

Vitamin D - Understanding Mechanism of Vitamin D Deficiency and Effect in Degenerative Disease

by Indah Sapta Wardani

Submission date: 26-May-2023 04:03AM (UTC-0500)

Submission ID: 2102331622

File name: m_of_Vitamin_D_Deficiency_and_Effect_in_Degenerative_Disease.pdf (658.95K)

Word count: 3046

Character count: 18130

Indah Sapta Wardani, Zanetha Maully Ilawanda

SMF Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Mataram, Indonesia

Email: iswfk99@gmail.com

Vitamin D: Understanding Mechanism of Vitamin D Deficiency and Effect in Degenerative Disease

Abstrak: Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang sering ditemukan. Di negara dengan paparan sinar matahari yang cukup, defisiensi vitamin D masih merupakan masalah kesehatan. Banyak faktor yang berkontribusi pada defisiensi vitamin D antara lain paparan sinar matahari dan tidak adekuatnya asupan nutrisi yang mengandung vitamin D. Defisiensi vitamin D dihubungkan dengan berbagai penyakit degeneratif seperti osteoporosis dan fraktur, penyakit kardiovaskular, dan diabetes melitus. Peran suplementasi vitamin D dalam makanan dan pemahaman mengenai pentingnya paparan sinar matahari diperlukan sebagai salah satu strategi untuk pencegahan dan tatalaksana terkait defisiensi vitamin D.

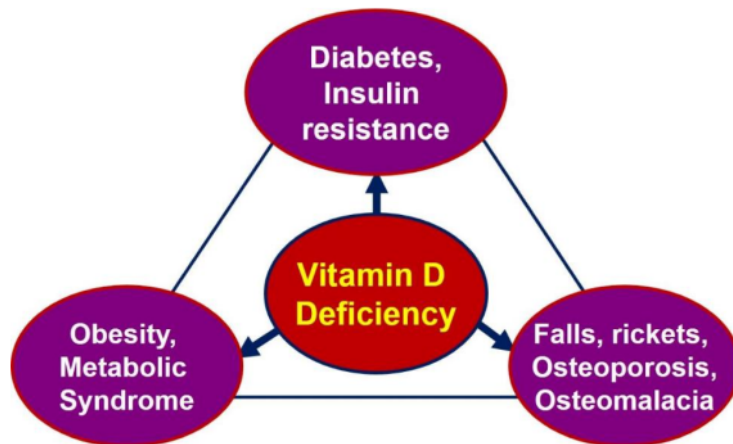
Kata kunci: defisiensi vitamin D, sinar matahari, penyakit degeneratif, suplementasi

Pendahuluan

Vitamin D adalah salah satu nutrisi penting untuk mempertahankan kesehatan manusia. Sebagai bagian dari hormon steroid, ia memiliki peran klasik dalam mengatur metabolisme kalsium dan peran non-klasik dalam mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel. Studi terbaru juga menemukan bahwa Vitamin D erat kaitannya dengan penyakit kardiovaskular, diabetes, kanker, penyakit autoimun, penyakit menular, dan degeneratif. Ada dua bentuk utama Vitamin D, Vitamin D3 (cholecalciferol) dan Vitamin D2 (ergocalciferol). Setelah penyerapan dari usus atau/dan sintesis oleh kulit, Vitamin D ditransfer ke hati dimana secara metabolik diubah menjadi 25(OH)D di hati, 25 (OH)D memiliki konversi metabolik lebih lanjut di ginjal. 25 (OH)D telah dianggap sebagai indikator penting untuk kadar Vitamin D pada manusia. Vitamin D terkait erat dengan terjadinya dan perkembangan banyak kondisi kronis, seperti keganasan, penyakit autoimun, gangguan metabolisme, dan penyakit menular.¹

Meskipun ada metode dan kriteria yang berbeda dalam menentukan kadar Vitamin D, kriteria yang diajukan Holick telah diterima secara luas. Kekurangan vitamin D dikatakan jika kadar 25 (OH) D dalam darah yang bersirkulasi pada manusia kurang dari atau sama dengan 20 ng/ml (50 nmol/L), insufisiensi jika antara 21 hingga 29 ng/ml dan kecukupan jika lebih besar dari atau sama dengan 30 ng/ml. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) melaporkan bahwa 32% anak-anak dan orang dewasa memiliki konsentrasi sirkulasi 25OHD kurang dari 20 ng/mL. Laporan dari Meksiko, Amerika Selatan, Eropa, Asia, India, dan Afrika menunjukkan bahwa lebih dari 50% populasi dunia berisiko mengalami defisiensi 25OHD.²

