PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D₃ TERHADAP KADAR OSTEOKALSI, 25(OH)D DAN DURASI SAKIT PADA DIABETES MELLITUS TIPE 1 PADA ANAK

Daendy Nova Setia*✉, Harjoedi Adji Tjahjono*

Abstrak

Diabetes mellitus tipe 1 (DM tipe 1) adalah salah satu penyakit kronik yang sampai saat ini belum dapat disembuhkan. Anak dan remaja dengan T1D (*type 1 diabetes*) mempunyai risiko osteoporosis dan komplikasi jangka panjang lainnya lebih tinggi daripada anak dan remaja nondiabetik. Kadar 25(OH)D ditemukan lebih rendah pada anak dengan DM tipe 1. Penelitian ini ingin membuktikan bahwa suplementasi vitamin D₃ pada anak dengan DM tipe 1 dapat meningkatkan kadar 25(OH)D dan osteokalsin, serta ingin mengetahui hubungan antara durasi sakit terhadap kadar osteokalsin dan 25(OH)D serum. Desain penelitian ini adalah *double-blinded randomized controlled trial* suplementasi vitamin D₃ pada anak dengan DM tipe 1. Sebanyak 26 pasien rawat jalan dengan DM tipe 1 berusia 1-18 tahun berpartisipasi dalam penelitian ini. Pasien kemudian dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, sedangkan durasi sakit dibagi menjadi 2, yaitu kurang dan lebih dari lima tahun. Pasien diberikan vitamin D₃ 2000 IU tiap hari selama 6 bulan. Hasil penelitian mendapatkan bahwa kadar osteokalsin pada kelompok perlakuan lebih tinggi namun tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p=0,663$). Namun, kadar 25(OH)D pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara signifikan dibanding dengan kelompok kontrol ($p=0,000$). Tidak ada korelasi antara durasi penyakit, baik dengan kadar osteokalsin maupun kadar 25(OH)D ($p=0,955$ dan $p=0,203$ secara berurutan). Pemberian vitamin D₃ selama 6 bulan pada anak dengan DM tipe 1 dapat meningkatkan kadar osteokalsin dan 25(OH)D serum. Durasi penyakit tidak berhubungan dengan kadar osteokalsin dan 25(OH)D setelah suplementasi vitamin D₃ selama 6 bulan.

Kata kunci: diabetes mellitus tipe 1, durasi penyakit, osteokalsin, vitamin D₃

THE EFFECT OF VITAMIN D₃ SUPPLEMENTATION TOWARD OSTEOCALCIN, 25(OH)D LEVELS, AND THE DURATION OF DISEASE IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS CHILDREN

Abstract

Diabetes mellitus type 1 (T1D) is one of the chronic diseases that until now has not been cured. Children and adolescent with T1D have a higher risk in osteoporosis and other long term complications later in life than those non-diabetic. Lower 25(OH)D levels mostly found in T1D children. This research aim was to prove whether vitamin D₃ supplementation on T1D children may increase 25(OH)D levels, osteocalcin levels, and to investigate the relationship between the duration of disease towards serum osteocalcin and 25(OH)D levels. We conducted a double-blinded randomized clinical controlled trial study of vitamin D₃ supplementation in T1D children. Twenty-six outpatients with T1D aged 1 – 18 years old has been enrolled in the study. Patients were divided into 2 groups, the treatment and the control group, while the duration of disease divided into two groups, less and more than five years. Patients were given by 2000 IU vitamin D₃ daily for 6 months. The results showed osteocalcin levels in the treatment groups were not significantly different than those control group ($p = 0.663$). However, in the treatment group serum 25(OH)D levels were significantly higher than the control group ($p = 0.000$). There was no significant relationship between duration of disease toward both osteocalcin and serum 25(OH)D levels ($p = 0.955$ and $p = 0.203$, respectively). To conclude, the administration of vitamin D₃ in T1D children can increase serum osteocalcin and vitamin D levels. The duration of disease did not correlate to serum osteocalcin and 25(OH)D levels after 6 months supplementation.

