

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai oleh gangguan metabolik dan kadar glukosa darah yang melebihi ambang normal. Menurut PERKENI dalam pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 pada orang dewasa di Indonesia, diabetes melitus dapat dikategorikan berdasarkan penyebabnya menjadi empat kategori: diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lainnya. (PERKENI, 2021) Subtipe utama diabetes melitus adalah diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2, yang secara klasik diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin pada tipe 1, sedangkan tipe 2 disebabkan oleh gangguan sekresi dan/atau fungsinya. (Sapra and Bhandari, 2023)

Berdasarkan data oleh International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2021 terdapat kurang lebih 537 juta orang dewasa berusia 20 hingga 79 tahun di seluruh dunia yang hidup dengan diabetes. Jumlah ini diproyeksikan akan meningkat secara signifikan menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan mencapai 783 juta pada tahun 2045. Pada tahun 2021, Indonesia menempati peringkat kelima sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes melitus (DM) tertinggi di dunia, dengan estimasi kasus mencapai 19,5 juta orang. Penderita DM di Indonesia diprediksi akan terus mengalami eskalasi hingga menjadi 23 juta kasus pada tahun 2030 dan 28,6 juta kasus pada tahun 2045. (Webber, 2021) Berdasarkan seluruh kasus tersebut, 90% kasus diabetes disumbang oleh DM tipe 2. DM tipe 2 menempati peringkat ketujuh sebagai salah satu penyebab utama kecacatan dan penurunan angka harapan hidup. (Khan et al., 2020; Rajeev Goyal and Ishwarlal Jialal, 2023)



DM tipe 2 merupakan kondisi resistensi insulin dan atau akibat disfungsi beta. Resistensi insulin mengakibatkan penurunan pemanfaatan glukosa mediasi oleh insulin di jaringan perifer. Kegagalan fosforilasi kompleks reseptor substrat (IRS), penurunan translokasi glucose transporter-4

(GLUT-4), dan penurunan oksidasi glukosa juga dapat disebabkan oleh kekurangan insulin atau resistensi terhadap insulin. Akibatnya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan terjadi kondisi hiperglikemik yang mengakibatkan diabetes melitus. (Muhammad, 2018)

Resistensi insulin berperan krusial dalam mekanisme patofisiologi diabetes melitus. Resistensi insulin ditandai oleh ketidakmampuan organ-organ target, seperti hati, otot, dan sel lemak, untuk merespons aksi insulin secara efektif. Akibatnya, organ-organ tersebut tidak mampu mengabsorpsi glukosa dari aliran darah yang kemudian menyebabkan peningkatan akan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk usia, obesitas, rendahnya aktivitas fisik, perubahan secara hormonal, serta tingginya asupan karbohidrat. (Sakinah, 2017)

Pasien diabetes melitus biasanya datang dengan keluhan sering merasa haus, peningkatan frekuensi berkemih, cepat lelah, terinfeksi bakteri dan jamur, serta penyembuhan luka yang lambat. Selain itu, pasien juga dapat mengeluhkan rasa kebas di tangan atau kaki dan mata kabur. (Carrillo-Larco et al., 2019) Diabetes melitus tipe 2 didiagnosis berdasarkan tiga gejala klasik ; poliuri, polidipsi, polifagi, disertai hasil pemeriksaan kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL, kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ yang telah terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP), glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, serta glukosa plasma ≥ 200 mg/dL dua jam setelah menjalani Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). (Eckstein et al., 2019; Soelistijo, 2021)

Pada Diabetes Melitus tipe 2, ekspresi transporter glukosa tipe 4 (GLUT 4) terganggu akibat adanya gangguan translokasi dan berkontribusi pada patofisiologi DM tipe 2 karena menghalangi pengangkutan glukosa dari ekstrasel menuju intrasel untuk penyimpanan dan metabolisme. Menurut studi terbaru, dipikirkan vitamin D memiliki peran dalam regulasi GLUT4 sehingga membantu translokasi GLUT4. (Manna and Jain, 2012) Vitamin D diketahui dapat menurunkan inflamasi jaringan adiposa dengan mempengaruhi infiltrasi leukosit dan maturasi adiposit.



, vitamin D juga berfungsi dalam system imun innate dan adaptif. Vitamin D dapat meningkatkan sekresi sitokin anti-inflamasi dan dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6). IL-6 merupakan salah

satu jenis sitokin pro-inflamasi utama dan terlibat pada banyak proses inflamasi. Diketahui bahwa ada interaksi yang signifikan antara jalur sinyal insulin dan IL-6, yang umumnya mengakibatkan penurunan efek biologis insulin..(Rehman et al., 2017)

Perubahan jaringan lemak visceral intra-abdomen dan jaringan hati menjadi penyebab resistensi insulin pada individu lanjut usia. Konsentrasi vitamin D dalam darah pada pasien diabetes melitus lebih rendah dibandingkan dengan orang normal. Hipovitaminosis D menyebabkan resistensi insulin, karena ada hubungan antara fungsi sel beta dan resistensi insulin. Selain itu, ada bukti yang mengindikasikan bahwa kekurangan vitamin D dapat memicu diabetes tipe 2, yang terjadi akibat resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta pankreas. (Sanda et al., 2019)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Manal Abudawood et al tahun 2018 yang berjudul “Assessment of gender-related differences in Vitamin D levels and cardiovascular risk factors in Saudi patients with type 2 diabetes melitus” menunjukkan hasil bahwa kadar vitamin D mengalami penurunan yang signifikan ($p < 0,001$) pada pasien diabetes jika dibandingkan dengan individu sehat pada kedua jenis kelamin. (Abudawood et al., 2018) Penelitian tersebut sejalan dengan hasil ppenelitian yang dilakukan oleh Muhammad Khudayar et al tahun 2022 dengan judul “The Association Between Deficiency of Vitamin D and Diabetes Melitus Type 2 (DMT2)” menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) lebih sering menderita kekurangan vitamin D. Pasien dengan defisiensi vitamin D dan DMT2 dapat memperoleh manfaat dari penambahan vitamin D. Ini dapat membantu meningkatkan kontrol glikemik pada pasien ini.(Khudayar et al., 2022) Hal tersebut dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Vimal Upreti et al tahun 2018 yang berjudul “Effect of oral Vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes melitus with coexisting hypoVitaminosis D: A parellel group placebo controlled randomized controlled pilot study” menemukan bahwa suplementasi vitamin D oral dikaitkan dengan peningkatan kontrol glikemik neter metabolisme lainnya pada pasien penderita diabetes melitus tipe 2. atasi untuk mencapai kadar vitamin D yang normal dapat menjadi terapi



tambahan yang menjanjikan untuk pasien DMT2 dan hipovitaminosis D yang terjadi bersamaan.(Upreti et al., 2018)

Kontrol glikemik dengan vitamin D pada pasien dengan resistensi insulin dapat terjadi karena pada vitamin D diduga berkorelasi positif dengan GLUT-4. Berdasarkan penelitian Prasenjit Manna and Sushil K. Jain tahun 2012, melaporkan bahwa 1,25(OH)2D3 meningkatkan regulasi translokasi GLUT-4 dan penyerapan serta pemanfaatan glukosa dalam adiposit yang diobati dengan High Glucose (HG). 1,25(OH)2D3 juga meningkatkan aktivasi CSE dan pembentukan H2S dalam adiposit yang diberi HG. Efek 1,25(OH)2D3 pada translokasi GLUT4, pembentukan H2S, serta penyerapan dan pemanfaatan glukosa dihambat secara signifikan dengan adanya PAG (penghambat CSE) atau pada adiposit knockdown CSE.(Manna and Jain, 2012) Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Elly Nurus tahun 2013, menemukan hasil berdasarkan analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam jumlah sel-sel otot skeletal GLUT4 translokasi antara kelompok ($p < 0.001$). Berdasarkan analisis regresi univariat ada hubungan yang signifikan antara dosis dan respon ($p < 0.001$). Kolekalsiferol dapat meningkatkan translokasi GLUT4 dalam membran sel otot rangka pada model mencit hiperglikemik.(Sakinah, 2013)

Mekanisme yang diduga meningkatkan translokasi protein GLUT4 pada sel serabut otot adalah melalui pengikatan kolekalsiferol dan reseptornya (VDR) pada sel serabut otot. Kolekalsiferol akan diaktifkan oleh enzim 1- α -hidroksilase menjadi bentuk aktifnya yaitu 1,25(OH)2D3. Ikatan antara 1,25(OH)2D3 dengan reseptor VDR pada sel serabut otot akan menimbulkan efek genomik dan non-genomik. Efek genomik disebabkan oleh ikatan 1,25(OH)2D3 dengan VDR pada inti serat otot. Ikatan ini akan mengaktifkan transkripsi gen mRNA dan sintesis protein pengikat Ca^{2+} (calbindin D-9k dan calmodulin), sehingga dapat mempertahankan konsentrasi kalsium intraseluler di dalam sel serabut otot. (Sakinah, 2013)

Secara umum vitamin D juga diduga berkorelasi Negatif terhadap IL-6. Hal berdasarkan penelitian Yong Zhang et al tahun 2012, menemukan bahwa D menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 atau TNF α monosit melalui penghambatan p38 MAP kinase.(Zhang et al., 2012)



Penelitian tersebut sejalan dengan riset yang dilakukan oleh Apriani Aridan tahun 2021 yang berjudul “Hubungan antara kekurangan vitamin D dengan kadar interleukin 6 pada anak obesitas” menyimpulkan bahwa ada korelasi signifikan antara kekurangan vitamin D dan peningkatan kadar interleukin-6 pada anak obesitas. Kekurangan vitamin D dapat menjadi indikator adanya peningkatan kadar interleukin-6 pada anak dengan obesitas. (Aridan, 2021)

Pada studi yang dilakukan oleh Ulla Kampmann et al tahun 2014, tidak sejalan dengan riset sebelumnya. Studi ini menemukan bahwa koreksi defisiensi vitamin D pada pasien penderita diabetes tipe 2 selama 12 minggu tidak meningkatkan kontrol glikemik, sensitivitas insulin, parameter inflamasi, atau tekanan darah. Akan tetapi studi tersebut menemukan bahwa sekresi insulin dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kadar vitamin D secara signifikan. Suplementasi vitamin D dapat menjadi intervensi yang memungkinkan untuk meningkatkan sekresi insulin dan dengan demikian memperlambat perkembangan diabetes pada subjek diabetes tipe 2. (Kampmann et al., 2014)

Kadar vitamin D3 dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai jenis obat-obatan dalam proses absorpsi maupun metabolismenya. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap ekspresi mRNA GLUT 4 dan IL-6 pada DM Tipe 2 yang Baru.



Rumusan Masalah

Kontrol glikemik diduga mempengaruhi peran vitamin D3 dalam patofisiologi DM tipe 2 terhadap resistensi insulin, mRNA GLUT4 dan kadar IL-6.

Pertanyaan Penelitian

Merujuk pada permasalahan yang telah diuraikan sebelumnya, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar vitamin D3 terhadap ekspresi mRNA GLUT4 pada pasien DM tipe 2 yang baru?
2. Apakah ada hubungan kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar vitamin D3 terhadap kadar IL-6 pada pasien DM tipe 2 yang baru?
3. Faktor apa yang mempengaruhi hubungan kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar kadar vitamin D3 terhadap ekspresi mRNA GLUT 4 dan kadar IL-6 pada pasien DM tipe 2 yang baru?

Hipotesis

1. Ada hubungan kontrol glikemik dan vitamin D3 yang berkorelasi positif terhadap ekspresi mRNA IL-6 pada pasien DM tipe 2 yang baru.
2. Ada hubungan kontrol glikemik dan vitamin D3 yang berkorelasi negatif terhadap ekspresi mRNA GLUT4 pada pasien DM tipe 2 yang baru.

Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar vitamin D3 terhadap ekspresi mRNA GLUT4 dan IL-6 pada pasien DM tipe 2 yang baru.

Tujuan Khusus



- 1) Membuktikan adanya hubungan kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar vitamin D3 terhadap ekspresi mRNA GLUT4 pada pasien DM tipe 2 yang baru.

- 2) Membuktikan adanya hubungan kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar vitamin D3 terhadap kadar inflamasi IL-6 pada pasien DM tipe 2 yang baru.

Manfaat Penelitian

Manfaat untuk Peneliti

Penelitian ini diharapkan mampu berkontribusi dalam memperkaya pengetahuan mengenai hubungan antara kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar vitamin D3 terhadap ekspresi mRNA GLUT4 dan IL-6 pada pasien penderita DM tipe 2 yang baru.

Manfaat untuk Institusi

1. Penyelenggara pelayanan

Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan ilmiah dalam perumusan dan perbaikan pendekatan pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia.

2. Dokter

Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi klinisi untuk mengevaluasi status vitamin D3 sebagai pendekatan pengelolaan DM tipe 2.

Manfaat untuk Masyarakat

1. Pasien yang menjadi subjek penelitian

Penelitian ini dapat bermanfaat bagi subjek penelitian melalui pemeriksaan klinis dan penunjang yang dilakukan tanpa pungutan biaya.

