



## **PENGARUH VITAMIN D PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2 DAN GAGAL GINJAL KRONIK**

Ni Komang Rani Juli Antari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokter Umum Magang Interna RSUD Buleleng

Email: [ranijuliantari@gmail.com](mailto:ranijuliantari@gmail.com)

[nimadeyuliana73@gmail.com](mailto:nimadeyuliana73@gmail.com)

### **Abstrak**

Vitamin D berperan penting dalam menjaga kesehatan secara keseluruhan, terutama dalam pengelolaan dan pencegahan penyakit kronis seperti diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) dan penyakit ginjal kronis (PGK). Metode penelitian ini adalah studi literatur dengan menggunakan pendekatan scoping review. Subjek penelitian ini adalah kumpulan literatur yang berisi penelitian terdahulu yang berkaitan dengan judul penelitian ini. Sumber literatur berjumlah 10 jurnal yang diperoleh melalui penelusuran menggunakan database yang terdiri dari Pubmed, Google Scholar, NCBI, dan ScienceDirect. Hasil dari penelitian ini menyatakan bahwa vitamin D memiliki peran penting dalam pengelolaan penyakit kronis seperti diabetes tipe 2 dan gagal ginjal kronis. Vitamin D mempengaruhi sensitivitas insulin dan sekresi insulin, yang keduanya penting dalam pengembangan dan pengelolaan diabetes tipe 2. Kekurangan vitamin D terkait dengan penurunan pelepasan insulin, resistensi insulin, dan disfungsi sel beta, yang merupakan ciri khas diabetes tipe 2. Vitamin D juga berperan dalam melindungi ginjal dengan mengurangi fibrosis dan peradangan, serta mengatur sistem renin-angiotensin-aldosterone yang terkait dengan tekanan darah dan fungsi ginjal. Suplementasi vitamin D dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan fungsi sel beta pada individu dengan risiko tinggi atau baru didiagnosis diabetes tipe 2. Namun, bukti dari uji klinis acak masih bervariasi, dengan beberapa menunjukkan perbaikan pada kontrol glikemik. Secara keseluruhan, vitamin D menawarkan potensi terapeutik sebagai terapi tambahan untuk mengelola diabetes tipe 2 dan gagal ginjal kronis.

**Kata Kunci:** *Vitamin D, Diabetes Mellitus Tipe 2, Gagal Ginjal Kronik*

### **Abstract**

Vitamin D plays an important role in maintaining overall health, especially in the management and prevention of chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD). This research method is a literature study using a scoping review approach. The subject of this study is a collection of literature containing previous research related to the title of this study. The literature sources amounted to 10 journals obtained through searches using databases consisting of Pubmed, Google Scholar, NCBI, and ScienceDirect. The results of this study state that vitamin D has an important role in the management of chronic diseases such as type 2 diabetes and chronic kidney failure. Vitamin D affects insulin sensitivity and insulin secretion, both of which are important in the development and management of type 2 diabetes. Vitamin D deficiency is associated with decreased insulin release, insulin resistance, and beta cell dysfunction, which are characteristic of type 2 diabetes. Vitamin D also plays a role in protecting the kidneys by reducing fibrosis and inflammation, as well as regulating the renin-angiotensin-aldosterone system associated with blood pressure and kidney function. Vitamin D supplementation may improve insulin sensitivity and beta-cell function in individuals at high risk for or newly diagnosed with type 2 diabetes. However, evidence from randomized clinical trials is mixed, with some showing improvements in glycemic control. Overall, vitamin D

offers therapeutic potential as an adjunct to the management of type 2 diabetes and chronic kidney disease.

**Keywords:** *Vitamin D, Type 2 Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Failure*

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

✉ Corresponding author : Oksfriani Sumampouw

Address : Jl Kampus Unsrat Kleak Kota Manado Sulawesi Utara

Email : [oksfriani.sumampouw@unsrat.ac.id](mailto:oksfriani.sumampouw@unsrat.ac.id)

## PENDAHULUAN

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak yang sangat penting yang memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis kalsium dan fosfat dalam tubuh. Sintesis vitamin D dimulai di kulit, di mana 7-dehidrokolesterol, sebuah molekul prekursor, diubah menjadi previtamin D3 setelah terpapar radiasi UVB (panjang gelombang 290-315 nm). Reaksi fotokimia ini melibatkan reaksi elektrosiklik pembuka cincin konrotasi enam elektron, yang mengarah pada pembentukan previtamin D3. Selanjutnya, previtamin D3 mengalami isomerisasi termal menjadi vitamin D3 (cholecalciferol) melalui pergeseran hidrogen<sup>12</sup> sigmatropik.<sup>3</sup> Selain sintesis kulit, vitamin D dapat diperoleh dari sumber makanan. Vitamin D2 (ergocalciferol) disintesis dari ergosterol yang ditemukan pada jamur, sedangkan vitamin D3 terutama berasal dari sumber hewani. Banyak makanan yang sekarang diperkaya dengan vitamin D untuk membantu memerangi kekurangan yang lazim terjadi di berbagai populasi.<sup>4</sup>

Setelah disintesis atau dicerna, vitamin D harus menjalani dua langkah hidroksilasi untuk menjadi aktif secara biologis. Langkah aktivasi pertama terjadi di hati, di mana vitamin D dihidroksilasi pada posisi karbon ke-25 oleh enzim 25-hidroksilase (CYP2R1), menghasilkan 25-hidroksivitamin D (25 (OH)D), juga dikenal sebagai kalsifedol. Bentuk vitamin D ini adalah metabolit utama yang bersirkulasi dan berfungsi sebagai indikator status vitamin D dalam tubuh. Aktivitas CYP2R1 dipengaruhi oleh ketersediaan vitamin D dan diatur dengan buruk; dengan demikian, kadar 25(OH)D plasma mencerminkan asupan makanan dan produksi kulit.<sup>1,2,5</sup> Hidroksilasi kedua terjadi terutama di ginjal, di mana 25(OH)D diubah menjadi bentuk aktif, 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol), melalui aksi enzim 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1). Langkah ini diatur secara ketat oleh faktor-faktor seperti hormon paratiroid (PTH), kadar kalsium plasma, dan kadar fosfat. Kalsitriol kemudian memasuki sirkulasi dan memberikan efek biologisnya dengan mengikat reseptor vitamin D (VDR), yang mengatur transkripsi gen yang terkait dengan metabolisme kalsium dan fosfat.<sup>5</sup>

Vitamin D memberikan efeknya terutama melalui bentuk aktifnya, 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), yang berinteraksi dengan reseptor vitamin D (VDR) yang terletak di sel beta pankreas. Interaksi ini sangat penting untuk sintesis dan sekresi insulin. Penelitian telah menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin baik pada model hewan maupun pada subjek manusia.<sup>6,7</sup> Sekresi insulin sangat bergantung pada kadar kalsium dalam sel beta. Vitamin D meningkatkan masuknya kalsium melalui saluran kalsium, sehingga memfasilitasi pelepasan insulin sebagai respons terhadap glukosa.<sup>8</sup> Kehadiran VDR dalam sel pankreas menunjukkan bahwa vitamin D secara langsung mempengaruhi jalur sekresi insulin. Uji klinis telah mengindikasikan bahwa pemberian vitamin D dosis tinggi dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan pelepasan insulin pada individu dengan pradiabetes atau T2DM.<sup>9</sup> Sebagai contoh,

suntikan tunggal 100.000 IU vitamin D menyebabkan peningkatan yang signifikan pada kadar insulin dan C-peptida selama tes toleransi glukosa yang dilakukan beberapa minggu kemudian.

