

HUBUNGAN VITAMIN D DENGAN KONTROL GLIKEMIK MENURUT HbA1C PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 1 DAN 2

Tahta Rajesa Bihi Jaya Putra Negara^{1*}, Diana Novitasari²

¹Progam Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Bagian Endokrin Metabolik Diabetes, RSUD K.R.M.T Wongsonegoro

Email Korespondensi: diana_budiharto@yahoo.com

Disubmit: 03 Desember 2023

Diterima: 05 Januari 2024

Diterbitkan: 01 Februari 2024

Doi: <https://doi.org/10.33024/mnj.v6i2.13219>

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble secosteroid hormone. It is currently believed that vitamin D has many extraskelatal effects, one of which is related to glucose homeostasis. It has been found that vitamin D deficiency is associated with higher HbA1c levels, increased incidence of DM and decreased glycemic control in DM sufferers. The aim of the current systematic review was to evaluate the effect of vitamin D supplementation on HbA1c. This research is a literature review. A study search was carried out on databases such as PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, and ResearchGate. The included studies were those published within the last 5 years. In a number of studies, it has been observed that serum 25-OH D levels are significantly lower in diabetic patients than in healthy people. It was found that there was an inverse relationship between blood vitamin D levels and HbA1c levels, with low serum vitamin D resulting in greater HbA1c and worse glycemic control. It has also been discovered that low serum vitamin D levels are linked to the development of diabetes complications such as DKD and CVD. High-dose, short-term vitamin D treatment was found to be the most effective for glycemic control. The effectiveness of vitamin D supplementation in glycemic management, however, cannot be established due to inconsistent research findings.

Keywords: Vitamin D, Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes Mellitus, HbA1c

ABSTRAK

Vitamin D adalah hormon secosteroid larut lemak yang saat ini diyakini bahwa vitamin D memiliki banyak efek ekstraskeletal, salah satunya adalah terkait homeostasis glukosa. Telah ditemukan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan kadar HbA1c yang lebih tinggi, peningkatan kejadian DM dan penurunan kontrol glikemik pada penderita DM. Tujuan untuk mengevaluasi pengaruh suplementasi vitamin D terhadap HbA1c. Penelitian ini adalah *literature review*. Pencarian studi dilakukan pada database berupa PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dan ResearchGate dengan kata kunci *diabetes mellitus*, *vitamin D*, *HbA1c*, dan *glycemic control*. Studi-studi yang diinklusi adalah yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir. Dalam sejumlah penelitian, telah diamati bahwa kadar serum 25-OH D secara signifikan lebih rendah pada pasien diabetes dibandingkan pada orang sehat. Kadar HbA1c ditemukan berbanding terbalik

dengan kadar vitamin D serum, dimana vitamin D serum yang rendah akan menghasilkan HbA1c yang lebih tinggi, mengartikan bahwa kontrol glikemik lebih buruk. Vitamin D serum rendah juga telah ditemukan berhubungan dengan munculnya komplikasi DM seperti DKD dan PJK. Suplementasi vitamin D ditemukan paling baik untuk kontrol glikemik bila diberikan diberikan dalam dosis tinggi dan jangka pendek. Namun, belum dapat dipastikan bahwa suplementasi vitamin D efektif dalam kontrol glikemik karena hasil penelitian yang masih bertentangan.

Kata Kunci: Vitamin D, Diabetes Mellitus Tipe 1, Diabetes Mellitus Tipe 2, HbA1c

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) ditandai dengan peningkatan glukosa darah yang disebabkan oleh kelainan produksi insulin, mekanisme kerja, atau keduanya. Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan faktor genetik dan lingkungan (Arifin B, et al. 2019). *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan terdapat sekitar 7,3 juta orang yang hidup dengan DM tipe 2 (T2DM) dan pada tahun 2017 jumlah ini meningkat menjadi 10,3 juta, di antaranya 7,3 juta diantaranya tidak terdiagnosis (Abdesselem H, et al. 2019). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar Indonesia pada tahun 2013 dan 2018, prevalensi diabetes secara nasional (penduduk usia 15 tahun ke atas) mengalami peningkatan, dan sebagian besar kasus terjadi pada kelompok usia di atas 45 tahun (Alkhatatbeh M, Abdul-Razzak K. 2018). Prevalensi diabetes melitus tipe 1 (T1DM) di Indonesia juga meningkat 7 kali lipat dalam kurun waktu 10 tahun, dari 3,88 per 100 juta penduduk pada tahun 2000 menjadi 28,19 per 100 juta penduduk pada tahun 2010. T1DM terjadi akibat adanya kerusakan sel B yang biasanya disebabkan oleh proses autoimun menyebabkan defisiensi insulin absolut Al Ghadeer HA, et al. (2022).

