

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia. Penyakit ini disebabkan oleh gangguan sekresi insulin atau gangguan sensitivitas insulin atau keduanya. Prevalensi Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2) meningkat secara signifikan pada 10 tahun terakhir. Sekitar 8,8% populasi dewasa didiagnosis DM Tipe 2. Diperkirakan terdapat 693 juta individu yang berusia 18-99 tahun, 9,9% diantaranya akan menderita DM Tipe 2 pada tahun 2040. *American Diabetes Association* memperkirakan pembiayaan kesehatan nasional untuk semua kasus diagnosis DM Tipe 2 di Amerika pada tahun 2012 sekitar 245 juta dollar. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), lebih dari 422 juta individu menderita DM Tipe 2 di seluruh dunia pada tahun 2014. Sedangkan prediksi dari *International Diabetes Federation* (IDF), angka ini akan meningkat pada tahun 2040 mencapai 642 juta penderita DM Tipe 2.<sup>1,2,3</sup>

Data dari Kementerian Kesehatan Indonesia menunjukkan 1 dari 11 orang dewasa menderita DM Tipe 2 di tahun 2015 dan dapat meningkat menjadi 1 dari 10 orang dewasa akan menderita DM Tipe 2 di tahun 2040. Peningkatan ini dihubungkan dengan gaya hidup yang tidak sehat seperti konsumsi makanan yang tinggi kalori dan rendahnya aktivitas fisik. Estimasi jumlah pasien DM Tipe 2 di seluruh dunia pada tahun 2015 berdasarkan regional yaitu 44,3 juta jiwa di Amerika Utara dan Karibia, 29,6 juta jiwa di Amerika Selatan dan Tengah, 14,2 juta jiwa di

Afrika, 59,8 juta jiwa di Eropa, 153,2 juta jiwa di Pasifik Barat, 35,4 juta jiwa di Timur Tengah dan Afrika Utara. Total penderita DM Tipe 2 di dunia pada tahun 2015 yaitu 415 juta jiwa dan diperkirakan 642 juta jiwa pada tahun 2040.<sup>2,4</sup>

DM Tipe 2 merupakan proses yang kompleks yaitu kombinasi beberapa faktor genetik, metabolik dan lingkungan. Faktor risiko DM Tipe 2 dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi yaitu etnik, riwayat keluarga dan predisposisi genetik. Meski demikian, individu yang memiliki faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi ini, tetap dapat mencegah terjadinya DM Tipe 2 dengan mengatur faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti obesitas, aktivitas fisik dan asupan diet.<sup>5</sup>

Patogenesis DM Tipe 2 berhubungan dengan hiperglikemia dan hiperlipidemia yang sering terjadi pada pasien obesitas. Kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia memicu terjadinya resistensi insulin dan inflamasi kronik. Adanya faktor predisposisi seperti kerentanan genetik pada sel  $\beta$  pankreas menyebabkan tekanan toksik seperti peradangan, stress metabolik, dan stress oksidatif yang menyebabkan potensi kehilangan integritas islet. Lipotoksisitas dan glukotoksisitas pada obesitas akan memicu stress metabolik dan stress oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Gangguan pada sintesis prekursor insulin atau insulin sendiri serta gangguan pada mekanisme sekresi dapat menyebabkan disfungsi sekresi insulin, mendorong terjadinya kegagalan sel  $\beta$  pankreas dan memicu terjadinya DM Tipe 2.<sup>5</sup>