Keywords: duration of disease, osteocalcin, type 1 diabetes mellitus, vitamin D₃

* Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya-RSUD. Dr. Saiful Anwar Malang

✉ E-mail: smartymardoona@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) tipe 1 adalah penyakit kronis yang ditandai oleh berkurangnya sekresi insulin sebagai akibat dari kerusakan sel beta pankreas karena proses autoimunitas.^{1,2} *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan 15.600 orang baru per tahun didiagnosis sebagai DM tipe 1 mulai tahun 2001 sampai dengan 2005.³ Di tahun 2011, sebanyak 720 anak menderita DM tipe 1 berdasarkan data dari IDAI, sedangkan di RSUD.Dr. Saiful Anwar Malang sejak 2005 sampai dengan 2012 sebanyak 47 orang anak dengan DM tipe 1.^{4,5} Manajemen DM tipe 1 pada anak termasuk diantaranya kontrol gula darah dan pencegahan komplikasi baik jangka pendek maupun jangka panjang misalnya osteoporosis dan pemantauan tumbuh kembang anak.⁶

Pada penderita DM tipe 1 sering ditemukan adanya defisiensi vitamin D. Vitamin D selain memiliki efek metabolik juga mempunyai efek imunomodulasi.^{7,8} Pemberian vitamin D₃ pada tikus nondiabet diketahui dapat menghambat terjadinya insulinitis dan menurunkan insidens terjadinya DM.⁷ Selain sebagai imunomodulator, vitamin D berperan secara langsung pada transkripsi osteokalsin.⁹ Osteokalsin, merupakan hormon tulang yang berperan penting dalam mengatur homeostatik glukosa darah dengan cara menstimulasi sekresi insulin di pankreas dan sekresi adiponektin oleh sel adiposit, sehingga intoleransi glukosa dapat membaik.¹⁰ Selain itu, *undercarboxylated-osteocalcin* (UC-OC) berhubungan erat dengan kontrol glukosa darah yang baik.¹¹

Seiring berjalannya waktu durasi sakit, pasien dengan DM tipe 1 memiliki risiko komplikasi jangka pendek maupun jangka panjang lebih tinggi, yaitu osteoporosis dan komplikasi mikrovaskuler lainnya dibandingkan dengan pasien nondiabetik.¹² Untuk menegakkan diagnosis osteoporosis

sebagai salah satu komplikasi jangka panjang DM tipe 1 pada anak tidak dapat menggunakan *bone mass density* (BMD) seperti penegakan diagnosis osteoporosis pada dewasa karena massa puncak tulang (*peak bone mass*) pada anak belum pernah tercapai. Oleh karena itu, deteksi osteokalsin telah digunakan sebagai petanda osteoporosis pada anak.¹³⁻¹⁵

Pada penelitian ini ingin dibuktikan bahwa suplementasi vitamin D₃ pada anak dengan DM tipe 1 dapat meningkatkan kadar 25(OH)D, dan osteokalsin, serta untuk meneliti hubungan antara durasi sakit terhadap kadar osteokalsin dan 25(OH)D serum.

Bahan dan Metode

Penelitian ini menggunakan desain pre-post *double-blinded randomized controlled trial*. Sebanyak 26 pasien DM tipe 1 dari Poli Endokrinologi Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang masuk dalam penelitian ini. Sampel kemudian dibagi menjadi 2 kelompok menggunakan tabel randomisasi melalui program komputer. Setiap sampel mendapat nomer urut sesuai dengan urutan pasien tersebut dimasukkan menjadi sampel penelitian. Dua kelompok tersebut yaitu 13 orang anak sebagai kelompok perlakuan (insulin + vitamin D₃), dan 13 orang anak sebagai kelompok kontrol (insulin + plasebo).