TINJAUAN PUSTAKA

Vitamin D adalah hormon secosteroid larut lemak yang penting untuk kesehatan tulang dan musculoskeletal, dan saat ini diyakini bahwa vitamin D memiliki banyak efek ekstraskeletal (Arifin B, et al. 2019). Ada banyak mekanisme molekuler yang mendukung peran vitamin D dalam homeostasis glukosa, mulai dari kemampuan sel beta pankreas untuk mengubah vitamin D yang tidak aktif menjadi metabolit aktifnya, suatu proses yang diperlukan untuk sekresi insulin, hingga vitamin D yang mempengaruhi ekspresi gen yang berperan dalam transduksi sinyal insulin (Arifin B, et al. 2019). Rendahnya kadar vitamin D telah dihipotesiskan meningkatkan risiko resistensi insulin dan berkembangnya diabetes, melalui efek pada metabolisme glukosa dan lipid hati serta fungsi sel beta pancreas (Azlin A, Ganie RA, Syafril S.2019). Namun, penelitian intervensi sebelumnya yang mengevaluasi efek kadar vitamin D dan suplementasi vitamin D pada kontrol glikemik masih kontroversial telah menghasilkan temuan yang bertentangan (Bhattacharya S, Srinivas M. 2020).

HbA1c adalah indikator kontrol glikemik *gold standard* pada DM. HbA1c disebabkan oleh glikosilasi hemoglobin non-enzimatis yang lambat dan terus menerus

akibat hiperglikemia (Bikle DD. 2000). HbA1c tidak dipengaruhi oleh variasi glikemik mendadak dan stres psikologis, dan mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama 3 bulan terakhir. Dengan demikian, HbA1c dapat diukur kira-kira setiap 3 bulan untuk menentukan apakah target pasien untuk kontrol glikemik telah tercapai dan dipertahankan (Buhary BM, et al. 2017). Telah ditemukan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan kadar HbA1c yang lebih tinggi, peningkatan kejadian DM dan penurunan kontrol gula pada penderita T2DM (Bleizgys A. 2021). Tujuan dari tinjauan sistematis saat ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh suplementasi vitamin D terhadap HbA1c.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah review literature yang mengevaluasi pengaruh suplementasi vitamin D terhadap HbA1c. Pencarian studi dilakukan pada *database* berupa *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*, dan *ResearchGate* dengan kata kunci *diabetes mellitus*, *vitamin D*, *HbA1c*, dan *glycemic control*. Studi-studi yang diinklusi adalah yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir (2018 - 2022). Jurnal-jurnal yang didapatkan dari hasil pencarian kemudian ditelaah oleh penulis. Referensi dari jurnal yang ditemukan juga ditinjau dan studi-studi relevan lainnya diteliti dan diinklusi bila sesuai dengan tujuan studi. Hasil peninjauan kemudian disusun secara deskriptif.

PEMBAHASAN

Vitamin D

Vitamin D diberi label sebagai "*sunshine vitamin*", karena diproduksi di kulit selama paparan sinar matahari (Chauhan K, et al.

2023). Vitamin D adalah hormon yang diperoleh melalui konsumsi makanan dan produksi kulit. Radiasi ultraviolet B (UVB), dengan panjang gelombang (290 - 315 nm), mengubah 7-dehidrokolesterol di kulit menjadi previtamin D. Previtamin D ini mengalami isomerisasi panas dan diubah menjadi vitamin D. Vitamin D dari kulit dan makanan dimetabolisme di dalam hati menjadi 25-hidroksivitamin D (25-OH D). Di ginjal, 25 hidroksivitamin D diubah menjadi bentuk aktif biologis: 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)) oleh enzim 25-hidroksivitamin D-1 alfa-hidroksilase (CYP27B1). Produksi vitamin 1,25-dihidroksi ginjal berada di bawah regulasi kadar paratiroid, kalsium, dan fosfor. Vitamin D memberikan efeknya dengan mengikat vitamin D *receptor* (VDR) yang terdapat pada nukleus sel. Transkripsi gen dimodifikasi melalui pengikatan vitamin D ke reseptornya, menghasilkan aktivasi gen tertentu dan penekanan gen lainnya. Ini merangsang penyerapan kalsium dan fosfor usus. (11) Vitamin D memiliki fungsi fisiologis di luar metabolisme kalsium. Terkait DM, vitamin D merangsang produksi insulin (Chauhan K, et al. 2023).

