

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronik dengan karakteristik tingginya glukosa dalam darah. Hal ini dapat terjadi karena abnormalitas sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Diabetes melitus terdiri atas DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain.¹ Penyebab utama DM tipe 2 sangat identik dengan resistensi insulin namun bisa juga disertai dengan defisiensi insulin relatif sampai dominan sehingga menyebabkan kadar gula tinggi dalam darah (hiperglikemia). Diabetes melitus tipe 2 paling banyak dijumpai pada usia 45 tahun ke atas namun angka kejadiannya semakin bertambah pada usia yang lebih muda seperti anak remaja serta dewasa muda karena meningkatnya kejadian obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan diet makanan tinggi gula.²

Badan kesehatan dunia, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa DM merupakan salah satu ancaman kesehatan global serta masuk dalam 10 besar penyakit penyebab kematian terbanyak di dunia. Pada tahun 2000, terdapat 8,4 juta penderita DM di Indonesia dan WHO memperkirakan pada tahun 2030 akan terjadi kenaikan menjadi sekitar 21,3 juta. Dari pernyataan tersebut, dapat diketahui bahwa pada tahun 2035 akan terjadi penambahan jumlah penderita DM sebanyak kurang lebih 3 kali lipat.¹ Berdasarkan data RISKESDAS 2018, angka kejadian DM pada penduduk yang umurnya di atas 15 tahun adalah sebesar 10,9 %. Data ini menunjukkan insidensi diabetes melitus masih sangat tinggi dan masih memerlukan perhatian khusus.³

Terdapat berbagai faktor risiko dari DM tipe 2 dan salah satunya adalah defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D masih menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia karena diperkirakan satu miliar orang di dunia mengalami defisiensi dan insufisiensi vitamin D.⁴ Data angka kejadian defisiensi vitamin D di berbagai negara seperti Eropa, Amerika, dan Asia bervariasi mulai dari sekitar 40%-90%. Di Indonesia sendiri, para ahli menunjukkan bahwa angka kejadian defisiensi vitamin

D sebesar 50% pada wanita berusia 45-55 tahun.⁵ Selain itu, penelitian lain di Jakarta dan Bekasi juga menyatakan bahwa 26 dari 74 orang wanita yang berusia 60-75 tahun mengalami defisiensi vitamin D.⁶

Vitamin D penting untuk mengatur metabolisme kalsium dan fosfat. Selain itu, vitamin D juga merupakan hormon imunomodulator yang berperan dalam sistem imun tubuh manusia baik secara bawaan maupun adaptif sehingga dapat menekan respon inflamasi yang berkepanjangan. Pada paparan ultraviolet B yang cukup, manusia dapat mensintesis vitamin D3 secara endogen di kulit, namun seiring perubahan gaya hidup manusia yang jarang terkena sinar matahari maka vitamin D perlu untuk dikonsumsi melalui diet maupun pil suplemen.⁷ Ikan, minyak hati ikan, kuning telur, hati sapi merupakan sumber dari vitamin D3 sedangkan vitamin D2 dapat ditemukan dalam tanaman dan jamur.⁸ Kadar serum vitamin D (25(OH)D3) adalah bentuk vitamin D yang bersirkulasi dalam darah dan digunakan sebagai indikator untuk mengetahui simpanan vitamin D dalam tubuh.⁹

Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan terjadinya berbagai penyakit seperti dapat meningkatkan terjadinya risiko DM tipe 2, gangguan jantung dan pembuluh darah, darah tinggi, obesitas, kolesterol, kanker, infeksi dan autoimun.⁶ Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan penyakit autoimun karena terjadi penurunan dari sel T regulasi yang berfungsi dalam menekan sel-sel efektor sistem imun yang berlebihan. Defisiensi vitamin D erat kaitannya dengan DM tipe 2 karena terjadi peningkatan marker inflamasi yang dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin serta resistensi insulin.¹⁰ Berdasarkan penelitian Issa, C.M. dkk tahun 2017 menyatakan bahwa pemberian suplemen vitamin D pada orang dengan DM tipe 2 akan meningkatkan sekresi insulin, menurunkan resistensi insulin, serta menurunkan inflamasi.¹¹ Berdasarkan penelitian Athanassiou, I.K. dkk tahun 2013 menyatakan bahwa kadar vitamin D pada pasien DM tipe 2 lebih rendah dibandingkan dengan orang sehat. Berdasarkan penelitian Szymczak-Pajor, I. dkk tahun 2019 menyatakan bahwa vitamin D dapat menurunkan risiko terjadinya resistensi insulin serta menurunkan agen patologi yang terkait seperti stress oksidatif dan mediator peradangan.¹² Berdasarkan penelitian Grammatiki, M. dkk tahun 2017 menyatakan bahwa pemberian suplemen vitamin D dapat mencegah

dan mengobati DM tipe 2.¹³ Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah penelitian ini dilakukan tanpa adanya pemberian suplemen vitamin D.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah kadar serum vitamin D pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 lebih rendah dibandingkan dengan orang sehat.

