

HUBUNGAN ANTARA KADAR HEMOGLOBIN DENGAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK YANG MENJALANI HEMODIALISIS DI RUMAH SAKIT PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

The Correlation between Hemoglobin-levels and Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital

Avi Syifa¹, Nur Rahmi Ananda²

1. Program Pendidikan Dokter 2012, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,

Email: avisyifa@gmail.com

2. Dosen Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a progressive decline in renal function is characterized by a decrease in glomerular filtration rate and increased blood creatinine levels requiring renal replacement therapy were fixed, in the form of dialysis or a kidney transplant. Deficiency of eritropoitin is one cause of anemia in CKD is characterized by a decrease in hemoglobin concentration. Decrease in hemoglobin levels is one of the factors causing the declining quality of life in patients with chronic kidney disease.

Purpose: To determine the correlation between hemoglobin levels and quality of life in chronic kidney disease's patients on hemodialysis in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital.

Methods: This study's design was observational analytic method with cross sectiona approach. The subjects were 60 patients with chronic kidney disease on hemodialysis in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital from August 2015 through November 2015. Quality of life was measured by using a questionnaire from WHOQoL-BREF and Hb-level's data obtained from medical records of patients. Analysis of the correlation using Kolmogorov-Smirnov test.

Result: The result of the statistical analysis test correlation between hemoglobin-levels and quality of life in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis in PKU Muhammadiyah Yogyakarta with Kolmogorov-Smirnov test resulted in $p = 0,740$, where the value of $p > 0,05$ indicates that the correlation between the two variables are not significant statistically.

Conclusion: There is no significant correlation between hemoglobin levels and quality of life in patients with CKD on regular hemodialysis in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital.

Key word: hemoglobin-levels, quality of life, chronic kidney disease, hemodialysis

INTISARI

Latar belakang: Gagal ginjal kronik (GGK) adalah penurunan fungsi ginjal yang progresif ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus dan peningkatan kadar kreatinin dalam darah yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Defisiensi eritropoitin merupakan salah satu penyebab terjadinya anemia pada GGK yang ditandai dengan terjadinya penurunan kadar Hb. Penurunan kadar Hb merupakan salah satu faktor penyebab menurunnya kualitas hidup pada penderita gagal ginjal kronik.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar Hb dengan kualitas hidup pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Metode: Desain penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Subjek penelitian ini adalah 60 penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dari bulan Agustus 2015 sampai November 2015. Kualitas hidup diukur dengan menggunakan kuesioner WHOQoL-BREF dan data kadar Hb diperoleh dari rekam medis pasien. Analisis hubungan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov.

Hasil: Hasil analisis uji statistika korelasi antara kadar hemoglobin dengan kualitas hidup pada penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan uji Kolmogorov-Smirnov menghasilkan nilai $p=0,740$, dimana nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa hubungan antara kedua variabel tidak bermakna secara statistik.

Kesimpulan: Tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar hemoglobin dengan kualitas hidup pada penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Kata kunci: kadar hemoglobin, kualitas hidup, gagal ginjal kronik, hemodialisis

Pendahuluan

Gagal Ginjal Kronik (GGK) adalah suatu proses patofisiologi dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif ditandai dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan peningkatan kadar kreatinin dalam darah yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal¹².

Penyakit gagal ginjal kronik merupakan permasalahan bidang nefrologi dengan angka kejadian masih cukup tinggi. Indonesia termasuk negara dengan tingkat penderita gagal ginjal yang cukup tinggi, peningkatan penderita penyakit ini di Indonesia mencapai angka 20%¹². Sedangkan di Yogyakarta, pada tahun 2013,

prevalensi GGK mencapai angka 0,3%¹.

Terapi pengganti ginjal sewajarnya dilakukan ketika ginjal sudah tidak dapat berfungsi normal kembali⁵. Penderita GGK stadium 5, nilai LFG <15 ml/min/1.73 m², membutuhkan terapi pengganti ginjal yang berupa hemodialisis, peritoneal dialisis, atau transplantasi ginjal¹².