Ginjal sangat penting untuk mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya, kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D). Konversi ini terjadi melalui aksi enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase, yang diproduksi di ginjal. Pada pasien dengan CKD, hilangnya fungsi ginjal secara progresif menyebabkan berkurangnya kadar enzim ini, sehingga mengganggu konversi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) ke bentuk aktifnya. Akibatnya, pasien sering mengalami kekurangan vitamin D karena fungsi ginjal mereka menurun.<sup>10</sup> Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D yang rendah merupakan prediktor independen untuk perkembangan penyakit dan mortalitas pada pasien PGK. Secara khusus, kekurangan di bawah ambang batas tertentu telah dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir (ESRD).<sup>10,11</sup>

Literatur ini penting untuk dibahas karena beberapa alasan krusial yang berhubungan dengan kesehatan masyarakat dan pengelolaan penyakit. Tingginya prevalensi diabetes menjadikannya sebagai masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, dengan dampak luas terhadap morbiditas dan mortalitas. Penelitian tentang hubungan antara vitamin D, diabetes, dan fungsi ginjal dapat memberikan wawasan penting dalam pencegahan dan pengelolaan komplikasi ini. Vitamin D telah terbukti berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Defisiensi vitamin D dapat memperburuk kontrol glikemik pada pasien diabetes. Vitamin D juga berperan dalam mengurangi inflamasi yang berkaitan dengan diabetes dan resistensi insulin. Meneliti efek vitamin D dapat membuka jalan untuk strategi pengobatan baru yang lebih efektif bagi pasien diabetes melitus tipe 2 yang juga mengalami masalah ginjal. Ini bisa menjadi langkah penting dalam pengembangan terapi tambahan yang aman dan efektif. Mengingat bahwa vitamin D berperan dalam kesehatan ginjal, memahami pengaruhnya terhadap GGK dapat membantu dalam merancang intervensi yang lebih baik untuk menjaga fungsi ginjal pada pasien diabetes.

## METODE

### 1. Metodologi

#### Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kepustakaan dengan menggunakan pendekatan tinjauan pustaka. Metode ini digunakan dengan tujuan untuk menganalisis berbagai kumpulan literatur yang disesuaikan dengan pokok bahasan penelitian ini.

#### Rekrutmen subjek

Subjek penelitian ini adalah kumpulan literatur yang berisi penelitian-penelitian terdahulu yang berkaitan dengan judul penelitian ini. Sumber literatur diperoleh melalui penelusuran menggunakan database yang terdiri dari Pubmed, Google Scholar, NCBI, dan Researchgate. Kata kunci yang

digunakan untuk mengidentifikasi penelitian utama adalah “Vitamin D”, “Diabetes Mellitus Tipe 2”, dan “Gagal Ginjal Kronik”. Persamaan pencarian diterapkan tanpa batasan, dengan mempertimbangkan judul, abstrak, teori dan metode yang digunakan.

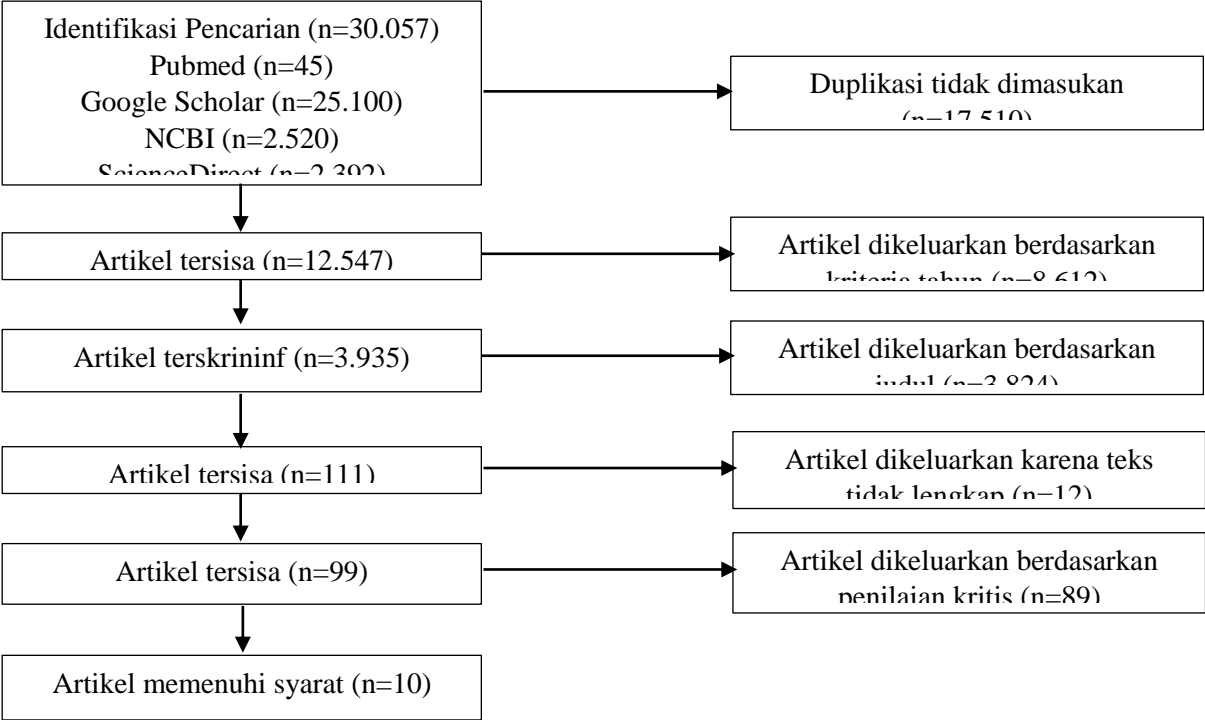
Teknik pengambilan sampel

Artikel yang digunakan dalam menyusun tinjauan pustaka ini berkaitan dengan pengaruh vitamin D pada diabetes mellitus tipe 2 dan gagal ginjal kronik. Kriteria inklusi dalam pemilihan artikel adalah 1) rentang publikasi artikel mulai dari tahun 2005-2025 (20 tahun terakhir); 2) artikel menggunakan bahasa Inggris; 3) tema artikel terkait dengan topik penelitian, 4) tersedia teks lengkap dan spesifik. Artikel selain menggunakan bahasa Inggris, laporan dan editorial tidak disertakan.

Pencarian mengidentifikasi total 30.057 artikel, dari PUBMED (45 artikel), Google Scholar (25.100 artikel), NCBI (2.520 artikel), dan ScienceDirect (2.392 artikel). Duplikasi sebanyak 17.510 artikel, tersisa 12.547 artikel. Kemudian 8.612 artikel dikeluarkan karena artikel tidak termasuk dalam kriteria inklusi (tahun), kemudian 3.824 dikeluarkan karena judul tidak sesuai. Sebanyak 12 artikel dikeluarkan karena teks tidak lengkap. Kemudian, sebanyak 99 artikel disaring dan menghasilkan 33 artikel yang memenuhi syarat. Selanjutnya, dilakukan penilaian kritis terhadap artikel-artikel tersebut, sehingga diperoleh 10 artikel.

2. Prosedur

Tahapan penelitian ini mengikuti metode yang dibuat oleh Arskey dan O'Malley, yaitu menggunakan 5 tahapan yang harus dilakukan: 1) mengidentifikasi pertanyaan penelitian secara jelas dan objektif, 2) mengidentifikasi sumber-sumber studi yang relevan, 3) menyeleksi hasil studi yang telah diperoleh, 4) ekstraksi data, pengumpulan literatur, dan agregasi, dan 5) menyajikan temuan analisis penelitian yang telah dipilih.<sup>12</sup>.



