



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus: Role in Insulin Resistance, Glycemic Control and Long Term Complications

Indah Sapta Wardani^{1*}, Aliza Raudatin Sahly¹, Indana Eva Ajmala¹, Dewi Suryani¹

*Korespondensi:

¹Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Abstract

Vitamin D has a number of roles in various body systems with receptors scattered in many organs, showing a link between vitamin D and several chronic diseases such as cancer, diabetes and autoimmune disease. Several studies have shown the role of vitamin D in type 2 diabetes in controlling blood sugar levels and HbA1c levels. Vitamin D plays a role in increasing insulin sensitivity and secretion and suppressing inflammation in type 2 diabetes. Vitamin D has a protective role in various complications of type 2 diabetes, including diabetic nephropathy, diabetic neuropathy and diabetic retinopathy. Monitoring of vitamin D levels and vitamin D supplementation have a therapeutic role to controlling glycemic blood glucose and prevent complications in type 2.

PENDAHULUAN

Selama beberapa tahun terakhir terdapat peningkatan perhatian terhadap efek ekstraskeletal vitamin D sejak ditemukan bahwa reseptor vitamin D diekspresikan tidak hanya pada jaringan yang berkaitan dengan metabolisme tulang, tetapi juga pada jaringan lain seperti otak, prostat, payudara, sel imun dan jaringan lainnya.^{1,2} Hal ini menunjukkan keterkaitan antara vitamin D dan beberapa penyakit kronik seperti kanker, penyakit jantung, sindrom metabolic, prediabetes, diabetes, penyakit inflamasi dan autoimun.^{3,4}

Sistem endokrin dari vitamin D berperan penting dalam proses fisiologis yang mengatur metabolisme mineral dan fungsi imun dengan kemungkinan keterkaitan pada beberapa penyakit kronik dan infeksi.^{2,4} Beberapa penelitian melaporkan kemungkinan pengaruh vitamin D pada homeostasis glukosa.^{7,8}

Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 biasanya mempunyai kadar vitamin D yang rendah namun masih belum pasti apakah hal tersebut merupakan koinsidensi atau kadar vitamin D yang rendah berkontribusi pada munculnya penyakit

ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Defisiensi vitamin D dapat berperan penting dalam pathogenesis diabetes mellitus tipe 2 melalui perubahan proses krusial dalam perkembangan dan komplikasi diabetes: sekresi insulin pancreas, resistensi insulin perifer, down regulation gene reseptor insulin, inflamasi sistemik steril dan aktivasi imun.^{3,9}

Selain adanya hiperinsulinemia dan hiperglikemia, diabetes mellitus tipe 2 merupakan kondisi yang ditandai oleh peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas anti oksidan. Beberapa studi eksperimental telah menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek anti oksidan lewat penghambatan pada pembentukan radikal bebas, peroksidasi lipid dan modifikasi oksidatif dari biomolekul lain.¹⁰

VITAMIN D

Definisi dan Produksi Vitamin D

Vitamin D merupakan bentuk vitamin larut lemak yang tersedia dalam bentuk vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol). Vitamin D3 disintesis di bawah kulit dengan



pengaruh dari sinar ultraviolet B, sedangkan vitamin D₂ berasal dari makanan. Pada proses berikutnya di hati, kolekalsiferol dan ergokalsiferol diubah menjadi 25-hidroksi vitamin D. kemudian di ginjal, vitamin D akan mengalami perubahan menjadi bentuk aktifnya 1,25-dihidroksi vitamin D dengan bantuan enzim 1-alfahidroksilase.¹¹

Vitamin D adalah grup vitamin yang larut dalam lemak. Berdasarkan Union of Pure and Applied Chemist (IUPAC) vitamin D dikenal juga dengan nama kalsiferol. Vitamin D berperan dalam pembentukan struktur tulang dan gigi yang baik.⁴ Terdapat dua bentuk aktif vitamin D, yaitu Vitamin D₂ dan vitamin D₃. Vitamin D₂ dikenal dengan nama ergokalsiferol berasal dari turunan kolesterol dan banyak diperoleh pada ragi dan tanaman. Vitamin D₃ dikenal dengan nama kolekalsiferol, berasal dari turunan senyawa 7-dehidrokolesterol, paling banyak ditemukan pada kulit manusia. Pada ginjal, vitamin D dikonversi menjadi bentuk aktif yang disebut 1,25-dihidroxycholecalciferol (1,25(OH)₂ D₃) atau kalsitriol.^{12,13,14}

Ada dua sumber Vitamin D yaitu produksi di kulit dan asupan makanan. Sebagian besar Vitamin D dalam edaran darah diproduksi di kulit yang terpajan radiasi ultraviolet B dan hanya 10% yang berasal dari makanan.¹⁵ Terpaparnya kulit oleh sinar matahari mengkatalisis langkah pertama biosintesis vitamin D. Sinar ultraviolet yang masuk ke kulit kemudian memutuskan 4 cincin B pada 7-dehidrokolesterol di keratinosit dan fibroblast sehingga mengubah 7-dehidrokolesterol di stratum basale dan stratum spinosum epidermis menjadi previtamin D₃. Previtamin D₃ mengalami isomerisasi menjadi vitamin D, dipindahkan ke ruang ekstraselular dan kapiler kulit, selanjutnya dengan vitamin D Binding Protein (DBP).^{13,14,15} Intensitas UVB dan tingkat pigmentasi kulit berkontribusi pada laju pembentukan D₃. Melanin di epidermis kulit menghalangi UVB untuk mencapai 7-dehidroksikolesterol, sehingga hal tersebut yang membatasi produksi dari vitamin D₃. Penggunaan pakaian dan tabir surya juga dapat menghalangi sinar UVB untuk dapat mencapai 7-dehidroksikolesterol sehingga dapat juga menjadi faktor yang menurunkan produksi dari vitamin D₃.^{13,14}