Tingkat 25OHD juga umumnya rendah pada bayi, anak-anak dan wanita menopause. Proporsi kekurangan dan ketidakcukupan di antara populasi ini bervariasi antara 30% hingga 80%, dan bahkan pada orang yang tinggal di daerah dataran tinggi. Studi terbaru mengamati bahwa populasi di daerah lempeng masih memiliki insiden defisiensi 25OHD antara 23%-44%. Terdapat tingkat 25OHD yang rendah dalam populasi dari negara berkembang bahkan di iklim cerah, yang menunjukkan bahwa kekurangan 25OHD tidak hanya karena kurangnya sinar matahari. Banyak ahli sekarang percaya bahwa Vitamin D dianggap sebagai hormon daripada salah satu vitamin nutrisi konvensional.³



Gambar 1. Penyakit yang Berkaitan dengan Defisiensi Vitamin D

Vitamin D dan Defisiensi Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang diklasifikasikan sebagai secosteroid dan memiliki struktur molekul mirip dengan steroid. Vitamin D dapat diperoleh dari makanan, suplemen dan sintesis endogen di kulit. Vitamin D telah banyak dihubungkan dengan pembentukan tulang dan kini vitamin D banyak dipromosikan mampu menurunkan kanker, penyakit autoimun, penyakit kardiovaskuler dan infeksi.³ Manusia memperoleh 80 – 90% vitamin D dari paparan matahari dan sisanya dari diet.⁴

Penyebab utama defisiensi vitamin D adalah kurangnya asupan nutrisi, kurangnya paparan matahari sinar matahari, keadaan yang menyebabkan penurunan sintesa vitamin D di kulit dan penurunan sintesa 25 (OH)₂ di ginjal akibat proses penuaan ginjal. Defisiensi Vitamin D yang terjadi dalam jangka waktu lama dan berat pada dewasa muda akan menimbulkan osteomalasia, sedangkan pada anak-anak akan mengalami ricket (Suatu kelainan tulang yang khas ditandai dengan adanya abnormalitas biokimiawi dan tulang), terjadi kerusakan mineralisasi yang terus menerus, hiperparatitoid sekunder berat, hypokalsemia, hipofosfatemia, dan peningkatan fosfatase alkali. Defisiensi Vitamin D baru ditegakkan apabila dilakukan pemeriksaan kadar 25 (OH)₂ dengan hasil biasanya sangat rendah bahkan dapat tidak terdeteksi.^{4,5}

Kadar Vitamin D dalam tubuh

Pengukuran kadar vitamin D dalam tubuh paling akurat dengan mengukur kadar vitamin D 25-OH yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D yang tersebar diseluruh tubuh. ^{2,3} Kadar

Vitamin D 25-OH dalam serum dianjurkan diantara 30–100 ng/ml. Sumber yang berbeda menyantumkan kadar optimal vitamin D 25-OH berkisar 25—80 ng/ml. Sedangkan kadar dalam darah yang baik berkisar diantar 40–60 ng/ml atau 100—150 nmol/L.^{3,10} Kadar normal vitamin D 25-OH setiap laboratorium dapat terjadi sedikit perbedaan yang wajar. Status kadar vitamin D 25-OH dapat dilihat pada tabel 1. Kadar D 25-OH dengan rentang 21—29 ng/ml (52—72 nmol/L) dapat dikatakan insufisiensi relatif vitamin D dan kadar ≥ 30 ng/ml merupakan kadar optimal/normal. Apabila kadar D 25-OH >150 ng/ml (374 nmol/L) dapat dikatakan kemungkinan toksisitas vitamin D.^{2,3}