Diet tinggi kalori yang mengandung lemak dan karbohidrat dalam jumlah besar berdampak dalam peningkatan glukosa darah dan lipoprotein densitas sangat

rendah dan trigliserida. Hal ini memicu terjadinya keadaan inflamasi yang akan merusak sel  $\beta$  pankreas. Di samping itu kurangnya aktivitas fisik juga dihubungkan dengan inflamasi sistemik *low-grade*. Molekul inflamasi dilepaskan ke sirkulasi dan dalam jaringan spesifik, kemudian interleukin-6 (IL-6), *C-Reactive Protein* (CRP), *tumor necrosis factor - alpha* (TNF- $\alpha$ ) atau IL-1 menginduksi terjadinya inflamasi metabolik. IL-1 menyebabkan respon autoimun terhadap sel  $\beta$  pankreas, menghambat fungsi sel  $\beta$  pankreas dan mengaktifasi faktor transkripsi *nuclear kappa-light-chain-enhancer of activated  $\beta$  cells* (NF -  $\kappa$   $\beta$ ).<sup>5</sup>

DM Tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin ditandai dengan penurunan respon metabolisme terhadap sel yang responsif insulin atau pada level sistemik terjadi gangguan atau respon yang rendah terhadap insulin yang bersirkulasi. Insulin tidak mampu menjaga homeostasis glukosa dan lemak sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin yang lebih banyak oleh sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan hiperinsulinemia. Peningkatan insulin dalam waktu yang panjang akan menguras sel  $\beta$  dan dapat menyebabkan apoptosis sel  $\beta$  pankreas yang berlebihan.<sup>5</sup>

Tatalaksana DM Tipe 2 sangat penting dalam mencapai pengendalian DM Tipe 2 agar komplikasi DM Tipe 2 baik mikro ataupun makrovaskuler dapat dicegah. Terdapat beberapa kriteria pengendalian DM Tipe 2 atau kontrol glikemik antara lain indeks massa tubuh, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, HbA1c, glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam postprandial, kolesterol *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan *Apolipoprotein-B* (Apo-B). Target ini bersifat individual pada masing – masing pasien berdasarkan kebutuhan perorangan. Pertimbangan ini dipengaruhi oleh usia dan harapan hidup, lama menderita DM, riwayat hipoglikemia, penyakit penyerta

dan ada atau tidaknya komplikasi kardiovaskuler. DM Tipe 2 yang terkendali diharapkan dapat menurunkan risiko komplikasi DM Tipe 2 yang mungkin terjadi.<sup>6</sup>

Menurut *The UK Prospective Diabetes Study*, pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan standar emas untuk mengevaluasi kontrol glikemik pada pasien DM Tipe 2. Pada kondisi tidak dapat diperiksa HbA1c, dapat dilakukan konversi rerata glukosa puasa dan atau glukosa darah postprandial selama 3 bulan terakhir menggunakan tabel konversi HbA1c ke glukosa darah rerata dari *Standard of Medical Care in Diabetes American Diabetes Association 2019* yang dimodifikasi.<sup>6,7</sup>

Dalam beberapa penelitian terbaru, DM Tipe 2 dan kontrol glikemik berhubungan dengan kadar vitamin D dalam tubuh. Rendahnya kadar vitamin D, 25-Hydroxyvitamin D atau 25(OH)D berbanding lurus dengan DM Tipe 2, dan kadar 25(OH)D berbanding terbalik dengan kadar HbA1c yang berhubungan dengan kontrol glikemik pasien DM Tipe 2. Athanassiou et al (2013), vitamin D berhubungan dengan sekosteroid yang disintesa di kulit melalui radiasi ultraviolet dari matahari. Dalam penelitian ini, kadar vitamin D berkorelasi negatif dengan kadar HbA1c pada grup pasien DM Tipe 2 dibandingkan pasien kontrol ( $p < 0.001$ ). Kadar 25 (OH) D lebih rendah pada pasien DM Tipe 2 dibandingkan dengan grup kontrol dengan rata – rata kadar pada pasien DM Tipe 2 yaitu  $19,26 \pm 0,95$  ng/ml. Penelitian ini dilakukan pada penderita DM Tipe 2 yang menjalani tatalaksana DM Tipe 2 menggunakan diet saja dan yang menggunakan antidiabetik oral, namun tidak dikategorikan jenis antidiabetik oralnya ataupun jumlah regimen yang digunakan. Mohammadi et al (2021) melaporkan dalam metaanalisis bahwa hubungan kadar vitamin D serum yang tinggi berhubungan dengan penurunan

risiko DM Tipe 2 yang signifikan. Dalam penelitiannya dilaporkan setiap peningkatan serum Vitamin D 10 ng/ml menurunkan risiko DM Tipe 2 sebanyak 12%.<sup>8,9</sup>