Sebagian besar makanan hanya mengandung sedikit vitamin D, kecuali minyak ikan (Oily Fish). Vitamin D yang terkandung pada ikan adalah vitamin D₃, sedangkan vitamin D₂ (Ergosterol) seringkali digunakan untuk fortifikasi makanan. Vitamin D₂ memiliki perbedaan struktur dengan vitamin D₃ pada gugus metil C₂₄ di rantai samping. Perbedaan struktur tersebut menyebabkan afinitasnya untuk berikatan dengan Vitamin D Binding Protein (DBP) menurun sehingga clearance vitamin D₂ dari sirkulasi cenderung lebih cepat dibandingkan dengan vitamin D₃. Keadaan tersebut membatasi konversinya menjadi 25 hidroksivitamin D.¹⁵

Metabolisme vitamin D

Vitamin D₃ yang telah menjalani proses bioaktivasi di epidermis kulit akan diangkut oleh Vitamin D Binding Protein (DBP) menuju hepar untuk menjalani proses hidroksilasi menjadi 25 hidroksivitamin D. Hepar merupakan sumber utama produksi 25 hidroksivitamin D. Terdapat beberapa enzim sitokrom P450 yang diidentifikasi memiliki aktivitas 25-hidroksilase yang berperan dalam mengubah vitamin D₃ menjadi 25 hidroksivitamin D seperti CYP2R1 yang terletak pada fraksi mikrosomal dan CYP27A1 yang terletak pada mitokondria.¹⁶

25 hidroksivitamin D merupakan bentuk utama vitamin D yang ada di sirkulasi. Kadar 25 hidroksivitamin D dalam serum berfungsi sebagai salah satu biomarker untuk mengidentifikasi status vitamin D pada tubuh seseorang. 25 hidroksivitamin D yang sebelumnya telah terbentuk di hepar akan diangkut oleh DBP ke ginjal dan kemudian difiltrasi di glomerulus. Pada tubulus proksimal ginjal terdapat megalin yang berperan sebagai reseptor (protein transmembran) bagi DBP sehingga ikatan antara keduanya akan menyebabkan pengambilan 25 hidroksivitamin D di sel epitel tubular melalui proses internalisasi endositik. Selain megalin, cubulin merupakan reseptor permukaan lainnya yang memiliki peran serupa dengan megalin dalam hal menginternalisasi kompleks DBP dan 25 hidroksivitamin D di tubulus proksimal ginjal.^{17,18,19}



Pada tubulus proksimal ginjal, 25 hidroksivitamin D terhidroksilasi pada bagian karbon I rantai A sehingga menghasilkan bentuk fungsional dari 1,25 dihidroksivitamin D yang merupakan bentuk hormonal aktif dari vitamin D dan berperan dalam hal aktivitas biologis vitamin D. 1,25 dihidroksivitamin D diproduksi dari 25 hidroksivitamin D oleh enzim yang memiliki aktivitas 1- α hidroksilase (CYP27B1). CYP27B1 merupakan satu-satunya enzim yang diketahui memiliki aktivitas 1- α hidroksilase.13,16,17

Ginjal merupakan sumber utama bagi 1,25 dihidroksivitamin D yang beredar di sirkulasi, beberapa jaringan lain seperti sel epitel di kulit, payudara, usus, prostat, dan pada kelenjar endokrin termasuk kekejar paratiroid (PTG), pulau pankreas, tiroid, testis, ovarium, dan plasenta, serta pada sel-sel sistem imun seperti makrofag, dan limfosit T dan B, sel dendritik dan juga pada osteoblas serta kondrosit juga mengekspresikan CYP27B1 yang juga dapat menghasilkan 1,25 dihidroksivitamin D untuk keperluan parakrin atau autokrin. Regulasi CYP27B1 di jaringan ekstrarenal ini memiliki perbedaan dengan yang terdapat di ginjal. 13,16,17 1- α hidroksilase ginjal diatur secara ketat terutama oleh tiga hormone yaitu hormone paratiroid (PTH), Fibroblast Growth Faktor 23 (FGF23) dan 1,25 dihidroksivitamin D itu sendiri. Sedangkan sitokin seperti interferon gamma (IFN γ), Tumor Necrosis Faktor Alfa (TNF α), DAN Trnsforming Growth Faktor Beta 1 (TGF β 1) merupakan penginduksi utama CYP27B1 di jaringan ekstrarena. PTH berfungsi menstimulasi CYP27B1, sedangkan FGF23 dan 1,25 dihidroksivitamin D itu sendiri bersifat menghambat.17,18,20