3. Analisis data

Dari 10 artikel yang digunakan sebagai tinjauan penelitian, kemudian dilakukan ekstraksi data dalam bentuk tabel yang meliputi penulis; tahun terbit; jumlah partisipan; serta temuan. Tujuan pembuatan tabel ekstraksi data adalah untuk memudahkan penulis dalam mendeskripsikan hasil tinjauan. Ke-10 artikel yang digunakan diidentifikasi terlebih dahulu untuk memastikan kualitas dan validitas data. Prosedur ini memerlukan langkah-langkah berikut: 1) Memeriksa judul, artikel yang digunakan yang relevan dengan subjek penelitian ini. 2) Memeriksa penulis artikel. 3) Mengevaluasi nama jurnal, volume, nomor, tahun terbit, dan 4) Memeriksa abstrak, perlu diingat bahwa abstrak adalah ringkasan dari makalah yang dapat berisi rincian singkat atau data yang lengkap. Abstrak artikel penelitian akan memberikan pembaca sinopsis makalah, dimulai dengan konteksnya dan berlanjut melalui tujuan dan metode hingga kesimpulannya. Cara ini dapat dilakukan dengan lengkap dan sistematis, sehingga meningkatkan akurasi pemilihan artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Pemilihan studi

Pencarian mengidentifikasi total 30.057 artikel, dari PUBMED (45 artikel), Google Scholar (25.100 artikel), NCBI (2.520 artikel), dan ScienceDirect (2.392 artikel). Duplikasi sebanyak 17.510 artikel, tersisa 12.547 artikel. Kemudian 8.612 artikel dikeluarkan karena artikel tidak termasuk dalam kriteria inklusi (tahun), kemudian 3.824 dikeluarkan karena judul tidak sesuai. Sebanyak 12 artikel dikeluarkan karena teks tidak lengkap. Kemudian, sebanyak 99 artikel disaring dan menghasilkan 33 artikel yang memenuhi syarat. Selanjutnya, dilakukan penilaian kritis terhadap artikel-artikel tersebut, sehingga diperoleh 10 artikel. Diagram alir secara rinci ditunjukkan pada Gambar 1.

Gambar 1. Pemilihan studi

2. Vitamin D Pada Diabetes Mellitus Tipe 2 Dan Gagal Ginjal Kronik  
Literatur review ini secara umum berfokus pada peran vitamin D pada diabetes mellitus tipe 2

dan gagal ginjal kronik. Berikut ini adalah hasil penelitian yang menunjukkan peran vitamin D pada diabetes mellitus tipe 2 dan gagal ginjal kronik yang ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil penilaian jurnal penelitian

No	Author, tahun	Judul Penelitian	Jumlah Subjek Penelitian	Hasil Penelitian
1.	De Boer et al. 2019 <sup>13</sup>	<i>Effect of vitamin D and Omega-3 fatty acid supplementation on kidney function in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial</i>	1.312	Di antara orang dewasa dengan diabetes tipe 2, suplementasi vitamin D3 atau asam lemak omega-3, dibandingkan dengan plasebo, menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan dalam perubahan eGFR selama 5 tahun. Temuan ini tidak mendukung penggunaan suplemen vitamin D atau asam lemak omega-3 untuk mempertahankan fungsi ginjal pada pasien diabetes tipe 2.
2.	Ravani et al. 2009 <sup>14</sup>	<i>Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease</i>	168	Plasma 25-hydroxyvitamin D merupakan prediktor terbalik yang independen terhadap perkembangan penyakit dan kematian pada pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium 2-5
3.	Duan et al. 2022 <sup>15</sup>	<i>Association of Serum 25 (OH) Vitamin D With Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes</i>	182	Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) dengan kadar 25 (OH)D yang menurun mengalami penurunan fungsi ginjal. Baik kadar awal yang lebih rendah maupun time-weighted average (TWA) serum 25(OH)D yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya PGK pada pasien T2DM, yang menunjukkan bahwa mempertahankan kadar vitamin D yang optimal dalam jangka panjang sejak dini dapat dikaitkan dengan berkurangnya risiko PGK di masa depan pada pasien T2DM.
4.	Sipahi et al. 2017 <sup>16</sup>	<i>The Association of Vitamin D Status and Vitamin D Replacement Therapy with Glycemic Control, Serum Uric Acid Levels, and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease</i>	1.463	Terdapat prevalensi hipovitamin D yang tinggi di antara pasien T2DM dengan PGK, dengan UACR yang lebih tinggi, HbA1 c yang lebih tinggi, dan SUA yang lebih rendah yang berperan dalam memprediksi penurunan kadar vitamin D dan kemungkinan adanya manfaat terapi penggantian vitamin D terhadap kontrol glikemik dalam manajemen T2DM.
5.	Tiryaki, Usalan, and Sayiner 2016 <sup>17</sup>	<i>Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease</i>	98	Pemberian aktivator reseptor Vitamin D yang dikombinasikan dengan penghambat RAAS memiliki manfaat tambahan dalam menurunkan albuminuria pada pasien nefropati diabetik (DN). Penurunan yang lebih nyata dari rasio albumin:Cr urin yang berkorelasi positif dengan rasio angiotensinogen:Cr pada kelompok kalsitriol menunjukkan bahwa aktivasi reseptor Vitamin D dapat mengurangi albuminuria dengan mengurangi kadar angiotensinogen urin yang mencerminkan status RAAS intra ginjal.
6.	Pilz et al. 2011 <sup>18</sup>	<i>Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease</i>	444	Kadar 25(OH)D yang rendah dikaitkan dengan peningkatan semua penyebab kematian dan penyakit kardiovaskular pada pasien PGK. Temuan ini mendukung rekomendasi untuk memperbaiki kekurangan vitamin D, tetapi apakah suplementasi vitamin D dapat meningkatkan kelangsungan hidup masih harus dibuktikan dalam uji coba terkontrol secara acak.
7.	Chitalia et al. 2014 <sup>19</sup>	<i>Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients</i>	26	Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan fungsi endotel vaskular dan sekresi dengan vitamin D pada pasien dengan penyakit kardiovaskular tanpa efek samping yang terlihat signifikan terhadap kekakuan arteri, kalsium serum, atau FGF-23.
8.	Mager et al. 2017 <sup>20</sup>	<i>Vitamin D3 supplementation, bone health and quality of life in adults with diabetes and chronic kidney disease: Results of an open label randomized clinical trial</i>	120	Suplementasi vitD3 harian (2000 IU/hari) dan bulanan (40.000 IU/bulan) selama enam bulan pada pasien dewasa dengan DM dan PGK terbukti aman, dan menghasilkan tingkat kepatuhan yang setara serta peningkatan status vitD secara keseluruhan, tetapi hanya terjadi sedikit perubahan dalam penanda kesehatan tulang dan kualitas hidup.



No	Author, tahun	Judul Penelitian	Jumlah Subjek Penelitian	Hasil Penelitian
9.	Kim et al. 2021 <sup>21</sup>	<i>Effect of Vitamin D Supplementation on Kidney Function in Adults with Prediabetes</i>	2.166	Di antara orang dengan prediabetes, yang tidak dipilih berdasarkan konsentrasi 25(OH)D serum, suplementasi vitamin D tidak mempengaruhi perkembangan skor risiko KDIGO dan tidak memiliki efek yang bermakna pada perubahan UACR atau eGFR.
10.	Tanaka et al. 2009 <sup>22</sup>	<i>The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients</i>	602	Status vitamin D yang lebih buruk dan produk CaP yang lebih tinggi mungkin sebagian bertanggung jawab atas perubahan fungsional dan struktural pembuluh darah pada DM.

Penelitian yang dilakukan oleh De Boer et al. 2019<sup>13</sup> menunjukkan bahwa perubahan rata-rata dalam eGFR dari awal hingga tahun ke-5 adalah -12,7 (95% CI, -13,6 hingga -11,7) mL / menit / 1,73 m<sup>2</sup> pada populasi analitik penuh dan -12,4 (95% CI, -13,3 hingga -11,4) mL / menit / 1,73 m<sup>2</sup> di antara 932 partisipan dengan data eGFR pada awal dan tahun ke-5. Perubahan rata-rata dalam eGFR dari awal hingga tahun ke-5 adalah -12,3 (95% CI, -13,4 hingga -11,2) mL / menit / 1,73 m<sup>2</sup> dengan vitamin D3 vs -13,1 (95% CI, -14,2 hingga -11,9) mL / menit / 1,73 m<sup>2</sup> dengan plasebo. Pada tahun ke-5, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam perubahan eGFR menurut pengobatan (0,9 [95% CI, -0,7 sampai 2,5] mL/min/1,73 m<sup>2</sup> yang membandingkan vitamin D dengan plasebo; 0,9 [95% CI, -0,7 sampai 2,6] mL/min/1,73 m<sup>2</sup> yang membandingkan asam lemak omega-3 dengan plasebo), dan tidak ada interaksi yang signifikan antara pemberian pengobatan (P = .42). Hasil yang sama diamati ketika analisis dikhususkan untuk peserta yang memberikan sampel serum pada awal dan tahun ke-5 atau untuk peserta yang melaporkan kepatuhan yang tinggi terhadap pengobatan. Tidak ada heterogenitas subkelompok yang signifikan yang diamati untuk efek vitamin D atau asam lemak omega-3 terhadap perubahan eGFR, baik perubahan serum 25(OH)D maupun perubahan indeks omega-3 dari garis dasar ke tahun ke-2 secara signifikan berkorelasi dengan perubahan eGFR dari garis dasar ke tahun ke-5.