Status vitamin D dapat dinilai dengan pengukuran kadar *25-hydroxyvitamin D* atau 25(OH) D. Pemeriksaan kadar 25(OH) D dinilai representatif untuk menunjukkan status vitamin D dalam tubuh. 25(OH) D adalah formasi utama vitamin D yang bersirkulasi dalam darah dan memiliki paruh waktu 2-3 minggu. Kadar 25(OH) D serum merupakan total dari vitamin D yang didapatkan dari asupan makanan dan vitamin D yang diproduksi akibat paparan sinar matahari. Sedangkan bentuk metabolit aktif vitamin D, yaitu 1,25(OH)<sub>2</sub>D, tidak ideal untuk menentukan status vitamin D. Hal ini disebabkan karena masa paruh 1,25(OH)<sub>2</sub>D hanya 4-6 jam. Kadar 1,25(OH)<sub>2</sub>D yang bersirkulasi lebih sedikit seribu kali lipat dibandingkan 25(OH)D.<sup>10</sup>

Secara prevalensi, defisiensi vitamin D dengan kadar 25(OH)D < 30 nmol/L atau 12 ng/ml terjadi sekitar 5,9% di Amerika Serikat, 7,45% di Kanada, dan 13% di Eropa. Perkiraan prevalensi kadar 25(OH) D <50 nmol/L atau 20 ng/ml telah dilaporkan sebanyak 24% di Amerika Serikat, 37% di Kanada dan 40% di Eropa. Jumlah prevalensi ini dapat berbeda – beda berdasarkan usia dan regional. Data seluruh dunia menunjukkan prevalensi yang paling tinggi dengan kadar vitamin D 25 (OH) D <30 nmol/L atau 12 ng/ml lebih dari 20% populasi ditemukan di India, Tunisia, Pakistan dan Afganistan. Prevalensi defisiensi vitamin D tinggi pada regio timur tengah yaitu sebanyak 58,9% pada populasi Kuwait dan 44% pada populasi Oman usia 18-55 tahun memiliki kadar 25(OH)D serum dibawah 30 nmol/L.<sup>11,12</sup>

Nimitphong et al (2013), prevalensi defisiensi vitamin D di Asia Tenggara bervariasi mulai dari 6% hingga 70% dari populasi. Variasi status vitamin D juga dipengaruhi oleh pigmentasi kulit, penuaan, dan proteksi sinar matahari seperti penggunaan tabir surya, gaya hidup dan asupan nutrisi. Persentase defisiensi vitamin D ditemukan pada populasi usia 10-91 tahun. Status vitamin D yang buruk tidak hanya terjadi pada usia dewasa dan lansia. Poh et al (2016), insufisiensi vitamin D pada usia 0-12 tahun di Asia Tenggara berkisar 40-50%. Hanya 5% di Indonesia dan 20% di Vietnam yang memiliki kadar 25 (OH) D adekuat  $\pm > 30$  ng/ml.<sup>13,14</sup>

Vitamin D telah dikenal fungsinya sebagai pemeliharaan homeostasis tulang, selain itu vitamin D juga memiliki peranan ekstraskletal. Vitamin D memainkan peran pada beberapa patogenesis ekstraskletal, termasuk di bidang dermatologis, kardiovaskular, imunologi dan sistem metabolik. Defisiensi vitamin D dihubungkan dengan penyebab perkembangan berbagai penyakit. Vitamin D memiliki peran dalam sistem kekebalan tubuh dengan menghambat respon adaptif dan meningkatkan respon imun bawaan. Vitamin D terbukti menstimulasi diferensiasi dan proliferasi monosit dan menurunkan respon inflamasi. 1,25(OH)<sub>2</sub>D merangsang produksi IL-10 antiinflamasi dan menurunkan pelepasan efektor proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* (RANKL) dan *cyclooxygenase-2*.<sup>15</sup>