Vitamin D₃ yang diberikan pada kelompok perlakuan bermerk D-Vit® yang diberikan peroral dengan dosis 2000 IU/hari sesuai dengan rekomendasi *Institute Of Medicine* (IOM) selama 6 bulan. Semua anak yang terlibat dalam penelitian telah dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik dan penunjang untuk menegakkan diagnosis. Dari sampel darah pasien diambil serumnya dan dibekukan pada suhu -20°C. Kadar osteokalsin dianalisis dengan menggunakan ELISA kit yang diproduksi oleh Elabscience nomor katalog E-EL-H1343, dan diukur pada

panjang gelombang 450 nm. Kadar 25(OH)D dideteksi dengan menggunakan ELISA kit yang diproduksi oleh Alegria Human Vitamin D kit nomor katalog ORG 270, dan diukur pada panjang gelombang 450 nm. Data yang terkumpul dianalisis secara statistik menggunakan uji Shapiro-Wilk karena sampel yang terlalu kecil (kurang dari 50). Korelasi dianalisis dengan menggunakan uji Spearman, dikatakan signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil

Pada penelitian ini didapatkan 26 orang pasien DM tipe 1 anak yang telah memenuhi kriteria inklusi dan dikelompokkan secara

acak ke dalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Rerata usia subjek penelitian adalah sekitar 12 tahun ($12,3 \pm 3,0$ tahun) dan rerata durasi penyakit adalah 6 tahun ($5,92 \pm 2,4$ tahun). Karakteristik dasar subjek penelitian ini disajikan dalam Tabel 1. Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar 25(OH)D lebih tinggi secara bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ($116,74 \pm 30,33$ ng/mL vs $3,02 \pm 7,76$ ng/mL, $p = 0,000$) (Tabel 2). Kadar osteokalsin meningkat pada kedua kelompok setelah pemberian vitamin D₃, namun tidak berbeda bermakna ($20,61 \pm 15,46$ ng/mL vs $19,71 \pm 15,36$ ng/mL, $p = 0,663$) (Tabel 3).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik		Perlakuan		Kontrol	
		n	%	n	%
Jenis kelamin	Laki-laki	6	46,2	5	38,5
	Perempuan	7	53,8	8	61,5
Durasi penyakit	Laki-laki	6	46,2	7	53,8
	Perempuan	7	53,8	6	46,2
Status gizi	Laki-laki	8	61,5	11	84,6
	Perempuan	5	38,5	2	15,4
Usia (tahun)		$12,46 \pm 2,99$		$12,15 \pm 3,26$	
Dosis insulin (IU)		$1,14 \pm 0,16$		$1,19 \pm 0,29$	
Gula darah puasa (mg/dL)		$101,46 \pm 33,70$		$128,69 \pm 54,90$	
Gula darah acak (mg/dL)		$141,38 \pm 88,92$		$147,92 \pm 64,95$	

Tabel 2. Hasil analisis statistik kadar 25(OH)D dalam darah

Kelompok	Reratakadar 25(OH)D sebelum suplementasi (ng/mL)	Reratakadar 25(OH)D sesudah suplementasi (ng/mL)	Δ	SD	<i>p-value</i>
Perlakuan/Suplementasi vitamin D (n=13)	26,78	143,52	116,74	30,33	0,000
Kontrol/Plasebo (n=13)	21,97	24,98	3,02	7,76	

Tabel 3. Hasil analisis kadar osteokalsin

Kelompok	Rerata kadar osteokalsin sebelum suplementasi (ng/mL)	Rerata kadar osteokalsin sesudah suplementasi (ng/mL)	Δ	SD	<i>p-value</i>
Perlakuan/Suplementasi vitamin D (n=13)	40,33	60,94	20,61	15,46	0,663
Kontrol/Plasebo (n=13)	58,03	77,,74	19,71	15,36	

Subjek penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok durasi penyakit, yaitu kurang atau sama dengan ($\leq$) 5 tahun dan lebih dari ($>$) 5 tahun dan keduanya berjumlah sama. Berdasarkan hasil uji korelasi Rank-Spearman didapatkan bahwa kadar vitamin D tidak memiliki hubungan dengan durasi sakit ($p = 0,203$) (Gambar 1). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara

durasi sakit dengan kadar vitamin D pada anak DM tipe 1. Berdasarkan hasil uji korelasi Rank-Spearman didapatkan bahwa kadar osteokalsin tidak berkorelasi kuat dengan durasi sakit ($p=0,955$) (Gambar 2). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara durasi sakit dengan kadar osteokalsin pada anak DM tipe 1.

