

HUBUNGAN KADAR VITAMIN D DAN PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PENDERITA DIABETES MELLITUS

Ratnasari Bondan Wijayanti^{1*}, Iin Novita², Riandini Aisyah², Erika Diana Risanti²
Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta
*Email: j500170020@student.ums.ac.id

Abstrak

Keywords:

Diabetes melitus;
Glukosa Darah;
Vitamin D.

Diabetes melitus atau disebut Diabetes merupakan penyakit gangguan metabolik akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan secara efektif insulin yang diproduksi. Kelebihan sekresi glukagon oleh sel alfa dan insulin yang tidak dapat diproduksi atau tidak berperan secara efektif oleh sel beta menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Pemberian vitamin D meningkatkan transkripsi gen reseptor insulin untuk mengurangi kenaikan hiperglikemik dengan menginduksi sel β pankreas. Tujuan: Menganalisis peran vitamin D dalam menurunkan kadar glukosa darah penderita Diabetes melitus. Metode: Penelitian ini menggunakan jenis studi literatur review dengan menggunakan sumber artikel terbitan dari tahun 2015 sampai November 2020 pada database PubMed dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci "vitamin d" OR "ergocalciferols" OR vitamin D AND "glucose" AND "Diabetes mellitus". Analisis data berupa kalimat naratif yang dimulai dengan pemilihan artikel yang sesuai kriteria inklusi, kriteria eksklusi dan relevansi penelitian, yang selanjutnya dilakukan penarikan kesimpulan. Hasil: Artikel yang direview sebanyak 7 artikel yang berasal dari negara-negara seperti Mesir, Pakistan, Arab Saudi, Iran dan Taiwan. Uji klinis pada beberapa penelitian menunjukkan hasil bahwa vitamin D berperan dalam menurunkan glukosa darah pada pasien dengan penyakit diabetes yang secara signifikan menurunkan HbA1c. Kesimpulan: Vitamin D berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah penderita Diabetes melitus.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi masalah dalam kesehatan masyarakat dan merupakan salah satu dari empat penyakit tidak menular yang menjadi prioritas target untuk

ditindaklanjuti. Prevalensi dan jumlah kasus Diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. Secara global, terdapat peningkatan empat kali lipat atau sekitar 422 juta orang dewasa menderita penyakit Diabetes pada tahun 2014 (1).

International Diabetes Federation (IDF) menyatakan bahwa penderita DM tahun 2017 meningkat menjadi 425 juta diseluruh dunia (2). Indonesia menjadi negara peringkat ke tujuh di dunia pada tahun 2015, dengan angka penderita sekitar 10,3 juta orang. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan angka prevalensi Diabetes di Indonesia mengalami peningkatan yang cukup signifikan, yaitu dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi sebanyak 8,5% di tahun 2018 (3). Berdasarkan data Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2018, tercatat 1220 anak penyandang DM tipe-1 di Indonesia. Insiden DM tipe-1 pada anak dan remaja meningkat sekitar tujuh kali lipat dari 3,88 menjadi 28,19 per 100 juta penduduk pada tahun 2000 dan 2010 (4). *World Health Organization* (WHO), memprediksi bahwa penyakit *Diabetes melitus* akan menimpa lebih dari 21 juta penduduk Indonesia pada tahun 2030 (5).

Diabetes melitus atau disebut Diabetes merupakan penyakit gangguan metabolik akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan secara efektif insulin yang diproduksi (6). *Diabetes melitus* menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PARKENI) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin atau kedua-duanya (7). Akibatnya terjadi resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi di dalam plasma, hal tersebut membuat transpor glukosa menuju sel otot menurun dan produksi glukosa hepatic meningkat (8).

Kelebihan sekresi glukagon oleh sel alfa dan insulin yang tidak dapat diproduksi atau tidak berperan secara efektif oleh sel beta menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Dalam jangka panjang, kadar glukosa yang tinggi dihubungkan dengan kerusakan tubuh dan kegagalan berbagai organ dan jaringan (2).

Vitamin D berfungsi untuk mengatur aliran kalsium melalui membran yang ada

pada sel beta di pankreas dan target insulin yang ada pada jaringan perifer. Vitamin D juga dapat merangsang reseptor insulin untuk meningkatkan target insulin terhadap transport glukosa dan berefek langsung pada sitokin untuk memperbaiki adanya inflamasi sistemik. Pada uji klinis pemberian vitamin D dapat memperbaiki resistensi insulin (9).