Sinyal utama yang memediasi induksi sintesis 1,25(OH) $_2$ D $_3$ di ginjal adalah peningkatan PTH akibat hipokalsemia. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ mengatur produksinya sendiri dengan menghambat CYP27B1. Jika dibandingkan dengan regulasi CYP27B1, CYP24A1 diatur secara timbal balik (distimulasi oleh 1,25(OH) $_2$ D $_3$ dan dihambat oleh kalsium dan PTH yang rendah). Selainkalsium, PTH, dan 1,25(OH) $_2$ D $_3$, faktor pertumbuhan fibroblast faktor fosfat 23 (FGF23), yang mendorong ekskresi fosfat ginjal dengan menurunkan reabsorpsi di tubulus proksimal, juga merupakan regulator fisiologis penting dari vitamin. D.21

Semua aktivitas genomik dari 1,25 dihidroksivitamin D dimediasi oleh Vitamin D Receptor (VDR). VDR termasuk dalam family reseptor steroid yang mencakup reseptor untuk asam retinoat, hormone tiroid, hormone seks, dan steroid adrenal. VDR sangat penting bagi sebagian besar aksi dari vitamin D, dengan 1,25 dihidroksivitamin D sebagai ligan utama. VDR dapat ditemukan di hampir sebagian besar sel, meskipun pada tingkat yang bervariasi. VDR juga dapat mengatur berbagai mRNA dan long non coding RNAs yang melibatkan ekspresi berbagai protein baik secara langsung maupun tidak langsung.22

Pada sel yang memiliki enzim CYP27B1 25 dihidroksivitamin D akan diubah menjadi 1,25 dihidroksivitamin D. 1,25 dihidroksivitamin D memiliki aktivitas genomik dan non genomik. Aktivitas genomik terjadi melalui ikatannya dengan VDR yang berperan sebagai ligand activated transcription faktor. Kemudian selanjutnya akan membentuk formasi heterodimer dengan Retinoid receptor (RXR). Kompleks 1,25 dihidroksi vitamin D-VDR-RXR selanjutnya akan di translokasikan ke nukleus yang kemudian akan berinteraksi dengan Vitamin D Responsive Elements (VDRE) yang terdapat pada regi promoter dari gen yang responsive vitamin D. Interaksi antara 1,25 dihidroksi vitamin D, VDR, RXR dan VDRE menyebabkan pengerahan berbagai enzim kompleks koregulator yang bertanggung jawab dalam hal remodeling kromatin, memfasilitasi modifikasi histon epigenetik dan meregulasi ekspresi gen dari sel tersebut sehingga dapat menyebabkan proliferasi, diferensiasi sel dan aktivitas imunomodulator.23

DIABETES MELLITUS TIPE 2

Diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan dari sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. DM diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe spesifik.24

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kompleks yang insidensinya terus berkembang di seluruh dunia. International Diabetic Federation memperkirakan jumlah



penderita Diabetes mellitus mencapai 592 juta orang tahun 2035.25 Penderita diabetes mellitus di Indonesia diperkirakan mencapai 10,7 juta orang, dengan jumlah tertinggi berada di DKI Jakarta (3,1% dari jumlah total penderita DM). Jumlah penderita diabetes mellitus di Nusa Tenggara Barat sebesar 171.200 orang (1,6% dari jumlah total penderita diabetes mellitus).26 Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan resistensi insulin dan disfungsi pada sel beta pankreas. Diabetes mellitus tipe 2 dapat menyebabkan berbagai komplikasi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada penderita diabetes mellitus. 27

Pada DM tipe 2 terjadi resistensi insulin pada sel otot dan hepar, serta kegagalan sel β pankreas untuk mengkompensasi keadaan hiperglikemia yang terjadi. DM tipe 2 terbagi menjadi dua yaitu mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. Keadaan ini menyebabkan terjadinya penurunan transport glukosa ke dalam sel hati, otot, dan lemak. Organ lain yang juga terlibat pada patogenesis DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berkontribusi terhadap terjadinya toleransi glukosa.24

Kegagalan sel β pankreas yang terjadi pada DM tipe 2 menyebabkan penurunan dari sekresi insulin yang membatasi kemampuan tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Fungsi sel β sudah sangat menurun ketika diagnosis DM tipe 2 ditegakkan. Resistensi insulin yang terjadi pada DM tipe 2 juga berkontribusi pada peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan pengambilan glukosa baik di otot, hepar, dan jaringan lemak (adipose). Terjadi peningkatan prosis lipolisis dan kadar asam lemak bebas (free fatty acid (FFA)) dalam plasma sebagai akibat dari sel lemak yang resistensi terhadap efek antilipolisis dari insulin. FFA yang terbentuk akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin.24

Pada DM tipe 2 juga didapatkan gangguan kinerja insulin yang bersifat multiplal di intramioseluler sebagai akibat dari gangguan fosforilasi tirosin, dimana hal ini menyebabkan terjadinya gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Resistensi insulin yang terjadi pada DM tipe 2 juga memicu glukoneogenesis pada sel hepar sehingga menyebabkan peningkatan produksi glukosa dalam keadaan basal (hepatic glucose production). Selain itu, pada DM tipe 2 terjadi peningkatan dari sintesis glukagon yang juga mengakibatkan peningkatan dari hepatic glucose production dalam keadaan basal secara bermakna. 24