Gambar 1. Korelasi antara durasi sakit dengan kadar 25(OH)D

Keterangan: Hasil uji korelasi Rank-Spearman menunjukkan bahwa kadar vitamin D tidak memiliki hubungan dengan durasi sakit ($p=0,203$)

Gambar 2. Korelasi antara durasi sakit dengan kadar osteokalsin

Keterangan: Hasil uji korelasi Rank-Spearman menunjukkan bahwa kadar osteokalsin tidak berkorelasi dengan durasi sakit ($p=0,955$)

Pembahasan

Penelitian ini mengungkapkan bahwa dari 26 anak dengan DM tipe 1 diketahui jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki dengan rasio 1,4:1. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa angka insidens DM tipe 1 pada anak perempuan adalah 55:45 terhadap laki-laki.⁵ Namun, bertolak belakang dengan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2011 yang mengungkapkan bahwa penderita DM tipe 1 lebih banyak laki-laki 1,5 kali lipat daripada perempuan.¹⁶

Hal ini dimungkinkan oleh adanya perbedaan pada jumlah populasi, ras, dan jumlah subjek penelitian.¹⁷ Pubertas merupakan masa transisi antara masa kanak-kanak dengan dewasa yang dipengaruhi oleh banyak faktor. Pada saat itu terjadi perubahan fisik dan psikologis karena aktivitas endokrin. Di Amerika Serikat, kebanyakan anak perempuan akan mengalami pubertas pada usia 8-13 tahun, sedangkan anak laki-laki akan mengalami hal yang sama pada usia 9-14 tahun.¹⁸ Hal yang sama juga diungkapkan oleh penelitian dari Kolombia

bahwa insidens DM tipe 1 di berbagai daerah di Kolombia terjadi pada usia 14-19 tahun.¹⁹

Awitan, puncak kerja, dan lama kerja insulin merupakan faktor yang menentukan dalam pengelolaan penderita DM. Penyesuaian dosis insulin bertujuan untuk mencapai kontrol metabolik yang optimal, tanpa meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia dan tanpa mengabaikan kualitas hidup penderita baik jangka pendek maupun jangka panjang. Selama periode "honeymoon" total dosis insulin harian $<0,5$ IU/kgBB/hari, anak sebelum pubertas (diluar periode "honeymoon") dalam kisaran dosis 0,7-1,0 IU/kgBB/hari, sedangkan selama pubertas kebutuhan meningkat diatas 1 IU sampai dengan 2 IU/kgBB/hari.^{5,20} Hal ini yang mungkin terjadi pada subjek penelitian ini, dengan rerata usia yang merupakan usia pubertas, sehingga diperlukan dosis insulin rata-rata $1,17 \pm 0,233$ IU/kgBB/hari.

Pada penelitian ini subjek dibagi ke dalam dua kelompok yaitu dengan lama sakit kurang dari atau sama dengan ($\leq$) 5 tahun dan lebih dari ($>$) 5 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu lama sakit dibagi dalam kelompok yang sama dengan penelitian ini. Namun, pada penelitian

lainnya untuk lama sakit dibagi ke dalam kelompok yang lebih banyak, dengan perbedaan untuk tiap kelompok adalah lima tahunan. Hal ini menunjukkan bahwa untuk mengetahui efek DM tipe 1 pada pankreas tidak dapat dilakukan dalam hitungan bulan melainkan dalam hitungan dekade atau minimal dalam lima tahun.²¹⁻²³

Perjalanan alamiah penyakit DM tipe 1 berhubungan dengan komplikasi jangka panjang, salah satu diantaranya adalah risiko terjadinya osteoporosis. Salah satu biomarker dari aktivitas pembentukan tulang adalah osteokalsin. Kadar osteokalsin yang didapatkan pada penelitian ini rata-rata 49,17 ng/mL, dengan rentang usia rata-rata 12,31±3,069 tahun, yang masih dalam kategori normal. Pada penelitian yang dilakukan di kota Madinah-Saudi Arabia mengungkapkan bahwa kadar osteokalsin pada anak dengan DM tipe 1 lebih rendah dibandingkan dengan anak nondiabet ($p<0,01$).²⁴ Penelitian ini membuktikan bahwa kadar osteokalsin berbeda secara signifikan setelah pemberian 25(OH)D₃ ($p=0,000$). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Napoli dan kawan-kawan (2012) yang mengungkapkan bahwa suplementasi pasien DM tipe 1 dengan 0,25 mcg/hari tidak mempengaruhi kadar marker pembongkaran tulang, dalam hal ini osteokalsin, dalam darah.²⁵