Produksi sitokin dan proliferasi limfosit yang terlibat dalam penghancuran sel pankreas sebagai pensекреksi insulin dapat diturunkan dengan pemberian vitamin D yang bekerja sebagai modulator imun. Reseptor vitamin D yang terdapat pada sel beta pankreas dapat mengaktifkan hidrosilase 1 α , vitamin D juga respon untuk meningkatkan transkripsi gen reseptor insulin untuk mengurangi kenaikan hiperglikemik dengan menginduksi sel β pankreas, hal tersebut yang telah diusulkan sebagai target baru untuk pengobatan Diabetes (10).

Penelitian oleh Tajik dan Amirasgari (2020) diperoleh hasil bahwa vitamin D dapat mengontrol homeostasis glukosa dan dapat menstimulasi sekresi insulin (11). Menurut penelitian Azlin, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dari pengaruh vitamin D sebagai imunomodulator yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah (12). Sedangkan menurut Aljabri, pengobatan vitamin D telah terbukti meningkatkan kontrol glikemik dan sensitivitas insulin pada penderita Diabetes tipe 1 dan tipe 2. Peningkatan kadar vitamin D dari 25 menjadi 75 nmol / L menghasilkan peningkatan 60% dalam sensitivitas insulin yang secara signifikan dapat menurunkan hiperglikemik dan dapat dipertahankan selama 12 minggu (13).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis peran vitamin D dalam menurunkan kadar glukosa darah penderita *Diabetes melitus*. Diharapkan dari penelitian ini dapat memberikan informasi yang dapat digunakan untuk pertimbangan dalam penatalaksanaan pasien DM dan dapat menjadi pengembangan ilmu untuk penelitian selanjutnya.