VITAMIN D PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2

Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara vitamin D dan kejadian DM tipe 2. Dalam suatu penelitian dengan kelompok observasi prospektif yang besar, menunjukkan wanita dengan asupan kalsium (> 1200 mg) dan vitamin D (> 800 IU) yang tinggi setiap hari. memiliki risiko 33% lebih rendah mengalami DM tipe 2. Studi kohort lainnya di Finlandia menunjukkan hubungan terbalik antara serum 25 hidroksivitamin D dan risiko DM tipe 2. Beberapa studi juga melaporkan bahwa vitamin D memiliki peran aktif dalam regulasi fungsional pankreas endokrin, khususnya sel β pankreas. Tidak hanya reseptor 1,25 dihidroksivitamin D yang ditemukan pada sel β , tetapi telah ditemukan juga bagian efektor dari jalur vitamin D dalam bentuk protein pengikat kalsium yang bergantung pada vitamin D, dikenal sebagai calbindin-D28K. Ekspresi calbindin-D28K telah terbukti melindungi sel β dari kematian sel yang dimediasi oleh sitokin, sehingga dapat mengurangi risiko DM tipe 2. 28

Terdapat beberapa bukti yang mendukung peran vitamin D dalam fungsi sel β pankreas. Dalam sebuah studi yang meneliti hubungan cross-sectional antara vitamin D dan disfungsi sel β pankreas pada subjek yang berisiko untuk mengalami DM tipe 2 menunjukkan korelasi yang positif antara vitamin D dan fungsi sel β pankreas. Prevalensi hipovitaminosis D yang tinggi tercatat



pada wanita dengan DM tipe 2. Vitamin D dapat berkerja melalui dua jalur: pertama, vitamin D dapat bertindak secara langsung untuk menginduksi sekresi insulin oleh sel β pankreas dengan meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler melalui saluran kalsium, dan yang kedua adalah dengan memediasi aktivitas dari β -cell calcium dependent endopeptidase untuk pembelahan yang memfasilitasi konversi proinsulin menjadi insulin. Dalam jaringan target insulin perifer, vitamin D dapat secara langsung meningkatkan aksi insulin melalui stimulasi ekspresi reseptor insulin dan regulasi proses penyerapan insulin intraseluler yang dimediasi dengan meregulasi calcium pool.²⁸

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin D memiliki peran penting dalam kerja sel β pankreas, sensitivitas insulin dan sekresi insulin melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Ditemukannya VDR dan DBP dalam sel β pankreas mendukung teori yang melaporkan peranan vitamin D dalam sekresi insulin. Melalui mekanisme secara langsung, vitamin D berikatan dengan VDR yang terdapat pada sel β pankreas yang kemudian mengaktifasi proses transkripsi dari gen insulin sehingga meningkatkan sekresi insulin dan merangsang ekspresi reseptor insulin serta meningkatkan sensitivitas insulin. Dalam keadaan fisiologis, 1,25 dihidroksivitamin D yang berikatan dengan VDR pada sel β pankreas akan menstimulasi ekspresi reseptor insulin. Selain itu, ikatan antara 1,25 dihidroksivitamin D-VDR-RXR lebih lanjut akan berinteraksi dengan VDRE di promoter gen insulin reseptor dan menyebabkan aktivasi proses transkripsi gen reseptor insulin. Hal tersebut menyebabkan peningkatan dari jumlah reseptor insulin dan lebih lanjut meningkatkan ekspresi reseptor insulin pada membran sel sehingga meningkatkan sensitivitas insulin.²³ Pada mekanisme tidak langsung, metabolit aktif vitamin D (1,25 dihidroksivitamin D) mengatur calbindin yang merupakan protein pengikat kalsium yang ditemukan di sel β pankreas. Melalui regulasi tersebut, vitamin D akan bertindak sebagai modulator depolarisasi dari sel β pankreas untuk mensekresi insulin dalam jumlah yang cukup.²⁹

Vitamin D juga meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer dengan merangsang ekspresi reseptor insulin dan mengaktifkan peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) yang terlibat dalam metabolisme asam lemak dan transportasi glukosa di otot untuk diubah menjadi adenosine trifosfat (ATP) sebagai sumber energi. Selain itu, vitamin D dapat mempengaruhi sensitivitas insulin dengan meregulasi kadar kalsium intraseluler. Kekurangan vitamin D juga mempengaruhi resistensi insulin secara tidak langsung melalui aldosteron di sistem RAA. Angiotensin menghambat insulin di pembuluh darah dan otot sehingga dapat mengganggu penyerapan glukosa dan mengurangi kebutuhan energi.²⁹

Salah satu studi melaporkan bahwa kadar 25 hidroksivitamin D yang rendah di bawah 20 ng/ml sangat sering ditemukan pada pasien rawat jalan dengan DM tipe 2. Studi terbaru juga melaporkan bahwa hipovitaminosis D telah muncul sebagai salah satu faktor yang berkontribusi pada perkembangan DM tipe 2, teori ini muncul karena banyak studi yang menunjukan bahwa pasien dengan DM tipe 2 mengalami hipovitaminosis D.³⁰