Asupan vitamin D dan pencapaian kadar serum 25(OH)D yang optimal dan aman untuk kesehatan tulang dan kesehatan ekstraskletal masih kontroversial, namun kemungkinan besar antara asupan vitamin D 800-2000IU dalam makanan dan 20 -50ng/ml 25(OH)D dalam darah Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G.(2021). Sangat sedikit makanan yang merupakan sumber alami vitamin D. Ini termasuk ikan berminyak seperti salmon, mackerel, dan sarden. Makanan yang diperkaya dengan vitamin D adalah susu dan jus jeruk (100 unit per 8 ons porsi) serta beberapa roti dan sereal. Saat ini terdapat banyak

jenis suplementasi vitamin D yang dijual secara komersil dalam beragam dosis (Chauhan K, et al. 2023).

Peran Vitamin D dalam HbA1c

a. DM Tipe 2

Banyak studi yang telah menemukan hubungan keterbalikan antara status vitamin D dengan HbA1c. Dalam studi oleh Salih et al, ditemukan bahwa kadar vitamin D rendah ditemukan pada 71% pasien DM tipe 2. Kadar 25(OH)-D serum secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan kontrol glikemik buruk dibandingkan dengan pasien dengan kontrol glikemik baik dan pada pasien dengan durasi diabetes lebih dari 5 tahun ($p < 0,005$). Kadar vitamin D pada perempuan dibandingkan laki-laki lebih rendah ($p < 0,001$), dan tinggal di perkotaan dibandingkan perdesaan ($p < 0,001$), IMT dan dislipidemia berpengaruh signifikan terhadap kadar vitamin D pada penderita diabetes, masing-masing $p=0,002$ dan $< 0,001$. Kesimpulannya, hipovitaminosis D pada pasien diabetes tipe-2 tergolong tinggi, terutama pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk dan pada pasien dengan durasi diabetes yang lebih lama. Defisiensi vitamin D lebih banyak terjadi pada wanita, penduduk perkotaan, penderita obesitas, dan penderita dislipidemia (Farahmand MA, et al. 2023).

Sesuai dengan temuan tersebut, Buhary et al. (2017), dalam penelitiannya terhadap pasien DM tipe 2 selama 12 tahun, menunjukkan bahwa 73,1% pasien memiliki kadar 25(OH)D < 50 nmol/L. Dengan suplementasi vitamin D, HbA1c

ditemukan lebih rendah setelah suplementasi vitamin D (dari rata-rata HbA1c 10,55 menjadi 7,70). HbA1c berbanding terbalik dengan kadar vitamin D serum ($r = -0,14$ ($P < 0,0000002$) sebelum suplementasi dan $-0,16$ ($P < 0,000001$) setelah suplementasi vitamin D) (Felićio JS, et al. 2021). Hasil serupa didapatkan juga oleh Alkhatatbeh et al (2018). dalam penelitiannya, yang menunjukkan bahwa peserta dengan kontrol glikemik yang baik menunjukkan kadar 25(OH)D yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan peserta dengan DM yang tidak terkontrol ($P=0,03$). Peserta dengan status vitamin D yang cukup (>30 ng/ml dalam serum) menunjukkan kadar HbA1c yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan peserta defisiensi vitamin D (<20 ng/ml) ($P=0,02$) (Ghavam S, Ahmadi MH, Panah A, Kazeminezhad B. 2018).

Karena DM tipe 2 juga sangat berhubungan dengan terjadinya kejadian kardiovaskular, Singh et al. memasukkan 80 pasien diabetes tipe 2 yang positif dan negatif penyakit jantung coroner (PJK). Kadar vitamin D berada di sisi yang lebih rendah pada kelompok penderita diabetes CAD ($15,4 \pm 4,95$) dibandingkan kelompok penderita diabetes non PJK ($20,88 \pm 9,98$). Rata-rata HbA1c ($8,61 \pm 1,55$) lebih tinggi pada kelompok penderita diabetes PJK bila dibandingkan dengan kelompok penderita diabetes non PJK ($8,01 \pm 1,02$). Artinya dengan kecukupan vitamin D, DM bisa lebih terkontrol dan mencegah terjadinya komplikasi kardiovaskular (Giri D, et al. 2017).

