olahraga berkelanjutan pada orang dengan OA.
19	Elizabeth Wellsandt and Yvonne Golightly (2019)	Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis	Hasil : Latihan tradisional seperti latihan kekuatan, aerobik, dan fleksibilitas meningkatkan hasil pasien, dan jenis yang muncul, seperti yoga, Tai Chi, dan latihan air, juga menunjukkan manfaat dalam penyelidikan baru-baru ini. Latihan dapat meningkatkan perbaikan dalam berbagai hasil, termasuk nyeri, gangguan fisik, fungsi fisik, kualitas hidup, variabel psikologis, sifat muskuloskeletal, komposisi tubuh, tidur, dan kelelahan. Tingkat peningkatan kemungkinan tergantung pada dosis yang tepat dan perkembangan latihan dan dapat ditingkatkan melalui teknik pelatihan perilaku tambahan. Karena penelitian saat ini terus mendukung olahraga sebagai pengobatan yang manjur untuk osteoarthritis, upaya di masa depan diperlukan untuk menetapkan dosis dan perkembangan olahraga yang tepat, memperhitungkan kondisi komorbiditas dan preferensi individu, sehingga pasien dan dokter dapat menerapkan temuan ini secara efektif dalam situasi dunia nyata.
20	Biruh Workeneh, Mandeep Bajaj (2013)	The regulation of muscle protein turnover in diabetes	Hasil : Perubahan metabolisme protein dan efeknya pada massa otot dan fungsi adalah salah satu masalah yang paling menantang dan paling tidak dipahami dalam pengelolaan diabetes. Jika kita melihat ke sungai, akar penyebabnya terkait dengan defisiensi insulin, resistensi atau peradangan yang disebabkan oleh substrat yang bersirkulasi (misalnya, hiperglikemia, asam lemak). Diabetes tipe 1 dan 2 adalah penyakit yang sangat berbeda, tetapi pengecilan otot sering terjadi dan berbagi mekanisme yang mengakibatkan pengecilan otot. Ada beberapa

pemicu pengecilan otot termasuk sitokin inflamasi, yang pada akhirnya mengaktifkan jalur katabolik protein. Jalur katabolik terminal melibatkan proteasome ubiquitin, yang diaktifkan oleh sinyal endokrin, parakrin, dan genomik.. Mengingat kompleksitas patogenesis pengecilan otot, studi lebih lanjut harus fokus pada deteksi dini dan pendekatan pengobatan yang komprehensif.

## **PEMBAHASAN**

### **Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang mengancam kesehatan dan kualitas hidup masyarakat secara global . Diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014 (Diabetes, 2013). Di Indonesia, diabetes menduduki peringkat kedua penyebab kematian dengan proporsi kematian 6% dari total penduduk dan Indonesia memasuki epidemi T2DM (Puspasari & Hidayati, 2020.). Diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia akan meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (ADA, 2019).

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (ADA, 2019). Hiperglikemia kronis pada diabetes memiliki keterkaitan dengan jangka waktu kerusakan, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ terutama mata, ginjal, saraf, tulang, otot, jantung, dan pembuluh darah (Diabetes, 2013). T2DM tidak dapat dianggap hanya sebagai penyakit disregulasi glukosa, melainkan peradangan kronis yang mempengaruhi hampir setiap proses biologis, termasuk metabolisme protein yang berhubungan dengan gangguan metabolisme protein tulang dan otot. Kondisi ini dapat menyebabkan penurunan massa otot dan beberapa kasus mempengaruhi aktivitas kehidupan sehari-hari dan menyebabkan penurunan produktivitas dan kualitas hidup (Workeneh & Bajaj, 2013).

Kualitas hidup yang buruk pada pasien DM sering dikaitkan dengan keluhan nyeri dan berbagai gangguan muskuloskeletal (Eymard et al., 2015). Disimpulkan bahwa DM menjadi faktor risiko independen untuk perkembangan

OA lutut. T2DM memiliki efek terhadap patogen pada OA melalui 2 jalur, yaitu: 1) Hiperglikemia kronis, yang menginduksi stres oksidatif, kelebihan produksi sitokin pro-inflamasi dan AGEs; dan 2) resistensi insulin, yang dapat berperan secara lokal tetapi juga melalui peradangan sistemik tingkat rendah (Louati, Vidal, Berenbaum, & Sellam, 2015). Leptin, adipokin utama yang disekresikan oleh jaringan adiposa, mampu mendorong apoptosis kondrosit dan juga meningkatkan produksi sitokin dan rematik artritis MMP oleh kondrosit. Resistensi insulin dan obesitas juga terkait dengan peningkatan asam lemak bebas (FFA), yang dapat memodulasi perkembangan OA (Abramoff & Caldera, 2020).