Ravani et al. 2009<sup>14</sup> menunjukkan bahwa kadar 25 hidroksivitamin D awal berkorelasi secara langsung dan signifikan dengan eGFR. Setelah masa tindak lanjut rata-rata 48 bulan, 48 pasien memulai dialisis dan 78 orang meninggal. Dalam analisis kasar, 25-hidroksivitamin D memprediksi waktu kematian dan penyakit ginjal stadium akhir. Model Cox's dual-event mengkonfirmasi 25-hydroxyvitamin D sebagai prediktor independen dari hasil studi ketika disesuaikan dengan usia, gagal jantung, merokok, protein C-reaktif, albumin, fosfat, penggunaan penghambat enzim pengubah atau penghambat reseptor angiotensin, dan eGFR.

Penelitian yang dilakukan oleh Duan et al. 2022<sup>15</sup> menunjukkan hubungan terbalik antara kadar serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] dengan progresi penyakit ginjal kronik (PGK). Analisis survival menggunakan metode Kaplan-Meier mengungkapkan bahwa pasien dengan kadar 25(OH)D serum terendah memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami gangguan ginjal dibandingkan kelompok tertinggi, dengan risiko sebesar 6,3 kali

lebih tinggi [HR 6,3 (3,2–12,4), p<0,001]. Kejadian kumulatif gangguan ginjal menurun secara signifikan seiring peningkatan kadar 25(OH)D (p<0,001), dan perbandingan berpasangan menunjukkan perbedaan signifikan antar-tertil (p=0,001–0,008). Model regresi Cox juga menunjukkan bahwa risiko tertinggi pada kelompok 25(OH)D terendah bertahan bahkan setelah penyesuaian. Setelah disesuaikan dengan eGFR awal, risiko masih signifikan [HR 5,2 (2,5–10,7; p<0,001)]. Bahkan setelah penyesuaian dengan faktor klinis lain seperti usia, HbA1c, dan proteinuria, risiko tetap meningkat [HR 3,2 (1,3–7,8; p=0,01)]. Analisis sensitivitas dengan menggunakan rata-rata waktu (time-weighted average, TWA) kadar 25(OH)D juga memperkuat temuan ini. Pasien dengan TWA 25(OH)D terendah memiliki risiko 9,5 kali lebih tinggi untuk progresi PGK (p<0,001), dan hubungan ini tetap signifikan setelah penyesuaian multivariat (p-trend=0,02). Temuan ini menekankan pentingnya pemantauan kadar 25(OH)D serum sebagai faktor prognostik dalam manajemen PGK.

Sipahi et al. 2017<sup>16</sup> menunjukkan bahwa di antara pasien yang menjalani terapi penggantian vitamin D (n = 383), setelah median (IQR) 6,0 (5,0) bulan, terdapat peningkatan yang signifikan pada (median [IQR]) kadar 25 (OH) D (dari 18,1 [15,5] ng / mL sebelum pengobatan menjadi 25,5 [19,1] ng / mL sesudah pengobatan; p <0,001) dan persentase usia pasien dengan status vitamin D normal (dari 19,8 menjadi 37,1%; p <0,001). Jika dibandingkan dengan nilai sebelum pengobatan, nilai setelah pengobatan menunjukkan penurunan yang signifikan (median [IQR]) pada HbA1 c (7,4 [2,7] vs 6,7 [1,9] %; p <0,001) dan eGFR (92,3 [30,3] vs 91,4 [30,4] mL/menit / 1,73 m<sup>2</sup> ; p <0,001). Analisis data yang disesuaikan dengan durasi tindak lanjut juga menunjukkan penurunan yang signifikan dalam rata-rata (95% CI) kadar HbA1 c dari awal hingga tindak lanjut (7,8 [7,6-8,0] vs 7,1 [6,9-7,2] %; p <0,001).

Penelitian yang dilakukan oleh Tiryaki, Usalan, and Sayiner 2016<sup>17</sup> menunjukkan bahwa 0,25 mg kalsitriol setiap hari selama 24 minggu menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar parathormon plasma (PTH) (p = 0,003), UACR (p = 0,014), dan UAGT / URE (p = 0,012). Kalsitriol memiliki efek yang menguntungkan pada eGFR (p=0,09), meskipun perubahan ini tidak signifikan. Rasio UAGT/UCre secara signifikan berkorelasi positif dengan UACR pada kedua kelompok (pada kelompok plasebo; p = 0,01, r = 0,4236, pada

kelompok kalsitriol;  $p = 0,01$ ,  $r = 0,4564$ ).

Pilz et al. 2011<sup>18</sup> menunjukkan bahwa Analisis Kaplan-Meier dan uji log-rank menunjukkan peningkatan signifikan risiko kematian, baik dari semua penyebab maupun kardiovaskular, pada kelompok dengan kadar 25(OH)D yang lebih rendah ( $P < 0,001$ ). Rasio bahaya (HR) untuk kematian semua penyebab pada kelompok defisiensi berat dibandingkan dengan kelompok yang cukup vitamin D adalah 4,38 (95% CI: 2,13–9,00). Sementara itu, untuk kematian kardiovaskular, HR tidak disesuaikan adalah 6,07 (2,22–16,6), dan setelah penyesuaian multivariat, HR menjadi 5,61 (1,89–16,6). Analisis berdasarkan kuartil kadar 25(OH)D menunjukkan bahwa kuartil terendah ( $< 8,3$  ng/mL) memiliki risiko tertinggi. Dibandingkan dengan kuartil keempat, HR yang disesuaikan untuk mortalitas semua penyebab pada kuartil pertama adalah 4,37 (2,68–7,14), dan untuk mortalitas kardiovaskular adalah 4,33 (2,38–7,45). Risiko menurun secara bertahap pada kuartil yang lebih tinggi. Hubungan antara defisiensi vitamin D dan mortalitas tetap signifikan setelah penyesuaian dengan faktor-faktor seperti obat kardiovaskular, parameter laboratorium, dan komorbiditas. Selain itu, tidak ada interaksi signifikan yang ditemukan berdasarkan kadar PTH, stadium penyakit ginjal kronis, atau jenis kelamin. Temuan ini memperkuat bukti bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen untuk mortalitas, terutama kardiovaskular, dengan mekanisme yang tidak sepenuhnya tergantung pada parameter inflamasi atau metabolisme lainnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Chitalia et al. 2014<sup>19</sup> menunjukkan bahwa pelebaran yang dimediasi oleh aliran arteri brakialis (Flow Mediated Dilation/FMD) meningkat dari  $3,1 \pm 3,3\%$  menjadi  $6,1 \pm 3,7\%$ ,  $p = 0,001$ . Pulse Wave Velocity (PWV) dan Augmentation Index (AI) cenderung membaik tetapi tidak mencapai signifikansi statistik. Tidak ada perubahan yang signifikan pada nilai hemoglobin dan hematokrit selama penelitian. Biomarker sirkulasi untuk fungsi endotel juga menunjukkan peningkatan. E-Selectin menurun dari  $5666 \pm 2123$  menjadi  $5256 \pm 2058$  pg/mL,  $p = 0,032$ . Tingkat ICAM-1 menurun dari  $3,45 \pm 1,01$  menjadi  $3,10 \pm 1,04$  ng / mL,  $p = 0,038$ . Tingkat VCAM-1 menurun dari  $54 \pm 33$  menjadi  $42 \pm 33$  ng/mL,  $p = 0,006$ . Tingkat vWF membaik, tetapi perubahannya tidak signifikan secara statistik  $23,7 \pm 12,2$  menjadi  $21,6 \pm 12,2$  mU/mL,  $p = 0,076$ . Tidak ada perubahan pada konsentrasi hsCRP atau rasio kreatinin protein urin. Tidak ada perubahan kadar FGF-23 sebelum dan sesudah terapi vitamin D ( $131 \pm 81$  vs  $132 \pm 67$  RU/ml;  $p = 0,862$ ).