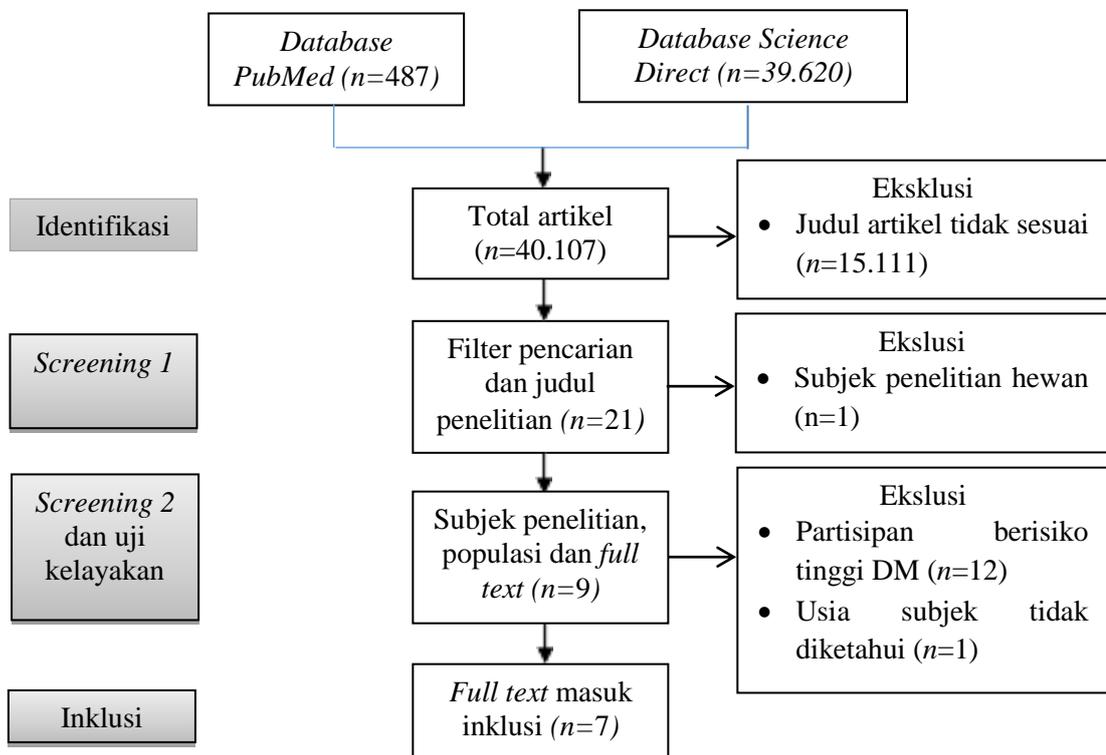
2. METODE

Penelitian ini menggunakan jenis studi literatur *review* dan telah mendapat kelayakan dari Tim KEPK Fakultas Kedokteran UMS. Sumber artikel yang digunakan terbitan dari tahun 2015 sampai November 2020 pada *database PubMed dan Science Direct* dengan menggunakan kata kunci "*vitamin d*" OR "*ergocalciferols*" OR *vitamin D* AND "*glucose*" AND "*Diabetes mellitus*". Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel penelitian berbahasa Inggris, subjek penelitian manusia dewasa, *free full text*, dan artikel terbitan antara tahun 2015 sampai November 2020. Pencarian artikel seperti pada **Gambar 1**.

Analisis data berupa kalimat naratif yang dimulai dengan pemilihan artikel yang sesuai kriteria inklusi, kriteria eksklusi dan relevansi penelitian. Artikel penelitian yang sesuai selanjutnya dimasukkan ke tabel ringkasan hasil penelitian meliputi nama peneliti dan tahun, judul penelitian, negara dilakukannya penelitian, usia subjek penelitian, metode penelitian dan hasil ringkasan penelitian. Dari data yang sudah terkumpul tersebut selanjutnya dilakukan penarikan kesimpulan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 menampilkan pengaruh vitamin D terhadap penurunan glukosa penderita *Diabetes melitus*.



Gambar 1. Pencarian Artikel

Tabel 1. Ringkasan Penelitian

No	Peneliti/ Tahun	Judul	Negara	Usia Subjek	Metode	Hasil
1	Gendy <i>et al.</i> (2019)	<i>Vitamin D receptor gene polymorphisms and 25(OH) vitamin D: Lack of association to glycem control and metabolic parameters in type 2 diabetic Egyptian patients</i>	Mesir	50 tahun	Dilakukan pada 50 pasien dengan <i>Diabetes melitus Type 2</i> (DMT2) (40 perempuan dan 10 laki-laki) yang di diagnosis menderita <i>Diabetes melitus</i> minimal 5 tahun dan 50 subjek kontrol sehat (34 perempuan dan 16 laki-laki). Kelompok DM diberi pengobatan antidiabetik dengan kelompok 1 insulin, kelompok 2 hipoglikemik oral dan kelompok 3 diobati dengan keduanya. Pemeriksaan laboratorium diukur dengan <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA) dan deteksi polimorfisme gen reseptor vitamin D dengan <i>Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (PCR-RFLP)	Vitamin D berperan penting pada penyakit Diabetes untuk mengatur gen reseptor insulin dan mengontrol metabolisme asam lemak di otot rangka dan jaringan adiposa yang berperan penting dalam sensitivitas insulin. Kadar 25 (OH) D serum signifikan lebih rendah pada pasien dengan DMT2 dibandingkan dengan subjek kontrol ($p < 0,001$) dan ada korelasi antara vitamin D dan kontrol glikemik di antara pasien dengan DMT2. Dimana vitamin D mengaktifkan transkripsi gen insulin dengan ditemukannya respons vitamin D di area promotor gen insulin (14).
2	Khan <i>et al.</i> (2018)	<i>Efficacy of oral vitamin D on glycated haemoglobin (HbA1c) in type 2</i>	Pakistan	40-70 tahun	Subjek penelitian sebanyak 140 pasien dibagi secara acak menjadi dua kelompok dengan menggunakan	Tidak ada perbedaan signifikan yang terlihat pada kadar vitamin D awal ($p > 0,05$). Namun, setelah 3 bulan pasca pengobatan,