Pada penelitian ini, pasien diberikan vitamin 1,25(OH)D₃ sebanyak 2000 IU/hari dimana 1 IU vitamin D setara dengan 0,025 mcg kolekalsiferol (50 mcg/hari) sesuai dengan rekomendasi *Institute of Medicine* (IOM) Amerika Serikat.²⁶ Di akhir periode penelitian, tidak didapatkan gejala dan tanda toksisitas vitamin D seperti anoreksia, diare, konstipasi, mual, dan muntah. Nyeri tulang, mengantuk, sakit kepala terus-menerus, detak jantung tidak teratur, kehilangan nafsu makan, nyeri otot dan sendi adalah gejala lainnya yang kemungkinan akan muncul dalam beberapa hari atau minggu; sering

buang air kecil, terutama di malam hari, rasa haus yang berlebihan, lemah, gugup dan gatal; batu ginjal.

Tidak diragukan lagi bahwa defisiensi vitamin D merupakan penyebab beberapa penyakit metabolik tulang termasuk beberapa penyakit yang disebabkan oleh gangguan imun. Ada bukti yang meyakinkan bahwa 1,25(OH)2D mengatur fungsi sel β melalui mekanisme yang berbeda, seperti mempengaruhi sekresi insulin dengan mengatur tingkat intraseluler Ca²⁺, meningkatkan resistensi sel β terhadap apoptosis, dan mungkin juga meningkatkan replikasi sel β . Kemampuan vitamin D, khususnya 1,25(OH)2D, untuk memodulasi respons imun menjadi perhatian khusus untuk terapi dan pencegahan diabetes. Pada kasus T1D, suplementasi vitamin D pada individu prediabetik dapat membantu mencegah atau mengurangi inisiasi proses autoimun dengan mengatur seleksi saat di timus repertoar sel-T, menurunkan jumlah sel T autoreaktif, dan menginduksi sel Treg.²⁷ Penelitian yang dilakukan di Pakistan pada 102 anak penderita DM tipe 1 berhasil mengungkapkan bahwa polimorfisme pada gen reseptor vitamin D (*VDR-FokI*) ditemukan pada sekitar 82% pasien dengan DM tipe 1, dan berkorelasi secara signifikan.²⁹ Hal ini seiring dengan penelitian yang dilakukan oleh Efe dan kawan-kawan di Eropa mengungkapkan bahwa defisiensi vitamin D ditemukan pada sekitar 88% pasien DM tipe 1 anak yang baru terdiagnosis.²⁹

Penelitian ini mengungkapkan bahwa kadar vitamin D didominasi dengan kadar 25(OH)D yang abnormal dengan defisiensi vitamin D sebesar 38,5% (<20ng/mL) dan insufisiensi/tidak cukup vitamin D sebesar 23,1% (21-29 ng/mL). Hasil ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat berdasarkan musim saat pasien diperiksa. Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa pasien akan mengalami kekurangan vitamin D paling banyak saat datang musim

gugur dan musim dingin. Hal ini menunjukkan bahwa pajanan terhadap sinar matahari berpengaruh terhadap kadar vitamin D dalam darah.³⁰ Selain itu, rendahnya kadar vitamin D pada anak dengan DM tipe 1 juga ditemukan dalam penelitian *cross sectional* yang dilakukan oleh Soliman dan kawan-kawan di Mesir (2015). Penelitian menunjukkan bahwa pada anak dengan DM tipe 1 di Mesir mempunyai kadar vitamin D dan kalsium yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan subjek sehat. Namun dalam penelitian tersebut tidak diungkapkan rendahnya kadar vitamin D dalam darah.³¹ Rendahnya kadar vitamin D dalam darah dipengaruhi oleh sintesis vitamin D yang dipengaruhi oleh paparan terhadap sinar matahari terutama pajanan terhadap sinar ultraviolet B, kurangnya asupan nutrisi yang banyak mengandung vitamin D seperti misalnya minyak ikan, kuning telur, minyak ikan cod, daging, dan hati.^{32,33}