Kim et al. 2021<sup>21</sup> menunjukkan bahwa selama masa tindak lanjut rata-rata 2,9 tahun, tidak ada perbedaan signifikan dalam perburukan skor risiko KDIGO antara kelompok vitamin D dan plasebo. Namun, terdapat penurunan yang signifikan dalam eGFR pada kelompok vitamin D dibandingkan dengan plasebo. Perubahan dalam UACR tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Penelitian ini juga menemukan bahwa pada pasien dengan kadar 25(OH)D awal rendah, suplementasi vitamin D

mungkin memiliki efek protektif terhadap perburukan KDIGO, tetapi hasil ini tidak konsisten di semua subkelompok.

Penelitian yang dilakukan oleh Tanaka et al. 2009<sup>22</sup> menunjukkan bahwa status vitamin D yang buruk terkait dengan penurunan fungsi ginjal, terutama pada pasien dengan diabetes. Pada kelompok pasien diabetes, kadar 25-hidroksivitamin D (25D) menurun seiring penurunan fungsi ginjal, sedangkan pada kelompok non-diabetes, 25D tetap stabil. Penurunan 25D pada pasien diabetes juga terkait dengan peningkatan proteinuria, yang dapat menyebabkan kehilangan vitamin D melalui urin. Analisis regresi menunjukkan bahwa diabetes mellitus (DM) tetap menjadi faktor independen untuk status vitamin D yang buruk, bahkan setelah penyesuaian untuk proteinuria. Selain itu, penelitian ini tidak menemukan perbedaan signifikan dalam kepadatan mineral tulang antara kelompok diabetes dan non-diabetes, meskipun indeks massa tubuh lebih tinggi pada pasien diabetes.

### Pembahasan

Vitamin D memberikan efeknya terutama melalui bentuk aktifnya, 1,25-dihidroksivitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), yang berinteraksi dengan reseptor vitamin D (VDR) di sel beta pankreas. Interaksi ini sangat penting untuk sintesis dan sekresi insulin. Penelitian telah menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin baik pada model hewan maupun pada subjek manusia.<sup>6,7</sup> Mekanisme kerja vitamin D dalam mempengaruhi sekresi insulin melibatkan beberapa jalur. Pertama, regulasi kalsium sangat penting karena sekresi insulin sangat bergantung pada kadar kalsium dalam sel beta. Vitamin D meningkatkan masuknya kalsium melalui saluran kalsium, sehingga memfasilitasi pelepasan insulin sebagai respons terhadap glukosa. Kehadiran VDR dalam sel pankreas menunjukkan bahwa vitamin D secara langsung mempengaruhi jalur sekresi insulin. Selain itu,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  juga meningkatkan transkripsi gen yang terlibat dalam sintesis insulin, termasuk meningkatkan ekspresi pro-insulin dan protein lain yang diperlukan untuk produksi insulin.<sup>8</sup>

Studi in vitro menggunakan sel beta INS1E telah menunjukkan bahwa pengobatan dengan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  secara signifikan meningkatkan sekresi insulin ketika dirangsang oleh konsentrasi glukosa yang tinggi, sedangkan 25-hidroxyvitamin D ( $25(\text{OH})\text{D}$ ) tidak memiliki efek yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa metabolit spesifik vitamin D memainkan peran penting dalam memodulasi pelepasan insulin. Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan beberapa gangguan metabolisme, termasuk diabetes melitus tipe 2 (T2DM). Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan kadar vitamin D yang rendah sering menunjukkan penurunan sekresi insulin dan peningkatan resistensi insulin. Vitamin D dipercaya dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan target seperti otot dan jaringan adiposa. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan peningkatan lemak tubuh dan penurunan massa tanpa lemak, yang keduanya merupakan faktor risiko untuk mengembangkan T2DM. Studi epidemiologi telah menghubungkan kadar serum  $25(\text{OH})\text{D}$  yang rendah dengan insiden

diabetes yang lebih tinggi. Selain itu, suplementasi dengan vitamin D telah terbukti meningkatkan toleransi glukosa dan mengembalikan sekresi insulin normal pada individu yang kekurangan.<sup>7</sup>

Vitamin D memainkan peran penting dalam kesehatan dan fungsi sel  $\beta$  pankreas, yang sangat penting untuk produksi insulin dan metabolisme glukosa. Penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin D dapat mempengaruhi berbagai proses fisiologis dalam sel-sel ini, terutama dalam konteks diabetes. Salah satu mekanisme kerja vitamin D adalah dengan menginduksi autophagy dalam sel  $\beta$  pankreas. Autophagy adalah proses seluler yang menghilangkan organel dan protein yang rusak, sehingga menjaga kesehatan sel. Dalam penelitian yang melibatkan sel  $\beta$  yang diobati dengan streptozotocin (STZ), vitamin D meningkatkan autophagy sekaligus menghambat apoptosis (kematian sel terprogram). Tindakan ganda ini membantu melindungi sel  $\beta$  dari stres dan kerusakan yang terkait dengan diabetes. Selain itu, suplementasi vitamin D telah terbukti meningkatkan sekresi insulin dari sel  $\beta$ . Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa pengobatan dengan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , bentuk aktif vitamin D, secara signifikan meningkatkan sekresi insulin yang dirangsang glukosa (GSIS) pada garis sel pankreas. Penelitian pada hewan juga menunjukkan bahwa pemberian vitamin D dapat memperbaiki hiperglikemia dan hipoinsulinemia dengan meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi peradangan. Vitamin D juga memberikan efek antiinflamasi yang bermanfaat untuk fungsi sel  $\beta$ . Telah terbukti menurunkan sitokin pro-inflamasi, yang sering meningkat pada diabetes dan dapat menyebabkan kerusakan sel  $\beta$ . Dengan memodulasi respon imun, vitamin D membantu melindungi sel  $\beta$  dari serangan autoimun dan kerusakan inflamasi.<sup>23,24</sup>

Penelitian telah menunjukkan hubungan terbalik yang signifikan antara kadar vitamin D dan resistensi insulin. Individu dengan kadar vitamin D yang rendah lebih mungkin mengalami resistensi insulin dan gangguan metabolisme terkait. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D meningkatkan sensitivitas insulin pada pasien diabetes dengan mengurangi kadar insulin serum dan skor HOMA-IR, yang merupakan ukuran resistensi insulin.<sup>25,26</sup> Pengaruh vitamin D terhadap sensitivitas insulin dimediasi melalui beberapa mekanisme. Pertama, vitamin D bertindak sebagai faktor transkripsi yang meningkatkan ekspresi reseptor insulin di jaringan target seperti otot, hati, dan jaringan adiposa. Peningkatan ekspresi reseptor ini meningkatkan kemampuan sel untuk merespons insulin.<sup>26</sup> Selain itu, vitamin D mengatur kadar kalsium dalam sel, yang sangat penting untuk sinyal insulin. Konsentrasi kalsium intraseluler yang meningkat meningkatkan translokasi GLUT-4 ke membran sel, memfasilitasi absorpsi glukosa.<sup>6,27</sup> Vitamin D juga memiliki sifat anti-inflamasi yang dapat mengurangi peradangan sistemik yang terkait dengan obesitas dan T2DM. Dengan menurunkan sitokin pro-inflamasi, vitamin D dapat meningkatkan sensitivitas insulin.<sup>7,8</sup> Terakhir, vitamin D mendukung fungsi sel beta pankreas dan melindungi sel-sel ini dari kerusakan yang diperantarai oleh imunitas, sehingga meningkatkan