2. Pasien yang akan datang

Penelitian ini dapat bermanfaat bagi pasien yang akan datang dengan adanya aspek evaluasi pengobatan yang lebih menyeluruh.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus berasal dari bahasa Latin, dalam hal ini *melitus* berarti manis, sementara *diabetes* berarti menyedot atau melewati. Menurut tinjauan berdasarkan sejarah, sekitar tahun 250 hingga 300 SM, Apollonius dari Memphis adalah orang pertama yang menggunakan istilah "diabetes". Orang-orang di peradaban Yunani kuno, India, dikatakan bahwa urin pada kondisi ini memiliki rasa manis, dan istilah Diabetes melitus pun kemudian menyebar secara luas. (Sapra and Bhandari, 2023)

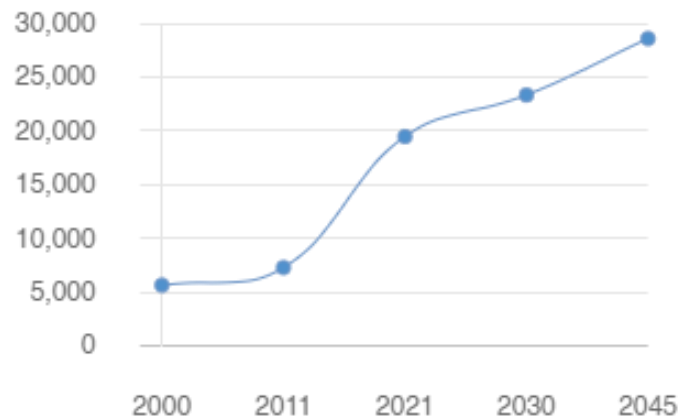
Kadar glukosa darah yang meningkat merupakan ciri dari penyakit metabolik kronis yang disebut diabetes, yang seiring berjalannya waktu dapat menimbulkan kerusakan serius pada pembuluh darah, ginjal, mata, jantung, serta sistem saraf. Adapun diabetes tipe 2 adalah bentuk yang paling umum, biasanya terjadi pada orang dewasa saat tubuh tidak merespons insulin secara efektif atau produksi insulin tidak mencukupi kebutuhan fisiologis. (WHO, 2023)

DM tipe 2 merupakan penyakit epidemi yang dapat ditemukan di seluruh dunia. Jumlah penderita DM meningkat akhir-akhir ini, karena terjadinya peningkatan obesitas. Peningkatan kejadian obesitas sendiri disebabkan oleh maraknya gaya hidup sedenter, terutama di wilayah perkotaan. Secara global, pada tahun 2021 diperkirakan terdapat lebih dari 537 juta kasus DM. (Carrillo-Larco et al., 2019; Webber, 2021)

Pondasi dasar manajemen DM adalah pengaturan diet dan aktivitas fisik. Diet diatur dengan membatasi lemak jenuh, karbohidrat sederhana, dan tinggi serat. (Eckstein et al., 2019) Aktivitas fisik dengan durasi 90 hingga 150 menit per minggu juga terbukti bermanfaat. Jika masih tidak adekuat, metformin merupakan terapi lini pertama. Terapi lain juga dapat diberikan, seperti sulfonilurea, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, dan terapi stijo, 2021)



Peningkatan Prevalensi DM tipe 2



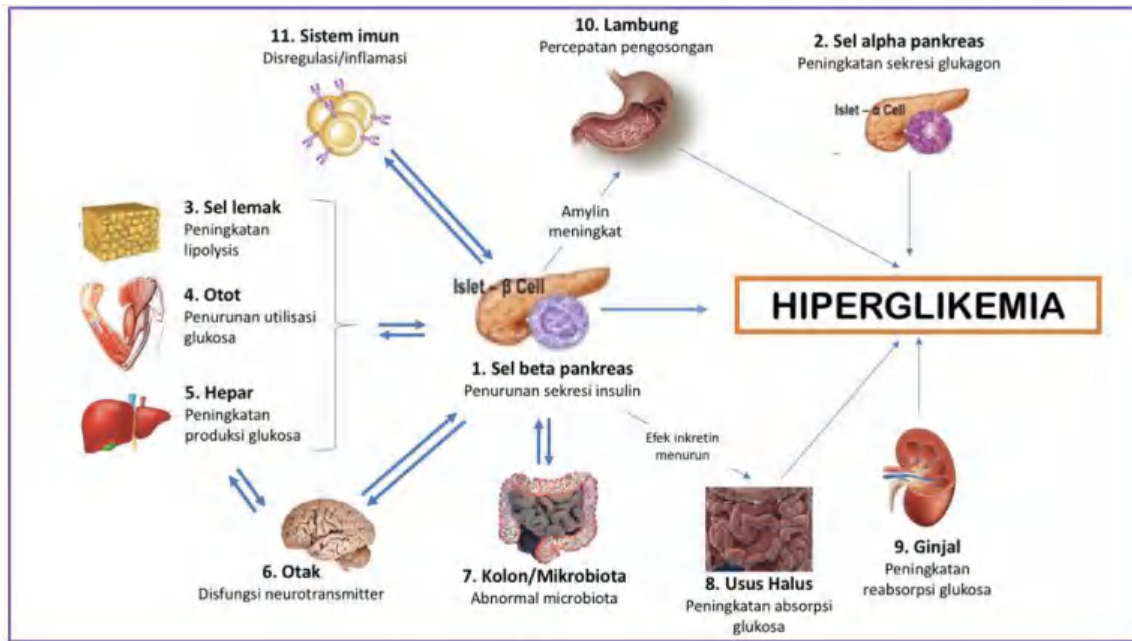
Gambar 1. Grafik Estimasi Penderita DM di Indonesia(Webber, 2021)

Kuantitas pasien penderita DM tipe 2 meningkat cukup signifikan di Indonesia, dalam hal ini dari 8,4 juta individu pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 menurut prediksi WHO. Sementara, prediksi dari International Diabetes Federation (IDF) mengatakan bahwa angka penderita DM tipe 2 dari tahun 2000 yaitu 5,6 juta mengalami peningkatan di tahun 2021 menjadi 19,5 juta dan terus meningkat hingga tahun 2045 menjadi 28,5 juta. Tingginya laju kenaikan angka DM tipe 2 ini mendorong urgensi evaluasi pengendalian DM tipe 2 yang lebih baik. (Soelistijo, 2021; Webber, 2021)

Patogenesis DM tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin di sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas. Jaringan adiposa (melalui peningkatan lipolisis), usus halus (melalui defisiensi inkretin), sel α -pankreas (melalui hiperglukagonemia), ginjal (melalui peningkatan penyerapan glukosa), dan otak (melalui resistensi insulin) adalah organ lain yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Tiga jalur mekanisme patogenesis baru pada organ selain omniotet yang telah disebutkan sebelumnya memperantarai hiperglikemik pada DM tipe 2: kolon (menangani hiperglikemik dengan probiotik dan prebiotik), gaster (menurunkan kadar amilin, yang mempercepat pengosongan gastrik dan kan pengambilan glukosa oleh mukosa usus halus), dan sistem kekebalan (melalui inflamasi sistemik).(Soelistijo, 2021)





Gambar 2. *The Egregious Eleven* (Soelistijo, 2021)

Diagnosis DM tipe 2

Merujuk pada American Diabetes Association (ADA), diagnosis diabetes didasarkan pada salah satu dari kriteria berikut: tingkat HbA1c sebesar 6,5% atau lebih tinggi; kadar glukosa plasma puasa minimal 126 mg/dL (7,0 mmol/L) setelah tidak mengonsumsi kalori selama minimal 8 jam; kadar glukosa plasma dua jam 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau lebih tinggi selama TTGO 75 g; atau kadar glukosa plasma acak pada pasien yang menunjukkan gejala hiperglikemik (poliuria, polidipsia, polifagia). Sementara Satuan Tugas Layanan Pencegahan Amerika Serikat menyarankan skrining orang dewasa berusia 45 tahun ke atas tanpa memandang risiko, ADA menyarankan skrining orang dewasa berusia 40 hingga 70 tahun yang memiliki kelebihan berat badan. (Sapra and Bhandari, 2023)

Diagnosis DM didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa dalam darah. Beberapa keluhan yang perlu dipikirkan sebagai tanda DM meliputi gejala klasik seperti sering buang air kecil (poliuria), rasa haus berlebihan (polidipsia), rasa lapar berlebihan, serta kehilangan berat badan tanpa alasan yang jelas. Selain itu, keluhan lain seperti semutan, gatal-gatal, penglihatan mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan disfungsi vagina pada wanita juga dapat mengarahkan kecurigaan terhadap DM. Pada kondisi



tertentu seperti penyakit hemoglobinopati, riwayat transfusi darah selama 2 - 3 bulan terakhir, anemia, dan kondisi lain yang memengaruhi umur eritrosit serta menyebabkan gangguan fungsi eritropoeisis ginjal, maka HbA1c tidak dapat digunakan sebagai alat diagnosis maupun untuk evaluasi. (Carrillo-Larco *et al.*, 2019)

Tabel 1. Kriteria diagnosis DM tipe 2(Carrillo-Larco *et al.*, 2019)

Gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (tidak terdapat asupan kalori minimal 8 jam)
Atau
Gula darah ≥ 200 mg/dL pada 2 jam setelah TTGO 75 gram.
Atau
Glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
Atau
HbA1c $\geq 6,5\%$

HbA1c

2.2.1. Definisi dan Fungsi HbA1c

HbA1c, yang juga dikenal sebagai hemoglobin terglikasi atau A1c, digunakan untuk mengukur tingkat pengendalian glukosa individu. Uji ini menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah selama 90 hari terakhir, yang dinyatakan dalam persentase. Uji ini juga dapat digunakan sebagai alat untuk menentukan diagnosis diabetes melitus. Hemoglobin merupakan protein yang terdapat secara eksklusif dalam sel darah merah, yang memberikan warna merah terang pada darah. Oleh karena sel darah merah memiliki umur rata-rata sekitar tiga bulan, tes A1c mengukur kadar hemoglobin dalam aliran darah pada saat pengujian; oleh karena itulah tes A1c berfungsi sebagai indikator pengendalian darah. Fungsi utama hemoglobin adalah mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan dan sel dalam tubuh. Hemoglobin mengalami glikasi atau pelapisan di sirkulasi darah. Ketika kadar glukosa darah meningkat, lebih banyak glukosa berikatan dengan protein hemoglobin. Peningkatan kadar glukosa darah menghasilkan



peningkatan hemoglobin terglikasi dengan kadar A1c yang lebih tinggi. (Eyth and Naik, 2023)

2.2.2. Prosedur Pemeriksaan

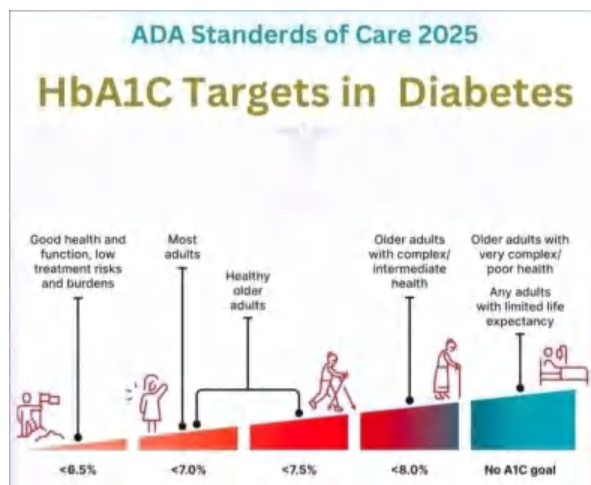
Uji HbA1c yang dilakukan menggunakan mesin POC di klinik mungkin kurang akurat dibandingkan uji yang diambil dari sampel vena dan diproses di laboratorium. Hasil dapat berbeda hingga 0,5% di antara berbagai laboratorium. Uji HbA1c harus dilakukan menggunakan metode yang disetujui NGSP.(Eyth and Naik, 2023)

Klasifikasi HbA1c

1. Normalnya: HbA1c < 5,7%
2. Pradiabetes: HbA1c antara 5,7% – 6,4%
3. Diabetes : HbA1c $\geq$ 6,5%
4. HbA1c 8% menunjukkan diabetes yang tidak terkontrol dengan risiko komplikasi tinggi.(Eyth and Naik, 2023)

Hubungan HbA1c dengan Pengendalian Diabetes

HbA1c adalah indikator utama untuk menilai efektivitas pengobatan diabetes dan risiko komplikasi kronis akibat kadar gula darah tinggi. Penderita diabetes disarankan untuk menjalani pemeriksaan HbA1c secara rutin, biasanya setiap 3 hingga 6 bulan sekali untuk memadukan kontrol glikemik.



Gambar 3. Target Kontrol glikemik (Eyth and Naik, 2023)



Untuk pasien diabetes melitus tipe 2, target kontrol glikemik yang direkomendasikan biasanya adalah HbA1c di bawah 7% (53 mmol/mol) agar komplikasi risiko dapat diminimalkan. Namun target ini dapat disesuaikan berdasarkan usia, durasi diabetes, komorbiditas, dan risiko hipoglikemik. (Eyth and Naik, 2023)

1. HbA1c < 6.5% (48 mmol/mol) sering dianggap sebagai kontrol glikemik yang baik pada banyak pasien penderita diabetes tipe 2.
2. HbA1c antara 6,5% sampai 7% masih dapat diterima, tergantung kondisi pasien.
3. HbA1c > 7% menunjukkan kontrol glikemik yang kurang optimal dan meningkatkan risiko komplikasi diabetes.
4. HbA1c > 9% menunjukkan kontrol glikemik yang sangat buruk

Mekanisme Pembentukan HbA1c

HbA1c terbentuk melalui proses glikosilasi hemoglobin, yaitu pengikatan glukosa secara ireversibel pada rantai beta hemoglobin dalam eritrosit 4 5. Karena eritrosit hidup sekitar 120 hari, HbA1c mencerminkan paparan glukosa darah selama 2-3 bulan terakhir dengan proporsi paparan terbaru lebih dominan 5. (Eyth and Naik, 2023)

Vitamin D3

Struktur dan Gambaran Umum Vitamin D

Untuk menjaga kesehatan muskuloskeletal, vitamin D diperlukan untuk mengatur konsentrasi kalsium serum darah agar tetap berada pada rentang fisiologis yang normal, yang disebut sebagai "vitamin sinar matahari" karena diproduksi di kulit saat kulit terpapar sinar matahari. (Chauhan, Shahrokhi and Huecker, 2023)