Mengenai komplikasi, vitamin D juga ditemukan menurunkan risiko penyakit ginjal diabetik. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Andrade pasien dengan HbA1c $\geq 7\%$ memiliki 25(OH)D lebih rendah bila dibandingkan dengan pasien dengan HbA1c $< 7\%$ ($29,7 \pm 10,2$ vs $28,1 \pm 9,9$ ng/ml, $p = 0,003$). Konsentrasi 25(OH)D pada pasien dengan normoalbuminuria lebih tinggi dibandingkan kadar yang diamati pada pasien dengan mikro atau makroalbuminuria (masing-masing $29,8 \pm 9,0$ vs $26,8 \pm 8,6$ dan $25,1 \pm 7,6$, $p = 0,001$), pasien yang memiliki 25(OH)D < 20 ng/ml dan 25(OH)D < 30 ng/ml mempunyai risiko lebih tinggi mengalami albuminuria [OR = 2.8 (95% CI = 1.6 - 4.9), $p < 0.001$, dan OR = 2.1 (95% CI = 1,3 - 4,6), $p < 0,001$, masing-masing]. Albuminuria ditemukan dipengaruhi oleh kadar vitamin (D Hu XB, et al. 2023)

Namun ada juga banyak penelitian dengan hasil yang kontroversial. Banyak penelitian menemukan bahwa kekurangan vitamin D memang ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan kontrol diabetes yang buruk (ditentukan oleh HbA1c $> 7\%$), namun ternyata tidak signifikan secara statistik (Khan DM, et al (2018). Selain itu, beberapa penelitian tidak menemukan korelasi sama sekali. Dalam sebuah penelitian oleh Sheth et al.m kekurangan vitamin D terlihat pada 91,4% dan 93,0% kasus T2DM dan subjek kontrol. Namun, tidak ada hubungan defisiensi serum 25OHD terhadap HbA1c pada kasus T2DM (masing-masing $p = 0,057$) (McCarthy K, et al. 2022) Hal yang sama juga ditemukan oleh

(Azlin et al. 2019) Hal ini menunjukkan bahwa peran vitamin D pada DM tipe 2 masih perlu dielaborasi dan dikonfirmasi karena hasil yang bervariasi.

b. DM Tipe 1

Baru-baru ini, penelitian retrospektif menunjukkan bahwa vitamin D meningkatkan kontrol glikemik pada T1DM, dengan rata-rata HbA1c adalah $73,5 \pm 14,9$ mmol/mol dan $65 \pm 11,2$ mmol/mol ($P < 0,001$) sebelum dan sesudah pemberian vitamin D selama 3 bulan. (20) Sebuah studi kohort prospektif oleh Sharma et al. pada 30 pasien T1DM yang defisien vitamin D menunjukkan bahwa 25OHD memiliki efek penurunan yang signifikan terhadap HbA1c ($8,93\% \pm 1,85\%$ vs $8,72\% \pm 1,45\%$, $P = 0,04$) setelah 4 bulan terapi. Namun, ada juga penelitian yang menunjukkan terapi selama 6 bulan tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam rata-rata HbA1c dan kebutuhan insulin dibandingkan dengan terapi insulin saja (kelompok kontrol) pada anak-anak T1DM. (Perchard R, et al. 2017). Penelitian intervensi oleh Perchard et al. menunjukkan bahwa suplementasi VD3 oral tidak menunjukkan efek pada kontrol glikemik pada anak-anak dengan T1D (Soelistijo SA, et al. 2019). Masih terdapat kekurangan data untuk mendukung penggunaan suplemen vitamin D secara luas pada pasien T1DM sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai manfaatnya dan aplikasi klinisnya.

Mekanisme Vitamin D dalam Regulasi Glukosa pada DM

Dalam sejumlah penelitian, telah diamati bahwa kadar serum 25-OH D secara signifikan lebih rendah pada pasien diabetes dibandingkan pada orang sehat. Vitamin D mempengaruhi produksi dan sekresi insulin serta sensitivitas insulin (Soelistijo SA, et al. 2019). Defisiensi vitamin D dan T2DM memiliki faktor risiko yang serupa antara lain ras, obesitas, usia tinggi, tempat tinggal, dan kurangnya aktivitas fisik. Vitamin D larut dalam lemak dan disimpan dalam lemak tubuh. Pada individu yang mengalami obesitas, jumlah vitamin D yang lebih banyak disimpan dalam lemak, dan lebih sedikit vitamin D yang tersedia untuk fungsi biologis. Oleh karena itu, orang yang mengalami obesitas memerlukan suplementasi vitamin D dalam jumlah yang lebih besar untuk mempertahankan tingkat vitamin D serum yang memadai (Chauhan K, et al. 2023).