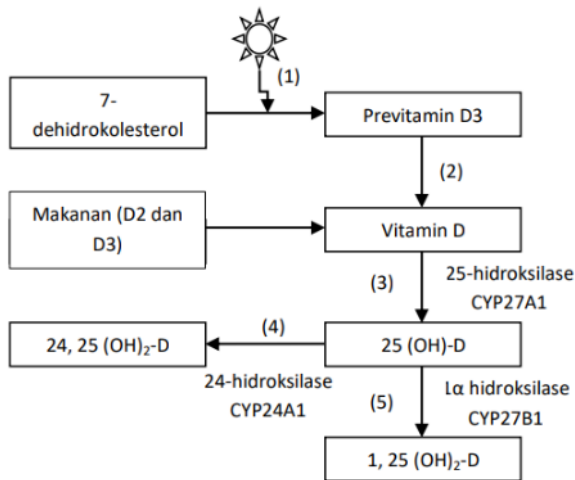
Tabel 1 Kadar Vitamin D 25-OH dalam serum

Interpretasi	Kadar D 25-OH	
	Defisiensi	< 25 nmol/L
Insufiensi	25—50 nmol/L	10 – 30 ng/ml
Sufisien	> 50 nmol/L	30 ng/ml

Sintesis Vitamin D

Sintesis Mekanisme foto produksi vitamin D diawali dengan sintesis 7-dehidrokolesterol (provitamin D3). Pada hewan vertebrae dan juga manusia, 7-dehidrokolesterol dibentuk dalam jumlah yang banyak pada kulit bagian epidermis dan dermis dan tergabung bersama membran plasma lipid bilayer. Saat kulit terpapar oleh sinar matahari, 7- dehidrokolesterol akan menyerap radiasi sinar UVB dengan panjang gelombang 290-315 nm yang kemudian memecah dan mengubah ikatan cincin kimia pada 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D3. Previtamin D3 secara termodinamik bersifat tidak stabil yang menyebabkan isomerisasi menjadi vitamin D3 akibat induksi suhu.⁶

Metabolisme vitamin D3 terjadi di hepar yang merubah vitamin D3 menjadi 25(OH)-D oleh enzim vitamin D-25 hidroksilase. Kadar 25(OH)-D digunakan untuk pemeriksaan penilaian kadar vitamin D3 dalam tubuh. Waktu paruh 25(OH)-D dalam serum yaitu 15 hari. Selanjutnya 25(OH)-D akan diangkut ke ginjal dan mengalami hidroksilasi dengan bantuan CYP27B2 menjadi 24,25 (OH)2D. 1 yang memiliki fungsi terbatas dan 1,25 (OH)2D yang merupakan bentuk aktif vitamin D yang akan dihambat oleh kadar kalsium dan fosfat yang tinggi dan dirangsang oleh hormon paratiroid.⁶



Gambar 2 - Sintesis Vitamin D⁶

(1) Radiasi sinar UVB dengan gelombang 290-315 nm akan mengubah 7 dehidroksilase menjadi previtamin D3; (2) Previtamin D3 terisomerisasi; (3) Diubah oleh 25- hidroksilase dan CYP27A1; (4) Diubah oleh 24- hidroksilase dan CYP24A1; (5) Diubah oleh 1 α hidroksilase dan CYP27B1.

Epidemiologi Defisiensi Vitamin D

Kekurangan vitamin D adalah masalah kesehatan masyarakat global. Sekitar 1 miliar orang di seluruh dunia mengalami kekurangan vitamin D, sementara 50% populasi mengalami kekurangan vitamin D. Prevalensi pasien defisiensi vitamin D tertinggi pada lansia, pasien obesitas, penghuni panti jompo, dan pasien rawat inap. Prevalensi kekurangan vitamin D adalah 35% lebih tinggi pada subyek obesitas terlepas dari garis lintang dan usia. Di Amerika Serikat, sekitar 50% hingga 60% penghuni panti jompo dan pasien rawat inap mengalami defisiensi vitamin D. Kekurangan vitamin D mungkin terkait dengan populasi yang memiliki kandungan melanin kulit yang lebih tinggi dan yang menggunakan cakupan kulit yang luas, terutama di negara-negara Timur Tengah. Di Amerika Serikat, 47% bayi Afrika-Amerika dan 56% bayi Kaukasia mengalami defisiensi vitamin D, sementara lebih dari 90% bayi di Iran, Turki, dan India mengalami defisiensi vitamin D. Pada populasi orang dewasa, 35% orang dewasa di Amerika Serikat kekurangan vitamin D sedangkan lebih dari 80% orang dewasa di Pakistan, India, dan Bangladesh kekurangan vitamin D. Di Amerika Serikat, 61% dari populasi lansia kekurangan

vitamin D sedangkan 90% di Turki, 96% di India, 72% di Pakistan, dan 67% di Iran kekurangan vitamin D.

