



Efikasi Suplementasi Vitamin D terhadap Indeks Glikemik pada Diabetes Melitus Gestasional

Yolanda Safitri,^{1,2} Rachma Novita,^{1,3} Melva Louisa⁴

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, ²Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah, ³Rumah Sakit Umum Persahabatan, ⁴Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Beberapa studi efikasi suplementasi vitamin D pada diabetes melitus gestasional hasilnya masih bertentangan. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk konfirmasi efikasi suplementasi vitamin D terhadap kontrol glikemik pada wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D. Pencarian artikel komprehensif melalui PubMed dan Scopus. Studi yang dipilih adalah studi dengan desain *randomized controlled trial* atau *systematic review* pada wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D membandingkan terapi standar obat anti-diabetes (OAD) dengan obat terapi standar dan suplementasi vitamin D. Telaah kritis sesuai perangkat dari *Center for Evidence Based Medicine* (CEBM). Diperoleh 3 studi *systematic review* yang memenuhi kriteria eligibilitas. Dua studi menunjukkan perbedaan kadar glukosa darah puasa dan HbA1C yang bermakna secara statistik dan klinis pada kelompok yang mendapat suplementasi vitamin D dibandingkan kelompok kontrol. Satu studi hasilnya tidak bermakna.

Kata kunci: Diabetes melitus gestasional, vitamin D

ABSTRACT

Results of recent studies on the use of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus were conflicting. This evidence-based case report aimed to confirm the efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in pregnant women with gestational diabetes mellitus and hypovitaminosis D. A comprehensive search for articles in PubMed and Scopus included randomized controlled trial or systematic reviews in gestational diabetes mellitus and hypovitaminosis D comparing standard anti-diabetic drug therapy (OAD) with standard therapeutic drugs and vitamin D supplementation. Critical appraisals were done using the tools from Center for Evidence Based Medicine (CEBM). Three systematic reviews met the eligibility criteria. Two studies showed statistically and clinically significant differences in fasting blood glucose and HbA1C level in vitamin D supplementation group compared to the control group, while the result of the third study was not significant. **Yolanda Safitri, Rachma Novita, Melva Louisa. The Efficacy of Vitamin D Supplementation on Glycemic Index in Gestational Diabetes Mellitus**

Keywords: Gestational diabetes mellitus, vitamin D

KASUS

Seorang wanita hamil G3P2A0 usia kehamilan 28 minggu, didiagnosis diabetes melitus gestasional oleh dokter spesialis Kebidanan dan Kandungan, datang ke poliklinik membawa hasil pemeriksaan laboratorium kadar vitamin D 25 ng/mL. Dokter ingin memberi terapi suplementasi vitamin D, namun masih meragukan efektivitas suplementasi vitamin D dalam mengontrol indeks glikemik selama masa prenatal pada Diabetes Melitus Gestasional dengan hipovitaminosis D.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus gestasional (DMG) adalah

intoleransi karbohidrat dengan *onset* saat masa kehamilan; keadaan ini berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas perinatal.^{1,2}

Sekitar 7% wanita hamil mengalami diabetes melitus gestasional dengan sekitar 200.000 kasus setiap tahun.¹ Prevalensi berkisar 1% hingga 14% kehamilan, tergantung populasi dan uji diagnostik yang digunakan.¹ Penilaian risiko diabetes melitus gestasional harus dilakukan sejak kunjungan prenatal pertama.¹

Diagnosis diabetes melitus gestasional ditegakkan apabila terdapat 2 atau lebih kriteria sebagai berikut: glukosa darah puasa ≥ 95 mg/dL; 1 jam ≥ 180 mg/dL, 2 jam ≥ 155

mg/dL, dan 3 jam ≥ 140 mg/dL.^{1,2}

Diabetes melitus gestasional terjadi karena reseptor insulin tidak cukup mampu bereaksi untuk mengatur kadar glukosa darah, karena hormon yang diproduksi selama kehamilan seperti *human placental lactogen*, mempengaruhi sensitivitas reseptor insulin.¹ Patofisiologi dasar dan faktor risiko diabetes melitus gestasional dan diabetes melitus tipe 2 sama, sehingga ada kemungkinan faktor yang berguna untuk menghambat terjadinya diabetes melitus tipe 2 dapat berguna juga untuk diabetes melitus gestasional.¹

Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi

Alamat Korespondensi email: melva.louisa@gmail.com



vitamin D dapat berhubungan dengan resistensi insulin dan fungsi pankreas terganggu.³⁻⁵ Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin D dapat mempertahankan homeostasis glukosa normal.^{6,7} Suplementasi vitamin D dapat mempengaruhi profil metabolisme pasien diabetes melitus karena pengaruhnya terhadap ekspresi gen apolipoprotein dan penekanan hormon paratiroid.⁶⁻⁷

Prevalensi defisiensi vitamin D pada wanita hamil bervariasi dari 18% hingga 84% tergantung wilayah dan cara berpakaian.⁷ Defisiensi vitamin D dapat terjadi pada wanita hamil karena perkembangan janin yang sangat cepat terutama kalsifikasi yang biasanya terjadi pada trimester terakhir kehamilan.⁶⁻⁷

Mengingat peran vital vitamin D pada metabolisme plasenta dan kondisi metabolik selama kehamilan, beberapa studi telah menyarankan suplementasi vitamin D pada diabetes melitus gestasional.⁸⁻⁹ Akan tetapi, terdapat hasil studi yang tidak mendukung efikasi suplementasi vitamin D pada diabetes melitus gestasional.^{10,11} Laporan kasus berbasis bukti ini meninjau efikasi suplementasi vitamin D terhadap indeks glikemik (glukosa darah puasa dan HbA1C) pada diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D.