### **Osteoarthritis**

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit endemik di seluruh dunia. Insiden OA adalah 10-15% dari populasi umum di seluruh dunia. Diperkirakan 30,8 juta orang dewasa di Amerika Serikat dan 300 juta orang di seluruh dunia hidup dengan OA (Abramoff & Caldera, 2020). Osteoarthritis merupakan penyakit radang sendi yang paling banyak menyebabkan kecacatan pada lansia. Riskesdas tahun 2013 menunjukkan hasil wawancara populasi pada usia  $\geq 15$  tahun rerata prevalensi penyakit sendi/rematik sebesar 24,7% (Puspasari & Hidayati, 2020.). Provinsi Nusa Tenggara (NTT) merupakan provinsi dengan prevalensi OA tertinggi sekitar 33,1%, dan terendah adalah Riau yaitu sekitar 9%. Prevalensi di Jawa Timur sekitar 27% (Puspasari & Hidayati, 2020.).

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyebab utama kecacatan meningkat secara global, terutama didorong oleh bertambahnya usia dan obesitas. OA sering dianggap sebagai kondisi dimana terjadi “erosi” pada tulang (Lekkala, Taylor, Hunt, &

Donnelly, 2019). Pembebanan berlebih yang terus-menerus dan gangguan biomekanik pada sendi menyebabkan kerusakan pada sendi meskipun proses inflamasi juga berperan dalam patogenesis OA. Beberapa faktor yang mempengaruhi risiko terjadinya OA antara lain: seperti trauma, obesitas, sindrom metabolik, atau penyakit yang menyebabkan rusaknya kerentanan tulang (Abramoff & Caldera, 2020).

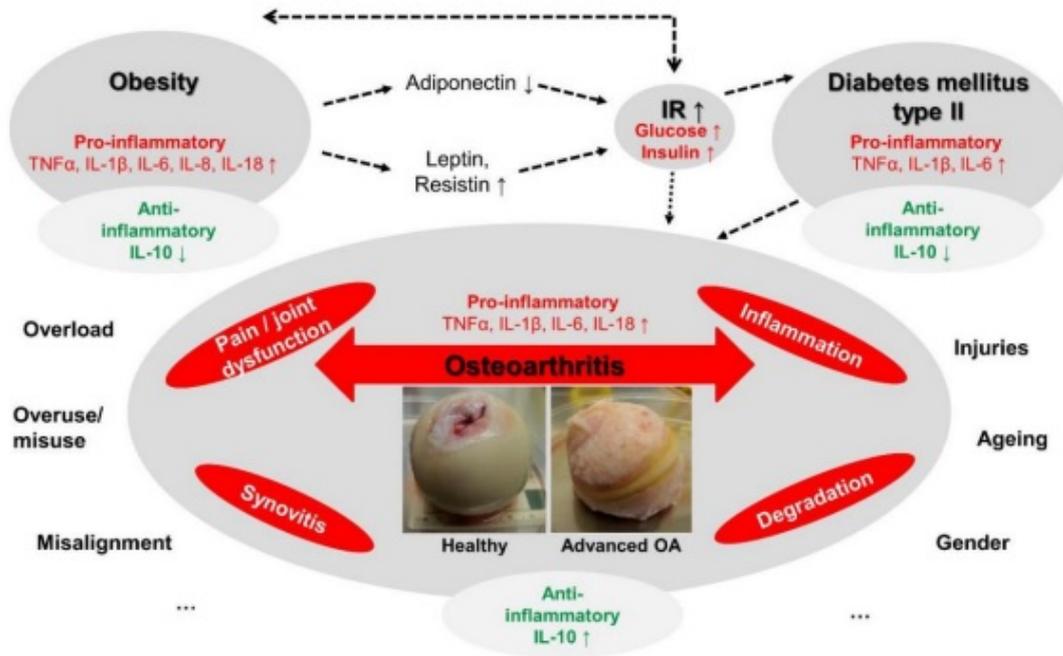
OA merupakan gangguan heterogen yang mempengaruhi persendian tangan, pinggul, dan lutut. Selain berbagai lokalisasi, berbagai fenotip OA telah diusulkan yang mencakup usia, sindrom metabolik (terkait erat dengan jaringan adiposa di perut), genetika, dan kondisi pasca-trauma (Lekkala et al., 2019). Pada sindrom metabolik mekanis dari berat/obesitas dapat mempengaruhi persendian dan dapat dengan mudah memperbesar risiko OA pada ekstremitas bawah (Brognara, Mazzotti, Di Martino, Faldini, & Cauli, 2021). Komponen lain dari sindrom metabolik termasuk disglukemia (yang dapat dianggap setara dengan keadaan prediabetes), diabetes melitus, tekanan darah, hiperglikemia, dan aterogenik dislipidemia dapat bersama-sama atau secara independen berpartisipasi dalam patofisiologi OA (Veronese et al., 2019).