Faktor penyebab defisiensi vitamin D

Faktor Penyebab Defisiensi Vitamin D Penyebab terjadinya defisiensi vitamin D dapat disebabkan oleh banyak faktor. Penurunan asupan, sintesis, dan cadangannya, ibu menyusui, degradasi 25(OH)-D merupakan beberapa penyebab yang mempengaruhi kadar vitamin D dalam tubuh. Untuk mempermudah, faktor penyebab defisiensi vitamin D dapat dibedakan menjadi dua: defisiensi terkait radiasi UVB dan defisiensi terkait kondisi medis/fisik.

Defisiensi terkait radiasi UVB yang paling sering adalah pada lansia, penyebab utama defisiensi vitamin D pada lansia yaitu menurunnya jumlah 7-dehidrokolesterol di kulit yang merupakan prekursor sintesis vitamin D dengan bantuan UVB. Berkurangnya mobilitas yang menyebabkan kurang terpapar sinar matahari, berkurangnya produksi 1,25 dihidroksivitamin dari ginjal, juga penurunan asupan makanan sumber vitamin D menjadi faktor risiko defisiensi vitamin D pada lansia.

Sedangkan penyebab defisiensi vitamin D terkait kondisi medis adalah gangguan hepar, dimana hepar berperan penting dalam menjaga kadar vitamin D. Pada penderita penyakit hepatobilier sering dengan kondisi kadar 25(OH)-D rendah dan terdapat gangguan metabolisme tulang. Pada penyakit kolestatik terjadi penurunan jumlah ketersediaan garam empedu. Keadaan tersebut menyebabkan malabsorpsi vitamin D yang bersifat larut dalam lemak. Pada keadaan kerusakan parenkim hepar berat, terjadi malabsorpsi vitamin D dan menurunnya kapasitas 25-hidroksilasi yang akan menyebabkan defisiensi 25(OH)-D. Selain itu obesitas dapat menjadi penyebab lain terjadinya defisiensi vitamin D, orang obesitas cenderung memiliki konsentrasi serum vitamin D₃ dan 25(OH)-D lebih rendah dibanding dengan yang berbobot normal. Obesitas dikaitkan dengan penurunan bioavailabilitas makanan dan vitamin D yang mana lemak subkutan diketahui menyimpan vitamin D lebih banyak dari yang dilepaskan ke dalam sirkulasi.

Tabel 2. Faktor Risiko Penyebab Defisiensi Vitamin D.⁶

Penurunan pembuatan vitamin D
Pigmentasi kulit
Bahan penghambat pajanan sinar ultraviolet
Tabir surya, pakaian
Tempat teduh (<i>shade</i>)
Geografi
Musim, garis lintang
Cemaran udara, kabut, ketinggian
Kekurangan asupan vitamin D
Penurunan cadangan vitamin D dan pemberian air susu ibu khusus
Malabsorpsi (penyakit <i>celiac</i> , ketidak-cukupan pankreas/fibrosis kistik, sumbatan kandung empedu/obstruksi bilier)
Penurunan pembuatan

Vitamin D dan Osteoporosis

Mayoritas wanita lanjut usia menderita osteoporosis. Osteoporosis dikaitkan dengan defisiensi vitamin D yang mengakibatkan penekanan absorpsi kalsium pada usus dan gangguan keseimbangan kalsium yang menyebabkan rendahnya kandungan mineral dan massa jenis tulang. Berkurangnya kepadatan mineral tulang/Bone Mass Density (BMD) dapat meningkatkan risiko patah tulang yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas lansia.⁷