Studi lainnya juga menemukan adanya hubungan antara kadar vitamin D dan kadar HbA1c. Studi ini memperkirakan bahwa dengan menjaga kadar vitamin D dalam batas normal, homeostasis glukosa akan lebih mudah untuk di kontrol. Vitamin D meregulasi homeostasis glukosa melalui reseptornya (VDR), yang terdapat di jaringan otot, lemak dan sel β pankreas. Kalsitriol juga dapat menstimulasi proses transkripsi dari gen reseptor insulin manusia dan aktivasi PPAR (peroxisome proliferator activator receptor). Dalam salah satu studi prospektif pada subjek orang Asia dengan risiko tinggi, melaporkan bahwa defisiensi 25 hidroksivitamin D merupakan faktor risiko primer bagi perkembangan DM tipe 2. Studi lainnya juga melaporkan bahwa dengan mempertahankan kadar vitamin D pada kadar normal akan mengurangi insiden dari terjadinya DM tipe 2 dan sekaligus dapat mempertahankan fungsi sel dari β pankreas.³⁰



Pengaruh Vitamin D pada Kontrol Glikemik

Diabetes Mellitus tipe 2 adalah penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh disfungsi sel B pankreas atau resistensi insulin pada tingkat reseptor, atau keduanya. Kondisi ini dipikirkan dengan baik karena peradangan kronis yang disebabkan oleh penanda inflamasi tingkat tinggi dan protein fase akut.³¹ Mediator ini dengan adipositokin yang dihasilkan dari peradangan jaringan adiposa menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi sel B.^{32,33} Vitamin D memiliki aksi anti inflamasi, menghambat produksi sitokin, yang pada akhirnya berperan dalam menekan keadaan inflamasi kronis derajat rendah yang terdapat pada DM II.³⁴ Vitamin D meningkatkan kerja insulin melalui ekspresi gen reseptor insulin manusia yang bertanggung jawab untuk memberikan instruksi untuk pembentukan protein yang disebut reseptor insulin. Protein reseptor insulin terdapat di membran luar berbagai jenis sel dan menempel pada insulin yang bersirkulasi dalam darah.³⁵ Ini juga memiliki peran dalam meningkatkan transkripsi gen insulin manusia, memproduksi hormon insulin. Hal ini juga mempengaruhi oksidasi asam lemak melalui peningkatan ekspresi gen peroksisom proliferator-activated receptor delta (PPAR- δ).³⁶

Sekresi insulin dimediasi oleh beberapa proses kompleks, masuk dan keluarnya kalsium adalah dua di antaranya. Selain itu, Vitamin D adalah pengatur kalsium utama, yang secara tidak langsung mengatur sekresi insulin. Reseptor vitamin D pada sel B pankreas dapat meningkatkan aksi Vitamin D sebagai respons terhadap kadar glukosa untuk menginduksi sekresi insulin. Adanya enzim 1-alpha hidrosilase dalam sel B pankreas meningkatkan kemampuannya untuk mengaktifkan Vitamin D.³⁷ Adanya reseptor vitamin D pada jaringan otot rangka diduga berperan dalam hemostasis glukosa pada otot rangka. Hemoglobin A1c (HbA1c) didefinisikan sebagai glikosilasi non-enzimatik hemoglobin akibat hiperglikemia. Ini dianggap sebagai tes yang paling penting untuk menilai kontrol glikemik selama periode yang tidak terpengaruh melalui agen diabetes jangka pendek. Sebuah tinjauan pasca-meta-analisis dari 19 uji klinis

acak (RCT) menilai 747 pasien diabetes dengan terapi Vitamin D yang dibandingkan dengan 627 pasien plasebo. Pada tinjauan tersebut menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin D jangka pendek dapat mencegah peningkatan HbA1c.³⁸

Beberapa studi juga melakukan penelitian mengenai pengaruh suplementasi vitamin D (dengan atau tanpa kalsium) pada glikemia dan sensitivitas insulin pada pasien DM tipe 2. Salah satu studi meta analisis dengan subjek berupa pasien dengan DM tipe 2 atau gangguan toleransi glukosa didapatkan bahwa terjadi penurunan yang signifikan dari glukosa puasa (6 mg/dl) dan peningkatan sensitivitas insulin pada pasien yang diberikan suplementasi vitamin D dibandingkan dengan plasebo. Pada tahun 2017, terdapat 2 studi meta-analisis mengenai uji coba penggunaan vitamin pada pasien DM tipe 2 melaporkan hasil yang sesuai di antara ketiganya. Dalam studi pertama, menemukan bahwa suplementasi vitamin D mengurangi HbA1c secara signifikan (24 studi) dan mengurangi glukosa puasa secara tidak signifikan (18 studi). Pada studi kedua, dilaporkan penurunan yang signifikan secara statistik dalam HbA1c, glukosa puasa dan resistensi insulin (dinilai dengan Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) setelah suplementasi vitamin D dibandingkan dengan plasebo (24 studi).³⁹

Pengaruh Vitamin D pada Komplikasi DM tipe 2

Defisiensi vitamin D berkaitan dengan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler pada pasien DM tipe 2 yang berusia > 60 tahun. Defisiensi vitamin D diketahui meningkatkan risiko disfungsi miokardial, morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Neuropati diabetikum memiliki hubungan dengan kondisi defisiensi vitamin D, dimana status vitamin D merupakan prediktor neuropati perifer pada pasien DM tipe 2 yang berusia >60 tahun.⁴⁰