sekresi insulin.<sup>6,7</sup>

Sejumlah penelitian observasional telah menunjukkan korelasi yang kuat antara kadar serum vitamin D yang rendah dan peningkatan resistensi insulin. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan hipovitaminosis D menunjukkan tingkat yang lebih tinggi dari parameter metabolik yang terkait dengan IR, seperti indeks massa tubuh (BMI), trigliserida (TG), lipoprotein densitas tinggi (HDL), lipoprotein densitas rendah (LDL), kolesterol total (TC), dan kadar HbA1c.<sup>28</sup> Sebuah meta-analisis dari berbagai penelitian menemukan hubungan terbalik yang signifikan antara kadar vitamin D serum dan penanda resistensi insulin, yang menunjukkan bahwa status vitamin D yang lebih rendah terkait dengan resistensi insulin yang lebih tinggi.<sup>25</sup> Uji klinis intervensi juga telah mengeksplorasi efek suplementasi vitamin D terhadap sensitivitas insulin. Banyak penelitian telah melaporkan peningkatan resistensi insulin setelah suplementasi vitamin D, terutama pada populasi yang berisiko terkena T2DM.<sup>25,28</sup> Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa pasien diabetes yang menerima suplemen vitamin D menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar insulin, konsentrasi glukosa, dan skor HOMA-IR dibandingkan dengan mereka yang menerima pengobatan standar.<sup>25</sup> Namun, beberapa uji coba memberikan hasil yang beragam, yang menunjukkan bahwa meskipun vitamin D dapat bermanfaat bagi individu tertentu, efeknya dapat bervariasi berdasarkan faktor-faktor seperti status vitamin D awal dan kondisi metabolisme individu.<sup>28</sup>

Hubungan antara kekurangan vitamin D dan resistensi insulin diduga melibatkan beberapa mekanisme molekuler. Vitamin D memberikan efeknya melalui reseptor vitamin D (VDR), yang ada di berbagai jaringan termasuk sel  $\beta$  pankreas dan sel otot. Aktivasi VDR mendorong translokasi protein transporter glukosa (GLUT-4) ke membran sel, meningkatkan absorpsi glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin.<sup>26,27</sup> Selain itu, vitamin D berperan dalam memodulasi peradangan dan stres oksidatif-dua faktor yang terkait erat dengan resistensi insulin. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, yang berkontribusi terhadap perkembangan IR.<sup>8,26</sup> Selain itu, vitamin D telah terbukti menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang terlibat dalam resistensi insulin melalui pengaruhnya terhadap regulasi tekanan darah dan peradangan.<sup>27</sup>

Dampak suplementasi vitamin D terhadap kontrol glikemik telah menjadi subjek penelitian yang ekstensif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi dapat meningkatkan kontrol glikemik ketika dikombinasikan dengan obat antidiabetes. Sebuah tinjauan menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat meningkatkan penanda glikemik pada individu dengan diabetes tipe 2 (T2DM), seperti yang ditemukan oleh Vasdeki et al. pada tahun 2024.<sup>29</sup> Namun, hasilnya beragam; beberapa uji coba terkontrol secara acak tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kontrol glikemik dengan suplementasi vitamin D dosis tinggi saja, seperti yang dilaporkan oleh Krul-Poel et al. pada tahun 2015 dan



Abugoukh et al. pada tahun 2022.<sup>30,31</sup> Temuan utama dari berbagai penelitian menunjukkan beberapa aspek penting. Pertama, ada hubungan terbalik antara kadar 25-hidroksivitamin D serum dan kadar HbA1c di antara individu dengan T2DM, yang menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang lebih tinggi berkorelasi dengan kontrol glikemik yang lebih baik, seperti yang ditemukan oleh Kostoglou-Athanassiou et al. pada tahun 2013.<sup>32</sup> Kedua, studi longitudinal menunjukkan bahwa menjaga kadar vitamin D yang memadai dapat mengurangi risiko pengembangan T2DM dengan meningkatkan sensitivitas dan sekresi insulin, seperti yang dilaporkan oleh Salih et al. pada tahun 2021.<sup>33</sup> Meskipun beberapa bukti mendukung peran suplementasi vitamin D dalam meningkatkan hasil glikemik, uji coba terkontrol acak berskala besar lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan pedoman yang pasti mengenai dosis dan kemanjuran suplementasi vitamin D.

Sebuah meta-analisis yang melibatkan 39 uji coba terkontrol secara acak dengan 2.982 peserta menemukan bahwa suplementasi vitamin D secara signifikan mengurangi glukosa darah puasa (FBG), HbA1c, penilaian model homeostatis resistensi insulin (HOMA-IR), dan kadar insulin puasa pada pasien T2D. Perbedaan rata-rata tertimbang yang signifikan, menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi dan durasi suplementasi yang lebih pendek sangat efektif pada pasien yang kekurangan vitamin D atau memiliki kadar HbA1c awal yang lebih tinggi.<sup>34</sup> Efek vitamin D pada kontrol glikemik tampaknya dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti dosis, durasi suplementasi, kadar vitamin D awal, dan indeks massa tubuh (BMI). Sebagai contoh, individu yang menerima dosis tinggi dalam waktu singkat menunjukkan peningkatan yang lebih nyata.<sup>35</sup>

Beberapa penelitian melaporkan tidak ada peningkatan yang signifikan dalam kontrol glikemik meskipun kadar vitamin D serum meningkat. Sebuah uji coba yang melibatkan 275 pasien T2D menemukan bahwa suplementasi vitamin D dosis tinggi tidak secara signifikan mempengaruhi HbA1c atau penanda glikemik lainnya setelah enam bulan.<sup>30</sup> Ketidakkonsistenan ini mungkin berasal dari variasi dalam desain penelitian, karakteristik peserta, dan kondisi awal. Vitamin D dipercaya dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memodulasi respon inflamasi yang dapat mempengaruhi metabolisme glukosa. Dengan meningkatkan ekspresi reseptor insulin dan memfasilitasi transportasi glukosa, vitamin D dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah.<sup>29,36</sup> Meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat meningkatkan hasil glikemik, kemanjuran jangka panjangnya masih belum pasti. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan kesimpulan yang pasti tentang rejimen dosis yang optimal dan potensi vitamin D untuk berfungsi sebagai pengobatan komplementer di samping obat diabetes konvensional.<sup>35,37</sup>

Sejumlah penelitian telah membuktikan adanya hubungan terbalik antara kadar vitamin D serum dan HbA1c. Sebuah penelitian menemukan bahwa ketika kadar 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) serum meningkat, kadar HbA1c

menurun secara signifikan. Secara khusus, pasien dengan defisiensi vitamin D yang parah memiliki HbA1c rata-rata 10,62%, yang meningkat menjadi 7,63% setelah suplementasi vitamin D.<sup>38</sup> Hal ini menunjukkan bahwa mengatasi kekurangan vitamin D mungkin bermanfaat untuk meningkatkan kontrol glikemik. Uji klinis telah memberikan bukti lebih lanjut yang mendukung peran vitamin D dalam mengurangi kadar HbA1c. Sebuah tinjauan sistematis terhadap 29 uji coba terkontrol secara acak yang melibatkan lebih dari 3.300 peserta menunjukkan penurunan HbA1c sekitar 0,32% setelah suplementasi vitamin D dibandingkan dengan plasebo.<sup>38</sup> Meta-analisis lain yang melibatkan 24 uji coba terkontrol melaporkan penurunan yang signifikan pada HbA1c (perbedaan rata-rata: -0,30%) dan kadar glukosa plasma puasa (FPG) setelah suplementasi vitamin D, terutama pada mereka yang mencapai tingkat vitamin D yang cukup.<sup>31,38</sup>