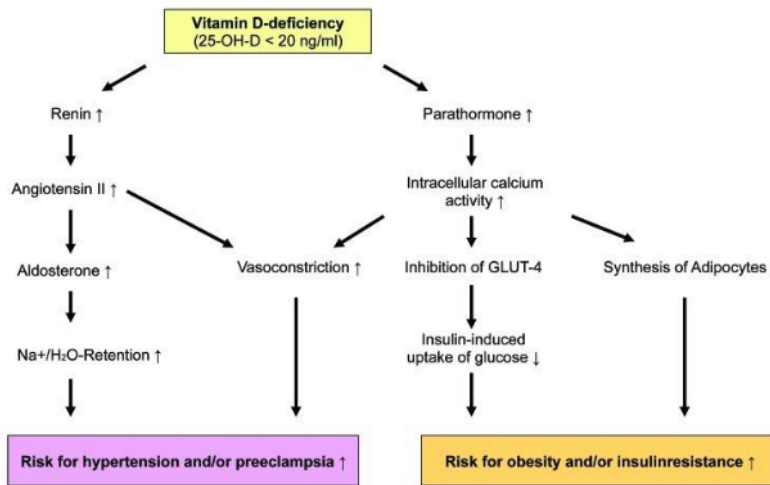
Kira-kira 33% perempuan berusia antara 60–70 tahun dan 66% dari padanya yang berusia 80 tahun menderita osteoporosis.¹² Diperkirakan 47% perempuan dan 22% laki-laki berusia 50 tahun ke atas akan mengalami fraktur osteoporotik sepanjang hidupnya. Hasil meta analisis tujuh randomized controlled trial yang menilai kebahayaan fraktur di orang tua yang diberi vitamin D3 400 IU/hari menunjukkan ketidakadaan manfaat suplementasi vitamin D tersebut. Penelitian lain di Perancis di 3270 orang lansia yang diberi 1200 mg/hari ion kalsium dan 800 IU/hari vitamin D3 selama tiga (3) tahun menunjukkan pengurangan kebahayaan fraktur pinggul 43% dan di yang nonvertebral sebanyak 32%.¹ Telitian di 389 orang lansia perempuan sehat selama tiga (3) tahun yang membandingkan antara plasebo dan 700 IU/hari vitamin D3 ditambah ion kalsium 500 mg/hari menunjukkan pada kelompok tersebut terdapat 13% fraktur nonvertebral dibandingkan dengan 6% di kelompok perlakuan dengan $p=0,02$ dan odd ratio 0,46. Hasil Bone Mass Density (BMD) juga menunjukkan adanya perbaikan di leher femur, tulang belakang dan BMD seluruh tubuh selama tiga (3) tahun penelitian.⁶

Vitamin D dan penyakit kardiovaskular

Patogenesis penyakit kardiovaskular kronis dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Studi klinis menemukan bahwa selain kolesterol tinggi, merokok, obesitas, tekanan darah tinggi dan diabetes, kadar 25OHD serum yang rendah juga erat kaitannya dengan terjadinya penyakit kardiovaskular. Selain itu, kejadian hipertensi mungkin terkait dengan kadar 25OHD yang rendah. Peran vitamin D dalam sistem kardiovaskular terlihat karena reseptornya tidak hanya di jantung tetapi juga di seluruh sistem kardiovaskular. Bentuk aktif Vitamin D 1, 25(OH)2D3 bergabung dengan VDR dan kemudian mengatur ekspresi banyak gen.¹

Metabolit vitamin D bekerja pada beberapa domain fungsi kardiovaskular termasuk yang berhubungan dengan inflamasi, trombosis dan jalur renin angiotensin aldosterone system (RAAS). Vitamin D memiliki efek pada sel endotel, di mana ia merangsang produksi oksida nitrat (NO), yang sebagai pelindung terhadap stres oksidatif dan mencegah apoptosis endotel sehingga vitamin D dikaitkan dengan efek mencegah aterosklerosis. Serangkaian luas studi in vitro juga menunjukkan bahwa vitamin D dan analognya secara konsisten menekan sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi, yang mekanisme yang terlibat tampaknya terkait dengan penghambatan jalur NF- κ B dan p38 oleh VDR.⁷¹

Vitamin D juga tampaknya menunjukkan aktivitas antikoagulan, melalui regulasi ekspresi faktor pro-koagulan dan antifibrinolitik. Rendahnya tingkat Vitamin D menyebabkan aktivasi dan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang kemudian meningkatkan risiko CVD dengan memediasi disfungsi endotel dan kekakuan dinding arteri. Studi epidemiologi besar telah menunjukkan bahwa defisiensi 25OHD merupakan sinyal risiko penyakit kardiovaskular.¹