Hemodialisis (HD) adalah terapi pengganti ginjal yang bertujuan agar fungsi ginjal dalam membersihkan dan mengatur kadar plasma darah digantikan oleh mesin. Pasien GGK mengalami ketergantungan terhadap mesin dialisis seumur hidup yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan dalam kehidupannya, sehingga perlu dilakukan penilaian kualitas hidup pasien sebagai evaluasi dari terapi⁶. Sejauh ini, menurut *National Kidney*

*and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC)*⁹, hemodialisis merupakan terapi yang paling sering digunakan pada penderita gagal ginjal kronik.

Penderita GGK semakin meningkat jumlahnya, di Amerika pada tahun 2009 diperkirakan terdapat 116.395 orang penderita GGK yang baru. Lebih dari 380.000 penderita GGK menjalani hemodialisis reguler¹³. Pada tahun 2011 di Indonesia terdapat 15.353 pasien baru yang menjalani HD dan pada tahun 2012 terjadi peningkatan pasien yang menjalani HD sebanyak 4.268 orang sehingga secara keseluruhan terdapat 19.621 pasien baru yang menjalanai HD. Sedangkan pasien yang aktif menjalani HD pada tahun 2011 sebanyak 6.951 pasien dan meningkat sebanyak 2.210 pasien di

tahun 2012, sehingga secara keseluruhan terdapat 9.161 pasien yang aktif menjalani HD di Indonesia tahun 2012. Jumlah tindakan HD rutin berdasarkan Korwil di Indonesia dari tahun 2012 terdapat total 717.497 pasien. Sedangkan di Yogyakarta, pasien yang menjalani HD rutin sebanyak 74.069 pasien. Sampai akhir tahun 2012 terdapat 244 unit hemodialisis di Indonesia³.

Salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita gagal ginjal kronik adalah anemia⁸. Anemia terjadi pada 80-90% pasien penyakit ginjal kronik¹². Anemia menurut *National Kidney Foundation* didefinisikan sebagai konsentrasi hemoglobin < 12 g/dl pada wanita dan < 13,5 g/dl pada pria. Anemia pada penderita gagal ginjal sudah dimulai sejak awal yaitu

sejak timbulnya penyakit sejalan dengan kerusakan jaringan ginjal yang progresif derajat anemianya akan meningkat².

Faktor utama penyebab terjadinya anemia adalah pembentukan eritrosit yang berkurang pada GGK akibat defisiensi sintesis hormon eritropoietin. Faktor lain yang menyebabkan terjadinya anemia adalah terjadinya pemendekan masa hidup eritrosit akibat terjadinya peningkatan hemolisis eritrosit serta kehilangan darah akibat sering diambil untuk pemeriksaan laboratorium pada saat HD, adanya perdarahan saluran cerna dan defisiensi vitamin (asam folat dan vitamin B 12)¹¹.

Kualitas hidup merupakan suatu multidimensi yang terdiri dari empat bidang kehidupan utama yaitu

kesehatan dan fungsi, sosial ekonomi, psikologik dan spiritual serta keluarga. Aspek lain dalam kualitas hidup pasien GGK adalah hubungan sosial yang meliputi risiko kehilangan pekerjaan, hiburan, rekreasi, interaksi keluarga, dan interaksi sosial⁴. Menurut WHOQoL (*The World Health Organization Quality of Life*) kualitas hidup terdiri dari 4 bidang. Keempat bidang dari WHOQoL-BREF meliputi:

- a. Kesehatan fisik
- b. Kesehatan psikologis
- c. Hubungan sosial
- d. Dimensi lingkungan.

Menurut *National Kidney Foundation* (NKF) beberapa hal yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien hemodialisis adalah anemia, hipertensi, adekuasi HD, dan adekuasi nutrisi serta kontrol Ca dan P. Sehingga adanya penatalaksanaan

yang optimal sangat penting untuk tercapainya kualitas hidup pasien HD yang lebih baik⁷.

Metode Bahan dan Cara

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar hemoglobin dengan kualitas hidup pada pasien gagal ginjal kronik.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *convenience / incidental sampling*, yaitu siapa saja yang secara kebetulan/*incidental* bertemu dengan peneliti dapat digunakan sebagai sampel, bila dipandang orang yang kebetulan ditemui itu cocok dengan sumber data¹⁰.

Besar sampel minimal untuk penelitian korelasi adalah sebesar 30 subjek menurut Gay dan Diehl (1996). Pada penelitian ini didapatkan 60 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi.