VDR terdapat di banyak organ, yang menjelaskan fakta bahwa metabolit vitamin D mungkin menunjukkan banyak efek ekstra-skeletal (Salih YA, et al. 2021). Identifikasi ekspresi 1,25(OH)2D3 dan 1-alfa-hidrolase dalam sel Beta pankreas, dalam sel sistem imunitas, dan dalam berbagai jaringan lain selain sistem tulang, mendukung peran Vitamin D dalam patogenesis DM. Salah satu hipotesis yang dapat menjelaskan peran vitamin D pada DM adalah vitamin D dapat berperan dalam resistensi insulin sehingga menurunkan nilai glikemik. Vitamin D bekerja secara langsung pada sel beta dengan memfasilitasi sekresi insulin dari pengikatan 1,25(OH)2D3 ke VDR di nucleus dan secara tidak langsung dengan mengatur aliran kalsium dalam sel tersebut. Sekresi insulin bergantung pada kadar kalsium, dan telah diketahui bahwa defisiensi vitamin D mencegah

sekresi insulin yang difasilitasi glukosa. Suplementasi vitamin D meningkatkan *glucose-stimulated insulin secretion* (GSIS) dengan peningkatan kalsium serum dan penurunan asam lemak bebas. Vitamin D juga meningkatkan ekspresi reseptor insulin pada organ target seperti otot dan jaringan adiposa, meningkatkan sensitivitas insulin dan memodulasi aktivasi reseptor *peroxisome proliferator-activated receptor δ* (PPAR δ), yang merupakan faktor kunci dalam mengendalikan metabolisme lipid pada organ target seperti adiposit dan otot rangka (Bleizgys A. 2021).

T1D adalah hilangnya sel pulau yang dimediasi oleh imun. Penyebab utama T1DM adalah penurunan sekresi insulin oleh sel B pankreas. 1,25(OH)2D3 melindungi sel B terhadap apoptosis dengan secara langsung menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi sehingga menghambat perkembangan T1D. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa 10 nmol/L 1,25(OH)2D3 meningkatkan GSIS dalam sel INS-1E dengan mengubah gen yang terlibat dalam fungsi sel B dan ekspresi viabilitas. Secara *in vivo*, injeksi vitamin D (20.000 IU/kg) memperbaiki hiperglikemia dan hipoinsulinemia pada tikus diabetik, serta mengurangi inflamasi dengan menghambat aktivitas *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) dengan meningkatkan ekspresi protein A20 (Singh V, Garg S. 2020).

Aplikasi Klinis

Suplementasi vitamin D dalam banyak penelitian terbukti efektif dalam kontrol diabetes dalam beberapa penelitian. Wulandari et al mempelajari pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap kadar 25(OH)D3, HbA1c pada anak dengan T1DM. data menunjukkan bahwa pengobatan vitamin D3 secara signifikan meningkatkan kadar

25(OH)D3 dan meningkatkan kontrol glikemik, yang ditunjukkan dengan tingkat HbA1c yang rendah Sudhir (Chandra Jha, 2020).

Sebuah studi oleh Cojic et al. memberikan pasien vitamin D dalam bentuk tetes minyak Vigantol (Merck KGaA, 0,5 mg/ml, satu tetes setara dengan 500 IU vitamin D3). Peserta dalam kelompok defisiensi vitamin D [didefinisikan sebagai kadar serum $25(\text{OH})\text{D} \leq 50 \text{ nmol/L}$] diminta untuk mengonsumsi 50.000 IU vitamin D3 setiap minggu (setara dengan 15 tetes suplemen vitamin D-Vigantol minyak setiap hari) selama 3 bulan pertama dan 14.000 IU setiap minggu (4 tetes setiap hari) selama 3 bulan berikutnya. Peserta dalam kelompok yang sama yang kadar $25(\text{OH})\text{D} > 50 \text{ nmol/L}$ diminta untuk mengonsumsi 14.000 IU setiap minggu (4 tetes setiap hari) hingga akhir penelitian. Kadar HbA1c selama periode 3 bulan dan 6 bulan menurun selama periode 3 bulan ketika diberikan dosis vitamin D yang lebih tinggi, diikuti dengan penurunan signifikan kadar advanced oxidation products yang terkait dengan inflamasi kronis dan progresivitas kerusakan sel beta pancreas (Sheth JJ, et al. 2015).