Vitamin D merupakan bentuk derivatif kolesterol. Vitamin D tergolong dalam kelompok Vitamin yang larut dalam lemak. Istilah vitamin D merupakan istilah umum, dimana terdapat 2 bentuk vitamin D, yakni vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (Kolekalsiferol). vitamin D2 dibentuk oleh tumbuhan dan jamur dibawah radiasi sinar



vitamin D3 disintesis di epidermis, dalam hal ini pro-vitamin D3-7-lesterol diubah menjadi pre-vitamin D3 oleh iradiasi UVB dengan panjang gelombang 290-315 nm. Selanjutnya pre-vitamin D3 diubah menjadi vitamin D3 oleh panas. 20% vitamin D berasal dari makanan kita, sedangkan 80% sisanya berasal

dari kulit. Baik vitamin D₂ maupun D₃, berikatan ke vitamin D-binding protein (VDBP) di darah dan diangkut ke hati, dimana vitamin D 25-hidroksilase (CYP7A1 dan CYP2R1) memetabolismenya menjadi 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] yang disebut kalsidiol. Kalsidiol merupakan bentuk vitamin D yang beredar dalam serum darah. Kalsidiol selanjutnya bermetabolisme menjadi 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D₃; disebut kalsitriol] oleh 25(OH)D 1 α -hydroxylase (CYP27B1) di tubulus proksimal ginjal. Perlu dicatat bahwa CYP27B1 diekspresikan bukan hanya di tubulus ginjal, tapi juga di tipe sel lain seperti adiposit, sel beta pankreas, dan makrofag. Pada gilirannya, kalsitriol memasuki sirkulasi, berikatan dengan VDBP, dan dialirkan ke jaringan target seperti tulang, usus, dan ginjal. Kalsitriol (vitamin D₃) merupakan bentuk yang paling bioaktif dari vitamin D. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Secara struktural, vitamin D memiliki kesamaan dengan hormon steroid lainnya. Oleh karena itulah vitamin D digolongkan sebagai hormon. Jumlah kalsidiol dan kalsitriol diatur oleh 25(OH)D 24-hidroksilase (CYP24A1). CYP24A1 merupakan enzim kunci yang menon-aktifkan vitamin D, melalui hidroksilasi C-23 dan C-24 kalsitriol dan kalsidiol. Inaktivasi vitamin D terjadi dalam 2 jalur, yakni jalur 24-hidroksilase dan 23-hidroksilase. Asam kalsitriol yang diekskresi oleh sistem bilier merupakan produk dari jalur 24-hidroksilase, sedangkan 1,25-26,23 lakton dibentuk dari jalur 23-hidroksilase. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Pada jaringan target, kalsitriol berikatan dengan reseptor vitamin D, yang merupakan bagian dari keluarga reseptor inti dan bekerja sebagai faktor transkripsi yang diaktivasi ligan. Selanjutnya akan menginduksi respon genom maupun non-genom vitamin D. Pada jalur genom, 1,25(OH)₂D₃ berinteraksi dengan VDR sitosol, yang berhubungan dengan reseptor retinoid X (RXR). Kompleks yang terbentuk akan masuk ke nukleus. Selanjutnya, kompleks 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR berhubungan dengan elemen respon vitamin D (VDRE) pada daerah promotor gen vitamin D sehingga merekrut banyak kompleks enzim ko-regulator dalam memfasilitasi modifikasi histon epigenetik, permodelan kromatin, dan



RNA polimerase lokal II. Konsekuensinya, ekspresi berbagai gen responsif) diregulasi. Gen responsif vitamin D mengatur berbagai proses seperti si, angiogenesis, proliferasi, imunomodulasi, dan metabolisme. (Szymczak-ewoski and Śliwińska, 2020)

Pada gilirannya, aktivasi jalur non-genomik oleh 1,25(OH)2D3 melibatkan pengikatannya dengan membran VDR yang dikenal sebagai 1,25-membrane-associated, respon cepat protein pengikat steroid (1,25D-MARRS). Saling pengaruh antara 1,25(OH)2D3 dan 1,25D-MARRS berganti-ganti pada berbagai jalur persinyalan sel multipel melalui interaksi langsung protein-protein dengan banyak molekul intrasel. Jalur non-genomik yang diaktifkan oleh vitamin D berganti pada banyak molekul, termasuk mitogen-activated protein kinases (MAPK), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), Ca²⁺-calmodulinkinase II (CaMPKII), phospholipase C (PLC), protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), and src. Kebanyakan kinase yang diaktifkan oleh vitamin D mentransduksi sinyal ke faktor transkripsi (RXR, SP1, SP3) yang selanjutnya berikatan dengan VDRE pada promotor gen responsif vitamin D. Aktivasi jalur non-genomik merupakan respon cepat terhadap 1,25(OH)2D3 berdasarkan interaksi berbagai protein. Secara simultan, vitamin D juga ikutserta pada sekresi second messenger, seperti Ca²⁺, cyclic AMP, 3-phosphoinositides, dan asam lemak. Akan tetapi, harus dipahami bahwa jenis molekul persinyalan yang diaktifkan oleh vitamin D bergantung pada tipe sel dan status maturasinya. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

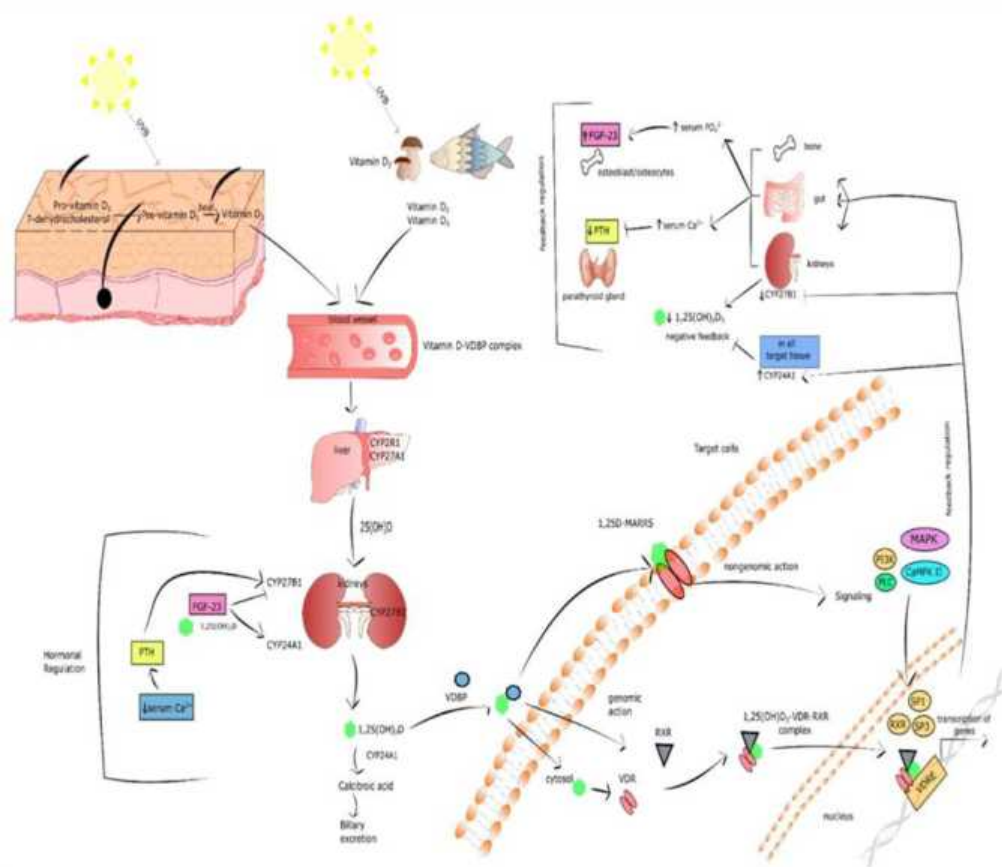
Metabolisme Vitamin D

Metabolisme vitamin D diatur oleh jumlah 1,25(OH)2D3 pada mekanisme umpan balik negatif. Enzim CYP24A1 yang mengaktivasi vitamin D merupakan target transkripsi kompleks 1,25(OH)2D3–VDR–RXR. Daerah promotor CYP24A1 termasuk 2 VDREs yang bertanggungjawab untuk induksi CYP24A1 oleh 1,25(OH)2D3. Lebih dari itu, 1,25(OH)2D3 merangsang ekspresi CYP24A1 dengan RNA II polimerase dan histon H4 asetiltransferase ke gen CYP24A1. Oleh karena itu, jumlah kalsidiol maupun kalsitriol diregulasi oleh ekspresi 1,25(OH)2D3-mediated CYP24A1 di ginjal. 1,25(OH)2D3 juga menekan transkripsi CYP27B1 di ginjal dengan mekanisme kompleks yang mengubah daerah promotor CYP27B1. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Studi menunjukkan bahwa metabolisme vitamin D diatur oleh fibroblast growth factor (FGF-23) dan hormon paratiroid (PTH). Kedua biomolekul ini berperan kuncielihara homeostasis Ca²⁺ dan fosfat. FGF-23 merupakan hormon yang disekresikan oleh osteosit dan osteoblas, akibat tingginya jumlah 1,25(OH)2D3 dan pada satu sisi, FGF-23 memfasilitasi sekresi fosfat dengan menekan ekspresi



sodium-phosphate cotransporter 2 (NPT2) yang terdapat pada membran apikal tubulus renal proksimal. Namun di sisi lain, FGF-23 menurunkan jumlah 1,25(OH)₂D₃ serum dengan menurunkan regulasi CYP27B1 dan meningkatkan regulasi CYP24A1 di ginjal. Pada gilirannya, kelenjar paratiroid mensekresi PTH sebagai respon untuk rendah Ca²⁺ di serum. PTH memicu ekspresi CYP27B1 di ginjal sehingga menyebabkan peningkatan produksi 1,25(OH)₂D₃. Harus dikenali bahwa peningkatan 1,25(OH)₂D₃ merangsang degradasinya sendiri melalui aktivasi ekspresi CYP24A1, dimana PTH mempertahankan jumlah 1,25(OH)₂D₃ dengan memicu degradasi CYP24A1 mRNA pada ginjal. Tingginya jumlah Ca²⁺ menyebabkan induksi berkepanjangan 1,25(OH)₂D₃ yang secara negatif meregulasi sekresi PTH oleh kelenjar paratiroid dengan mekanisme umpan balik negatif. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)



nbar 4. Metabolisme vitamin D(Narvaez *et al.*, 2020)



Obat yang mempengaruhi Metabolisme Vitamin D

Tabel 2. Obat yang mempengaruhi metabolisme vitamin D (Wakeman, 2021)

Obat Antidiabetes	Metformin	Menurunkan konsentrasi serum 25(OH)D
	Thiazolidinediones (TDZs)	Penurunan asupan nutrisi vitamin D, kalsium dan magnesium
Diuretik	Diuretik Tiazid	Menyebabkan hiperkalsemia
	Loop Diuretics	Penggunaanya meningkatkan konsentrasi 1,25(OH)2D
	Potassium-Sparing Diuretics	Berhubungan terbalik
Obat Kardiovaskular	Calcium Channel Blockers (CCB)	Menurunkan kadar 25(OH)D dalam serum
	ACE Inhibitor	Menurunkan kadar 25(OH)D dalam serum
	Statin	Mengurangi sintesis vitamin D dan meningkatkan kadar vitamin D
	Antagonis Vitamin K	Menurunkan kadar 25(OH)D dalam serum
	Inhibitor Agregasi Trombosit	Berhubungan terbalik
	Heparin	Mengaruhi metabolisme vitamin D, menurunkan kepadatan tulang dan osteoporosis
	Digoksin	Berhubungan terbalik
Obat SSP	Benzodiazepin	Berhubungan terbalik
	Antidepresan	Berhubungan terbalik
	Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs (AEDs)	Mengakibatkan defisiensi vitamin D



	Obat Antiepilepsi baru	Ditemukan peningkatan risiko patah tulang dengan penggunaan obat ini
Obat Gastrointestinal	Proton Pump Inhibitors (PPIs)	Mengakibatkan hipoklorhidria sehingga terjadi malabsorpsi kalsium
	Histamine H2-Receptor Antagonists	Meningkatkan kadar vitamin D setelah penghentian pengobatan
	Lipase Inhibitors	Membatasi asupan kalori sehingga penyerapan vitamin D dari makanan dan suplemen dihambat
	Laxatives/Pencahar	Penurunan penyerapan vitamin D dan kalsium dari makanan
Obat Antiinflamasi	Kortikosteroid	Menurunkan kadar 25(OH)D dan komplikasi tersering dari obat ini adalah osteoporosis
	Inhaled Corticosteroids (ICS)	Menurunkan kadar 25(OH)D dalam serum
	Bronkodilator	Belum ada penelitian spesifik akan tetapi penggunaan obat ini sering dilaporkan risiko patah tulang paha dan pinggul
	Hidroksiklorokuin	Meningkatkan konsentrasi 25(OH)D
Antiinfeksi / Antivirus	Antimikroba	Menurunkan kadar 25(OH)D dalam serum
	Sulfonamida dan Derivatif Urea	Berefek negatif terhadap vitamin D
	Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)	Menurunkan kadar 25(OH)D dalam serum
ganasan	Agen Kemoterapi	Menurunkan kadar 25(OH)D dalam serum



Lainnya	Tabir surya	Pengurangan sintesis vitamin D di kulit
---------	-------------	---