### **Korelasi Antara Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Osteoarthritis Lutut**

Osteoarthritis (OA) merupakan gangguan sendi yang merupakan penyakit degeneratif tersering di seluruh dunia. OA ditandai dengan patogenesis multifaktorial dimana usia, cedera sendi sebelumnya, riwayat status genetik keluarga yang sesuai, obesitas serta sindrom metabolik dianggap sebagai

faktor risiko utama (Veronese et al., 2019). Degenerasi kartilago artikular progresif pada OA berujung pada penghancuran struktur sendi dan penyempitan ruang sendi dan akhirnya menyebabkan nyeri serta keterbatasan mobilitas (Lekkala et al., 2019). Perubahan struktural sendi pada OA secara patologis, perubahan seluler dan struktur tulang, sinovitis, perubahan komposisi cairan sinovial, degenerasi ligamen di lutut dan meniskus (Piva et al., 2015).

Insiden destruktif memengaruhi sendi terutama dimediasi oleh sitokin proinflamasi tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin IL-1 $\beta$ , dan mungkin IL-18 mendorong sintesis matriks ekstraseluler (ECM) kartilago spesifik dan menyebabkan degradasi (Rehling et al., 2019). Terdapat konsentrasi serum fisiologis IL-10 pada pasien OA. Peningkatan IL-10 memiliki kaitan dengan penemuan TNF $\alpha$  dan IL-6 yang telah dilaporkan pada pasien OA, dan dianggap sebagai reaksi kompensasi tubuh untuk mengurangi peningkatan inflamasi. Ada tingkat ekspresi IL-10 yang rendah tetapi tingkat sitokin proinflamasi IL-6 yang tinggi telah dikaitkan dengan risiko tinggi terjadinya OA lumbal pada wanita pascamenopause (Silawal et al., 2019). IL-10 memberikan efek penghambatan ekspresi IL-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$ , pada sintesis matrix metalloproteinases (MMPs), dan pada sekresi prostaglandin E2 (PGE2) yang memulai perlindungan tulang artikular yang rentan dari proses degeneratif. Hal ini menstabilkan fenotip spesifik kondrosit dan melindunginya dari proses kematian sel dan degradasi ECM sebagai respons terhadap cedera mekanis (Piva et al., 2015).



**Gambar 1.** Skema keterkaitan antara osteoarthritis, obesitas, dan diabetes melitus tipe 2. IL: interleukin, IR: resistensi insulin, TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor-alpha. ↓: menurun, ↑: meningkat. Hijau: anti-inflamasi, merah: pro-inflamasi. Panah putus-putus: induksi oleh . . . : ada beberapa faktor predisposisi lain yang berkontribusi terhadap patogenesis OA (Silawal et al., 2019).

Namun, sedikit informasi tentang peran IL-10 dan mekanisme kerjanya untuk tulang yang rentan pada pasien OA tanpa penyakit lain maupun pada pasien OA dengan diabetes melitus (Tchetina, Markova, & Sharapova, 2020).