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan antara kadar serum vitamin D pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan orang sehat.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademik: penelitian ini diharapkan dapat menunjukkan fungsi vitamin D sebagai imunomodulator.

Manfaat praktis: dapat menunjukkan kadar vitamin D pada pasien DM tipe 2 lebih rendah dibandingkan dengan orang sehat serta menjadi salah satu metode deteksi dini DM tipe 2 serta perkembangan komplikasinya.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Resistensi insulin adalah faktor yang paling berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Faktor apapun yang memengaruhi resistensi insulin akan mempengaruhi kontrol glukosa. Kekurangan vitamin D menyebabkan peningkatan lemak di otot rangka sehingga menyebabkan penurunan kerja insulin (resistensi insulin). Efek ini dapat dijelaskan oleh fakta bahwa Vitamin D bekerja dengan mengaktifkan delta reseptor aktif proliferasi peroksisom (PPAR- δ), yang merupakan faktor transkripsi

yang mengatur metabolisme asam lemak di otot rangka dan jaringan adiposa. Efek langsung sebagian besar terjadi dengan menstimulasi ekspresi reseptor insulin, dengan meningkatkan aktivasi transkripsi dari gen reseptor insulin. Hal ini telah ditunjukkan dalam penelitian in-vitro yang mengekspos sel promonositik manusia terhadap vitamin D aktif, yang mengarah ke peningkatan ekspresi pengkodean mRNA untuk reseptor insulin dan peningkatan transportasi glukosa 1,3 kali lipat jika dibandingkan dengan sel yang tidak diobati.¹¹

Efek tidak langsung terjadi melalui peningkatan kalsium ekstraseluler akan menyebabkan influx kalsium intraseluler lebih tinggi sedangkan proses intraseluler yang dimediasi oleh insulin bekerja dengan optimal jika influx intraselulernya rendah. Efek tidak langsung lainnya dapat dimediasi melalui sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). Angiotensin II menghambat kerja insulin dalam jaringan otot vaskular dan rangka sehingga menyebabkan gangguan pengambilan glukosa. Vitamin D menekan pembentukan renin dan RAAS pankreas lokal sehingga vitamin D bisa menjadi pengatur endokrin negatif RAAS.¹³

Vitamin D berperan penting dalam menjaga jalur pensinyalan insulin, karena salah satu aksinya adalah meningkatkan ekspresi reseptor insulin. Kekurangan vitamin D akan mengakibatkan penurunan reseptor insulin, sehingga hal ini dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} , yang juga terjadi selama defisiensi vitamin D, dapat menyebabkan resistensi insulin dengan menurunkan aktivitas transporter glukosa-4 (GLUT4). Konsekuensi serius lainnya adalah perubahan yang nyata pada sekresi adipokin (leptin, adiponektin dan resistin), yang merupakan hormon penting yang berkontribusi pada homeostasis glukosa dan lipid.¹⁴

Reseptor vitamin D (VDR) terdapat di banyak organ salah satunya di sel β pankreas. Stimulasi pulau pankreas menunjukkan peningkatan sekresi insulin setelah penambahan 25 (OH)D₃. Peningkatan sekresi insulin juga dapat disebabkan oleh kalsium intraseluler yang tinggi. Kehadiran dari calbindin (protein pengikat kalsium) dalam sel-sel ini menunjukkan bahwa kalsium dapat menjadi mediator. Selain itu, metabolit vitamin D aktif dapat memodulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel β .¹¹

Peradangan juga berperan penting dalam patogenesis DM tipe 2. Vitamin D dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel β melalui fungsinya sebagai imunomodulator yaitu memodulasi pembentukan dan efek sitokin sehingga fungsi sel β dalam menghasilkan insulin dapat berjalan dengan optimal. Vitamin D mengatur calbindin, protein pengikat kalsium sitolamat yang ditemukan dalam sel β . Efek lain vitamin D aktif dalam fungsi sel β adalah menangkal ekspresi Fas yang diinduksi sitokin, sehingga selanjutnya sel β akan memiliki efek anti-apoptosis.¹¹

1.5.2 Hipotesis

Kadar serum vitamin D pada pasien DM tipe 2 lebih rendah dibandingkan dengan orang sehat.