Jumlah Vitamin D

Jumlah kalsidiol (25(OH)D) serum dipikirkan sebagai status penanda vitamin D yang merefleksikan jumlah vitamin D yang sebenarnya di tubuh. Kekurangan vitamin D dianggap terutama sebagai konsentrasi 25(OH)D dibawah 25–30 nmol/L (10–12 ng/mL). Tidak ada kesepakatan umum berapa konsentrasi optimal vitamin D. Namun, umumnya diterima bahwa jumlah 25(OH)D pada serum harus tidak kurang dari 50 nmol/L. Angka tersebut ditetapkan *Scandinavian Nutrition Societies*, *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*, *societies German Osteology governing body (DVO)*, *The North American Institute of Medicine (IOM)*, dan *D A-CH nutrition*. Di sisi lain, *International Osteoporosis Foundation* dan *Endocrine Society* menganggap 75 nmol/L (30 ng/mL) kalsidiol pada serum sebagai jumlah vitamin D yang adekuat. Harus juga dipahami bahwa vitamin D dalam jumlah berlebih bersifat toksik dan bermanifestasi sebagai hiperkalsemia. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Persentase orang dengan defisiensi vitamin D terus meningkat, terutama di negara-negara dengan paparan sinar matahari yang rendah. Penyebab utama defisiensi vitamin D adalah perubahan transformasi vitamin D dan metabolismenya seperti penurunan absorpsi, peningkatan katabolisme, peningkatan kehilangan 25(OH)D pada urin, berkurangnya sintesis, dan penurunan transpor. Defisiensi vitamin D dapat juga akibat faktor geografik, gaya hidup, dan variasi individu (yakni pigmentasi kulit, skin grafts, dan penuaan), berbagai penyakit, dan terapi dengan beberapa obat. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Garis lintang, musim, dan waktu siang merupakan faktor-faktor geografi yang secara signifikan mempengaruhi volume foton UVB yang mencapai bumi menurut sudut Zenith matahari. Garis lintang lebih tinggi dari 35°, musim dari November hingga Maret, dan matahari pada horizon berhubungan dengan indeks UVB yang rendah terjadilah penurunan produksi vitamin D di kulit. Penggunaan sunscreens/sunbaths, obesitas, menyusui, dan tempat kerja dalam ruangan juga secara signifikan mempengaruhi jumlah vitamin D di tubuh. Jaringan adiposa menyimpan vitamin D, sehingga



obesitas berkaitan dengan berkurangnya bioavailabilitas vitamin D. Juga dicatat bahwa air susu ibu (ASI) mengandung vitamin D dalam jumlah rendah, membuat anak bayi rentan terhadap defisiensi vitamin D selama hanya mengonsumsi air susu ibu saja. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

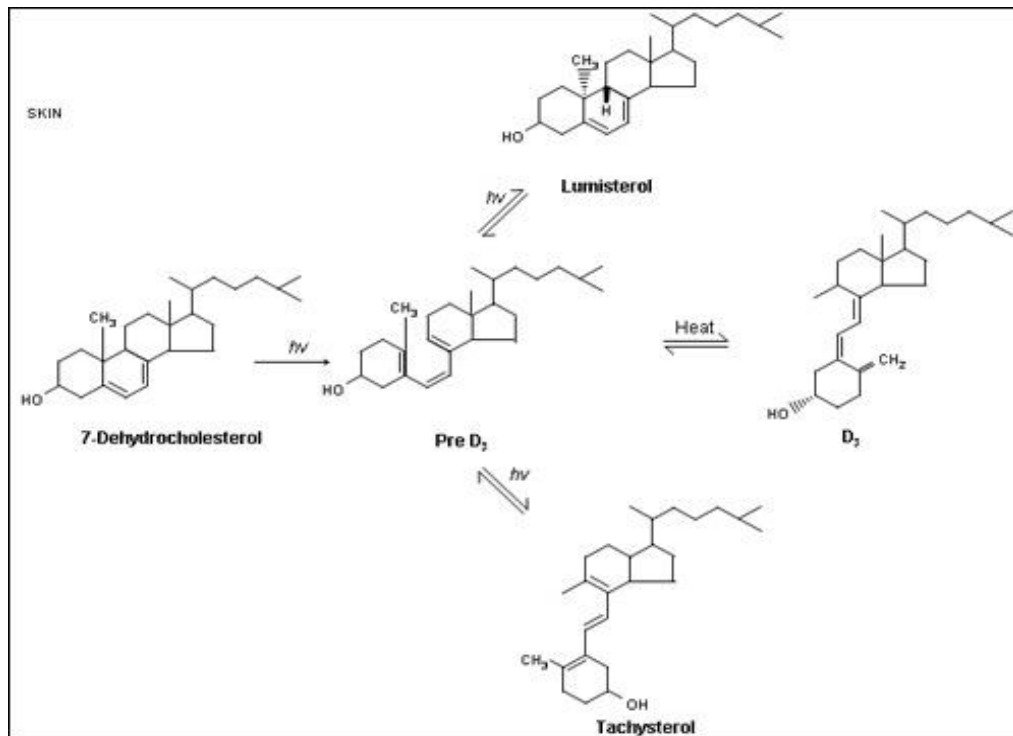
Ciri individu seperti pigmentasi kulit, usia, dan skin grafts juga mempengaruhi sintesis vitamin D. Pigmentasi kulit bergantung pada konsentrasi melanin, yang bertanggungjawab pada absorpsi radiasi UVB. Oleh karena itu, produksi vitamin D pada orang berkulit gelap 5 kali lebih rendah dibandingkan orang kulit putih (ras kaukasia). Menariknya, skin grafts akibat luka bakar dan penuaan mengurangi jumlah 7-dehidrokolesterol pada kulit sekitar 75% pada orang berusia ≥ 70 tahun. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Jumlah vitamin D diamati pada orang-orang yang diobati dengan obat penurun kolesterol, mengalami pembedahan pintas jantung, penyakit seliak, dan penyakit inflamasi usus kronik, pada pasien dengan gangguan ginjal kronik, sintesis 1,25(OH)₂D₃ dihambat, dan metabolitnya diekstraksi dari tubuh pada jumlah yang lebih tinggi daripada individu dengan fungsi ginjal normal. Pada sindrom nefrotik berkaitan dengan peningkatan hilangnya 25(OH)D pada urin. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Efek katabolik signifikan glukokortikoid, antikejang, antirejeksi, pengobatan AIDS, dan nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors pada metabolisme vitamin D juga baru diketahui. Selain itu, rifampisin dan karbamazepin meningkatkan jumlah PTH, yang menurunkan bentuk aktif vitamin D; konsekuensinya meningkatkan klirensnya. Konsentrasi vitamin D yang rendah dilaporkan pada karier polimorfisme, mutasi VDBP, dan mutasi gen CYP27B1. Berbagai polimorfisme dan mutasi pada gen yang terkait dengan transpor dan transformasi vitamin D terlihat di semua jenis ricketsia. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Sinar matahari (UVB) memecah cincin B kolesterol untuk membentuk pre-D₃. Kemudian, pre-D₃ mengalami penyusunan ulang akibat panas membentuk D₃. Iradiasi lanjutan dari pre-D₃ menimbulkan pembentukan lumisterol 3 dan takisterol 3 sibel, dimana keduanya dapat kembali menjadi pre-D₃ pada kondisi kurangnya matahari (Gambar 2.3). (Bikle, 2021)

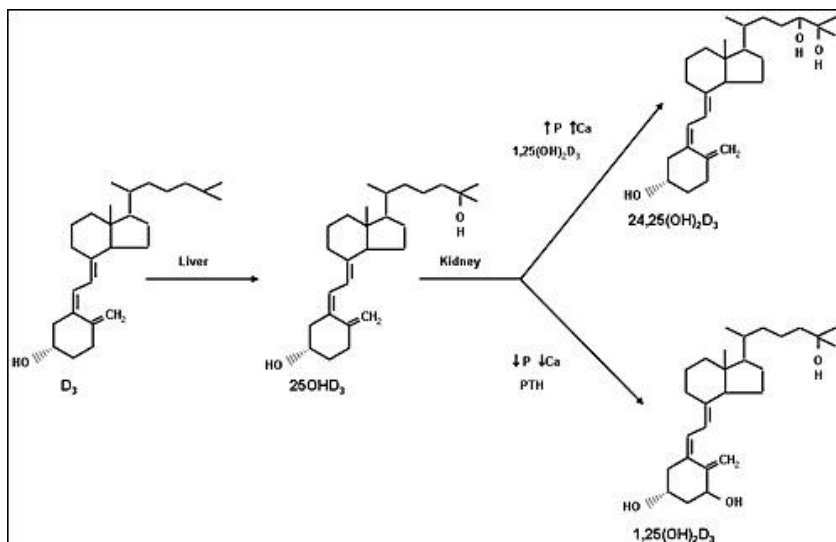




Gambar 5. Produksi vitamin D3 di kulit(Bikle, 2021)

Hepar mengubah vitamin D membentuk 25OHD. Ginjal mengubah 25OHD menjadi 1,25(OH)₂D dan 24,25(OH)₂D. Jaringan lain mengandung enzim-enzim ini, namun hati merupakan sumber utama 25-hidroksilasi, dan ginjal merupakan sumber utama 1-hidroksilasi. Pengaturan metabolisme vitamin D menjadi bentuk aktif metabolisme, 1,25(OH)₂D, terjadi utamanya pada keadaan dimana kalsium, fosfor, hormon paratiroid, FGF23, dan 1,25(OH)₂D ginjal meregulasi jumlah 1,25(OH)₂D yang dihasilkan (Gambar 2.4). (Bikle, 2021)





Gambar 6. Metabolisme vitamin D(Bikle, 2021)

Mekanisme kerja Vitamin D

Bentuk hormonal vitamin D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, merupakan ligan faktor transkripsi reseptor vitamin D (VDR). Kebanyakan efek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dimediasi oleh VDR yang bekerja terutama dengan mengatur ekspresi gen yang promoternya mengandung sekuens DNA spesifik yang diketahui sebagai VDRE. Terdapat ribuan VDRE melalui gen, seringkali ribuan basa berpasangan dengan koding gen yang diregulasi. Akan tetapi, beberapa kinerja $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ lebih cepat dan dimediasi oleh membran yang berikatan dengan reseptor vitamin D yang telah diketahui secara baik dibandingkan inti VDRE atau oleh VDRE yang bekerja diluar nukleus. Di sisi lain, beberapa kinerja VDRE tidak membutuhkan ligannya. (Bikle, 2021)

Fungsi Imunomodulator Vitamin D

Vitamin D tidak hanya menurunkan inflamasi jaringan adiposa dengan mempengaruhi infiltrasi leukosit dan maturasi adiposit, namun juga berperan dalam sistem imun bawaan dan selular. Vitamin D mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi ($\text{IFN-}\gamma$, IL-6 , IL-12) dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi (IL-10). Selain itu, telah diketahui bahwa sel dendritik mendapatkan fungsi imunoregulator dan teloregenik dari vitamin D. Vitamin D juga mereduksi ekspresi dan sekresi sitokin pada



monosit. Vitamin D terlibat dalam perubahan respon, dari yang lebih inflamasi [T-helper 1 (Th1)/Th17] menjadi lebih tidak inflamasi (Th2/Treg). Menariknya, aktivitas limfosit T berubah pada obesitas. Sel T regulatorik merupakan subtype dari limfosit T yang menurun secara signifikan pada VAT di tikus dengan obesitas. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Bukti terkini menunjukkan 2 mekanisme imun krusial yang berkaitan dengan resistensi insulin, yakni dependen obesitas dan independen obesitas. Resistensi insulin tergantung obesitas dicirikan oleh inflamasi oleh makrofag. Pada gilirannya, mekanisme independen obesitas yang melibatkan resistensi insulin terkait usia; diatur melalui adipose-resident regulatory T cell (aTreg). Kalsitriol menurunkan inflamasi melalui penguatan aktivitas Treg supresif. Akan tetapi, kinerja vitamin D pada aTreg masih tidak dapat dimengerti secara penuh. Mengingat banyaknya sel-sel imun yang terdapat di jaringan adiposa dan kinerja vitamin D, dapat disimpulkan bahwa vitamin D mengurangi inflamasi akibat resistensi insulin. (Szymczak-Pajor, Drzewoski and Śliwińska, 2020)

Vitamin D terhadap Resistensi Insulin

Hipovitaminosis vitamin D adalah kondisi umum pada orang tua yang bertanggung jawab atas resistensi insulin. Resistensi insulin pada orang tua disebabkan oleh perubahan pada jaringan lemak visceral di dalam rongga perut dan jaringan hepar. Tingkat prevalensi pasien tua dengan kadar vitamin D yang relatif rendah sebesar 35,1% dan tingkat resistensi insulin sebesar 40%. Pasien diabetes memiliki kadar vitamin D yang tidak lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal. Hipovitaminosis vitamin D menyebabkan resistensi insulin, karena ada hubungan antara kondisi ini dan fungsi sel beta.