Sekresi sitokin anti-inflamasi dan adanya salah satu regulasi yang terganggu misalnya, IL-10 juga ditemukan pada epidemik obesitas di seluruh dunia sebagai faktor risiko utama yang mengembangkan terjadinya OA (Silawal et al., 2019). Penelitian lama mengamati bahwa pasien obesitas hampir tujuh kali lebih mungkin untuk memiliki OA sendi lutut dibandingkan seseorang dengan berat badan normal. Hubungan langsung antara obesitas dan OA ini diketahui tidak hanya sebagai akibat dari beban konstan pada persendian di pinggul dan lutut, tetapi terutama karena proses inflamasi sistemik dan berkepanjangan di banyak organ, salah satunya adalah sistem muskuloskeletal (Cheng et al., 2022). Aktivasi abnormal jalur proinflamasi pada jaringan adiposa putih pada subjek

obesitas berkontribusi pada sintesis sitokin proinflamasi, seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, dan IL-18 yang memicu peradangan dan pelepasan sinovial enzim yang memicu proses degradasi tulang rawan. Diduga TNF $\alpha$  dan IL-6 memiliki keterkaitan dengan resistensi terhadap insulin, khususnya IL-6 yang dianggap sebagai penanda sindrom metabolik. Ketidakseimbangan antara asupan kalori yang terlalu banyak dan aktivitas fisik yang terlalu sedikit pada obesitas sangat berkorelasi dengan peningkatan kadar insulin, resistensi insulin, dan hiperglikemia yang dapat menyebabkan diabetes melitus tipe II (T2DM) pada hewan uji maupun pada manusia (Silawal et al., 2019).

Hiperglikemia dan gangguan metabolisme yang berhubungan dengan diabetes dapat menyebabkan kondisi seperti glikosilasi protein non enzimatis yang mengakibatkan pembentukan AGEs, sehingga terjadi pengerasan jaringan ikat, kerusakan saraf (neuropati), kerusakan pembuluh darah, hiperurisemia, penurunan kepadatan tulang, peradangan ringan hingga kronis, abnormalitas

kadar insulin, dan faktor pertumbuhan insulin (Rehling et al., 2019). Faktor pertumbuhan insulin dan hiperinsulinemia dapat menyebabkan anomali tulang. Insulin merangsang sintesis kolagen dan mempengaruhi komposisi proteoglikan tulang dan tulang yang rentan, sedangkan faktor pertumbuhan insulin seperti (IGF-1) merangsang aktivitas osteoblas (Veronese et al., 2019).

Peran insulin/resistensi insulin pada OA masih kontroversial, terutama karena kadar insulin yang tinggi dikaitkan dengan resistensi insulin pada T2DM, sehingga tidak mudah untuk membedakan antara efek insulin itu sendiri dan efek yang terkait dengan resistensi insulin (Dubey et al., 2018). Kondrosit mengekspresikan reseptor insulin yang merespons konsentrasi insulin fisiologis. Reseptor insulin muncul lebih banyak pada kondrosit normal daripada kondrosit OA, dan beberapa respons terganggu sementara yang lain terlihat aktif sepenuhnya. Kondrosit berkaitan dengan ekspresi sel glikolitik dari pengangkut glukosa (GLUTs) terutama GLUT-1, GLUT-3, dan GLUT-9, berperan mengatur konsentrasi glukosa dan adaptasi ekspresi GLUT dalam kondisi normal (Piva et al., 2015). Kapasitas kondrosit untuk menyesuaikan diri dengan laju glukosa hilang selama OA, hal ini merupakan jawaban yang ditenggarai bertanggung jawab atas pengambilan glukosa yang tinggi dan potensi toksitas glukosa. Konsentrasi glukosa yang tinggi menyebabkan penurunan diferensiasi sel kondrogenik, otot, dan turunan adiposa, serta potensi regenerasi tulang yang lebih rendah sudah menurun pada OA (Tchetina et al., 2020).