					<p><i>diabetics having vitamin D deficiency - A randomized controlled trial</i></p>	<p>metode undian yang masing-masing 70 (50%). Grup A menerima vitamin D (kolekalsiferol oral 50.000 IU / minggu selama 12 minggu) oral bersama dengan metformin dan grup B hanya menerima metformin</p>	<p>tingkatnya berbeda secara signifikan ($p < 0,05$). Suplementasi vitamin D bersama dengan obat anti Diabetes konvensional pada pasien DMT2 meningkatkan kontrol glukosa seperti yang digambarkan oleh penurunan HbA1c dicapai di grup A ($p = 0.000$) (15).</p>
3	Hossein zadeh et al. (2020)	<i>The effect of a single mega dose injection of vitamin D on serum adiponectin concentration at first gestational Diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial</i>	Iran	>18 tahun	<p>Studi dilakukan pada 45 wanita hamil dengan <i>Gestational Diabetes Melitus</i> (GDM) pertama kali dan usia kehamilan 24-28 minggu. Secara acak 24 peserta kelompok intervensi dan 21 peserta dalam kelompok kontrol selama 3-10 hari setelah melahirkan anak. Kelompok intervensi menerima suplemen vitamin D dan satu suntikan intramuskular 300.000 IU 25 OH vitamin D di pagi hari, sedangkan kelompok kontrol hanya diberi suntikan intramuskular dan diminta untuk tidak mengubah pola makan rutin.</p>	<p>Kadar vitamin D berhubungan negatif dengan Diabetes tipe 2 dan resistensi insulin. Setiap 5 ng/mL penurunan kadar vitamin D serum dikaitkan dengan peningkatan 1,29 kali lipat untuk risiko GDM. Tes toleransi glukosa oral abnormal yang diamati pada GDM sebagai proses inflamasi akibat penurunan kadar adiponektin. Pemberian vitamin D untuk mengatur sekresi adiposit dalam jaringan adiposa visceral membuat adiponektin meningkat secara signifikan pada kelompok intervensi (P value $\frac{1}{4}$ 0,01) yang dihubungkan dengan peningkatan kontrol glikemik. Penurunan HbA1c tidak ditemukan akibat periode intervensi yang terlalu singkat (16).</p>	
4	Abudawood et al.	<i>Assessment of gender-</i>	Arab	35-79	<p>Melibatkan pasien pria dan wanita</p>	<p>Kadar HbA1C meningkat secara</p>	

al. (2018)	<i>related differences in vitamin D levels and cardiovascular risk factors in Saudi patients with type 2 Diabetes mellitus</i>	Saudi	tahun	dewasa dengan defisiensi vitamin D yang menderita Diabetes tipe 2; subjek laki-laki normal (800), laki-laki perempuan (800) dan perempuan DMT2 (800) dengan sampel darah yang dikumpulkan untuk dilakukan analisis.	signifikan pada kelompok Diabetes dibandingkan dengan normal laki-laki dan perempuan (p <0,001). Glukosa darah puasa pada kelompok Diabetes kedua jenis kelamin tetapi lebih rendah pada perempuan dibandingkan laki-laki pada kelompok Diabetes dan non-Diabetes dan signifikan pada p <0,001. Konsentrasi vitamin D menurun secara signifikan (p <0,001) pada pasien Diabetes dibandingkan individu sehat pada kedua jenis kelamin. Vitamin D dan HbA1C berkorelasi negatif pada pria dan wanita dengan DMT2 (P <0,05) (17).
5 Safarpo ur et al. (2020)	<i>Vitamin D supplement ation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical</i>	Iran	25-65 tahun	Penelitian dilakukan pada 90 pasien Diabetes tipe 2 dengan obesitas secara acak dibagi menjadi kelompok plasebo atau intervensi dengan rasio 1:1. Kelompok intervensi mengambil 8 vitamin D (50.000 IU / minggu, Zahravi Co®), dan kelompok plasebo mengambil jumlah yang sama dengan kandungsn parafin	Tingkat serum vitamin D dua kali lipat lebih tinggi dan HbA1c menurun 1% pada kelompok dengan intervensi vitamin D (P <0,05). Penurunan HbA1c dihubungkan dengan peningkatan serum vitamin D yang dapat meningkatkan ekspresi gen reseptor insulin dalam sel beta dan transpor glukosa di usus (18).