Abubaker et al (2022), terdapat hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D yang lebih tinggi dengan kontrol glikemik yang lebih baik. Rata – rata kadar 25(OH) D serum  $62,75 \pm 22,79$  nmol/L pada pasien DM Tipe 2 yang ditelitinya. Terdapat 52,13% pasien dengan vitamin D  $< 50$  nmol/L pada pasien

dengan kontrol glikemik yang buruk. Salih et al (2021), Kadar 25(OH) D serum secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk dengan  $p < 0.001$ . Dalam penelitiannya ditemukan 47% defisiensi vitamin D dan 53% insufisiensi vitamin D pada pasien DM Tipe 2 dengan glukosa darah puasa  $> 126$ . Sebanyak 44% defisiensi vitamin D dan 48% insufisiensi vitamin D terjadi pada pasien dengan  $HbA1c > 7\%$ .<sup>16,17</sup>

Hossain et al (2021), menemukan hasil defisiensi vitamin D dan defisiensi berat vitamin D yang signifikan pada pasien DM Tipe 2. Kadar 25(OH) D  $< 10$  ng/ml sebanyak 56,2% dan  $< 20$  ng/ml ditemukan pada 87,3% pasien DM tipe 2. Kadar 25 (OH) D ditemukan berbanding terbalik dengan kadar HbA1c. Hal yang sama ditemukan oleh Elnasr et al (2017), kadar 25 (OH) D lebih rendah secara signifikan pada pasien DM Tipe 2 dibandingkan dengan pasien sehat. Terdapat korelasi negatif antara kadar vitamin D dan HbA1c. Penelitian lainnya Swamy et al (2016), menunjukkan korelasi negatif yang signifikan antara vitamin D dengan glukosa darah puasa dan HbA1c.<sup>18,19,20</sup>

Yaribeygi et al (2020) melaporkan hubungan antara kadar vitamin D dengan sensitivitas insulin yang normal dan homeostasis glukosa. Metabolit aktif dari vitamin D yaitu  $1,25(OH)_2D$  dapat meningkatkan massa sel  $\beta$  dan meningkatkan fungsi sel islet.  $1,25(OH)_2D$  juga mampu menghambat mekanisme patofisiologi disfungsi sel beta seperti inflamasi, apoptosis, respon autoimun dan stress oksidatif.<sup>21</sup>

Wang et al (2020), kadar 25(OH)D serum yang lebih tinggi berhubungan dengan rendahnya risiko insiden DM Tipe 2. Beberapa teori menyebutkan bahwa vitamin D meningkatkan fungsi sel  $\beta$  dan menurunkan risiko diabetes.  $1,25(OH)_2D$

merupakan bentuk bioaktif dari 25(OH)D dapat meningkatkan regulasi ekspresi reseptor insulin, meningkatkan respon insulin terhadap transpor glukosa dan meregulasi kanal kalsium pada sel  $\beta$  untuk menstimulasi sekresi insulin. Kebiasaan tidur seperti waktu tidur 7-8 jam/hari, tidak atau jarang insomnia, tidak ada dengkur, dan tidak sering mengantuk berlebihan di siang hari, dihubungkan dengan defisiensi kadar vitamin D yang meningkatkan risiko DM Tipe 2. Kebiasaan tidur tersebut akan memengaruhi jumlah paparan sinar matahari pada permukaan kulit dan berhubungan dengan sintesis vitamin D di kulit.<sup>22</sup>