Dalam sebuah penelitian oleh Madar et al., suplementasi oral setiap hari selama 16 minggu dengan 10 µg vitamin D3, 25 µg vitamin D3, atau plasebo diberikan kepada 251 orang dewasa sehat berusia 18-50 tahun. Serum 25-OH D meningkat dari 29 nmol/L pada awal menjadi 49 nmol/L setelah intervensi, dengan sedikit perubahan pada kelompok plasebo. Namun, tidak ada perbedaan perubahan HbA1c antara mereka yang menerima vitamin D3 dibandingkan dengan plasebo (perbedaan rata-rata: 0,01% (95% CI -0,04 hingga 0,06, $p=0,7$) (Sharma S. 2017).

Soric et al. menemukan bahwa suplementasi 2000 IU vitamin D3 setiap hari selama 12 minggu

menghasilkan penurunan HbA1c yang lebih besar, namun perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik dibandingkan dengan suplementasi vitamin C. Namun, dalam analisis subkelompok, perbedaan rata-rata perubahan HbA1c tetap tidak signifikan pada pasien dengan kadar HbA1c awal 7,0-8,9%; namun, pada pasien dengan HbA1c awal $>9,0\%$, terdapat penurunan HbA1c yang jauh lebih besar pada pasien pada kelompok vitamin D (Soric Mm, Renner Et, Smith Sr. 2012).

Ada beberapa faktor yang mungkin mempengaruhi hasil suplementasi. Dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan oleh Farahmand et al., yang terdiri dari 2.164 subjek intervensi dan 2.149 kontrol plasebo, analisis gabungan untuk HbA1c menunjukkan perubahan signifikan antara kelompok intervensi dan plasebo. Analisis subkelompok menunjukkan efikasi paling besar pada dosis yang lebih tinggi dan periode intervensi yang singkat serta pada subjek dengan status defisiensi vitamin D (6) Dalam meta-analisis lain yang dilakukan oleh Abdesslem et al., yang mencakup 19 penelitian RCT yang melibatkan 747 subjek intervensi dan 627 kontrol plasebo, menunjukkan bahwa dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok suplementasi vitamin D jangka pendek mengalami penurunan HbA1c. Standard mean difference (SMD) (95% CI [95% CI]) HbA1c adalah 0,17 (0,29, 0,05), 0,75 (0,97- 0,53), dengan nilai $P < 0,05$. Namun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam intervensi vitamin D tindak lanjut jangka panjang (Bikle DD. 2000).

Farhamand et al. (2023). juga menyatakan dosis dan durasi suplementasi vitamin D merupakan kontributor penting terhadap hasil pengendalian glikemik pada pasien DM2. Vitamin D dosis tinggi ditemukan meningkatkan hasil

kontrol glikemik dan diamati lebih efisien untuk mengoreksi kadar 25-OH D serum untuk subjek dengan defisiensi vitamin D. Penurunan HbA1c ditemukan lebih signifikan pada pemberian suplementasi vitamin D jangka pendek (≤ 12 minggu) (Bhattacharya S, Srinivas M. 2020). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa suplementasi vitamin D pada pasien T2D dapat meningkatkan HbA1c ketika vitamin D diberikan dalam dosis besar dan dalam jangka waktu singkat menunjukkan bahwa vitamin D dapat dipertimbangkan sebagai agen terapeutik bersama dengan pengobatan lain untuk T2D.

Selain durasi dan dosis, terdapat banyak alasan mengapa hasil yang didapatkan sangat bervariasi. Pertama, variabel yang diteliti dalam penelitian yang berbeda-beda. Kedua, follow-up yang dilakukan dalam penelitian ini dan durasi waktu pengukuran variabel hasil berbeda. Ketiga, formulasi dan dosis vitamin D beserta cara pemberiannya dan ukuran sampel semuanya berdampak pada kesimpulan dan bertanggung jawab atas hasil yang bervariasi ini. (30) Hasil observasi dan intervensi yang bervariasi harus menjadi dasar untuk para peneliti melakukan uji coba intervensi skala besar sangat diperlukan pada populasi pasien ini untuk memperkuat temuan dan menjelaskan mekanisme vitamin D pada metabolisme glukosa Sudhir (Chandra Jha, et al. 2020).