		<i>trial</i>			oral tanpa vitamin D (50.000 IU / minggu, Zahravi Co®). Durasi intervensi adalah 8 minggu.
6	Salehi <i>et al.</i> (2018)	<i>Vitamin D(3)-fortified milk did not affect glycemic control, lipid profile, and anthropometric measures in patients with type 2 Diabetes, a triple-blind randomized clinical trial.</i>	Iran	31-74 tahun	Subjek penelitian Konsentrasi serum 102 pasien (34 pria dan 68 wanita) meningkatkan pada ukuran kelompok susu sampel 51 di setiap difortifikasi kelompok. Subjek dibandingkan dengan diacak untuk kelompok kontrol (P menerima 250 ml = 0,001). Sedangkan susu yang tidak HbA1c menunjukkan difortifikasi atau penurunan yang 250 ml yang signifikan pada kedua mengandung 1000 kelompok, dengan IU vitamin D pada penurunan yang lebih susu yang besar pada konsumsi difortifikasi setiap susu biasa (7,5% hari selama 9 banding 3,1%) yang menyebabkan perbedaan yang signifikan antara kelompok (nilai perbedaan antar kelompok P= 0,02) (19).
7	Lin, <i>et al.</i> (2019)	<i>Quantitation of serum 25(OH)D2 and 25(OH)D3 concentrations by liquid chromatography tandem mass spectrometry in patients with Diabetes mellitus</i>	Taiwan	21-40 tahun	Subjek penelitian Pada pasien DMT1 sebanyak 56 pasien onset baru dan dengan <i>Diabetes mellitus Type 1</i> kadar rata-rata 25 (DMT1) (23 laki-laki dan 33 perempuan), 41 laki-laki dan 33 perempuan) dengan rendah dari kelompok <i>Diabetes mellitus Type 2</i> (DMT2) (23 laki-laki dan 18 perempuan) dan total 25 (OH) D juga 42 dan 28 secara signifikan lebih relawan non-Diabetes masing-masing sebagai dibandingkan dengan kontrol DMT1 (17 laki-laki dan 25 perempuan) dan pada DMT2) (20). kontrol DMT2(11 laki-laki dan 17 perempuan).

Menggunakan sampel darah vena yang dikumpulkan secara acak, di sentrifugasi dan serum dibekukan pada suhu 20°C. Ditambahkan 7.5 mL 1000 ng/mL *internal standard* d625-*hydroxyvitamin* D3 (d6-25(OH)D3) sampai 500 mL tiap tabung dan 4 mL *ethyl acetate* untuk ekstraksi cairan. Pengukuran menggunakan *liquid chromatography tandem mass spectrometry*

Hasil review artikel yang didapatkan pada **Tabel 1.** menunjukkan bahwa vitamin D berperan dalam menurunkan glukosa darah pasien *Diabetes melitus*. Hasil ini dibuktikan dengan terjadinya penurunan kadar HbA1c di sebagian besar artikel. Sedangkan pada penelitian yang belum menunjukkan manfaat vitamin D sebagai kontrol glikemik disebabkan oleh durasi waktu untuk pemberian intervensi yang singkat, sehingga menyebabkan hasil yang berbeda.

PEMBAHASAN

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik dengan manifestasi hiperglikemik yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, fungsi insulin, dan keduanya. Diagnosis *Diabetes mellitus* berdasarkan pemeriksaan Kadar Gula Darah (KGD) puasa ≥ 126 mg/dl, atau KGD ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), atau KGD sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik hiperglikemia (poliuria, polidipsia, polifagia), dan HbA1c

$\geq 6,5\%$ (7). Defisiensi vitamin D banyak dilaporkan berhubungan dengan beberapa penyakit termasuk DM. Beberapa bukti menunjukkan bahwa vitamin D berpengaruh pada patogenesis penyakit DM akibat adanya resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas (21).

Defisiensi kadar vitamin D dapat disebabkan oleh rendahnya asupan vitamin D, penurunan sintesis vitamin D pada kulit, dan penurunan penyerapan vitamin D di usus. Dalam sel imun, vitamin D bekerja sebagai imunomodulator yang mempengaruhi berbagai tingkat respon imun. Pemberian vitamin D dapat mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi melalui jalur *Nuclear Factor-Kappa Beta* (NF-Kb), sehingga tingkat sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1 β , dan IL-6 dapat menurun (22). Vitamin D juga berfungsi untuk menurunkan glukosa darah dengan meningkatkan sensitivitas insulin, pengambilan glukosa jaringan perifer, dan sintesis glikogen di hati (18).