Neuropati perifer diabetik merupakan komplikasi diabetes berupa gangguan saraf umum yang mempengaruhi kualitas hidup pasien. Kondisi



ini merupakan penyebab utama kaki diabetik yang dapat mengakibatkan resiko amputasi. Beberapa penelitian observasional mengungkapkan hubungan terbalik antara kadar Vitamin D dan neuropati perifer diabetik, dan juga menemukan bahwa kadar Vitamin D lebih rendah pada penderita dengan neuropati perifer diabetik dengan nyeri bila dibandingkan dengan yang tidak nyeri.⁴¹ Vitamin D memiliki efek neuroprotektif karena mengatur tingkat neurotropin (protein yang menginduksi kelangsungan hidup, perkembangan, dan fungsi neuron) dan homeostasis kalsium neuronal.⁴² Suplementasi dosis tinggi Vitamin D intramuskular menunjukkan pengurangan rasa sakit, seperti yang ditunjukkan dalam uji klinis yang menduga Vitamin D sebagai analgesik kuat.⁴³ Selain itu, suplementasi oral vitamin D meningkatkan fungsi saraf selain juga efeknya dalam meningkatkan penyembuhan luka pada kaki diabetik dan ulkus.⁴⁴

Penyakit ginjal kronis (CKD) didefinisikan sebagai penurunan persisten GFR atau peningkatan ekskresi albumin urin lebih dari 25% yang meningkat secara paralel dengan durasi diabetes meskipun penggunaan agen terapeutik.^{45,46} Dalam sebuah meta-analisis, suplementasi jangka pendek dari bentuk aktif Vitamin D₃ menghasilkan penurunan yang signifikan dalam ekskresi albumin urin dibandingkan dengan plasebo, namun pada jangka panjang tidak berpengaruh pada GFR.⁴⁷ Dalam dosis tinggi, Vitamin D diduga memiliki efek reno-protektif.⁴⁸

Retina terkena stres oksidatif karena kandungan asam lemak tak jenuh ganda yang tinggi dan penyerapan oksigen dan oksidasi glukosa yang tinggi yang merupakan penyebab utama retinopati diabetik.⁴⁹ Beberapa penelitian menunjukkan hubungan yang kuat antara Defisiensi vitamin D dan nyeri neuropati pada DM tipe 2. Pada retinopati diabetik, vitamin D dianggap sebagai anti oksidan yang melindungi retina dari stress oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel retina. Berdasarkan penelitian tersebut, insidensi retinopati DM lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 yang mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan dengan penderita DM dengan kadar vitamin D yang normal.⁵⁰

Suplementasi Vitamin D pada DM tipe 2

Telah diketahui secara luas bahwa modifikasi gaya hidup terutama penurunan berat badan dengan peningkatan aktivitas fisik berperan menghambat progresivitas diabetes.⁵¹ Namun demikian karena penurunan berat badan sulit dipertahankan atau dicapai, dianggap perlu untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat dimodifikasi untuk pencegahan diabetes mellitus. Pada beberapa penelitian, suplementasi vitamin D diketahui merupakan modifikator resiko untuk diabetes mellitus tipe 2 dengan memperbaiki sekresi insulin dan menurunkan resistensi insulin pada penderita diabetes mellitus dan subjek non diabetik.^{8,52,53}

Efek suplementasi vitamin D berbeda di antara orang-orang dari etnis yang berbeda. Subyek yang berasal dari Timur Tengah menunjukkan hasil lebih baik daripada orang dari daerah Asia karena adanya polimorfisme protein pengikat Vitamin D. Orang-orang dengan paparan sinar matahari minimal karena mengenakan jenis pakaian tertentu paling rentan mengalami kekurangan vitamin D, yang ketika diberi suplemen vitamin D cenderung menunjukkan respons yang lebih signifikan terhadap pengobatan. Namun, kendalanya bukan hanya kekurangan vitamin D, tetapi juga tergantung pada agen anti diabetes dan kontrol diet.⁵⁴

Beberapa penelitian menunjukkan keterkaitan antara vitamin D terhadap sekresi insulin dan resistensi insulin karena baik reseptor vitamin D dan enzim 1-alfahidroksilase ditemukan dalam sel beta pancreas.^{55,56,57} Selain itu, diketahui bahwa kadar vitamin D yang rendah berkaitan dengan penurunan sensitivitas insulin dimana pemberian vitamin D pada keadaan defisiensi menunjukkan perbaikan pada sensitivitas insulin.^{8,57,58} Rendahnya kadar reseptor vitamin D ataupun defisiensi vitamin D menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa dimana respon sekresi insulin membaik setelah pemberian suplementasi vitamin D.^{57,59,60} Berdasarkan hal tersebut, suplementasi vitamin D dianggap berpotensi memiliki peran terapeutik pada diabetes mellitus tipe 2 untuk mengoptimalkan kontrol



glikemik dan untuk mencegah terjadinya komplikasi.⁶

Pada studi meta-analisis menunjukkan bahwa pada pasien dengan prediabetes, pemberian suplementasi vitamin D mengurangi risiko DM tipe 2 sebesar 11% dan risiko ini lebih lanjut berpotensi mengembalikan keadaan prediabetes ke keadaan normoglikemi sebesar 48%. Untuk dapat mencapai dan mempertahankan program modifikasi gaya hidup merupakan suatu tantangan tersendiri yang tidak mudah diterapkan oleh pasien DM, sedangkan vitamin D sendiri merupakan nutrisi yang tergolong aman, ekonomis, dan tersedia secara luas. Oleh karena itu, vitamin D dapat berperan dalam pencegahan DM pada mereka yang tidak dapat mempertahankan intervensi gaya hidup secara intensif. Selain itu, perlu dilakukan studi lebih lanjut untuk mengetahui apakah pemberian suplementasi vitamin D pada orang prediabetes yang menerima intervensi gaya hidup dapat menurunkan kejadian DM tipe 2 lebih optimal dibandingkan dengan intervensi gaya hidup saja.²⁸