METODE

Telaah kritis dilakukan atas studi yang memenuhi kriteria seleksi. Kriteria inklusi adalah: (1) studi dengan desain *randomized controlled trial* (RCT)/*systematic review* dengan target populasi wanita hamil yang terdiagnosis diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D; (2) studi membandingkan terapi standar obat anti-diabetes dengan terapi standar obat anti-diabetes ditambah suplementasi vitamin D pada diabetes melitus gestasional; (3) mengukur kontrol indeks glikemik (kadar gula darah puasa dan HbA1c pada masa prenatal. Studi dieksklusi jika: (1) intervensi vitamin D bersamaan dengan vitamin dan mineral lain; (2) subjek memiliki penyakit komorbid atau infeksi kronis lain seperti tuberkulosis, HIV, hepatitis B, dan lainnya; (3) studi melibatkan subjek wanita hamil sehat atau wanita hamil yang memiliki riwayat penyakit diabetes melitus tipe 1 atau tipe 2 sejak sebelum hamil.

Pencarian artikel komprehensif dilakukan pada 2 pangkalan data, yaitu PubMed dan Scopus, menggunakan kata kunci dan terminologi seperti yang diuraikan pada tabel 1. Dari hasil pencarian, semua artikel duplikasi dikeluarkan, selanjutnya dilakukan penapisan berdasarkan judul dan abstrak sesuai kriteria eligibilitas. Studi yang masuk ke dalam inklusi final ditentukan dengan cara membaca dan memeriksa artikel utuh penelitian tersebut dan mengevaluasi apakah sesuai dengan kriteria seleksi.

Telaah kritis dilakukan pada studi yang memenuhi kriteria seleksi dengan menilai validitas, *importance*, dan *applicability*, disesuaikan dengan tipe studi.¹²

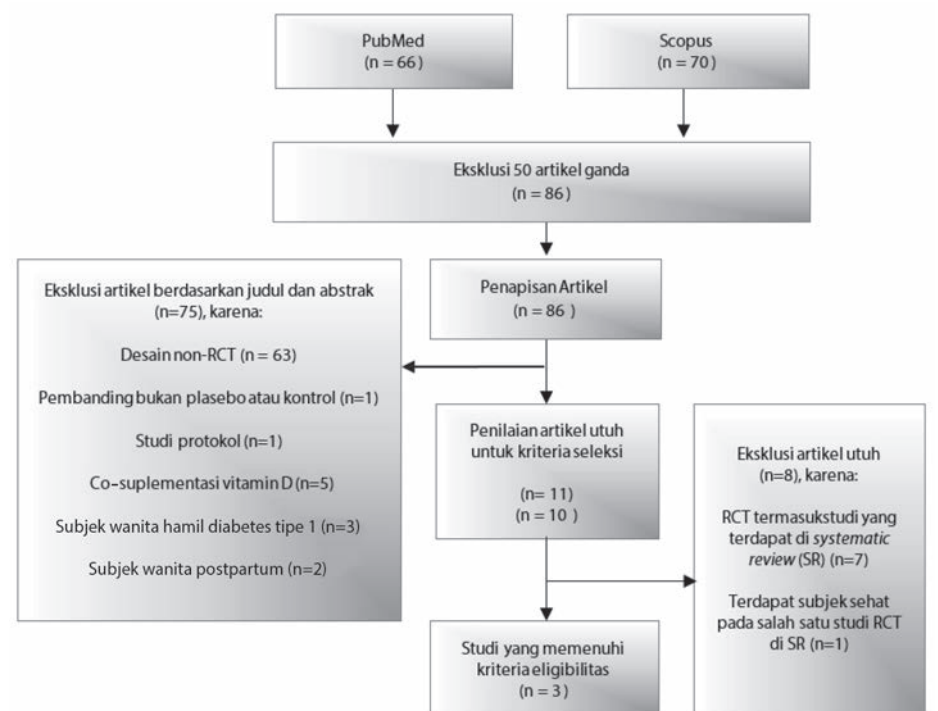
HASIL

Penelusuran awal dua pangkalan data

menghasilkan 136 studi yang potensial relevan untuk menjawab pertanyaan klinis (**Gambar**). Lima puluh studi dieksklusi karena duplikasi. Tersisa 86 studi; dilakukan penapisan judul serta abstrak. Tujuh puluh lima studi dikeluarkan saat penapisan judul dan abstrak dengan alasan: studi desain non-RCT, perbandingan bukan plasebo atau kontrol, suplementasi vitamin D bersamaan dengan mikronutrien dan vitamin lain, dan subjek tidak sesuai, yaitu wanita hamil dengan diabetes tipe 1 dan wanita hamil sehat. Pada 11 studi yang tersisa, dilakukan penilaian secara utuh apakah memenuhi kriteria seleksi. Delapan studi tereksklusi; 7 studi merupakan salah satu studi pada 3 *systematic review* yang terpilih dan 1 studi *systematic review* melibatkan wanita sehat. Tiga *systematic review* studi RCT terpilih untuk masuk ke dalam *Evidence Based Case Report*. *Level of Evidence* 3 artikel