The Endocrine Society, the National and International Osteoporosis Foundation, dan the American Geriatric Society mendefinisikan defisiensi vitamin D sebagai kadar 25-OH D kurang dari 30 ng/mL. The Endocrine Society merekomendasikan kadar vitamin D yang baik adalah 40 - 60 ng/mL. Untuk mempertahankan kadar ini, The Endocrine Society

merekomendasikan asupan 400 - 1000 international unit (IU) setiap hari untuk bayi kurang dari 1 tahun, 600 - 1000 IU untuk anak-anak dan remaja berusia 10-18 tahun, dan 1500 - 2000 IU untuk semua orang dewasa (Wulandari H, et al. 2022).

KESIMPULAN

Kadar HbA1c ditemukan berbanding terbalik dengan kadar vitamin D serum, dimana vitamin D serum yang rendah akan menghasilkan HbA1c yang lebih tinggi, mengartikan bahwa kontrol glikemik lebih buruk. Vitamin D serum rendah juga telah ditemukan berhubungan dengan munculnya komplikasi DM seperti DKD dan PJK. Suplementasi vitamin D ditemukan paling baik untuk kontrol glikemik bila diberikan dalam dosis tinggi dan jangka pendek. Namun, belum dapat dipastikan bahwa suplementasi vitamin D efektif dalam kontrol glikemik karena hasil penelitian yang masih bertentangan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arifin B, van Asselt ADI, Setiawan D, Atthobari J, Postma MJ, Cao Q. (2019). Diabetes distress in Indonesian patients with type 2 diabetes: a comparison between primary and tertiary care. BMC Health Serv Res [Internet]. Dec 30;19(1):773. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-019-4515-1>
- Abdeselem H, Ben Salem L, Bibi A, Sebai I, Jemal M, Ounaissa K, et al. (2019). Influence of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetics. Tunis Med [Internet].;97(8-9):984-9. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173846>
- Alkhatatbeh M, Abdul-Razzak K. (2018). Association between serum 25-hydroxyvitamin D, hemoglobin A1c and fasting blood glucose levels in adults with diabetes mellitus. *Biomed Reports* [Internet]. 2018 Oct 17; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.1159>
- Al Ghadeer HA, AlRamadan MS, Al Amer MM, Alshawaf MJ, Alali FJ, Bubshait AA, et al. (2022). Vitamin D Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus* [Internet]. Feb 24; Available from: <https://www.cureus.com/articles/86965-vitamin-d-serum-levels-in-type-2-diabetic-patients-a-cross-sectional-study>
- Azlin A, Ganie RA, Syafril S. (2019). Differences of Vitamin D Levels in Controlled and Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab* [Internet]. Nov 22;26(1):18-22. Available from: <https://www.indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1407>
- Bhattacharya S, Srinivas M. (2020). Correlation of Vitamin D levels in Indian diabetic population in comparison to non-diabetic controls.;7(2):35-40.
- Bikle DD. (2000). Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action [Internet]. Endotext.. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11991957>
- Buhary BM, Almohareb O, Aljohani N, Alrajhi S, Elkaissi S, Sherbeen S, et al. (2017). Association of Glycosylated Hemoglobin Levels With Vitamin D Status. *J Clin Med Res* [Internet].;9(12):1013-8. Available from: <http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/3227>
- Bleizgys A. (2021). Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (Update). *Nutrients* [Internet]. 2021 Dec 10;13(12):4415. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/12/4415>
- Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D [Internet]. *StatPearls*. 2023). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30629369>
- Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. (2021). The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. Aug 19;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.610893/full>
- Farahmand MA, Daneshzad E, Fung TT, Zahidi F, Muhammadi M, Bellissimo N, et al. (2023). What is the impact of vitamin D supplementation on glycemic control in people with type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. *BMC Endocr Disord* [Internet]. Jan 16;23(1):15. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-01209-x>
- Felício JS, de Rider Britto HA, Cortez PC, de Souza Resende F, de Lemos MN, de Moraes LV, et al. (2021). Association Between 25(OH)Vitamin D, HbA1c and Albuminuria in Diabetes