Suplementasi vitamin D₃ meningkatkan sensitivitas insulin perifer dengan signifikan. Peningkatan ini didapatkan terutama pada orang diabetes baru atau baru terdiagnosis diabetes. Mekanisme pasti terkait pengaruh vitamin D terhadap sensitivitas insulin otot belum diketahui, tetapi sebuah studi preklinik menunjukkan vitamin D dapat memperbaiki kondisi atrofi dan disfungsi otot karena diabetes serta infiltrasi lemak otot. Vitamin D juga meningkatkan uptake glukosa pada jaringan adiposa dengan menstimulasi ekspresi GLUT-4 dan mengurangi inflamasi sistemik kronis derajat rendah.⁶¹

KESIMPULAN

Vitamin D mempunyai sejumlah peranan dalam berbagai sistem tubuh dengan reseptor yang tersebar di banyak organ. Beberapa penelitian menunjukkan peran vitamin D pada DM tipe 2 dalam mengontrol kadar gula darah dan kadar HbA_{1c}. Vitamin D berperan meningkatkan sensitivitas dan sekresi insulin serta menekan inflamasi pada DM tipe 2. Vitamin D mempunyai

peran protektif pada berbagai komplikasi DM tipe 2 antara lain nefropati diabetik, neuropati diabetik dan retinopati diabetik. Pemantauan kadar vitamin D dan suplementasi vitamin D dapat berperan terapeutik untuk membantu kontrol glikemik glukosa darah dan pencegahan komplikasi pada DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Holick MF. The D-Lightful Vitamin D for Health. *J Med Biochem* (2013) 32:1–58 doi: 10.2478/v10011-012-0025-y
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(3):266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553> PMID: 17634462
3. Martin T, Campbell RK. Vitamin D and Diabetes. *Diabetes Spectr* (2011) 24 (2):113–8. doi: 10.2337/diaspect.24.2.113
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem With Health Consequences. *Am J Clin Nutr* (2008) 87(4):1080S–6S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S
5. Zakhary CM, Rushdi H, Hamdan JA, Youssef KN, Khan A, Abdalla MA, Khan S. Protective Role of Vitamin D Therapy in Diabetes Mellitus Type II. *Cureus*. 2021 Aug 20;13(8):e17317. doi: 10.7759/cureus.17317. PMID: 34567869; PMCID: PMC8451532.
6. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* (2017) 102:3097–110. doi: 10.1210/je.2017-01024
7. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes care*. 2007; 30 (4):980–986. <https://doi.org/10.2337/dc06-1994> PMID: 17277040
8. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013; 5(1):8.
9. Cojić MM. The Role of Vitamin D in Treating Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Median* (2019) 58:116–24. doi: 10.5633/amm.2019.0116
10. Saif-Elnasr M, Ibrahim IM, Alkady MM. Role of Vitamin D on Glycemic Control and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Res Med Sci* (2017) 22:22. doi: 10.4103/1735-1995.200278
11. Ahmed LH, Butler AE, Dargham SR, et al.: Association of vitamin D₂ and D₃ with type 2 diabetes complications. *BMC Endocr Disord*. 2020, 20:65. 10.1186/s12902-020-00549-w