Diabetes dan kartilago/kondrosit tulang, resistensi insulin, dan T2DM yang sering terjadi merupakan konsekuensi dari obesitas visceral, yang merupakan sumber penting sitokin pro-inflamasi tinggi, menyebabkan inflamasi metabolik kronis yang dapat menyebabkan kerusakan struktur sendi (Piva et al., 2015). Proses metabolisme dengan menghubungkan fungsional OA dan T2DM tidak sepenuhnya dipahami. Namun kemungkinan efek diabetes menyebabkan berbagai perubahan seluler, struktur tulang, dan

fungsi yang mungkin dapat meningkatkan risiko OA (Veronese et al., 2019).

## **Penatalaksanaan Fisioterapi Untuk Osteoarthritis Dengan Diabetes Mellitus Tipe 2**

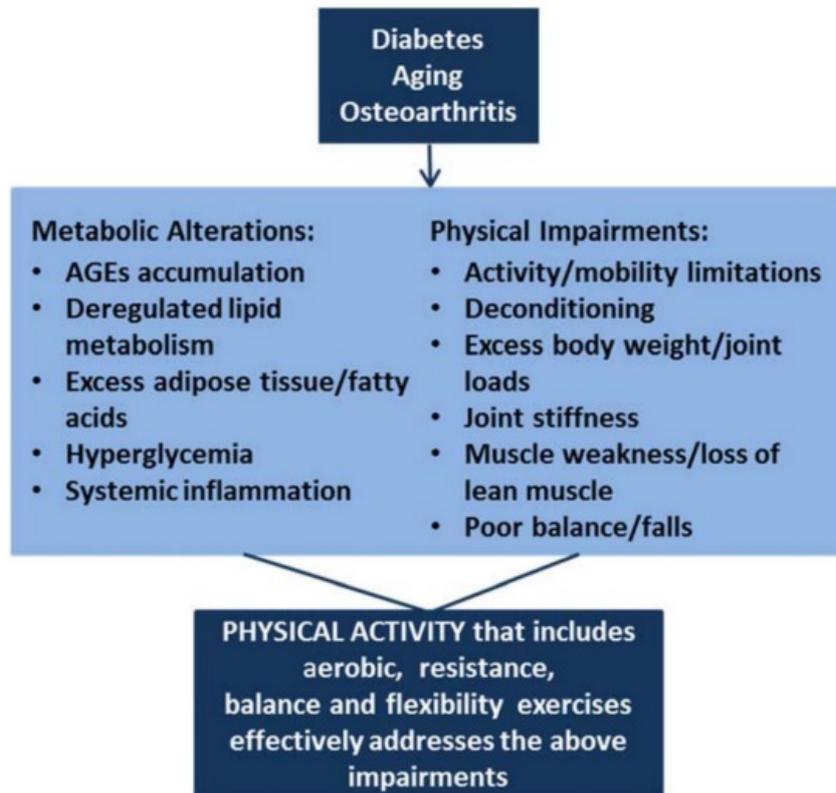
Fisioterapi sebagai tenaga kesehatan juga memiliki peran di garis depan pencegahan dan penanganan diabetes. Fisioterapi harus membantu pasien yang telah terdiagnosis diabetes atau yang berisiko diabetes untuk mencapai aktivitas fisik yang baik (Harris-Hayes, Schootman, Schootman, & Hastings, 2019). Penderita diabetes empat kali lebih mungkin mengalami komplikasi muskuloskeletal dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes (Kaur et al., 2015.). Gangguan muskuloskeletal dapat dikaitkan dengan keterbatasan mobilitas sendi dan perubahan jaringan sendi karena produk akumulasi berakhir dengan glukosa nonenzimatik sehingga meningkatkan risiko kontraktur dan cedera muskuloskeletal (Cheng et al., 2022).

Salah satu masalah muskuloskeletal yang dapat dialami oleh penderita diabetes melitus adalah osteoarthritis (Rehling et al., 2019). Peran Fisioterapis dalam penatalaksanaan osteoarthritis disertai diabetes melitus adalah memberikan pengarahan tentang cara melakukan aktivitas fisik yang aman (Wellsandt & Golightly, 2018). Fisioterapis harus mempertimbangkan dampak diabetes dan faktor risiko diabetes melitus pada pasien rujukan dengan diagnosis osteoarthritis dengan keluhan seperti nyeri muskuloskeletal, keterbatasan mobilitas, kekakuan sendi, beban sendi, kelemahan otot, dan penurunan kemampuan fungsional (Harris-Hayes et al., 2019).