Vitamin D secara spesifik akan terikat di dalam plasma oleh protein alfa 2

globulin. Hidroksilasi pada mikrosom hepar membentuk *25-hidroxy-cholecalciferol (25(OH)D)*, bentuk tersebut akan merangsang enzim *1 alfa hidroksylase* di ginjal (mitokondria tubulus proksimal) untuk mengubah menjadi bentuk aktifnya dari *25-hidroxy-cholecalciferol* menjadi *1,25-dihidroxy-cholecalciferol (1,25(OH)2D)*. Bentuk aktif 1,25 OHD akan berikatan dengan sel beta pankreas vitamin D reseptor yang akan merangsang reseptor insulin untuk meningkatkan sensitifitas insulin dan ketahanan sel beta pankreas, sehingga menurunkan sitokin proinflamasi dan resistensi insulin yang berdampak pada penurunan kadar glukosa darah (22).

Studi epidemiologi dan beberapa studi intervensi menunjukkan adanya hubungan antara kekurangan vitamin D dengan peningkatan pengembangan resistensi insulin dan mengurangi sekresi insulin dari sel beta di pankreas (23). Kekurangan vitamin D sering terjadi pada penderita Diabetes yang dapat menyebabkan Diabetes tidak terkontrol. Namun, dengan pemberian suplementasi vitamin D pada penderita Diabetes dapat membantu dalam mencapai mengontrol tingkat glukosa darah yang lebih baik. Hasil dari beberapa penelitian tentang efek suplementasi vitamin D pada pasien Diabetes menunjukkan peningkatan yang signifikan pada serum insulin. Mekanisme tersebut mungkin akibat adanya reseptor vitamin D pada sel pankreas dan ekspresi *1 alfa-hidroksilase* di dalamnya. Studi meta analisis membuktikan bahwa suplementasi vitamin D berhubungan dengan penurunan gula darah puasa dan kadar HbA1C pada penderita Diabetes tipe 2 yang mengalami defisiensi vitamin D (15). Suplementasi vitamin D pada sirkulasi biomarker (TNF- α , IL-6) mengalami penurunan pasien T2DM yang dilaporkan dalam studi klinis. Vitamin D dapat menghambat aktivitas NF- κ B dengan meningkatkan ekspresi I κ B dan juga menekan produksi TNF- α . Zittermann dkk. berpendapat bahwa konsentrasi 25 (OH) D3 yang tinggi diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi kalsitriol yang memadai, yang juga dapat menekan sitokin proinflamasi

sehingga berdampak pada penurunan kadar glukosa darah (24).

Uji klinis pada beberapa penelitian di atas menunjukkan hasil bahwa vitamin D peningkatan kontrol terhadap gula darah pada pasien dengan penyakit Diabetes. Para peneliti menemukan bahwa vitamin D berperan dalam homeostasis glukosa pada pasien Diabetes dan menyimpulkan bahwa pemberian vitamin D secara signifikan menurunkan HbA1c. Pada penelitian meta analisis yang bertujuan untuk melihat hasil suplementasi vitamin D terhadap kadar gula darah pasien Diabetes, peneliti mendapatkan hasil bahwa suplementasi vitamin D dengan dosis minimal 100 μ g / hr (4000 IU / hr), secara signifikan mengurangi glukosa darah puasa, HbA1c, dan indeks resistensi insulin, serta meningkatkan sensitivitas insulin pada pasien DM (15).

Sedangkan pada penelitian lain menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam perubahan HbA1c antara kelompok subjek penelitian mengenai pengaruh vitamin D terhadap penurunan glukosa penderita *Diabetes melitus*. Seperti pada penelitian lainnya yang tidak menemukan efek perubahan HbA1c dengan pemberian suplemen vitamin D dan satu suntikan intramuskular 300.000 IU 25 OH vitamin D (16).

4. KESIMPULAN

Vitamin D berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah penderita *Diabetes melitus*.

REFERENSI

1. Kemenkes RI. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. 2019;1–8.
2. Vidyanto, Adhar A. Determinan Peningkatan Kadar Gula Darah Pasien Interna Rumah Sakit Umum (Rsu) Anutapura Palu. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019;53(9):1689–99.
3. Kemenkes RI. Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus. *Infodatin*.