12. Handono, Kusworini., Dkk. 2018. Vitamin D dan Autoimunitas. [Books Google]. Malang: UB Press
13. Bickle, D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Application. Chemical and Biology Journal. 2014.
14. Bickle, D. Vitamin D : Production, Metabolism, and Mechanism of Action. Journal of University of California. 2017.
15. Pusparini. 2018. Defisiensi Vitamin D Terhadap Penyakit. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. Volume 21. Nomor 1. Available at: <https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/pathology/article/view/1265/98>
16. Daniel, B. Vitamin D : Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. Journal of Endocrine Society. 2020;Vol. 4.
17. Christakos, S dkk. Vitamin D : METABOLISM, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. American Physiological Journal. 2015.
18. Dankers, Wendy. et al. 2017. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential. Frontiers in Immunology. 7:697. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5247472/>
19. Bellan, M. et al. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Disease. MDPI. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146294/>
20. Prietl, Babara. et al. 2013. Vitamin D and Immune Function. MDPI. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, A 8036 Graz, Austria. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738984/>
21. Christakos, Sylvia, et al. "Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects." Physiological reviews 96.1 (2016): 365-408.
22. Daniel, B. Vitamin D : Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. Journal of Endocrine Society. 2020;Vol. 4.
23. Pajor, I dkk. Analisis of Association Between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. Journal of Nucleic Acid Biochemistry Departement of Medical Unieiversity of Lods. 2019
24. PERKENI. Pedoman pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. 2021.
25. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004, 27:1047-53. 10.2337/diacare.27.5.1047
26. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. 2020.
27. Leahy JL: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus . Arch Med Res. 2005, 36:197-209. 10.1016/j.arcmed.2005.01.003
28. Seshandri, K dkk. Role of Vitamin D in Diabetes. Journal of Endocrinology and Metabolism. 2011.
29. Sanda, A dkk. Analysis of Vitamin D in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Indonesian Journal of Clinical Pathology. 2019; Vol 25 No.2.
30. Shaheen, S dkk. Association Between Type 2 Diebetes Mellitus and Hypovitaminosis D. International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 2017.
31. Kolb H, Mandrup-Poulsen T: An immune origin of type 2 diabetes? . Diabetologia. 2005, 48:1038-50. 10.1007/s00125-005-1764-9
32. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS: Adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89:447-52. 10.1210/jc.2003-031005
33. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC: Role of vitamin D in insulin resistance . J Biomed Biotechnol. 2012, 2012:634195. 10.1155/2012/634195
34. Christakos S, Liu Y: Biological actions and mechanism of action of calbindin in the process of apoptosis . J Steroid Biochem Mol Biol. 2004, 89-90:401-4. 10.1016/j.jsbmb.2004.03.007
35. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C: Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocr J. 2000, 47:383-91. 10.1507/endocrj.47.383
36. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C: The human peroxisome proliferatoractivated receptor delta gene is a primary target of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. J Mol Biol. 2005, 349:248-60. 10.1016/j.jmb.2005.03.060
37. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R: Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. Am J Physiol. 1994, 267:E356-60. 10.1152/ajpendo.1994.267.3.E356
38. Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A: Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of interventional studies. Medicine (Baltimore). 2019, 98:e14970. 10.1097/MD.00000000000014970
39. Angellotti, E dkk. Vitamin D Supplementation in Patients With Type 2 Diabetes : The Vitamin D for Established Type 2



- Diabetes (DDM2) Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2018.
- 40.Papaioannou I, Pantazidou G, Kokkalis Z, Georgopoulos N, Jelastopulu E. Vitamin D Deficiency in Elderly With Diabetes Mellitus Type 2: A Review. *Cureus* [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2022 Jan 15];13(1). Available from: <https://www.cureus.com/articles/48441-vitamin-d-deficiency-in-elderly-with-diabetes-mellitus-type-2-a-review>
- 41.Shillo P, Selvarajah D, Greig M, et al.: Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2019, 36:44-51. 10.1111/dme.13798
- 42.Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D: New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002, 13:100-5. 10.1016/s1043-2760(01)00547-1
- 43.Basit A, Basit KA, Fawwad A, et al.: Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016, 4:e000148. 10.1136/bmjdr-2015-000148
- 44.Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H: Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*. 2015, 24:250-6. 10.1159/000375304
- 45.Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al.: Diabetes and CKD in the United States Population, 2009-2014. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017, 12:1984-90. 10.2215/CJN.03700417
- 46.Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH: Clinical manifestations of 2021 Zakhary et al. *Cureus* 13(8): e17317. DOI 10.7759/cureus.17317 7 of 8 kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016, 316:602-10. 10.1001/jama.2016.10924
- 47.de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ: Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013, 24:1863-71. 10.1681/ASN.2013030203
- 48.Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al.: Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005, 68:2823-8. 10.1111/j.1523-1755.2005.00755.
- 49.Anderson RE, Rapp LM, Wiegand RD: Lipid peroxidation and retinal degeneration. *Curr Eye Res*. 1984, 3:223-7. 10.3109/02713688408997203
- 50.Zhang J, Upala S, Sanguankeo A: Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2017, 52:219-24. 10.1016/j.cjco.2016.10.004
- 51.Portero McLellan KC, Wyne K, Villagomez ET, Hsueh WA. Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014; 10:173-188. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S39564> PMID: 2467224
- 52.von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *The British journal of nutrition*. 2010; 103(4):549-555. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992017> PMID: 19781131
- 53.Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ, Trivedi S, Lele M, Shah N, et al. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC endocrine disorders*. 2015; 15:5. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0003-8> PMID: 25887335
- 54.Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y: The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018, 10:375. 10.3390/nu10030375
- 55.Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *The American journal of physiology*. 1994; 267 (3 Pt 1):E356-360. PMID: 7943215
- 56.Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004; 89-90(1-5):121-125. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.115> PMID: 15225758
- 57.Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clinical chemistry*. 2013; 59(2):381-391. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.193003> PMID: 23232064
- 58.Kayaniyil S, Retnakaran R, Harris SB, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective associations of vitamin D with beta-cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes*. 2011; 60(11):2947-2953. <https://doi.org/10.2337/db11-0465> PMID: 21911752
- 59.Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2011; 94(2):486-494. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.011684> PMID: 21715514
- 60.Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003; 17(3):509-511.
- 61.Lemieux P, John Weisnagel S, Caron AZ, Julien AS, Morisset AS, Carreau AM, Poirier J, Tchernof A, Robitaille J, Bergeron



J, Marette A, Vohl MC, Gagnon C. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Jan16];181(3):287–99. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/181/3/EJE-19-0156.xml>