Sebagai kriteria inklusi adalah pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis rutin di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta, pasien dalam kondisi stabil, dan bersedia berpartisipasi menjadi responden penelitian dan bekerja sama selama proses penelitian berlangsung. Kriteria eksklusi apabila pasien hemodialisis tidak stabil, seperti gagal jantung kongestif tidak terkompensasi (kelas 3-4), anemia berat, sepsis, keganasan, dan diabetes melitus; pasien mengalami penyakit inflamasi akut maupun kronik; pasien

hemodialisis yang mengalami episode perdarahan berat; dan pasien hemodialisis yang mengalami perdarahan saluran cerna.

Analisis data yang digunakan pada penelitian ini adalah analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat untuk mengetahui karakteristik sumber penelitian. Analisis bivariat digunakan untuk menilai hubungan dua variabel. Untuk menguji hubungan antar dua variabel ordinal dan nominal menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian dilakukan dengan menilai karakteristik responden menggunakan uji univariat.

Tabel 1. Karakteristik Responden

No	Variabel	Karakteristik	N	%	Total
1.	Jenis Kelamin	Laki-laki	33	55,0	60
		Perempuan	27	40,7	
2.	Usia	21-30 tahun	5	8,3	60
		31-40 tahun	12	20,0	

		41-50 tahun	23	38,3	
		51-60 tahun	20	33,3	
3.	Jenis Pekerjaan	PNS	10	16,7	60
		Swasta	21	35,0	
		Wiraswasta	7	11,7	
		Ibu Rumah Tangga	13	21,7	
		TNI/POLRI	1	1,7	
		Guru/Dosen	2	3,3	
		Petani	2	3,3	
		Pekerja Lepas	3	5,0	
		Pensiunan			
4.	Lama Terapi	< 1 tahun	6	10,0	60
		1-5 tahun	36	60,0	
		6-10 tahun	18	30,0	
5.	Penyebab Menjalani HD	Penyakit ginjal hipertensi	33	55,0	60
		Glomerulopati primer / GNC	7	11,7	
		Nefropati asam urat	1	1,7	
		Tidak diketahui	19	31,7	

Dari tabel 1 dapat diketahui bahwa responden yang diteliti adalah responden berusia antara 21-60 tahun dengan sebagian besar responden berusia antara 41-50 tahun sebanyak 23 orang (38,3%), responden dengan jenis kelamin laki-laki berjumlah 33 orang (55,0%) lebih banyak daripada responden berjenis kelamin perempuan sebanyak 27 orang (45,0%).

Penyakit yang mendasari sebagian besar subjek sehingga

menjalani HD adalah penyakit ginjal hipertensi sebanyak 33 orang (55,0%), glomerulopati primer / GNC sebanyak 7 orang (11,7%), nefropati asam urat sebanyak 1 orang (1,7%), dan tidak diketahui sebanyak 19 orang (31,7%).

Tabel 2. Gambaran Kadar Hb Responden

Kategori kadar Hb	N	Median (Minimum – Maximum)
< 8	14 (23,3%)	7,6 (6,5 – 7,9)
8 - < 9	21 (35,0%)	8,4 (8,0 – 8,9)
9 - < 10	8 (13,3%)	9,5 (9,0 – 9,9)
10 - < 11	8 (13,3%)	10,0 (10,0 – 10,2)
11 - < 12	6 (10,0%)	11,55 (11,1 -11,9)
12 - < 13	3 (5,0%)	12,5 (12,1 – 12,6)

Dari tabel 4 dapat diketahui bahwa responden yang memiliki kadar hemoglobin <8 gr/dl adalah sebanyak 14 orang (23,3%), 8 - <9 gr/dl sebanyak 21 orang (35,0%), 9 - <10 gr/dl sebanyak 8 orang (13,3%), 10 - <11 gr/dl sebanyak 8 orang (13,3%), 11 - <12 gr/dl sebanyak 6 orang (10,0%), dan 12 - <13 gr/dl sebanyak 3 orang (5,0%).