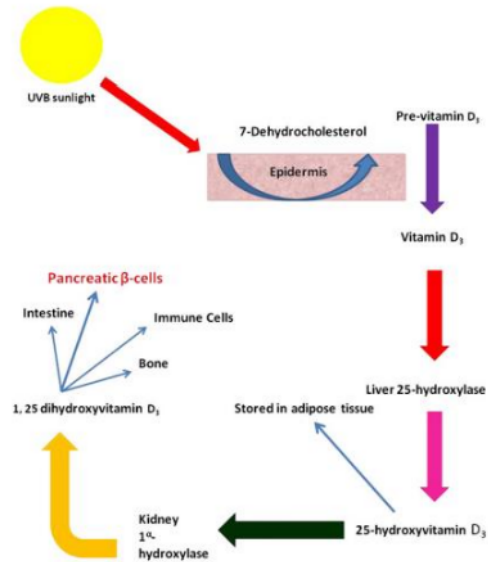
Gambar 3. Mekanisme Defisiensi Vitamin D menyebabkan Hipertensi⁸

Vitamin D dan penyakit diabetes tipe 2

Defisiensi 25OHD telah terbukti berhubungan dengan perkembangan diabetes. Studi terbaru menunjukkan bahwa tingkat 25(OH)D berkorelasi negatif dengan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), fungsi sel beta, resistensi insulin, lemak tubuh, dan tingkat BMI. Individu yang kekurangan 25OHD memiliki resistensi insulin yang lebih tinggi dan risiko diabetes tipe 2. Dalam analisis cross-sectional dari sampel populasi umum di Finlandia timur, didapatkan kadar 25(OH)D3 yang lebih rendah pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dibandingkan kelompok kontrol Vitamin D mungkin berhubungan dengan kontrol glukosa pada diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, secara statistik lebih banyak pasien diabetes mellitus tipe 2 dibandingkan populasi kontrol yang mengalami defisiensi dan insufisiensi vitamin D.¹³

Kekurangan vitamin D terkait dengan perkembangan diabetes mellitus tipe 2 dan sindrom metabolik. Vitamin D dapat mempengaruhi homeostasis glukosa. Reseptor vitamin D telah ditemukan di sel beta pankreas. Vitamin D memfasilitasi sekresi insulin dari sel beta pankreas, sehingga muncul untuk mengatur sekresi insulin. Oleh karena itu, defisiensi vitamin D mungkin berhubungan dengan gangguan sekresi insulin pada diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, karena vitamin D merangsang ekspresi reseptor insulin, kekurangan vitamin D berhubungan dengan resistensi insulin. Berdasarkan hasil ini secara fisiologis akan tepat untuk merekomendasikan suplementasi vitamin D untuk meningkatkan kontrol glukosa pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

Oleh karena itu, vitamin D telah diberikan kepada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Dalam beberapa penelitian suplementasi vitamin D ditemukan untuk meningkatkan kontrol glukosa pada diabetes mellitus tipe 2.³



Gambar 4. Mekanisme Vitamin D Mempengaruhi Target Organ⁹

Tatalaksana Defisiensi Vitamin D

a. Pencegahan kekurangan vitamin D

Orang dewasa kurang dari 65 tahun yang tidak memiliki paparan sinar matahari yang efektif sepanjang tahun harus mengonsumsi 600 hingga 800 unit internasional vitamin D3 setiap hari untuk mencegah defisiensi. Orang dewasa yang lebih tua berusia 65 tahun atau lebih harus mengonsumsi 800 hingga 1000 unit internasional vitamin D3 setiap hari untuk mencegah kekurangan dan mengurangi risiko patah tulang dan jatuh.² The Institute of medicine (IOM) pada tahun 2011 menyarankan anak balita (infant) harus segera mendapat suplementasi vitamin D 400 IU per hari pada tahun pertama kehidupannya. Individu berusia antara 1–70 tahun harus menerima suplementasi 600 IU per hari dan yang lanjut usia > 70 tahun harus mendapat suplementasi 800 IU per hari.¹⁰ Pemberian 100 IU vitamin D per hari dapat meningkatkan kadar 25 (OH) D sebesar 0,6–1 ng/mL. Dosis yang disarankan IOM akan meningkatkan kadar 25 (OH) D sampai 20 ng/ mL tetapi tidak akan dapat mencapai kadar > 30 ng/ mL. The Endocrine Society menyarankan bagi

bayi yang berusia < 1 tahun mendapat suplementasi 400-1000 IU/hari, anak dan dewasa muda berusia antara 1–18 tahun mendapatkan antara 600–1000 IU/hari dan dewasa > 18 tahun mendapatkan antara 1500–2000 IU/hari untuk mencegah defisiensi vitamin D. Hal yang paling harus diperhatikan dari suplementasi vitamin D sebagai sumber utama vitamin D adalah pajanan sinar matahari atau ultraviolet B.