Diabetes melitus yang menyertai osteoarthritis mempengaruhi jenis, durasi, intensitas, dan frekuensi aktivitas fisik tertentu. Skrining untuk diabetes dan faktor risiko diabetes memberikan peluang untuk mempromosikan pencegahan dan/atau pengelolaan osteoarthritis dengan diabetes mellitus tanpa menggunakan obat tetapi melalui aktivitas fisik untuk mengatasi nyeri muskuloskeletal atau keterbatasan mobilitas (Piva et al., 2015). Manfaat aktivitas fisik

antara lain meningkatkan kontrol glukosa, sensitivitas insulin, tingkat konsumsi oksigen

maksimal, dan menurunkan tekanan darah (Kaur et al., 2015.).



**Gambar 2.** Gangguan Fisik dan Metabolik Akibat T2DM, Penuaan, dan OA yang dapat memperoleh manfaat dari Aktivitas Fisik (Piva et al., 2015).

Aktivitas fisik adalah "obat" yang efektif untuk diabetes dan penyakit kronis lainnya. Rekomendasi ADA (American Diabetes Association) adalah olahraga atau aktivitas fisik yang diberikan 150 menit dalam seminggu berupa aktivitas aerobik dengan intensitas sedang hingga intensitas tinggi (ADA, 2019). Kegiatan tersebut harus dilakukan selama 3 hari dalam seminggu, dengan waktu istirahat tidak lebih dari 2 hari berturut-turut (Harris-Hayes et al., 2019). Latihan fleksibilitas, resistensi, dan keseimbangan juga diberikan untuk mengatasi berbagai gangguan yang disebabkan oleh osteoarthritis (Harris-Hayes et al., 2019). Meskipun pedoman nasional merekomendasikan berlatih aerobik dengan intensitas sedang dan tinggi, pada mereka dengan OA sendi yang menahan beban,

aerobik dalam intensitas tinggi tidak disarankan karena umumnya melibatkan aktivitas yang dapat merusak sendi. Selain itu, banyak orang dewasa dengan T2DM mungkin tidak memiliki kapasitas aerobik yang cukup untuk melakukan aktivitas berat. Juga, telah ditunjukkan bahwa manfaat kardiorespirasi sebanding dengan latihan aerobik dengan intensitas sedang dan kuat adalah sama (Wellsandt & Golightly, 2018). Berbagai tinjauan sistematis mengidentifikasi bukti manfaat latihan dan aktivitas fisik yang signifikan, dan secara eksklusif merekomendasikan olahraga sebagai intervensi klinis yang paling efektif untuk mengatasi rasa sakit dan meningkatkan kemampuan fungsional (Walsh, Pearson, & Healey, 2017).