Tabel 3. Analisis

		Kualitas hidup				<i>p</i>
		Baik		Buruk		
		n	%	n	%	
Kadar Hb	< 8	1	1,7	13	21,7	0,740
	8 - <9	2	3,3	19	31,7	
	9 - <10	0	0	8	13,3	
	10 - <11	0	0	8	13,3	
	11 - <12	0	0	6	10,0	
	12 - <13	0	0	3	5,0	
Total		3	5,0	57	95,0	

Hasil uji korelasi antara kadar hemoglobin dengan kualitas hidup dari tabel 5 tersebut menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kadar hemoglobin <8 gr/dl dengan kualitas hidup baik berjumlah 1 orang (1,7%) dan dengan kualitas hidup buruk berjumlah 13 orang (21,7%), pasien dengan kadar hemoglobin 8 - <9 gr/dl memiliki jumlah terbanyak pada kualitas hidup baik yang berjumlah 2 orang (3,3%) dan pada kualitas hidup buruk berjumlah 19 orang (31,7%), pasien dengan kadar hemoglobin 9 - <10 gr/dl dan 10 - <11 gr/dl memiliki pasien dengan kualitas buruk berjumlah sama yaitu 8 orang (13,3%), pasien dengan

kadar hemoglobin 11 - <12 gr/dl memiliki kualitas hidup buruk berjumlah 6 orang (10,0%), sedangkan pasien dengan kadar hemoglobin antara 12 - <13 gr/dl dengan kualitas hidup buruk berjumlah 3 orang (5,0%).

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar hemoglobin dengan kualitas hidup yang ditunjukkan dengan angka untuk nilai $p = 0,740$ ($p > 0,05$).

Tabel 4. Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Hidup

Variabel 1	Variabel 2	r	p
Kadar Hb	Dimensi Kesehatan Fisik	-0,155	0,236
	Dimensi Psikologis	0,10	0,938
	Dimensi Hubungan Sosial	-0,103	0,433
	Dimensi Lingkungan	-0,224	0,086

Tabel 4 mengungkapkan bahwa semua komponen memiliki nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan

bahwa korelasi antara keempat faktor dengan kadar hemoglobin tidak bermakna secara statistik. Komponen dimensi kesehatan fisik, psikologis, dan hubungan sosial menunjukkan kekuatan korelasi yang sangat lemah dengan didapatkannya semua nilai r antara 0,00 – 0,199; sedangkan komponen dimensi lingkungan menunjukkan kekuatan korelasinya lemah dengan nilai $r = 0,224$ (0,200 – 0,399). Dimensi kesehatan fisik, hubungan sosial, dan lingkungan memiliki tanda negatif (-) pada nilai r yang artinya arah korelasi berlawanan arah, dimana semakin besar nilai satu variabel akan semakin kecil nilai variabel lainnya.

Diskusi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis rutin dengan kualitas

hidup buruk paling banyak terjadi pada pasien dengan kadar Hb antara 8 - <9 gr/dl sebanyak 19 orang (31,7%), sedangkan paling sedikit pada pasien dengan kadar Hb antara 12 - <13 gr/dl sebanyak 3 orang (5,0%). Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah kadar Hb pasien, semakin buruk pula kualitas hidup pasien tersebut. Namun tidak dapat dibuktikan secara statistik apabila pasien dengan kadar Hb tinggi atau normal pasti memiliki kualitas hidup yang baik, karena dalam penelitian ini yang memiliki kualitas hidup baik terdapat pada kelompok kadar Hb < 8 gr/dl sebanyak 1 orang (1,7%) dan kadar Hb antara 8 - < 9 gr/dl sebanyak 2 orang (3,3%).

Hasil analisis uji statistika korelasi antara kadar hemoglobin dengan kualitas hidup pada penderita gagal ginjal yang menjalani

hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan uji Kolmogorov-Smirnov menghasilkan nilai $p = 0,740$, dimana nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa hubungan antara kedua variabel tidak bermakna secara statistik.

Hasil penelitian ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang diteliti oleh Wan Gisca Ayu Astrini (2013) yang menyatakan bahwa kadar Hb berhubungan dengan kualitas hidup secara statistik ($p = 0,000$) serta merupakan variabel yang paling mempengaruhi kualitas hidup pasien HD. Hasil ini juga bertentangan dengan penelitian Fredric O. Finkelstein *et al*, dimana hasil menunjukkan bahwa dengan meningkatnya kadar Hb terdapat peningkatan yang bermakna secara

statistik pada semua empat domain fisik, domain energi / vitalitas, dan skor komposit fisik dari SF - 36, dan skor kesehatan umum pada kuesioner komponen penyakit ginjal. Perbaikan yang paling dramatis dalam berbagai variasi domain ini terjadi antara kelompok level Hb <11 gr/dl dan 11–12 gr/dl (Fredric O. Finkelstein et al, 2009).