- Mellitus: Data From a Population-Based Study (VIDAMAZON). Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. Oct 7;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.723502/full>
- Ghavam S, Ahmadi MH, Panah A, Kazeminezhad B.(2018). Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. J Fam Med Prim Care [Internet].;7(6):1314. Available from: https://journals.lww.com/10.4103/jfmpc.jfmpc_73_18
- Giri D, Pintus D, Burnside G, Ghatak A, Mehta F, Paul P, et al. (2017). Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. BMC Res Notes [Internet]. Dec 7;10(1):465. Available from: <http://bmcrresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2794-3>
- Hu XB, Duan TT, Liu J, Zhu GL, Cao ZH, Feng SL. Effect of vitamin D supplementation on pancreatic B-cell destruction and type 1 diabetes. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2021 Jan 5;134(1):41-3. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000001239>
- Khan DM, Jamil A, Randhawa FA, Butt NF, Malik U.(2018). Efficacy of oral vitamin D on glycated haemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics having vitamin D deficiency - A randomized controlled trial. J Pak Med Assoc [Internet]. May;68(5):694-7. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885163>
- McCarthy K, Laird E, O'Halloran AM, Walsh C, Healy M, Fitzpatrick AL, et al.(2022) Association between vitamin D deficiency and the risk of prevalent type 2 diabetes and incident prediabetes: A prospective cohort study using data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). eClinicalMedicine [Internet]. Nov;53:101654. Available from:<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537022003844>
- Madar AA, Knutsen K V, Stene LC, Brekke M, Meyer HE, Lagerlöv P.(2014). Effect of vitamin D 3 supplementation on glycated hemoglobin (HbA1c), fructosamine, serum lipids, and body mass index: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial among healthy immigrants living in Norway. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. Oct 13;2(1):e000026. Available from:<https://drc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjdr-2014-000026>
- Park JE, Pichiah PBT, Cha YS. ((2018). Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. J Obes Metab Syndr [Internet]. Dec 30;27(4):223-32. Available from:<http://www.jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes.2018.27.4.223>
- Pulungan AB, Fadiana G, Annisa D.(2021). Type 1 diabetes mellitus in children: experience in Indonesia. Clin PediatrEndocrinol[Internet].;30(1):118.Availablefrom:https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpe/30/1/30_20200052/_article
- Perchard R, Magee L, Whatmore A, Ivison F, Murray P, Stevens A, et al. (2017). A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on

- HbA1c in type 1 diabetes (T1D). *Endocr Connect* [Internet]. May;6(4):225-31. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/6/4/225.xml>
- Soelistijo SA, et al. (2019). *Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. PB Perkeni.;133.
- Salih YA, Rasool MT, Ahmed IH, Mohammed AA.(2021). Impact of vitamin D level on glycemic control in diabetes mellitus type 2 in Duhok. *Ann Med Surg* [Internet]. Apr;64. Available from: <https://journals.lww.com/10.1016/j.amsu.2021.102208>
- Singh V, Garg S. (2020) Correlation of Vitamin D with HbA1c and Ejection Fraction in CAD Diabetic and Non CAD Diabetic Patients in Northern India.;(February).
- Sudhir Chandra Jha, Himanshu Kumar, Syed Yousuf Faisal.(2020) Correlation between Vitamin D and HbA1c in Type 2 Diabetic Patients. *Acad J Med* [Internet]. May 18;3(1):4-10. Available from: <https://aijournals.com/index.php/ajm/article/view/1431>
- Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ, Trivedi S, Lele M, Shah N, et al. (2015). Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord* [Internet]. Dec 26;15(1):5. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-015-0003-8>
- Sharma S.(2017). Does Vitamin D Supplementation Improve Glycaemic Control In Children With Type 1 Diabetes Mellitus? - A Randomized Controlled Trial. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet].; Available from: http://jcd.net/article_fulltext.asp?issn=0973709x&year=2017&volume=11&issue=9&page=SC15&issn=0973-709x&id=10645
- SORIC MM, RENNER ET, SMITH SR.(2012). Effect of daily vitamin D supplementation on HbA1c in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A pilot study*. *J Diabetes* [Internet]. Mar 23;4(1):104-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1753-0407.2011.00164.x>
- Tanoey J, Becher H.(2021). Diabetes prevalence and risk factors of early-onset adult diabetes: results from the Indonesian family life survey. *Glob Health Action* [Internet]. Jan 1;14(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16549716.2021.2001144>
- Wulandari H, Tjahjono H, Widjajanto E. (2022). Effect of Vitamin D3 Supplementation on the Level of 25(OH)D3, Osteocalcin, and HbA1c in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Trop Life Sci* [Internet]. May 17;12(2):269-75. Available from: <https://jtrolis.ub.ac.id/index.php/jtrolis/article/view/1856>