Selain itu, faktor perinatal juga ikut berpengaruh seperti misalnya defisiensi vitamin D maternal, prematuritas, serta pemberian ASI eksklusif walaupun berasal dari ibu dengan kadar vitamin D yang cukup. Obesitas berpengaruh terhadap sekuestasi vitamin D dalam lemak, oleh karena itu, diperlukan vitamin D dosis yang lebih tinggi daripada nonobese untuk memenuhi kebutuhan vitamin D harian. Selain itu, kondisi yang mempengaruhi absorpsi lemak terutama kilomikron akan ikut mempengaruhi absorpsi vitamin D dalam usus. Beberapa jenis obat juga meningkatkan risiko terjadinya defisiensi vitamin D, seperti misalnya pasien dengan penggunaan kortikosteroid akan memerlukan dosis vitamin D lebih tinggi karena kortikosteroid mempengaruhi absorpsi vitamin D-dependen kalsium. Kelainan genetik seperti misalnya kelainan pada gen VDR akan mengakibatkan terganggunya kadar vitamin D dalam darah.^{28,33}

Penelitian ini tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara

durasi sakit dengan kadar osteokalsin dalam darah ($p > 0,05$). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Elshakmak dan kawan-kawan (2014) terhadap 120 pasien anak dengan DM tipe 1 di Rumah Sakit Anak Benghazi, Libya. Penelitian tersebut ditujukan untuk menilai *modelling* tulang melalui pengukuran indeks pembentukan dan pembongkaran tulang pada pasien dengan DM tipe 1 dan korelasinya terhadap parameter metabolik. Pada pasien DM tipe 1 yang tidak terkontrol disertai dengan tingkat pembentukan tulang yang rendah, dan penanda metabolik tulang berkorelasi positif dengan usia, namun tidak dengan durasi sakit. Dalam penelitian tersebut dikatakan bahwa insulin mempunyai efek anabolik terhadap tulang, sehingga diduga kadar insulin yang tidak normal berpengaruh terhadap metabolisme tulang.³⁴ Pada penelitian yang dilakukan oleh Abdel Dayem dan kawan-kawan (2011) ternyata menunjukkan adanya korelasi negatif antara durasi sakit dengan kadar osteokalsin dalam darah. Hal ini dikarenakan durasi pengamatan pasien lebih panjang, yaitu sampai dengan 12 tahun³⁵, sehingga menyebabkan komplikasi jangka panjang DM tipe 1 yaitu risiko terjadinya osteoporosis.

Defisiensi vitamin D sangat sering ditemukan pada pasien dengan DM tipe 1 anak, maka suplementasi vitamin D diduga bermanfaat pada semua anak, terutama dengan DM tipe 1.³⁶ Penelitian ini menunjukkan kadar vitamin D didominasi dengan kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ yang tidak normal, baik defisiensi maupun insufisiensi, yaitu defisiensi vitamin D sebesar 38,5% (<20 ng/mL) dan insufisiensi vitamin D sebesar 23,1% (21-29 ng/mL). Hal ini sejalan dengan penelitian RCT yang dilakukan oleh Sharma dan kawan-kawan (2017) di India Selatan. Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa sebanyak 63,5% (33 anak dari total 52 anak) anak dengan DM tipe 1 mengalami defisiensi vitamin D (<20 ng/mL), dan setelah

suplementasi selama 6 bulan menunjukkan peningkatan yang signifikan menjadi rerata sekitar 68,64 ng/mL.³⁶ Demikian juga pada penelitian ini, suplementasi vitamin D 2000 mcg/hari selama 6 bulan memberikan peningkatan kadar vitamin D dalam darah secara signifikan. Namun demikian, durasi sakit ternyata tidak memberikan korelasi yang signifikan terhadap kadar vitamin D. Hal ini dimungkinkan karena jangka waktu pengamatan yang pendek, yaitu hanya 6 bulan.