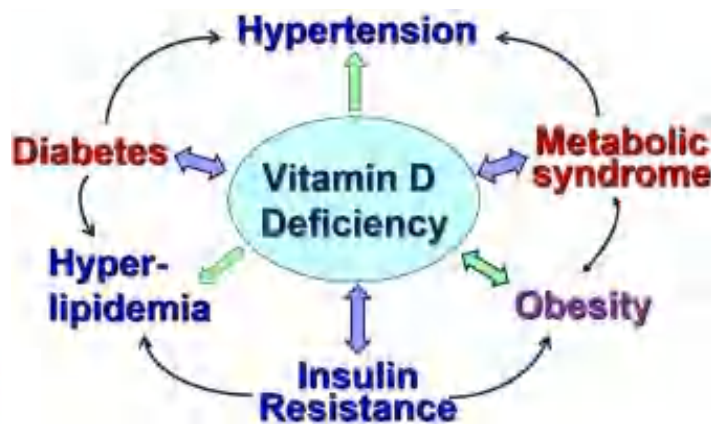
Salah satu bentuk vitamin D3, kolekalsiferol, dapat mendukung peningkatan produksi insulin pada sel beta pankreas dan membantu meregulasi homeostasis kalsium. Penelitian yang dilakukan oleh Elly (2017), "Peran Kolekalsiferol Terhadap Perbaikan Resistensi Insulin Pada Model Diabetes Mencit" menemukan bahwa pemberian kolekalsiferol selama 14 hari terbukti menurunkan kadar HOMA-IR dan meningkatkan MA-B jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (K-), yang menunjukkan kolekalsiferol mampu memperbaiki resistensi insulin. Selain itu, penelitian tersebut



menemukan bahwa pemberian kolekalsiferol selama 14 hari dapat membantu meningkatkan resistensi insulin. (Sakinah, 2017)

Berdasarkan hasil studi Zixinxu et al studi cross-sectional berdasarkan data lima siklus (2009-2018) di database NHANE Amerika sebanyak 9298 peserta dipilih melalui kriteria inklusi dan eksklusi yang ketat juga menemukan bahwa ditemukannya korelasi yang signifikan antara vitamin D dengan Resistensi Insulin. Hal ini mungkin terjadi karena vitamin D3 secara efektif dapat menghambat terjadinya peradangan dan peradangan merupakan faktor utama yang menyebabkan resistensi insulin. Vitamin D3 dapat menghambat terjadinya reaksi inflamasi dengan meningkatkan regulasi MAP kinase, mengatur jalur pensinyalan NF-kB, mengatur tingkat sitokin dan jalur prostaglandin dan kemudian mencapai tujuan mengurangi resistensi insulin. (Xu et al., 2022)

Vitamin D memiliki efek anti-inflamasi tidak mengherankan jika vitamin D memiliki efek menguntungkan pada peningkatan fungsi sel pulau, pelepasan insulin, dan penurunan resistensi insulin. Defisiensi vitamin D tidak hanya mempengaruhi individu untuk menderita T1D dan T2D tetapi juga menyebabkan respon sub-optimal terhadap terapi. Banyak penelitian seluler, praklinis, dan observasional mendukung peran vitamin D dalam patogenesis T1D dan T2D. Sebaliknya, penderita kedua tipe diabetes mempunyai insiden hipovitaminosis D yang lebih tinggi. VDR dan protein pengikat vitamin D banyak diekspresikan dalam sel β pankreas dan sistem kekebalan tubuh sehingga tidak mengherankan melihat stimulasi produksi insulin oleh pankreas sebagai respons terhadap vitamin D. (Wimalawansa, 2018)



Sambar 7. Efek defisiensi vitamin D (Wimalawansa, 2018)



GLUT4 pada DM

Glukosa adalah bahan bakar utama untuk otot rangka dan gangguan metabolisme glukosa menginduksi berbagai penyakit metabolik seperti resistensi insulin dan Diabetes Melitus Tipe-2 (T2DM). *Glucose transporter-4* (GLUT4) adalah transporter glukosa utama pada otot rangka. Insulin menstimulasi pengambilan glukosa pada otot rangka dengan mentranslokasi vesikula intraseluler yang mengandung GLUT4 untuk diintegrasikan ke dalam membran plasma. Pada otot pasien T2DM, terjadi penurunan sekitar 30% jumlah GLUT4. Carvalho dkk juga menemukan bahwa ekspresi GLUT4 menurun sekitar 60% pada pasien T2DM. Ekspresi GLUT4 yang berlebihan dapat meningkatkan kontrol glikemik. Jumlah GLUT4 berkorelasi positif dengan penyerapan glukosa. Selama kontraksi otot pada otot rangka tikus, ekspresi berlebih Glut4 meningkatkan penyerapan glukosa sebesar 35%, tetapi hilangnya Glut4 secara spesifik pada otot akan mengganggu penyerapan glukosa. Oleh karena itu, gangguan pada ekspresi GLUT4 menjadi fokus dalam pengelolaan homeostasis glikemik yang terganggu. (Rahmi, Machrina and Yamamoto, 2021)

GLUT 4 memiliki 12 domain transmembran. GLUT4 paling banyak ditemukan di jaringan adiposa dan otot rangka. Selain di otot rangka dan jaringan adiposa, GLUT 4 juga ditemukan di otot jantung. Fungsi GLUT 4 adalah dengan mengambil glukosa yang distimulasi oleh insulin ke otot dan sel-sel adiposit. Sekitar 80% glukosa diangkut ke sel-sel otot. Sistem angkutan glukosa oleh GLUT4 dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan metabolik, seperti pada keadaan sehabis makan dan ketika berolahraga. (Vargas, Podder and Sepulveda, 2023)

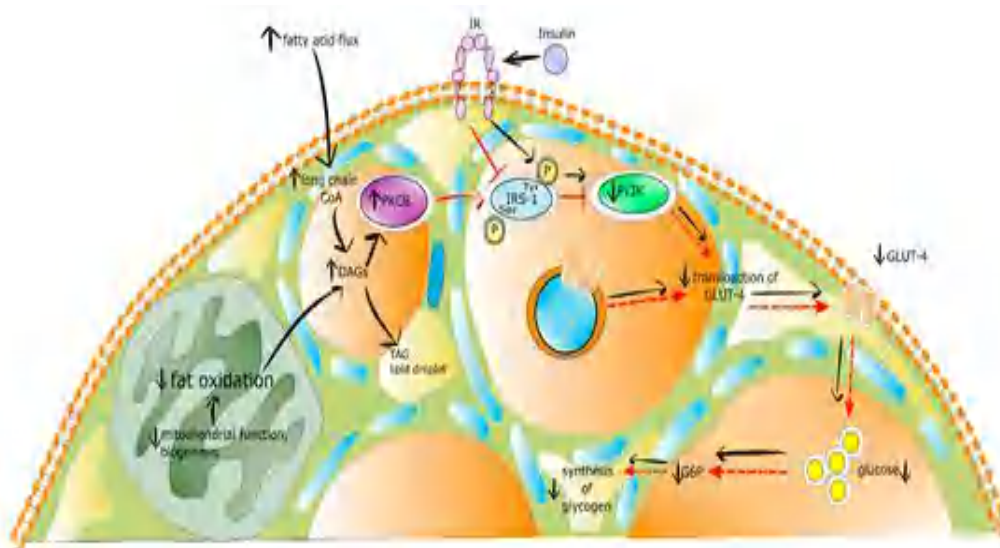
Signifikansi klinis GLUT 4 dapat dilihat pada penderita diabetes melitus. Pada DM, ekspresi GLUT 4 terganggu sangat parah dan berkontribusi pada patofisiologi karena menghalangi pengangkutan glukosa dari ekstrasel menuju intrasel untuk penyimpanan dan metabolisme. Penyebab potensial resistensi insulin akibat terganggunya pengangkutan glukosa adalah karena defek persinyalan translokasi GLUT 4 pada otot rangka dari vesikel intrasel menuju komponen aktifnya pada membran plasma. Defek ini dapat disebabkan oleh



el-sel otot yang diwariskan karena DM tipe 2 merupakan penyakit hereditas. Otot yang diwariskan, defek persinyalan juga dapat disebabkan oleh glukosa akibat hiperglikemik kronik atau peningkatan asam lemak bebas dan TNF

alfa di serum. Karena ekspresi GLUT 4 menurun, maka sel adiposit juga turun kemampuannya dalam ambilan glukosa.(Vargas, Podder and Sepulveda, 2023)

Peningkatan konsentrasi GLUT4 dapat mengurangi keparahan DM tipe 2. Latihan fisik yang menyebabkan kontraksi otot rangka mengaktifkan GLUT4. Akibatnya terjadilah eksositosis ke permukaan sel. Obat-obatan seperti metformin, thiazolidinedion, dan sulfonilurea dapat mempengaruhi progresi DM tipe 2, dimana salah satu mekanismenya adalah dengan meningkatkan translokasi GLUT 4 dengan menurunkan jumlah TNF alfa.(Vargas, Podder and Sepulveda, 2023)



Gambar 8. Mekanisme resistensi insulin pada otot rangka (Manna and Jain, 2012)

Interaksi stimulasi diekspresikan oleh panah dan penghambatan oleh T-bar, warna merah panah dan T-bar menunjukkan keadaan resistensi insulin, sedangkan keadaan fisiologis hitam. ↓ menunjukkan penurunan ↑ menunjukkan peningkatan.

Tabel 3. Situs utama GLUT(Deng and Yan, 2016)

GLUT1	Plasenta, <i>brain blood-tissue barrier</i> , jaringan adiposa
GLUT2	Hati, sel- β pankreas, usus halus, dan ginjal
GLUT3	Otak dan sel saraf pada tikus, plasenta (dalam jumlah kecil), ginjal, hati
	Otot, hati dan jaringan adiposa
	Usus halus, otak, otot dan jaringan adiposa
	Pengangkut glukosa mikrosomal pada hati

IL-6 pada DM

Inflamasi kronik dihipotesiskan berperan penting pada patofisiologi DM tipe 2. Mekanisme inflamasi ini sebagiannya diperankan oleh IL-6.(Donath and Shoelson, 2011) Sel imunokompeten mengeluarkan sitokin proinflamasi sebagai reaksi terhadap infeksi. Peningkatan interleukin (IL) IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α dalam darah pasien penderita DM tipe 1 dan 2 biasanya ditunjukkan.(Shafriani, 2021) Studi pada hewan dan epidemiologi observasional telah menghubungkan inflamasi kronik dengan faktor resiko penyakit metabolik, termasuk kerusakan metabolisme lemak, hipertensi, dan penurunan sekresi insulin. Atas dasar pemikiran tersebutlah, inflamasi kronik dihipotesiskan memiliki target terapeutik yang dapat menurunkan resiko DM tipe 2 dan meningkatkan kendali glikemik.(Bowker *et al.*, 2020)

Studi-studi skala kecil mendukung konsep inflamasi kronik pada DM. Namun, studi-studi tersebut dibantah oleh studi Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS). Pada analisisnya, 10061 pasien dengan riwayat infark miokardium dan protein c-reaktif (CRP) tinggi, pengobatan dengan penghambat interleukin-1 beta canakinumab dapat mengurangi penanda inflamasi, namun tidak dapat mengurangi resiko diabetes onset baru secara signifikan (tentunya pada pasien yang tidak terdiagnosa diabetes sewaktu rekrutmen), atau memperbaiki keadaan glikemik pada partisipan diabetes.(Everett *et al.*, 2018)

IL-6 adalah salah satu dari sitokin pro-inflamasi yang utama dan terlibat pada banyak proses inflamasi dengan mengatur diferensiasi, proliferasi, migrasi, serta apoptosis sel. Sebanyak 10-35% IL-6 dihasilkan dari jaringan adiposa dan konsentrasinya meningkat seiring bertambahnya jumlah adiposa. Monosit, sel endotel, fibroblas, dan sel-sel imun merupakan sumber utama penghasil IL-6. IL-6 menjadi sitokin pro-inflamasi yang terlibat pada perkembangan dari resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2 melalui perlibatannya pada berbagai jalur. IL-6 menginduksi ekspresi supresor cytokin signaling 3 (SOC-3), yang menghambat persinyalan insulin.(Rehman *et al.*, 2017)



IL-6 dihubungkan dengan keluarga reseptor sitokin kelas I yang melibatkan /transduce sinyal dan jalur aktivator transkripsi (JAK/STAT). Aktivasi JAK i fosforilasi STAT, dimerisasi, dan translokasi ke nukelus untuk mengatur gen target. Jelas bahwa terdapat interaksi kuat antara jalur persinyalan insulin

dengan IL-6 yang umumnya menyebabkan penurunan efek biologis insulin. IL-6 mengakibatkan resistensi insulin dengan penurunan fosforilasi reseptor insulin dan reseptor insulin substrat-1 (IRS1). Pada posisi 174 (G>C), IL-6 mempromosikan polimorfisme, yang dihubungkan dengan sensitivitas insulin. Hubungan antara stimulasi IL-6 dengan resistensi insulin pada hati dan penurunan persinyalan insulin diregulasi oleh regulasi mTOR fosforilasi faktor transkripsi STAT3. Menggunakan protein gp130 Fc, hambatan trans-sinyal mencegah akumulasi ATM yang diinduksi diet tinggi lemak, namun tidak membantu meningkatkan aksi insulin. Namun, yang penting, blokade IL-6 trans-sinyal, tidak seperti ablasi lengkap persinyalan IL-6, tidak memperburuk resistensi insulin dan obesitas akibat penambahan berat badan. (Rehman et al., 2017)

Persinyalan IL-6

Reseptor-reseptor yang mengenali berbagai jenis sitokin IL-6 dikelompokkan menjadi reseptor alfa non-sinyal dan reseptor transduksi sinyal. Reseptor alfa non-sinyal mengandung IL-6 R alfa, IL-11 R alfa, dan CNTFR alfa, dimana R mengindikasikan reseptor. Reseptor sinyal transduksi termasuk gp130, LIFR, dan OSMR. Tiap jenis sitokin IL-6 memiliki gambaran spesifik atau reseptor rekrutmen yang pada setiap kasus mengimplikasikan setidaknya satu molekul gp130. Pertama, IL-6 berikatan dengan unit reseptor spesifik alfa. Ekspresi reseptor alfa terbatas dan diregulasi secara jelas. (Rehman et al., 2017)

Fungsi penting reseptor alfa adalah untuk memberikan sensitivitas sel pada sitokin yang terlibat, oleh karena itu, kompleks sitokin dan reseptor dapat bekerja secara agonis. Bentuk terlarut reseptor sitokin dihasilkan oleh proteolisis terbatas reseptor membran atau translasi oleh mRNA splicing. Situasi lebih kompleks lagi dengan IL-6 karena sIL-6R alfa dan sgp130 ada pada serum manusia. sIL-6R alfa meninggikan fungsi antagonistik sgp130. Oleh karena itu, secara alami, hubungan sIL-6R alfa dan sgp130 bekerja sebagai buffer untuk mengatur sistemik respons IL-6 yang bersirkulasi. Komponen sitoplasmik IL-6R alfa bertindak sebagai pengganti produksi kompleks reseptor dan transduksi sinyal, yang dapat penting untuk aksi persinyalan reseptor. (Rehman et al., 2017)