Terdapat beberapa faktor yang tidak dapat dikendalikan dalam penelitian ini, dimana faktor-faktor tersebut mempengaruhi hasil penelitian. Salah satunya adalah dalam penentuan besar sampel, penelitian ini tidak menggunakan rumus besar sampel minimal melainkan menggunakan metode untuk penelitian korelasi menurut Gay dan Diehl (1996) dimana subjek minimalnya adalah 30 subjek. Selain itu, kuesioner kualitas hidup yang

digunakan bukan merupakan kuesioner kualitas hidup khusus bagi pasien penderita gagal ginjal serta adanya kemungkinan bias pada beberapa pertanyaan kuesioner mengenai masalah aktivitas seksual karena pasien sungkan menjawab dengan metode wawancara, sehingga hal ini turut mengganggu untuk mendeteksi adanya hubungan antara kadar Hb dengan kualitas hidup pada pasien. Faktor-faktor tersebut merupakan variabel-variabel pengganggu yang mempengaruhi kualitas hidup dan belum dapat dikendalikan secara keseluruhan pada penelitian ini.

Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah

Yogyakarta, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pasien GGK yang menjalani HD rata-rata memiliki kadar Hb 8 - <9 gr/dl (35,0%).
2. Pasien GGK yang menjalani HD dengan kualitas hidup buruk paling banyak diderita oleh pasien dengan kelompok kadar Hb 8 - <9 gr/dl (31,7%).
3. Tidak ada hubungan yang bermakna secara uji statistik antara kadar hemoglobin dengan kualitas hidup pada penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Saran

Beberapa saran yang dapat diberikan setelah penelitian ini dilaksanakan adalah:

1. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan kuesioner kualitas hidup khusus bagi penderita penyakit ginjal (KDQOL) dengan jumlah subjek yang lebih banyak untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat dan optimal.
2. Penelitian selanjutnya dapat mengenai faktor-faktor lain yang mempengaruhi kualitas hidup, misal dari segi spiritual pasien.
3. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat meneliti mengenai metode yang tepat untuk mengatasi anemia pada pasien hemodialisis.
4. Penelitian ini masih terdapat banyak kekurangan yang dapat diperbaiki untuk penelitian selanjutnya.

Daftar Pustaka

1. Balitbangkes, B. P. (2013). Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

2. Bhatta, S., Aryal, G., & Kafle, R. (2011). Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Predialysis and Postdialysis Stages. *Journal of Pathology of Nepal*, 26-29.
3. IRR, I. (2013). 5th Report of Indonesian Renal Registry 2012. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI).
4. Kastrouni, M., Sarantopoulou, E., Aperis, G., & Alivannis, P. (2010). Quality of Life of Greek Patient with End Stage Renal Disease Undergoing Haemodialysis. *Journal of Renal Care* Volume 36, 126-132.
5. Kipp, R., & Kellerman, P. S. (2009). *Pathophysiology of Kidney Disease and Hypertension*. Saunders Elsevier.
6. Korevaar, J., Jansen, M., Merkus, M., Dekker, F., Boeschoten, E., & Krediet, R. (2010). Quality of Life in Predialysis End-Stage Renal Disease Patients at The Initiation of Dialysis Therapy. *Peritoneal Dialysis International*.
7. National Kidney Foundation. (2002). *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. National Kidney Foundation.
8. NKUDIC, N. C. (2014). Hemodialysis Dose and Adequacy. Dipetik April 1, 2015, dari National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: kidney.niddk.nih.gov
9. NKUDIC, N. C. (2015, 12 April). Vascular Access for Hemodialysis. Diambil kembali dari National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/vascularaccess/>
10. Sugiyono. (2012). *Memahami Penelitian Kualitatif*. Bandung: ALFABETA.
11. Sukandar, E. (2006). *Nefrologi Klinik*, Edisi ke-3. Bandung: Pusat Informasi Ilmiah FK UNPAD.
12. Suwitra, K. (2010). Penyakit Ginjal Kronik. Dalam A. Sudoyo, Bambang Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata K., & S. Setiati, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (hal. 1035-1040). Jakarta: Interna Publishing.
13. USRDS, U. (2011). *Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2011.