Wu et al (2017), pemberian suplementasi vitamin D efektif meningkatkan kontrol glikemik pada pasien DM Tipe 2 dengan defisiensi vitamin D. Pemberian suplementasi vitamin D dalam penelitian jangka pendek memberikan efek positif pada kontrol glikemik, sedangkan pada penelitian lain ditemukan reduksi HbA1c pada durasi intervensi jangka panjang namun tidak ditemukan reduksi kadar glukosa darah puasa. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh kriteria seleksi yang berbeda dan perbedaan metode statistik. Metanalisis ini menyimpulkan suplementasi vitamin D berhubungan dengan reduksi HbA1c dan glukosa darah puasa pada pasien DM Tipe 2 dengan defisiensi vitamin D. Hal ini terjadi karena vitamin D memiliki efek dalam regulasi sekresi insulin, peningkatan sensitivitas insulin dan menurunkan inflamasi sistemik.<sup>23</sup>

DM Tipe 2 merupakan penyakit progresif yang ditandai dengan resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  yang akan mengganggu sekresi insulin. Elnasr et al (2017), vitamin D memainkan peran dengan adanya reseptor vitamin D pada sel islet  $\beta$  pankreas. Vitamin D dalam bentuk metabolit aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D akan memengaruhi produksi dan sekresi insulin melalui reseptor vitamin D. Vitamin D

berkorelasi negatif dengan kadar HbA1c. HbA1c menggambarkan glukosa darah rata – rata dalam 2 – 3 bulan dan marker homeostasis glukosa jangka panjang.<sup>19</sup>

Pada beberapa penelitian diatas, sampel penelitian memasukkan semua pasien DM Tipe 2 dengan berbagai jenis tatalaksana DM Tipe 2. Sampel penelitian Abubaker et al (2022) yaitu seluruh pasien DM Tipe 2 baik yang menggunakan insulin ataupun tidak, sedangkan pada penelitian Salih et al (2021), sampel yang digunakan pada penelitiannya yaitu pasien DM Tipe 2 yang diterapi dengan diet saja dan yang dikombinasi dengan antidiabetik oral. Hal ini akan memengaruhi kontrol glikemik yang diteliti, karena terdapat beberapa faktor yang berperan dalam pencapaian kontrol glikemik seperti faktor pasien yaitu tingkat pendidikan, jenis kelamin, indeks massa tubuh dan obesitas. Faktor kedua yaitu faktor klinis yaitu durasi menderita DM Tipe 2, kadar glukosa darah puasa dan hipertensi juga memiliki dampak pada kontrol glikemik. Faktor ketiga yaitu faktor yang memiliki hubungan dengan pengobatan yaitu jumlah antidiabetik yang dikonsumsi dan regimen pengobatan diabetes. Faktor keempat yaitu faktor kebiasaan memiliki dampak pada kontrol glikemik seperti kepatuhan terhadap pengobatan dan olahraga.<sup>16,17,24</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, akan dilakukan penelitian untuk mengetahui korelasi antara kadar *25-hydroxyvitamin D* serum dengan kontrol glikemik pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar *25-hydroxyvitamin D* serum dengan kontrol glikemik pada pasien DM Tipe 2?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar 25-*hydroxyvitamin* D serum dengan kontrol glikemik pada pasien DM Tipe 2.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar 25-*hydroxyvitamin* D serum pada pasien DM Tipe 2
2. Mengetahui kontrol glikemik pada pasien DM Tipe 2
3. Mengetahui korelasi antara kadar 25-*hydroxyvitamin* D serum dengan kadar glukosa darah puasa pasien DM Tipe 2
4. Mengetahui korelasi antara kadar 25-*hydroxyvitamin* D serum dengan kadar glukosa darah dua jam postprandial pasien DM Tipe 2
5. Mengetahui korelasi antara kadar 25-*hydroxyvitamin* D serum dengan HbA1c pada pasien DM Tipe 2

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi antara kadar 25-*hydroxyvitamin* D serum dengan kontrol

glikemik pada pasien DM Tipe 2.

2. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar pertimbangan untuk dilakukan pemeriksaan 25-*hydroxyvitamin* D serum sebagai pemeriksaan tambahan pada pasien DM Tipe 2.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian pemberian vitamin D pada pasien DM Tipe 2.