b. Penatalaksanaan Defisiensi Vitamin D

Jumlah vitamin D yang dibutuhkan untuk mengobati defisiensi sangat tergantung pada tingkat defisiensi dan faktor risiko yang mendasarinya.²

- Suplementasi awal selama 8 minggu dengan Vitamin D3 baik 6.000 IU setiap hari atau 50.000 IU setiap minggu dapat dipertimbangkan. Setelah kadar 25-hidroksivitamin D serum melebihi 30 ng/mL, dosis pemeliharaan harian 1.000 hingga 2.000 IU direkomendasikan.
- Suplementasi awal dosis tinggi dengan vitamin D3 10.000 IU setiap hari mungkin diperlukan pada orang dewasa berisiko tinggi yang kekurangan vitamin D (Afrika Amerika, Hispanik, obesitas, minum obat tertentu, sindrom malabsorpsi). Setelah kadar 25-hidroksivitamin D serum melebihi 30ng/mL, dianjurkan dosis pemeliharaan sekitar 3000 hingga 6000 IU/hari.
- Anak-anak yang kekurangan vitamin D membutuhkan 2000 IU/hari vitamin D3 atau 50.000 IU vitamin D3 sekali seminggu selama 6 minggu. Setelah kadar 25(OH)D serum melebihi 30 ng/mL, perawatan pemeliharaan 1000 IU/hari direkomendasikan. Menurut American Academy of Pediatrics, bayi yang diberi ASI dan anak-anak yang mengonsumsi kurang dari 1 L susu yang diperkaya vitamin D membutuhkan 400 IU suplementasi vitamin D.
- Kalsitriol dapat dipertimbangkan jika defisiensi tetap ada meskipun pengobatan dengan vitamin D2 dan/atau D3. Tingkat kalsium serum harus dipantau secara ketat pada orang-orang ini karena peningkatan risiko hiperkalsemia sekunder untuk kalsitriol.
- Calcidiol dapat dipertimbangkan pada pasien dengan malabsorpsi lemak atau penyakit hati yang parah.

Kesimpulan

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia. Di negara dengan paparan sinar matahari cukup ternyata defisiensi vitamin D masih merupakan masalah kesehatan, terkait paparan terhadap sinar matahari yang rendah. Defisiensi vitamin D juga disebabkan karena asupan vitamin D yang tidak memadai didapatkan dari makanan. Defisiensi vitamin D dihubungkan dengan berbagai penyakit: seperti: osteoporosis dan fraktur, penyakit kardiovaskular, dan diabetes melitus. Oleh karena itu diperlukan strategi suplementasi vitamin D dalam makanan dan pendidikan mengenai kepentingan paparan terhadap sinar matahari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and chronic diseases. *Vitam D Oxidative Stress Immunity, Aging*. 2012;8(3):385–406.
2. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. *Endocrinol Diabetes A Probl Approach* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Jun 3];9781461486848:293–304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
3. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2018;175:177–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.017>
4. Que BJ, Titaley CR, De Lima FVI. Pengaruh Kadar Vitamin D Dan Kalsium Pada Status Kesehatan Penyakit Tidak Menular Masyarakat Pesisir Di Kecamatan Kairatu Kabupaten Seram Bagian Barat. *Molucca Medica*. 2020;13(April):65–74.
5. Permana H. PATOFISIOLOGI PRIMARY OSTEOPOROSIS Metabolisme Vitamin D. FKUP Univ Padjajaran Bandung. 2018;1–11.
6. Pusparini P. DEFISIENSI VITAMIN D TERHADAP PENYAKIT (Vitamin D Deficiency and Diseases). *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2018;21(1):90.
7. Fiannisa R. Vitamin D Sebagai Pencegahan Penyakit Degeneratif Hingga Keganasan. *Medula*. 2019;9(3):385–92.
8. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):158–66.
9. Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *e-SPEN* [Internet]. 2010;5(4):e155–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclnm.2010.05.001>

Vitamin D - Understanding Mechanism of Vitamin D Deficiency and Effect in Degenerative Disease

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14