## KESIMPULAN

Diabetes dan kartilago/kondrosit tulang, resistensi insulin, dan T2DM merupakan konsekuensi dari obesitas visceral, yang merupakan sumber penting sitokin pro-inflamasi tinggi, menyebabkan peradangan kronis yang dapat menyebabkan kerusakan struktur sendi. Proses metabolisme yang menghubungkan fungsional OA dan T2DM tidak sepenuhnya dipahami. Namun kemungkinan efek diabetes menyebabkan berbagai perubahan seluler, struktur tulang, dan fungsi sangat mungkin dapat meningkatkan risiko OA. Peran Fisioterapis dalam penatalaksanaan osteoarthritis disertai diabetes melitus adalah memberikan pengarahan tentang aktivitas fisik yang baik, jenis, durasi, intensitas, dan frekuensi aktivitas fisik yang baik untuk mencapai kapasitas dan fungsi fisik yang optimal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abramoff, B., & Caldera, F. E. (2020, March 1). Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders. doi:10.1016/j.mcna.2019.10.007
- ADA, A. D. A. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*, 42(January), S13–S28. doi:10.2337/dc19-S002
- Brognara, L., Mazzotti, A., Di Martino, A., Faldini, C., & Cauli, O. (2021, November 1). Wearable sensor for assessing gait and postural alterations in patients with diabetes: A scoping review. *Medicina (Lithuania)*. MDPI. doi:10.3390/medicina57111145
- Cheng, K., Guo, Q., Yang, W., Wang, Y., Sun, Z., & Wu, H. (2022). Mapping Knowledge Landscapes and Emerging Trends of the Links Between Bone Metabolism and Diabetes Mellitus: A Bibliometric Analysis From 2000 to 2021. *Frontiers in Public Health*, 10. doi:10.3389/fpubh.2022.918483
- Diabetes, D. O. F. (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36(SUPPL.1), 67–74. doi:10.2337/dc13-S067
- Dubey, N. K., Ningrum, D. N. A., Dubey, R., Deng, Y. H., Li, Y. C., Wang, P. D., ... Deng, W. P. (2018). Correlation between diabetes mellitus and knee osteoarthritis: A dry-to-wet lab approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10). doi:10.3390/ijms19103021
- Eymard, F., Parsons, C., Edwards, M. H., Petit-Dop, F., Reginster, J. Y., Bruyère, O., ... Chevalier, X. (2015). Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(6), 851–859. doi:10.1016/j.joca.2015.01.013
- Harris-Hayes, M., Schootman, M., Schootman, J. C., & Hastings, M. K. (2019, January 1). The role of physical therapists in fighting the type 2 diabetes epidemic. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. Movement Science Media. doi:10.2519/jospt.2020.9154
- Kaur, J., Jambheshwar, G., & Singh, S. K. (2015). *Physiotherapy and rehabilitation in the management of Diabetes mellitus: A Review Role of nanogel formulation and retrowalking in osteoarthritis View project Development of formulation containing natural resources for therapeutic management of occupational skin diseases in agricultural workers View project*. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/303182927>
- Khor, A., Ma, C. A., Hong, C., Hui, L. L. Y., & Leung, Y. Y. (2020). Diabetes mellitus is not a risk factor for osteoarthritis. *RMD Open*, 6(1). doi:10.1136/rmdopen-2019-001030

- Lekkala, S., Taylor, E. A., Hunt, H. B., & Donnelly, E. (2019, December 1). Effects of Diabetes on Bone Material Properties. *Current Osteoporosis Reports*. Springer. doi:10.1007/s11914-019-00538-6
- Louati, K., Vidal, C., Berenbaum, F., & Sellam, J. (2015). Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *Open, 1*, 77. doi:10.1136/rmdopen-2015
- Piva, S. R., Susko, A. M., Khoja, S. S., Josbeno, D. A., Fitzgerald, G. K., & Toledo, F. G. S. (2015, February 1). Links between osteoarthritis and diabetes: Implications for management from a physical activity perspective. *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders. doi:10.1016/j.cger.2014.08.019
- Puspasari, R., & Hidayati, H. B. (2020). *Peran Diabetes Melitus pada Gejala Klinis Osteoarthritis Lutut* (Vol. 47).
- Rehling, T., Bjørkman, A. S. D., Andersen, M. B., Ekholm, O., & Molsted, S. (2019). Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis. *Journal of Diabetes Research*, 2019. doi:10.1155/2019/6324348
- Silawal, S., Willauschus, M., Schulze-Tanzil, G., Gögele, C., Geßlein, M., & Schwarz, S. (2019). IL-10 could play a role in the interrelation between diabetes mellitus and osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3). doi:10.3390/ijms20030768
- Tchetina, E. V., Markova, G. A., & Sharapova, E. P. (2020). Insulin Resistance in Osteoarthritis: Similar Mechanisms to Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Nutrition and Metabolism*. Hindawi Limited. doi:10.1155/2020/4143802
- Veronese, N., Cooper, C., Reginster, J. Y., Hochberg, M., Branco, J., Bruyère, O., ... Scheen, A. (2019, August 1). Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.01.005
- Walsh, N. E., Pearson, J., & Healey, E. L. (2017, June 1). Physiotherapy management of lower limb osteoarthritis. *British Medical Bulletin*. Oxford University Press. doi:10.1093/bmb/ldx012
- Wellsandt, E., & Golightly, Y. (2018, March 1). Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins. doi:10.1097/BOR.0000000000000478
- Workeneh, B., & Bajaj, M. (2013). The regulation of muscle protein turnover in diabetes. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 45(10), 2239–2244. doi:10.1016/j.biocel.2013.06.028