Peran induksi IL-6 pada respon inflamasi

Keberadaan IL-6 pada jaringan merupakan konsekuensi normal, namun dihasilkannya IL-6 secara iregular membuat terjadinya inflamasi pada tahap rendah yang secara kuat berkaitan dengan berbagai jenis inflamasi. IL-6 memainkan peran pada inflamasi akut dan kronik melalui interaksi dengan berbagai respon inflamasi. IL-6 merangsang produksi protein fase akut yang merespon pada stimuli, bergantung pada sifat alamiah inflamasi atau tempat inflamasi. Pola produksi sitokin dan respon fase akut berbeda pada kondisi inflamatorik yang berbeda. Perubahan fase akut merefleksikan keberadaan dan intensitas inflamasi, dan telah digunakan sebagai panduan klinis untuk diagnosis dan manajemen penyakit inflamasi. IL-6 juga memainkan peran kunci pada perubahan dari inflamasi akut ke inflamasi kronik. Setelah respon inflamasi akut, IL-6 berikatan dengan sIL-6R dan membantu persinyalan trans melalui gp130, yang menyebabkan rekruitmen monosit. Paparan IL-6 dalam jangka panjang menyebabkan berkembangnya apoptosis neutrofilik, fagositosis, dan akumulasi mononuklear pada tempat trauma. IL-6 juga berperan kunci dalam induksi respon inflamasi di sistem saraf pusat. (Rehman *et al.*, 2017)

Peran penurunan IL-6 pada sekresi insulin

Sekresi insulin secara khusus dipengaruhi oleh pembentukan stres oksidatif dan proses inflamasi yang terjadi pada pulau-pulau pankreas. Berbagai faktor berperan dalam menginduksi stres oksidatif dan inflamasi pada sel beta pulau pankreas; di antara faktor-faktor tersebut, IL-6 sebagai kontributor utama dalam induksi inflamasi jaringan spesifik di pulau pankreas, dengan selanjutnya mengakibatkan penurunan sekresi insulin dan kejadian diabetes melitus tipe 2. Berbagai penelitian eksperimental menunjukkan bahwa IL-6 dapat menghambat proses sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa dari pulau pankreas dalam studi hewan. Namun, berbagai penelitian juga menunjukkan bahwa paparan akut IL-6 tidak tampak memengaruhi fungsi normal sel-sel beta di pulau pankreas.



ia itu, dampak IL-6 pada organ masih diperdebatkan. Walaupun kontroversial, kronik IL-6 bertanggung jawab untuk menginduksi inflamasi sistemik serta spesifik jaringan. Ini adalah salah satu faktor utama yang mengakibatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas. (Rehman *et al.*, 2017)

Peran IL-6 pada progresi DM tipe 2

Berbagai studi eksperimental menunjukkan bahwa berbagai proses inflamasi terlibat dalam patogenesis DM tipe 2. Studi eksperimental menunjukkan bahwa inflamasi sistemik derajat rendah merupakan faktor penyebab utama yang mendahului perkembangan DM tipe 2. Temuan ini menandakan bahwa proses inflamasi memainkan perannya dalam patogenesis DM tipe 2, yang selanjutnya dibutuhkan investigasi lanjutan untuk mengeksplor mekanisme induksi inflamasi sistemik derajat rendah selama progresi DM tipe 2. Diantara berbagai mediator pro-inflamasi, IL-6 juga terlibat dalam patogenesis DM tipe 2; mempengaruhi metabolisme glukosa dan homeostatis berbagai organ (adiposa, jaringan perifer, pulau pankreas, dan sel-sel neuroendokrin) tubuh secara langsung maupun tidak. Peningkatan jumlah IL-6 berhubungan dengan perkembangan DM tipe 2, yang mengindikasikan bahwa IL-6 semata-mata terlibat dengan mediator pro-inflamasi untuk perkembangan dan patogenesis resistensi insulin dan DM tipe 2. Temuan ini mendemonstrasikan bahwa IL-6 juga sebagai kontributor utama yang memicu inflamasi sistemik dan inflamasi spesifik jaringan serta mempotensiasi perkembangan resistensi insulin dan progresi DM tipe 2. (Rehman *et al.*, 2017)

Peran IL-6 pada apoptosis sel β pancreas

Sebelumnya, dilaporkan bahwa DM tipe 2 dicirikan oleh beberapa faktor kausatif. (Rajeev Goyal and Ishwarlal Jialal, 2023) Diantara mereka, yang paling penting adalah kegagalan progresif sel beta pulau pankreas dan penurunan massa sel beta, yang menyebabkan peningkatan apoptosis; menyebabkan sekresi insulin menurun. Mediator pro-inflamasi, terutama IL-1, IL-6, TNF-alfa, dan berbagai sitokin terkait IL-1 dependen dan kemokin, memainkan peran tersendiri untuk menginduksi stres oksidatif dan inflamasi pada sel beta pulau pankreas; menyebabkan kegagalan fungsi pulau pankreas secara normal. Dalam penelitian Xinhua Wu, Tao Yu et al yang berjudul "*IL6R inhibits viability and apoptosis of pancreatic beta-cells in type 2 diabetes melitus via regulation by miR-22*

/STAT signaling pathway" memberikan gambaran bahwa dengan penekanan IL-6 menurunkan persentase apoptosis pada sel beta pankreas. (Wu *et al.*, 2019)



IL-6 dan Resistensi Insulin

Studi-studi yang telah disebutkan sebelumnya mengindikasikan bahwa IL-6 memainkan peran kontroversial pada insulin resisten dan DM tipe 2, namun jelas bahwa paparan kronik IL-6 memicu potensiasi inflamasi sistemik atau inflamasi derajat rendah jaringan spesifik; sehingga menyebabkan patogenesis DM tipe 2 dan resistensi insulin sistemik.(Rehman *et al.*, 2017)

Penuaan dikaitkan dengan peningkatan kadar plasma IL-6 yang pada gilirannya dapat berkorelasi positif dengan IR. Mekanisme dimana IL-6 menginduksi IR rumit dengan berbagai mekanisme. Ini tidak hanya mencegah metabolisme glukosa non-oksidatif, tetapi juga menekan lipoprotein lipase yang secara berurutan meningkatkan kadar trigliserida plasma [23]. Selain itu, IL-6 juga mengaktifkan protein supresor of cytokine signaling (SOCS) yang dapat memblokir aktivasi faktor transkripsi reseptor insulin yang dimediasi sitokin. Transduser sinyal dan aktivator transkripsi 5B (STAT5B) adalah protein yang termasuk dalam keluarga faktor transkripsi STAT. STAT5B dinamai sesuai dengan kemampuannya yang unik untuk bertindak sebagai transduser sinyal dan sebagai faktor transkripsi reseptor insulin. Menanggapi sitokin, STAT5B difosforilasi oleh reseptor terkait kinase. STAT5B mengaktifkan faktor transkripsi insulin melalui potensiasi tirosin kinase dengan berikatan dengan fosfotirosin 960 dari reseptor insulin. Aktivasi faktor transkripsi insulin diblokir oleh protein SOCS yang menekan aktivitas tirosin kinase dengan bersaing secara signifikan dengan STAT5B. Protein SOCS memiliki efek negatif pada kerja insulin sementara IL-6 dapat mengaktifkan protein SOCS ini. Oleh karena itu IL-6 dianggap sebagai biomarker penting untuk perkembangan IR.(Rehman and Akash, 2016)

Peran IL-6 pada perkembangan resistensi insulin pada adiposit

SOCS-3 merupakan salah satu protein terpenting pada keluarga SOCS. Ekspresi SOCS-3 terutama diregulasi oleh berbagai sitokin pro-inflamasi, terutama IL-6 dan TNF-



α bekerja sebagai regulator utama inflamasi dengan berinteraksi bersama STAT3. Eksperimen eksperimental menunjukkan bahwa ekspresi SOCS-3 meningkat ketika sel-sel adiposit dipaparkan ke IL-6. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekspresi SOCS-3 secara positif terhubung dengan IL-6. Ketika SOCS-3 aktif, maka SOCS-3 akan

berinteraksi dengan reseptor *insulin-like growth factor* dan IRS-1 dan IRS-2 untuk degradasi proteasomal. Beberapa studi belakangan juga melaporkan bahwa ekspresi mRNA IL-6 secara abnormal berubah pada jaringan adiposit resisten insulin. Lebih dari itu, ekspresi IL-6 juga secara abnormal meningkat pada subjek dengan laju pembuangan glukosa yang distimulasi oleh insulin. Studi yang disebutkan disini menyimpulkan korelasi ekspresi IL-6 dengan resistensi insulin dan pengurangan laju pembuangan glukosa yang distimulasi oleh insulin, namun tidak ada dari studi-studi ini memberikan bukti bahwa IL-6 merupakan faktor penyebab utama untuk perkembangan resistensi insulin. (Rehman *et al.*, 2017)

Peran IL-6 pada perkembangan resisten insulin di jaringan perifer

Jaringan perifer merupakan tempat utama pembuangan glukosa yang distimulasi oleh insulin, berkontribusi lebih dari 90% pada penggunaan glukosa yang distimulasi oleh insulin. Seperti jaringan adiposa, jaringan perifer juga mengekspresikan IL-6, namun mekanisme sebenarnya aksi IL-6 untuk menginduksi resistensi insulin pada jaringan perifer masih butuh penjelasan dan masih kontroversial. Akan tetapi, IL-6 dikeluarkan secara berlebihan selama olahraga, dan oleh karena itu dianggap sebagai koregulator homeostasis glukosa, yang meningkatkan penggunaan glukosa selama olahraga. Namun, IL-6 juga menghambat fungsi normal persinyalan insulin pada otot yang membutuhkan insulin untuk metabolisme glukosa aerobik. Mekanisme sebenarnya dari aksi IL-6 untuk menginduksi resistensi insulin masih perlu investigasi lebih lanjut. Beberapa studi yang dilakukan pada hewan juga melaporkan bahwa waktu paparan dan dosis IL-6 juga mengubah sensitivitas insulin pada jaringan perifer dengan mengganggu aktivitas IRS-1 terkait aktivitas PI3K dan fosforilasi tirosin STAT3.¹⁸ Secara keseluruhan, studi eksperimental mengindikasikan bahwa resistensi insulin yang diinduksi oleh IL-6 pada jaringan perifer bergantung pada konsentrasi dan durasi paparan IL-6. (Rehman *et al.*, 2017)



a perkembangan resistensi insulin di hepatosit

hepatosit merupakan sel-sel utama jaringan parenkim hati yang memenuhi sekitar 70% dari volume hati. Hepatosit ini dianggap merupakan sel fungsional utama hati, mereka

secara aktif terlibat pada berbagai proses sekresi, endokrin, dan fungsi metabolik. Berbagai studi eksperimental telah menunjukkan bahwa IL-6 secara aktif terlibat dalam induksi resistensi insulin pada sel hati melalui potensiasi berbagai proses inflamasi. IL-6 menunjukkan fungsi ini melalui jalur JAK-STAT, fosforilasi STAT3, transkripsi SCOS-3, inhibisi autofosforilasi reseptor insulin, dan fosforilasi IRS-1 dan IRS-2. (Rehman *et al.*, 2017)

Kesimpulannya, IL-6 merupakan salah satu mediator pro-inflamasi utama yang berkontribusi pada perkembangan inflamasi sistemik dan/atau jaringan spesifik derajat rendah. Peran IL-6 pada perkembangan resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin oleh sel beta pulau pankreas masih kontroversial, namun studi eksperimental yang dilakukan oleh berbagai studi pada hewan invitro mengungkapkan bahwa paparan IL-6 secara kronik mempotensiasi pengurangan massa sel beta dan menurunkan fungsi normal sel beta pulau pankreas. Pada gilirannya, sekresi normal insulin menjadi menurun. Lebih dari itu, inflamasi sistemik yang diinduksi oleh IL-6 juga bertanggungjawab dalam perkembangan resistensi insulin dan DM tipe 2. Pencegahan penyakit inflamasi dengan menghalangi respon inflamasinya merupakan strategi efektif untuk penatalaksanaan resistensi insulin dan DM tipe 2. (Rehman *et al.*, 2017)

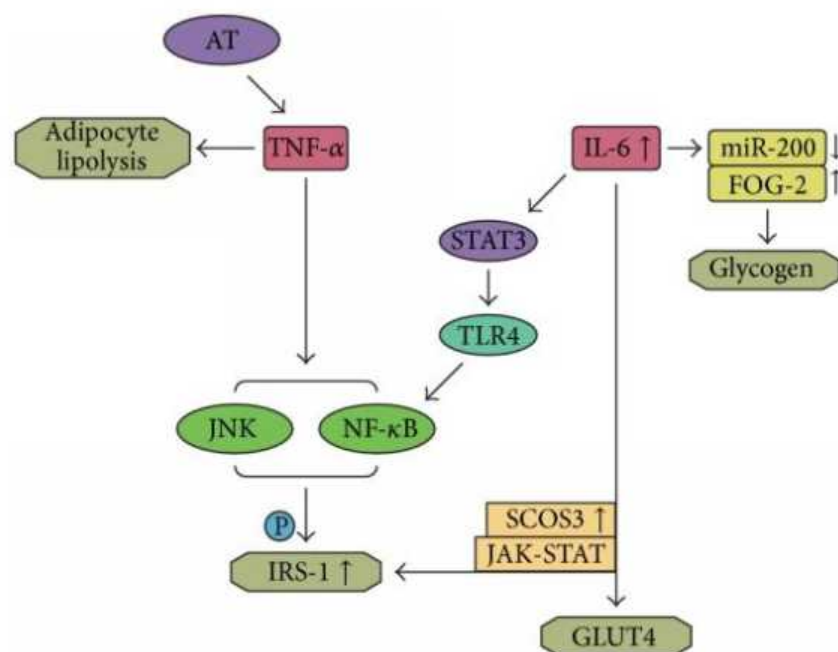
IL-6 dan GLUT-4

Kadar glukosa yang tinggi pada pasien DM tipe 2 dapat mempengaruhi ekspresi Interleukin-6 (IL-6) kadar glukosa yang tinggi meningkatkan ekspresi IL-6 dan IL-1 α yang diinduksi LPS yang dimediasi oleh GLUT4. Hal tersebut dijelaskan pada penelitian yang dilakukan oleh Kato *et al* (2020) yang berjudul “*Glucose transporter 4 mediates LPS-induced IL-6 production in osteoblasts under high glucose conditions*” menemukan bahwa LPS dan glukosa meningkatkan ekspresi mRNA IL-6, ditambah dengan penurunan ekspresi mRNA OCN, yang berhubungan dengan IL-6 dan glukosa. Hal ini juga meningkatkan ekspresi protein IL-6 dibandingkan dengan LPS. Namun, LPS + glukosa tidak uhi ekspresi mRNA dan protein RANKL. Selanjutnya, penghambat GLUT4, emblokir efek stimulasi glukosa pada ekspresi mRNA IL-6 yang diinduksi LPS. dak mempengaruhi ekspresi mRNA OCN yang dikurangi LPS. Hasil ini



menunjukkan bahwa kadar glukosa yang tinggi meningkatkan ekspresi IL-6 yang diinduksi LPS yang dimediasi oleh GLUT4. (Kato *et al.*, 2020)