- 2020;1–6.
<https://pusdatin.kemkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-pusdatin-info-datin.html>
4. Pulungan A. B, Annisa D, Imada S. Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak: Situasi di Indonesia dan Tata Laksana. *Sari Pediatri*. 2019;20(6):392.
 5. Dahlia, D., Diani, N., Husaini, H., Paulina, P., Makmun, M., Efriliana, E., Fadian, E., Nurjannah, S., & Permatasari, W. Gambaran Karakteristik Luka Berdasarkan Skor Mungs Dan Ankle Brachial Indeks (ABI) Pada Pasien Diabetes Mellitus Dengan Ulkus Diabetik. *Dunia Keperawatan*. 2019;7(2):134.
 6. Kemenkes RI. Situasi dan Analisis Diabetes. *Infodatin*. 2016;1–8. <https://www.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf>
 7. Soelistijo, S. A., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., Kusnadi, Y., Budiman, & Ikhsan, R. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*. 2019;1–117. <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2020/07/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF-1.pdf>
 8. Wisudanti. Aplikasi Terapeutik Geranin Dari Ekstrak Kulit Rambutuan (*Nephelium lappaceum*) Sebagai Anti Hiperglikemik Melalui Aktivasinya Sebagai Antioksidan Pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Nurseline Journal*. 2016;1–19.
 9. Vera V, Setiati S, Roosheroe AG. Determinan Diagnostik Klinis Defisiensi Vitamin D pada Wanita Berusia Lebih dari 50 Tahun. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2015;2(1):38.
 10. Kurniasih D. *Hubungan Defisiensi vitamin D dengan Sindrom Metabolik Pada Anak Obes*. Universitas Hasanuddin; 2017.
 11. Tajik E, & Amirasgari F. Effect of Vitamin D on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity and Resistance in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Hormozgan Med J*. 2020;24(1).
 12. Azlin, & Adhisti. *Perbedaan Kadar Vitamin D pada Pasien Diabetes Melitus (DM) tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol*. Universitas Sumatera Utara; 2018. <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/8120>
 13. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Annals of Saudi Medicine*. 2015;30(6):10–2.
 14. Gendy HI El, Sadik NA, Helmy MY, Rashed LA. Vitamin D receptor gene polymorphisms and 25(OH) vitamin D: Lack of association to glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetic Egyptian patients. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2019; 15:25–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.11.005>
 15. Khan DM, Jamil A, Randhawa FA, Butt NF, Malik U. Efficacy of oral vitamin D on glycated haemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics having vitamin D deficiency — a randomized controlled trial. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2018; 68(5):694–7.
 16. Hosseinzadeh, M., Razmpoosh, E., Elham shareghfarid, Hosseinzadeh, E., Hadinedoushan, H., Salami, M. A., Khosravi, M., Amini, M., & Mozaffari-Khosravi, H. The effect of a single mega dose injection of vitamin D on serum adiponectin concentration at first gestational diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Nutrition Experimental*. 2020;33:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2020.08.001>
 17. Abudawood M, Tabassum H, Ansar S, Almosa K, Sobki S, Ali MN, Aljohi A.

- Assessment of gender-related differences in vitamin D levels and cardiovascular risk factors in Saudi patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018;25(1):31–6. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.04.001>
18. Safarpour, P., Daneshi-Maskooni, M., Vafa, M., Nourbakhsh, M., Janani, L., Maddah, M., Amiri, F. S., Mohammadi, F., & Sadeghi, H. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Family Practice*. 2020;21(1):1–10.
 19. Salehi S, Sadeghi F, Akhlaghi M, Hanifpour MA, Roshanzamir M. Vitamin D3-fortified milk did not affect glycemic control, lipid profile, and anthropometric measures in patients with type 2 diabetes, a triple-blind randomized clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 72(8):1083–92. <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-017-0062-1>
 20. Lin YC, Lee HH, Tseng SC, Lin K Der, Tseng LP, Lee JF, Lee YH, Chen BH. Quantitation of serum 25(OH)D2 and 25(OH)D3 concentrations by liquid chromatography tandem mass spectrometry in patients with diabetes mellitus. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2019; 27(2):510–7. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.004>
 21. Sanda A, Bahrin U, Pakasi RD, Aman AM. Analysis Of Vitamin D In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2019;25(2):150–4. Available from: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
 22. Kartika R, & Wibowo H. Vitamin D suppresses inflammatory responses in insulin resistance. *Journal of Thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*. 2020;52(02):171–80.
 23. Gröber U, & Holick MF. Diabetes prevention: Vitamin D supplementation may not provide any protection if there is no evidence of deficiency. *Nutrients*. 2019;11(11):3–7.
 24. Yu Y, Tian L, Xiao Y, Huang G, Zhang M. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018;73(1):62–73.