Mekanisme yang diusulkan dimana vitamin D dapat mempengaruhi HbA1c meliputi peningkatan sensitivitas insulin, yang dapat menyebabkan absorpsi glukosa yang lebih baik oleh sel dan menurunkan kadar glukosa darah. Vitamin D juga dapat meningkatkan fungsi sel beta pankreas, yang mengarah pada peningkatan sekresi insulin sebagai respons terhadap glukosa.<sup>31</sup> Selain itu, vitamin D memiliki sifat anti-inflamasi yang dapat mengurangi peradangan kronis yang terkait dengan resistensi insulin dan diabetes tipe 2.<sup>39</sup> Dengan adanya bukti yang menghubungkan status vitamin D dengan kontrol glikemik, disarankan bagi dokter untuk memantau kadar vitamin D pada pasien diabetes. Suplementasi mungkin sangat bermanfaat bagi mereka yang memiliki kadar serum 25(OH)D yang rendah. Dosis harian minimum 100 µg (4.000 IU) telah disarankan efektif untuk mencapai penurunan HbA1c yang signifikan dan meningkatkan kontrol glikemik secara keseluruhan.<sup>31,38</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D sering terjadi pada individu dengan Diabetes Tipe 2 (T2DM) dan dapat berkontribusi pada patogenesis penyakit ini. Kadar vitamin D yang rendah dikaitkan dengan penurunan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas dan peningkatan resistensi insulin. Studi epidemiologi telah menunjukkan korelasi yang kuat antara konsentrasi serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yang rendah dan peningkatan risiko terkena T2DM. Mekanisme yang menghubungkan vitamin D dengan T2DM melibatkan beberapa aspek penting. Pertama, sekresi insulin dipengaruhi oleh vitamin D karena reseptor vitamin D (VDR) terdapat dalam sel  $\beta$  pankreas. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang memadai meningkatkan pelepasan insulin sebagai respons terhadap glukosa. Kedua, vitamin D tampaknya meningkatkan sensitivitas insulin dengan memodulasi ekspresi reseptor insulin di jaringan target seperti otot dan jaringan adiposa. Selain itu, vitamin D berperan dalam metabolisme kalsium, yang sangat penting untuk sekresi insulin yang tepat. Vitamin D juga memiliki sifat anti-inflamasi yang dapat mengurangi peradangan kronis yang terkait dengan obesitas dan resistensi insulin.



Kekurangan vitamin D berkorelasi dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, yang dapat memperburuk resistensi insulin. Terakhir, polimorfisme genetik yang terkait dengan metabolisme vitamin D dapat mempengaruhi individu untuk mengalami gangguan kontrol glikemik dan T2DM.<sup>40 2941 2931 4031</sup>

Ginjal memainkan peran krusial dalam mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya, yaitu kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D), melalui aksi enzim  $1\alpha$ -hidroksilase yang diproduksi di ginjal. Pada pasien dengan Penyakit Ginjal Kronis (CKD), penurunan fungsi ginjal secara progresif menyebabkan berkurangnya kadar enzim ini, sehingga mengganggu konversi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) menjadi bentuk aktifnya. Akibatnya, pasien sering mengalami kekurangan vitamin D karena fungsi ginjal mereka menurun.<sup>10</sup> Beberapa faktor berkontribusi terhadap kekurangan vitamin D pada CKD. Penurunan massa ginjal seiring dengan perkembangan CKD membatasi produksi  $1\alpha$ -hidroksilase. Selain itu, gangguan laju filtrasi glomerulus (GFR) membatasi pengiriman 25(OH)D ke ginjal untuk diaktivasi, sehingga semakin memperburuk defisiensi.<sup>10,11</sup> Peningkatan kadar fosfat pada CKD sering menyebabkan peningkatan produksi faktor pertumbuhan fibroblast 23 (FGF-23), yang menekan aktivitas  $1\alpha$ -hidroksilase dan meningkatkan degradasi kalsitriol.<sup>42</sup> Pembatasan diet yang umum terjadi pada CKD juga dapat menyebabkan asupan vitamin D dan prekursornya tidak memadai.<sup>11</sup>

Pada Penyakit Ginjal Kronis (PGK), kemampuan ginjal untuk mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH)<sub>2</sub>D berkurang karena beberapa faktor. Pertama, penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (GFR) menyebabkan lebih sedikit 25(OH)D yang disaring dan tersedia untuk reabsorpsi dan konversi. Hal ini membatasi substrat yang diperlukan untuk memproduksi vitamin D aktif, seperti yang dinyatakan oleh Bosworth & De Boer (2013).<sup>43</sup> Selain itu, pengurangan aktivitas  $1\alpha$ -Hidroksilase juga menjadi masalah karena enzim ini bertanggung jawab untuk mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Dengan penurunan massa ginjal, enzim ini menjadi lebih sedikit tersedia, menyebabkan tingkat vitamin D aktif yang lebih rendah meskipun tingkat prekursornya memadai, seperti yang dijelaskan oleh Kostoglou-Athanassiou (2021).<sup>10</sup> Faktor lainnya adalah regulasi hormonal, di mana peningkatan kadar FGF-23 sebagai respons terhadap retensi fosfat lebih lanjut menekan sintesis 1,25(OH)<sub>2</sub>D, dan PTH mungkin juga memiliki efek penekanan pada jalur ini. Gangguan katabolisme vitamin D juga terpengaruh pada CKD. Aktivitas enzim yang berubah, seperti enzim CYP24A1, dapat mengalami disregulasi. Peningkatan FGF-23 dapat meningkatkan aktivitas CYP24A1, yang mengarah pada percepatan degradasi metabolit vitamin D, seperti yang dinyatakan oleh Bosworth & De Boer (2013).<sup>43</sup> Selain itu, hilangnya mekanisme reabsorpsi ginjal juga memainkan peran. Ekspresi megalin, protein yang penting untuk reabsorpsi 25(OH)D di tubulus proksimal, menurun dengan menurunnya GFR. Hal ini mengakibatkan peningkatan kehilangan vitamin D melalui urin, seperti yang dijelaskan oleh Kostoglou-Athanassiou

(2021).<sup>10</sup>

Pasien dengan Penyakit Ginjal Kronis (CKD) sering menunjukkan kadar vitamin D yang jauh lebih rendah karena beberapa faktor. Salah satu penyebabnya adalah konversi yang berkurang dari 25(OH)D menjadi 1,25(OH)<sub>2</sub>D, yang terjadi karena penurunan fungsi ginjal. Hal ini terutama disebabkan oleh penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), yang membatasi ketersediaan substrat untuk enzim yang bertanggung jawab atas konversi ini.<sup>10</sup> Selain itu, pada tahap awal CKD, kadar faktor pertumbuhan fibroblast 23 (FGF-23) meningkat sebagai respons terhadap retensi fosfat, yang merupakan masalah umum pada CKD. Peningkatan FGF-23 ini dapat menekan produksi 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Faktor lain yang berkontribusi adalah kekurangan nutrisi, di mana pasien dengan CKD mungkin memiliki asupan vitamin D yang tidak memadai atau mengalami peningkatan kehilangan protein pengikat vitamin D di dalam ginjal akibat proteinuria, yang selanjutnya berkontribusi pada defisiensi vitamin D.<sup>10,11</sup>

Kekurangan vitamin D memiliki dampak signifikan pada kesehatan pasien CKD. Vitamin D memainkan peran penting dalam homeostasis kalsium dan metabolisme tulang. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder, di mana kadar hormon paratiroid (PTH) meningkat akibat rendahnya kadar kalsium. Kondisi ini dapat menyebabkan gangguan tulang yang dikenal sebagai CKD-mineral dan gangguan tulang (CKD-MBD), yang ditandai dengan tulang yang melemah dan peningkatan risiko patah tulang.<sup>42</sup> Selain itu, kekurangan vitamin D juga berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien CKD, karena kadar vitamin D yang rendah dikaitkan dengan tingkat hipertrofi ventrikel kiri dan kalsifikasi pembuluh darah yang lebih tinggi.<sup>10,44,45</sup> Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D yang rendah merupakan prediktor independen untuk perkembangan penyakit dan mortalitas pada pasien CKD. Secara khusus, kekurangan di bawah ambang batas tertentu telah dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir (ESRD).<sup>10,11</sup>