Beberapa keterbatasan pada penelitian ini yaitu subjek penelitian yang sedikit karena keterbatasan sampel sehingga kurang dapat menggambarkan status vitamin D, dan kadar osteokalsin pada pasien DM tipe 1. Variabel vitamin D yang digunakan bukan dalam bentuk vitamin D aktif yang berpengaruh secara langsung terhadap aktivitas proses autoimun dan harus melalui metabolisme di ginjal. Faktor lain yaitu paparan terhadap sinar matahari, etnis/ras, luas permukaan tubuh, diet rendah vitamin D, obat-obatan yang dapat mempengaruhi status vitamin D juga tidak diperiksa dalam penelitian ini. Faktor-faktor penyulit yang mungkin timbul pada penelitian ini juga belum dapat dikendalikan seideal mungkin, seperti kadar HbA1c yang banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain kadar besi, vitamin B12, dan asam folat. Variabel osteokalsin yang diukur hanya total osteokalsin bukan *undercarboxylated osteocalcin* (UC-OC) yang menggambarkan metabolisme aktif dari osteokalsin pada regulasi metabolisme energi. Selain itu, *body mass index* (BMI) dan kadar kalsium juga ikut berpengaruh pada regulasi produksi osteokalsin. Pada penelitian ini tidak mengelompokkan antara defisiensi dan insufisiensi kadar vitamin D.

Kesimpulan

Penelitian ini membuktikan bahwa suplementasi vitamin D₃ selama 6 bulan dapat meningkatkan kadar 25(OH)D dan osteokalsin dalam darah namun tidak berhubungan dengan durasi sakit. Hal ini mungkin diperlukan pemberian vitamin D₃ dalam waktu yang lebih lama dan juga mempertimbangkan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap metabolisme vitamin D₃.

Daftar Pustaka

1. UKK Endokrinologi Anak dan Remaja IDAI. *Konsensus Nasional Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 1*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2009.
2. Batubara JRL, Tridjaya B, Pulungan AB. *Diabetes Mellitus*. Buku Ajar Endokrin Anak. Edisi ke-1. Jakarta. 2010. Hlm. 125-94.
3. Lamb WH. Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus. (Online). 2015. Available from: <http://www.emedicine.com>. Diakses tanggal 8 Mei 2015.
4. Cahyono HA. Gambaran Klinis dan Laboratoris Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2011; 26(4):195-198.
5. Batubara JR, Bambang T, Aman BP, Indra WH. Komplikasi Jangka Panjang dan Jangka Pendek Diabetes Melitus Tipe 1. *Sari Pediatri*. 2012; 10(6):367-372.
6. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary Attack Rate of Type 1 Diabetes in Colorado Families. *Diabetes Care*. 2005; 28(2):296-300.
7. Mathieu C dan Bandenhoop K. Vitamin D and Type 1 Diabetes Mellitus: State of The Art. *Trends Endocrinol Metab*. 2005; 16(6):261-6.