Pada kasus resistensi insulin, di temukan beberapa hubungan antara GLUT-4 dengan IL-6. Dapat dilihat pada gambar 9, TNF- α menyebabkan resistensi insulin dengan meningkatkan lipolisis adiposit yang merangsang jalur JNK dan IKK β / NF- κ B yang dapat meningkatkan fosforilasi serin/treonin IRS1. IL-6 memediasi resistensi insulin dengan menurunkan ekspresi GLUT4 dan IRS-1 melalui aktivasi jalur pensinyalan JAK-STAT serta meningkatkan ekspresi SOCS3. Selain itu, IL-6 juga dapat menyebabkan resistensi insulin pada otot rangka dengan cara menginduksi ekspresi gen TLR-4 melalui jalur aktivasi STAT3; selain itu TLR4 menjadi molekul hulu utama dalam aktivasi NF- κ B. IL-6 juga ditemukan menginduksi IR dengan mengganggu sintesis glikogen melalui penurunan regulasi ekspresi miR-200s dan peningkatan regulasi FOG- 2.(Chen *et al.*, 2015)

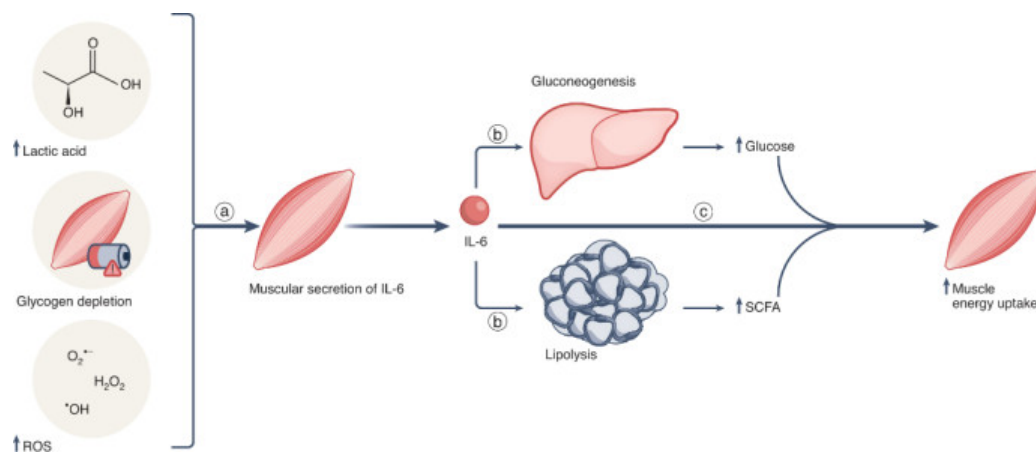


Gambar 9. Pengaruh sitokin inflamasi pada status resistensi insulin (Chen *et al.*, 2015)



gan perifer, IL-6 yang diinduksi oleh olahraga dapat menyebabkan translokasi in peningkatan pengambilan glukosa melalui aktivasi AMPK. GLUT4 in di otak dan dapat direkrut ke membran plasma aksonal dengan aktivitas saraf vasi AMPK. (Marko *et al.*, 2020) Dalam penelitian Ali *et al* (2019) yang berjudul

“Effects of Exercises on IL-6 and GLUT4 Expression in Diabetic Rats“ Dalam penelitian ini, kami mengevaluasi efek dari latihan kontinu dan interval terhadap kadar glukosa darah dan insulin, serta ekspresi gen IL-6 dan GLUT4 pada otot rangka tikus diabetes. Data kami menunjukkan bahwa diabetes secara signifikan terkait dengan penurunan ekspresi mRNA IL-6 dan GLUT4. Kami juga menemukan bahwa latihan aerobik secara signifikan meningkatkan ekspresi gen IL-6 dan GLUT4, sementara pada saat yang sama secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah dan insulin. Data ini menunjukkan pentingnya latihan aerobik dalam pengendalian konsentrasi glukosa dalam darah dan insulin serta ekspresi IL-6 dan GLUT4 dalam jaringan otot rangka. IL-6 adalah sitokin esensial yang mengatur homeostasis glukosa. Oleh karena itu, penurunan ekspresinya dalam jaringan otot rangka tampaknya menjadi alasan utama terjadinya resistensi insulin dan perkembangan diabetes. (Dehghan, Farzanegi and Abbaszadeh, 2019)



Gambar 10. IL-6 terhadap GLUT-4(Kistner, Pedersen and Lieberman, 2022)

a) Penginderaan energi. Komponen fisiologis dari aktivitas otot yang berkepanjangan, seperti penumpukan asam laktat dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) bersamaan dengan penipisan glikogen otot, menandakan bahwa simpanan energi intramuskular habis dan memicu sekresi IL-6 oleh miokin.

b) Pembebasan energi. Ketika miokin IL-6 dilepaskan ke sirkulasi, ia melepaskan energi somatik untuk otot yang berkontraksi dengan meningkatkan regulasi lipolisis dan glukoneogenesis di seluruh tubuh. Selain itu, miokin IL-6 bertindak secara tidak langsung meningkatkan katabolisme dan mobilisasi energi dengan menginduksi sekresi lemak (tidak digambarkan).



c) Alokasi energi. Pada saat yang sama, miokin IL-6 meningkatkan penyerapan energi oleh otot melalui peningkatan sensitivitas reseptor insulin, ekspresi GLUT4 dan kemungkinan ekspresi transporter asam lemak. Bukti menunjukkan bahwa ia juga mengalokasikan energi ke otot secara tidak langsung dengan menurunkan regulasi proses lain yang memakan energi secara sementara, seperti aktivitas kekebalan tubuh (tidak digambarkan). Energi yang dialokasikan ke otot oleh IL-6 selama dan setelah aktivitas digunakan sebagai bahan bakar kontraksi otot dan mungkin penting untuk pemulihan dan perbaikan otot. SCFA / asam lemak rantai pendek. (Kistner, Pedersen and Lieberman, 2022)

Peran Vitamin D3 pada GLUT4

Studi epidemiologis menunjukkan hubungan yang negatif antara konsentrasi vitamin D yang bersirkulasi dengan resistensi insulin. Akan tetapi, peran jaringan adiposa dalam hubungan antara vitamin D dan resistensi insulin belum terpecahkan. Jaringan adiposa memainkan peran kritis dalam metabolisme glukosa dan penjagaan homeostasis glukosa.

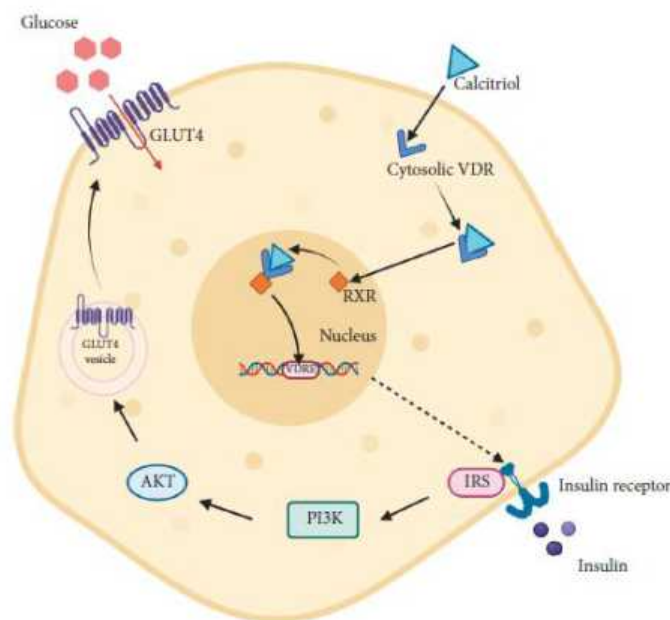


Figure 11. Efek vitamin D terhadap GLUT-4 (Mohd Ghazali, Giribabu and Salleh, 2022)

oleh Manna P dan Jain Sk (Lamendola et al., 2012) pertamakali melaporkan konsentrasi 1,25(OH)₂D₃ meningkatkan aktivitas cystathionine-γ-lyase (CSE) dan

pembentukan hidrogen sulfida (H_2S), yang pada gilirannya menyebabkan translokasi GLUT4 dan penggunaan glukosa pada adiposit yang terpapar glukosa tinggi. Menggunakan model sel adiposit, temuan ini memberikan hubungan baru antara vitamin D, aktivasi CSE, pembentukan H_2S , translokasi GLUT4, dan penggunaan glukosa. Hal ini menyatakan bahwa jumlah vitamin D yang ada di sirkulasi dapat secara langsung meregulasi GLUT4. (Manna and Jain, 2012)

Jumlah hidrogen sulfida pada darah lebih rendah pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan insidensi tinggi inflamasi vaskular, seperti yang terlihat pada subjek yang menderita diabetes dan hipertensi. Hidrogen sulfida dihasilkan secara in-vivo dari L-sistein oleh aksi dua enzim utama, CSE, dan cystathionine β -synthase. Suplementasi hidrogen sulfida mengurangi tekanan darah, menurunkan ukuran plak aterosklerosis, dan mencegah progresi nefropati diabetik pada tikus hipertensi dan disfungsi endotel pada tikus diabetes. Beberapa studi menunjukkan bahwa hidrogen sulfida merupakan antioksidan yang meregenerasi GSH dan stres oksidatif yang rendah. Studi lain oleh Manna P dkk melaporkan bahwa suplementasi H_2S meningkatkan penggunaan glukosa dan menurunkan sekresi biomarker IL-8 dan MCP-1 pada sel adiposit dan monosit. (Manna and Jain, 2011; Carmo et al., 2019) Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa homeostasis H_2S yang terganggu dapat terlibat pada patogenesis inflamasi vaskular dan gangguan metabolisme glukosa. (Vargas, Podder and Sepulveda, 2023)

Seperti yang sudah dipaparkan, GLUT4 berperan penting dalam pengaturan homeostasis glukosa. Penurunan GLUT4 baik pada jaringan adiposa maupun otot rangka menyebabkan resistensi insulin. Insulin dan aktivitas fisik merangsang translokasi GLUT4 pada permukaan sel otot dan adiposa. Translokasi GLUT4 dimediasi oleh aktivasi substrat reseptor insulin kaskade (IRS)/PI3K/PIP3/AKT. Pada studi sebelumnya, kita mengamati bahwa suplementasi Na_2S (sumber H_2S) meningkatkan regulasi insulin via jalur persinyalan (IRS)/PI3K/PIP3/AKT. Penurunan respon GLUT4 terhadap jalur persinyalan insulin pada obesitas dan diabetes juga dimediasi melalui kinerja asam lemak, sitokin, dan respon endoplasma melalui penurunan regulasi fosforilasi IRS tirosin oleh insulin. Ekspresi GLUT4 pada tikus heterozigot GLUT4 meningkatkan jumlah glukosa serum, mengurangi ambilan glukosa otot, hipertensi, dan komplikasi diabetik jantung dan hati yang serupa pada penderita diabetes. (Manna and Jain, 2012)



Pada keadaan basal, GLUT1 ada di permukaan maupun intrasel, namun GLUT4 masih terisolasi hampir seluruhnya di dalam sel. Studi oleh Liao dkk melaporkan bahwa penurunan SiRNA oleh GLUT4 mengurangi ambilan glukosa sebanyak 50-60%. Akan tetapi, pengenalan GLUT1 pada adiposit menghilangkan ambilan glukosa yang distimulasi oleh insulin. Hal ini menandakan bahwa GLUT1 berperan sebagai transporter penting glukosa pada sel-sel ini. Peningkatan ekspresi AKT merangsang GLUT4, namun bukan GLUT1. Studi ini mengobservasi ekspresi GLUT1 yang lebih tinggi dan ekspresi permukaannya dibandingkan GLUT4. Akan tetapi, perbedaan signifikan ekspresi protein GLUT1 dan ekspresi permukaannya tidak terlibat pada berbagai eksperimen. Telah dilaporkan bahwa, meskipun GLUT1 dan GLUT4 memfasilitasi ambilan glukosa setelah docking dan fusi pada membran plasma, sistem GLUT4 lebih sensitif dan cepat dibandingkan GLUT1 pada jaringan adiposit 3T3L1. (Manna and Jain, 2012)

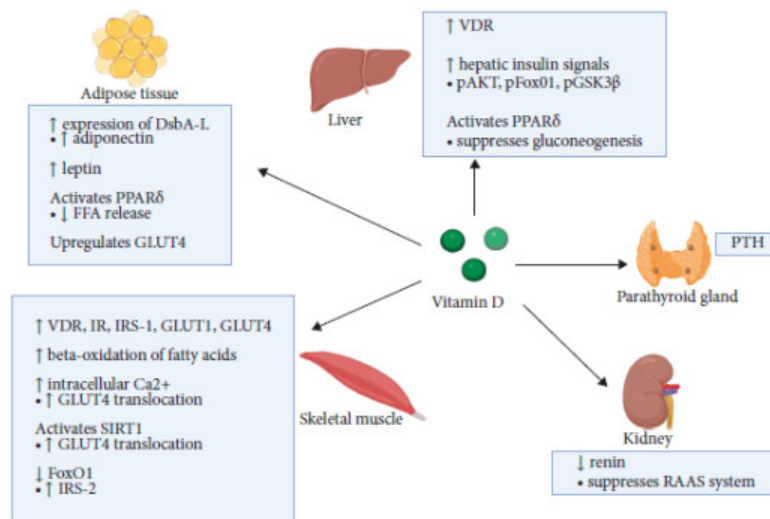
Kolekalsiferol [1,25(OH)₂D₃] merupakan bentuk aktif biologis dan indikator stabil status vitamin D pada tubuh. Vitamin D dapat meningkatkan regulasi reseptor insulin dan mengaktifkan peroksisom. Vitamin D juga dapat menyebabkan sintesis kalbindin, yang dapat mengubah sekresi insulin oleh sel pankreas. Vitamin D mempengaruhi sekresi IL-12 melalui penghambatan NF-κB pada makrofag dan sel dendritik; vitamin D juga menghambat sekresi proinflamasi dengan modulasi monosit/makrofag dan diferensiasi preadiposit. (Manna and Jain, 2012)