Suplementasi vitamin D sering direkomendasikan dengan dosis harian minimum 1.000 IU untuk pasien diabetes tipe 2. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi, hingga 5.000 IU per hari, mungkin bermanfaat untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik, terutama pada mereka yang baru didiagnosis atau berisiko tinggi terkena diabetes. Institute of Medicine merekomendasikan 600 IU/hari untuk individu berusia 9-70 tahun dan 800 IU/hari untuk mereka yang berusia di atas 70 tahun. Vitamin D dipercaya dapat meningkatkan produksi insulin dan sensitivitas insulin, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa plasma puasa dan HbA1c pada pasien diabetes.<sup>46</sup> Selain itu, vitamin D juga berperan dalam pengelolaan Penyakit Ginjal Kronis (PGK). Pada pasien CKD, pendekatan suplementasi vitamin D bervariasi berdasarkan stadium penyakit. Untuk individu dengan fungsi ginjal normal, asupan maksimum yang direkomendasikan adalah 50 mcg (2.000 IU) per

hari. Namun, pasien yang menjalani dialisis mungkin memerlukan bentuk vitamin D yang diaktifkan, seperti kalsitriol, yang dapat diberikan secara intravena selama perawatan. Pemantauan ketat terhadap kadar kalsium dan fosfat serum sangat penting untuk mencegah toksisitas dan memastikan bahwa kadar hormon paratiroid (PTH) tetap dalam kisaran yang sesuai, sambil memaksimalkan manfaat terapi vitamin D.<sup>47,48</sup>

## SIMPULAN

Vitamin D memiliki peran penting dalam pengelolaan penyakit kronis seperti diabetes melitus tipe 2 (T2DM) dan gagal ginjal kronis (CKD). Vitamin D mempengaruhi sensitivitas insulin dan sekresi, yang keduanya krusial dalam pengembangan dan pengelolaan T2DM. Pada CKD, vitamin D membantu menjaga kesehatan tulang dan mengatur sistem renin-angiotensin-aldosterone, yang terlibat dalam kontrol tekanan darah dan fungsi ginjal. Suplementasi vitamin D dapat menjadi strategi terapeutik untuk mengelola komplikasi CKD, terutama nefropati diabetik. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami potensi terapeutiknya secara menyeluruh.

## REFERENSI

- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329.
- Daniel D, Bikle, MD P. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. *Endotext* [Internet]. 2021.
- Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: A review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci*. 2013;4(MAY).
- Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59(8):517-554.
- Heaney RP, Weaver CM. Overview of vitamin D. *Diet Ref intakes calcium Vitam D*. 2003;32(1):75-134.
- Al-Shoumer KA. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015;6(8):1057.
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012.
- Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice. *Nutrients*. 2021;13(10).
- A. A, J.A. A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010.
- Kostoglou-Athanassiou I. Vitamin D and chronic kidney disease. *Int J Prev Med*. 2021;12(1).
- Ureña Torres PA, Cozzolino M, Vervloet MG. Vitamin D in chronic kidney disease. *Vitam D Chronic Kidney Dis*. 2016;1:574.
- Bettany-Saltikov J. How to Do a Systematic Literature Review in Nursing: A Stepby-Step Guide. Maidenhead: McGraw-Hill/Open University Press; 2018.
- De Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of vitamin D and Omega-3 fatty acid supplementation on kidney function in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(19):1899-1909.
- Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;75(1):88-95.
- Duan S, Lu F, Wu B, et al. Association of Serum 25 (OH) Vitamin D With Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(June):1-13.
- Sipahi S, Acikgoz SB, Genc AB, Yildirim M, Solak Y, Tamer A. The Association of Vitamin D Status and Vitamin D Replacement Therapy with Glycemic Control, Serum Uric Acid Levels, and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Med Princ Pract*. 2017;26(2):146-151.
- Tiryaki Ö, Usalan C, Sayiner ZA. Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2016;38(2):222-227.
- Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3603-3609.
- Chitalia N, Ismail T, Tooth L, et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One*. 2014;9(3).
- Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR, Jindal K, Senior PA. Vitamin D3 supplementation, bone health and quality of life in adults with diabetes and chronic kidney disease: Results of an open label randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2017;36(3):686-696.
- Kim SH, Brodsky IG, Chatterjee R, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Kidney Function in Adults with Prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1201-1209.
- Tanaka H, Hamano T, Fujii N, et al. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. *Bone*. 2009;45(5):949-955.
- Bornstedt ME, Gjerlaugsen N, Pepaj M, Bredahl MKL, Thorsby PM. Vitamin D increases glucose stimulated insulin secretion from insulin producing beta cells (INS1E). *Int J Endocrinol Metab*. 2019;17(1).
- Infante M, Ricordi C, Sanchez J, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*. 2019;11(9).
- Lei X, Zhou Q, Wang Y, Fu S, Li Z, Chen Q. Serum

- and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2023;13(1).
- Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20).
- Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The molecular mechanisms by which vitamin d prevents insulin resistance and associated disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1-34.
- Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin d deficiency and insulin resistance. *Nutrients*. 2019;11(4).
- Vasdeki D, Tsamos G, Dimakakos E, et al. Vitamin D Supplementation: Shedding Light on the Role of the Sunshine Vitamin in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes and Its Complications. *Nutr* . 2024;16(21).
- Krul-Poel YHM, Westra S, Boekel E Ten, et al. Effect of Vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1420-1426.
- Abugoukh TM, Al Sharaby A, Elshaikh AO, et al. Does Vitamin D Have a Role in Diabetes? *Cureus*. 2022.
- Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4(4):122-128.
- Salih YA, Rasool MT, Ahmed IH, Mohammed AA. Impact of vitamin D level on glycemic control in diabetes mellitus type 2 in Duhok. *Ann Med Surg*. 2021;64.
- Suksomboon N, Poolsup N, Sinprasert S. Effects of vitamin e supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: Systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(1):53-63.
- Afraie M, Bahrami P, Kohnepoushi P, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Diabetes Res*. 2024;2024(1).
- Sun L-J, Lu J-X, Li X-Y, Zheng T-S, Zhan X-R. Effects of vitamin D supplementation on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and risk factors for insulin resistance. *World J Diabetes*. 2023;14(10):1514-1523.
- Farahmand MA, Daneshzad E, Fung TT, et al. 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*. 2023;23(1).
- Buhary BM, Almohareb O, Aljohani N, et al. Association of Glycosylated Hemoglobin Levels With Vitamin D Status. *J Clin Med Res*. 2017;9(12):1013-1018.
- Ghavam S, Ahmadi MH, Panah A, Kazeminezhad B. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. *J Fam Med Prim Care*. 2018;7(6):1314.
- Eliades M, Pittas AG. Vitamin D and Type 2 Diabetes. *Vitam D*. 2010:895-920.
- Vitamin D and risk of type 2 diabetes. *BMJ*. 2022;377:o1326.
- Parra-Ortega I, Zurita-Cruz JN, Villasis-Keever MA, et al. Cardiometabolic factors and vitamin D deficiency in pediatric patients with chronic kidney disease. *Front Nutr*. 2024;11.
- Bosworth C, De Boer IH. Impaired Vitamin D Metabolism in CKD. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):158-168.
- Ganimusa I, Chew E, Lu EMC. Vitamin D Deficiency, Chronic Kidney Disease and Periodontitis. *Med*. 2024;60(3).
- Yeung WCG, Toussaint ND, Badve S V. Vitamin D therapy in chronic kidney disease: a critical appraisal of clinical trial evidence. *Clin Kidney J*. 2024;17(8).
- Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(7):1247-1257.
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017;9(4).
- Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2016;7(5):89.