8. Bock G, Prieti B, Mader JK, Holler E, Wolf M, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Peripheral Regulatory T Cells and Beta Cell Function in Healthy Humans: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab Res Rev*.2011; 27:942–945.
9. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Bulsara MK, Cinek O, Rosenbauer J, et al. Maternal Age at Birth and Childhood Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis of 30 Observational Studies. *Diabetes*. 2010; 59(2):486-94.
10. Kanazawa I. Osteocalcin as A Hormone Regulating Glucose Metabolism. *World J Diabetes*. 2015. 25;6(18):1345-1354.
11. Neumann T, LodesS, KästnerB, FrankeS, KiehnopfM, et al. Osteocalcin, Adipokines, and Their Associations with Glucose Metabolism in Type 1 Diabetes. *Bone*.2016; 82:50–55.
12. Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, Katakami N, Kuroda A, et al. Vitamin D Deficiency is Significantly Associated with Retinopathy in Young Japanese Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;106:e41–e43.
13. Mattravadi M, Woerner SE, DiMeglio LA, Bhatia J, Schwarz JM, dan Klein GL. Pediatric Osteoporosis. (online).2016.Available from: www.medscape.com
14. Bechfold S, Dirlenbach I, Raile K, Noelle V, Bonfig W, Schwarz HP. Early Manifestation of Type 1 Diabetes in Children Is a Risk Factor for Changed Bone Geometry: Data Using Peripheral Quantitative Computed Tomography. *PEDIATRICS*. 2005; 118(3).
15. Hameed ERA, Badr HW, Abdallah AA, Hanna WM, dan Salah N. Osteoporosis in Diabetic Children. *Journal of American Science*. 2010;6(12).
16. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, Epidemiology and Classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*.2009;7(10):3-12.
17. Endyarni B, Batubara JRL, dan Boediman I. Effects of A Structured Educational Intervention on Metabolic Control of Type-1 Diabetes Mellitus Patients. *PaediatrIndones*.2006; 46(11-12):260-265.
18. Pulungan AB. Pubertas dan Gangguannya. Dalam: *Buku Ajar Endokrinologi Anak*. Edisi ke-1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI. 2010. Hlm. 85-120.
19. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, dan Valleron AJ. Global Epidemiology of Type 1 Diabetes in Young Adults and Adults: A Systematic Review. *BMC Public Health*.2015; 15:255.
20. Tfayli H dan Arslanian S. The Challenge of Adolescence: Hormonal Changes and Sensitivity to Insulin. *Diabetes Voice*.2007; 52:28-30.
21. Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of Prolonged C-peptide Production in Type 1 Diabetes as Measured with an Ultrasensitive C-Peptide Assay. *Diabetes Care*.2012; 35(3):465-70.
22. De Almeida, Hansen M, Dantas JR, Barone B, Serfaty FM, et al. Residual C-Peptide in Patients with Type 1 Diabetes and Multiethnic Backgrounds. *CLINICS*.2013;68(1):123-126.
23. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethlin KE, et al. Prevalence of Detectable C-Peptide According to Age at Diagnosis and Duration of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(3):476-81.
24. Khoshhal KI, Habeb AM. Does Type 1 Diabetes Mellitus Affect Bone Quality in Prepubertal Children?. *Journal of Thaibah University Medical Sciences*.2015; 10(3):300-305.
25. Napoli N, Strollo R, Pitocco D, Bizzarri C, Maddaloni E, Maggi D, et al. Effect of Calcitriol on Bone Metabolism in

- Adolescents with Type 1 Diabetes. *Endocrine Abstracts*. 2012; 29:1308.
26. Hollick M. *Vitamin D, Second Edition: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Application*. New York: Springer. 2010.
 27. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of Vitamin D on Antigen-specific and Non-Antigen Specific Immune Modulation: Relevance for Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(2):81-9.
 28. Mukhtar M, Batool A, Wajid A, Qayyum I. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Influence T1D Susceptibility Among Pakistanis. *International Journal of Genomics*. 2017. Article ID 4171254:6 pages.
 29. Efe B, Akdere G, Yorulmaz G. Vitamin D levels in Newly Diagnosed Type I Diabetes Mellitus and Relationship with Organ Specific Autoimmune Disorders. *Endocrine Abstracts*. 2017;49:EP418.
 30. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant Vitamin D Deficiency in Youth with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr*. 2009;154(1):132-4.
 31. Soliman GT, Ali BAM, Mohamed AA, Mahmoud AM, and Abdellatif AA. Assessment of Vitamin D Status in Egyptian Children with Type-1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015; 6:573.
 32. Roh YE, Kim BR, Choi WB, Cho MJ, Kim HY, Park KH, et al. Vitamin D Deficiency in Children Aged 6 to 12 Years: Single Center's Experience in Busan. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21(3):149-154.
 33. Misra M, Neumeyer A, Golas SB, O'Rourke J, dan Srinivasan S. Calcium and Vitamin D Supplement Prescribing Practices among Providers Caring for Children with Autism Spectrum Disorders: Are We Addressing Bone Health?. *Autism Research and Treatment*. 2016; Article ID 6763205:6 pages.
 34. Elshakmak A, Shembes N, Ali N, Maziq N. Bone Markers in Children with Type 1 DM. *Endocrine Abstracts*. 2014; 36:25.
 35. Abd El Dayem SM, El-Shehabby AM, Abd El Gafar A, Fawzy A, Salama H. Bone Density, Body Composition, and Markers of Bone Remodelling in Type 1 Diabetic Patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011; 71:387-393.
 36. Sharma S, Biswal N, Bethou A, Rajappa M, Kumar S, dan Vinayagam V. Does Vitamin D Supplementation Improve Glycaemic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus? - A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(9):SC15-SC17.