Studi oleh Manna P dan Jain SK (Manna and Jain, 2012) menunjukkan bahwa vitamin D₃ meningkatkan translokasi GLUT 4 dan ambilan glukosa pada jaringan adiposit yang terpapar glukosa tinggi. Vitamin D₃ juga meningkatkan aktivasi CSE dan pembentukan H₂S pada adiposit. Efek vitamin D₃ pada translokasi GLUT4, pembentukan H₂S, dan ambilan serta penggunaan glukosa secara signifikan diinhibisi pada keberadaan PAG (inhibitor CSE) atau penurunan CSE adiposit. Selain itu, pengobatan dengan insulin juga meningkatkan translokasi GLUT4 dan ambilan glukosa. Menariknya, vitamin D₃ dan insulin secara signifikan meningkatkan translokasi GLUT4 dan penggunaan glukosa dibandingkan

lementasi insulin atau suplementasi vitamin D₃. Hal ini menandakan bahwa dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita diabetes. Studi oleh an Jain SK5 belum memeriksa dosis vitamin D₃ yang lebih rendah untuk sikan kinerja insulin pada translokasi GLUT4 dan penggunaan glukosa di



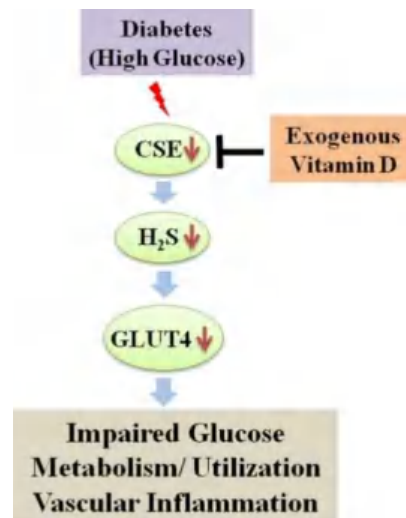
adiposit. MCP-1 penting pada proses inflamasi vaskular, dan adiponektin merupakan regulator positif sensitivitas insulin. (Manna and Jain, 2012)



Keterangan: DsbA-L: Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, PPAR-γ: *peroxisome proliferator activated receptor-gamma*, FFA: *free fatty acid*, GLUT4: *Glucose transporter type 4*, VDR: *vitamin D receptor*, IR: *insulin resistance*, IRS-1: reseptor insulin substrat-1, GLUT1: *Glucose transporter type 1*, SIRT 1: sirtuin 1, FoxO1: *Forkhead box transcription factor O1*, IRS-2: reseptor insulin substrat-2, PTH: hormon paratiroid, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Gambar 12. Efek vitamin D dalam menjaga sensitivitas insulin..(Mohd Ghazali, Giribabu and Salleh, 2022)





Gambar 13. Diagram skematik mekanisme efek vitamin D3 pada GLUT4(Manna and Jain, 2012)

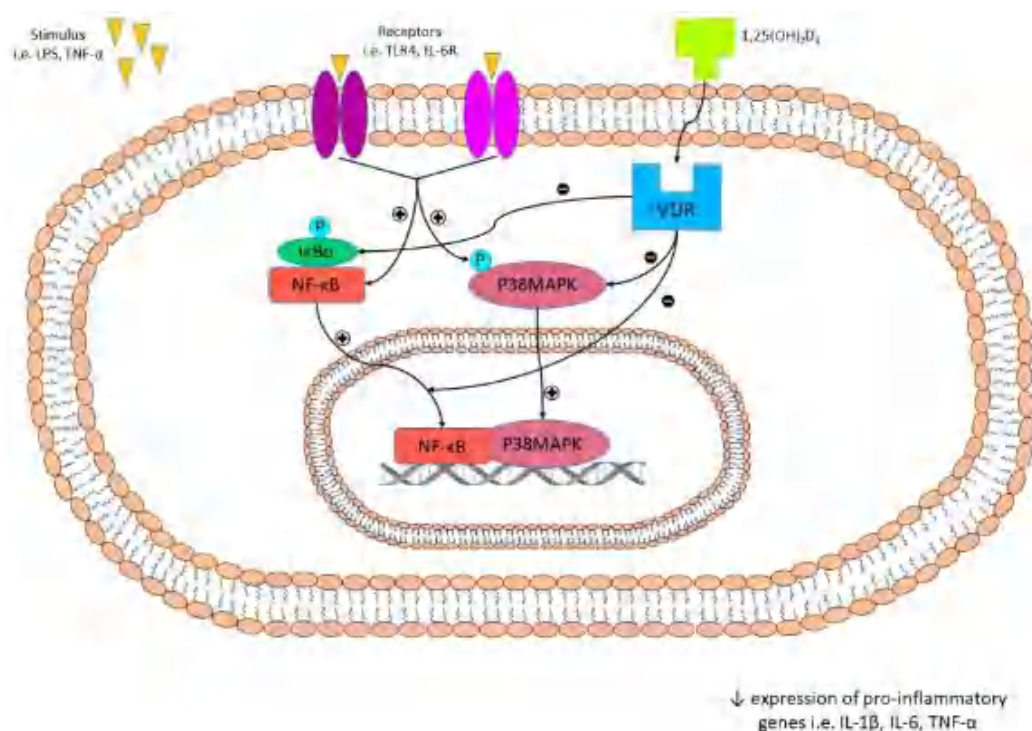
Peran Vitamin D3 pada IL-6

Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa kalsitriol menurunkan banyak sitokin, termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, dan MCP-1, baik pada pra-adiposit maupun adiposit. Diketahui bahwa vitamin D juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi pada monosit/makrofag, dan beberapa mekanisme terlibat dalam efek ini. Penurunan regulasi level protein dan mRNA TLR2 dan TLR4 dalam monosit manusia diidentifikasi karena pengobatan kalsitriol dilakukan dengan mempertimbangkan faktor waktu dan dosis secara tepat. Akibatnya, tingkat IL-6 dan TNF- α juga berkurang. Namun, penurunan TLR2 dan TLR4 sebagai respons terhadap kalsitriol ini ditekan pada stimulasi dengan antagonis VDR. Hal ini menegaskan bahwa efek imunomodulator dari kalsitriol pada TLRs bergantung pada VDR. Park dkk. juga mengamati bahwa ekspresi TLR2 juga berkurang oleh kalsitriol dalam sel imun yang menetap di jaringan adiposa.(Szymczak-Pajor *et al.*, 2022)

Vitamin D juga ditemukan menekan jalur pensinyalan yang dimediasi TLR, termasuk NF- κ B dan MAPK. Pensinyalan jalur inflamasi pada jaringan adiposa melibatkan induksi NF- κ B dan translokasi p65 ke nukleus dari sitoplasma, yang berhubungan dengan degradasi hambatan NF- κ B yang kuat. (Szymczak-Pajor *et al.*, 2022) Mutt *et al.*(Mutt *et al.*, menunjukkan bahwa kalsitriol menghambat sekresi IL-6 yang diinduksi LPS pada tang yang diisolasi manusia dan yang berdiferensiasi MSC. Tindakan kalsitriol



yang disajikan juga dikonfirmasi oleh Marcotorchino et al.(Marcotorchino et al., 2012), Gao et al.(Gao, Trayhurn and Bing, 2013), dan Ding et al.(Ding, Wilding and Bing, 2013), yang mengungkapkan bahwa kalsitriol mengurangi penanda inflamasi pada adiposit manusia dan tikus melalui partisipasinya dalam penghambatan jalur inflamasi klasik MAP kinase p38 dan NF- κ B. Calcitriol menghambat aktivasi NF- κ B melalui pemblokiran sitoplasma ke translokasi nukleus NF- κ B/RelA, meningkatkan ekspresi I κ B α dan menurunkan fosforilasi p65. Hasil dari penelitian menggunakan adiposit manusia dan sel 3T3-L1 juga menunjukkan bahwa kalsitriol (pada dosis 10-100 nmol/L) menonaktifkan NF- κ B melalui aktivasi I κ B α dan penekanan IL-6, MCP-1, dan IL-1 β .(Szymczak-Pajor et al., 2022)



Gambar 14. Efek vitamin D terhadap IL-6 pada resistensi insulin(Szymczak-Pajor and Sliwinska, 2019)

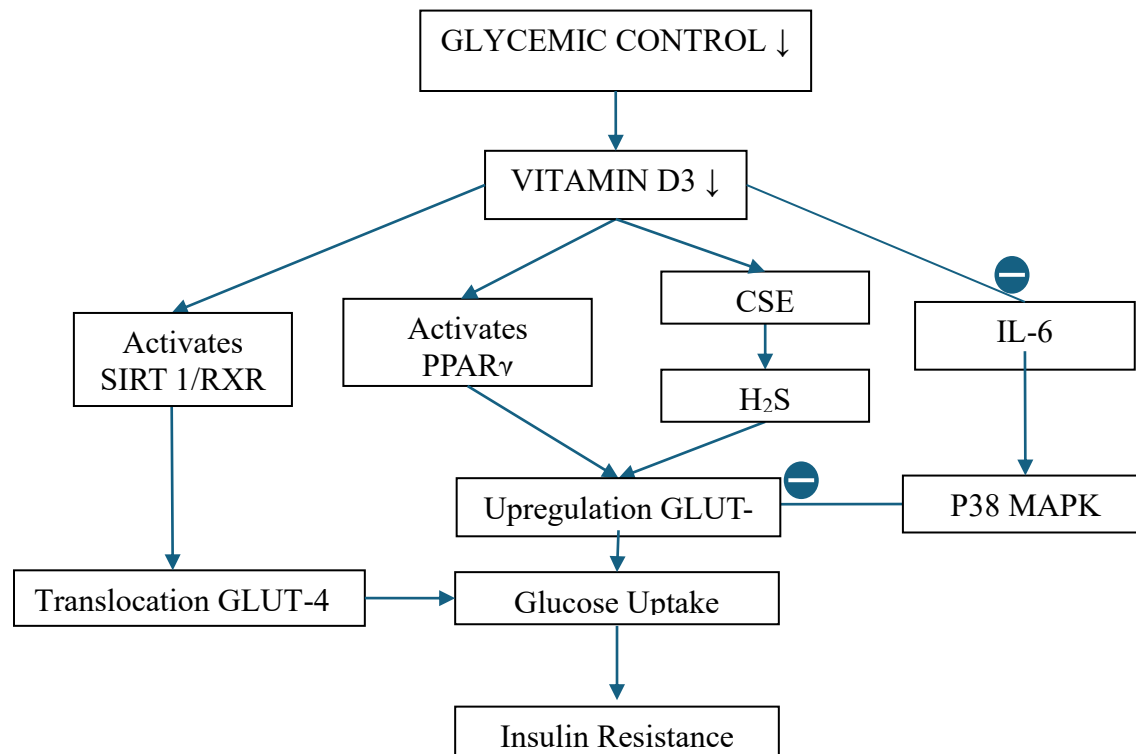
Berdasarkan beberapa literatur membuktikan bahwa vitamin D menekan sekresi sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, TNF- α , dan protein C-reaktif. Calcitriol secara nyata menghambat jalur pensinyalan NF- κ B dan MAPK, yang mengarah pada pencegahan gen proinflamasi, dan dengan demikian mengurangi peradangan pada jaringan (Szymczak-Pajor et al., 2022)





Optimized using
trial version
www.balesio.com

Kerangka Teori

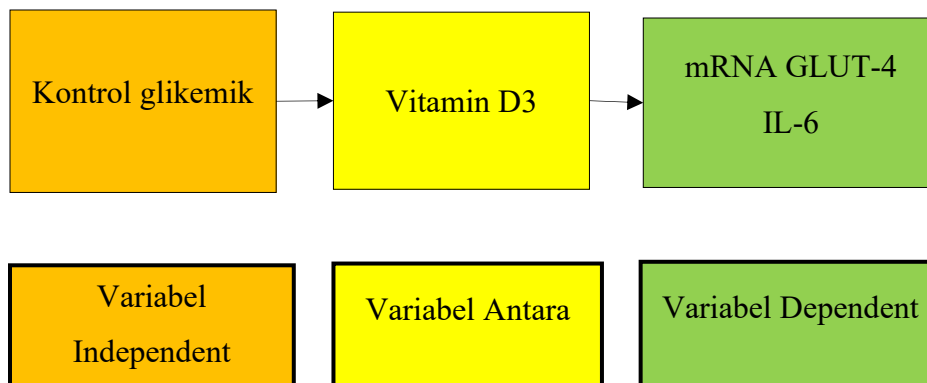


Keterangan: SIRT 1: sirtuin 1, RXR: reseptor retinoid X, PPAR- γ : *peroxisome proliferator activated receptor-gamma*, CSE: *cystathionine-gamma-lyase*, H₂S: hidrogen sulfida, IL-6; Interleukin-6, GLUT4: *Glucose transporter type 4*, P38 MAPK: *mitogen-activated protein kinase P38*

Gambar 15. Kerangka teori penelitian



Kerangka Konsep



Keterangan: GLUT4: *Glucose transporter ty*

Gambar 16. Kerangka konsep penelitian