Tabel 1. Kata kunci untuk pemilihan artikel

Database	Kata kunci
Pubmed	#1 Gestational diabetes OR GDM OR gestational diabetes mellitus OR diabetes mellitus, gestational OR diabetes in pregnancy OR diabetes, gestational[MeSHTerms] OR pregnancy in diabetics[MeSHTerms]
	#2 Vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR 25OHD OR calciferol OR ergocalciferol OR cholecalciferol OR vitamin D[MeSHTerms]
	#3 HbA1C OR Glycated hemoglobin A OR hemoglobin A, glycated OR fastingbloodglucose
	#4 #1 AND #2 AND #3
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (diabetes AND mellitus AND gestational) AND TITLE-ABS-KEY (vitamin AND d) AND TITLE-ABS-KEY (hba1c) OR TITLE-ABS-KEY (glycated AND hemoglobin AND a) OR TITLE-ABS-KEY (fasting AND blood AND glucose)



Gambar. Alur pemilihan artikel



Tabel 2. Karakteristik studi yang memenuhi kriteria seleksi

Penulis	Jumlah Studi	Pemberian Vitamin D	Hasil
Akbari, <i>et al</i> , (2017) ¹³	6 RCT	Usia kehamilan 24-28 minggu. Vitamin D oral 50.000 iu 2 kali dengan jarak pemberian 2-3 minggu, selama 2 bulan (4x pemberian)	Suplementasi vitamin D pada diabetes melitus gestasional tidak memiliki pengaruh terhadap kadar Glukosa Darah Pusa dan HbA1C.
Jahanjoo, <i>et al</i> , (2018) ³	5 RCT	Usia kehamilan 24-28 minggu. Vitamin D oral 50.000 – 700.000 IU 2 kali dengan jarak pemberian 2-3 minggu, selama 2 bulan (4 x pemberian) dibandingkan plasebo. Satu studi melanjutkan suplementasi 100.000 IU setiap minggu hingga 12 minggu.	Kadar Glukosa Darah Pusa kelompok suplementasi vitamin D berbeda signifikan dibandingkan kelompok plasebo
Ojo, <i>et al</i> , (2019) ¹⁵	5 RCT	Usia kehamilan 24-28 minggu, dosis vitamin D 200 IU hingga 300.000 IU, diberikan secara oral atau intramuskular, dibandingkan plasebo atau tanpa intervensi (grup kontrol)	Kelompok yang mendapat suplementasi vitamin D mengalami penurunan signifikan kadar Glukosa Darah Pusa dan HbA1c dibandingkan kelompok kontrol

Tabel 3. Hasil telaah kritis

Penulis	PICO Jelas	Strategi Penelusuran Artikel	Telaah kritis	Validitas Studi	Konsistensi Hasil	Mean Difference, 95% interval kepercayaan	Heterogenitas (I ²)
Akbari, <i>et al</i> , ¹³	+	+	+	+	-	GDP : -0,22 mg/dL(-0,72, 0,28) HbA1c : -0,01 % (-0,60, 0,58)	82,3% 76,6 %
Jahanjoo, <i>et al</i> , ³	+	+	+	+	+	GDP :-12,54 mg/dL(-15,03, -10,05) Tidak menilai HbA1c	0%
Ojo, <i>et al</i> , ¹⁵	+	+	+	+	+	GDP :-5,5 mg/dL (-9,3 , -1,5) HbA1c:-0,33%(-0,65, -0,08)	0% 0%

berdasarkan kriteria *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* adalah 1a, karena seluruh studi *systematic review* dari studi RCT.

TELAAH KRITIS

Setelah dilakukan telaah kritis, seluruh studi yang memenuhi kriteria eligibilitas dinyatakan *valid* dengan menggunakan borang telaah kritis yang tertera di buku Sastroasmoro, 2017.¹² Dua dari 3 studi yang *valid* menunjukkan hasil perbedaan bermakna secara statistik dan klinis pada kelompok suplementasi vitamin D dibandingkan kelompok plasebo atau kontrol. Karena luaran berupa variabel *continuous*, NNT dan NNH tidak dapat dihitung untuk mengetahui *importance* studi-studi tersebut.

DISKUSI

Studi laporan kasus berbasis bukti ini dilakukan untuk menjawab pertanyaan klinis: pada wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D, apakah suplementasi vitamin D dapat mengontrol indeks glikemik (GDP dan HbA1C) selama masa prenatal? Hasil penelusuran literatur pada 2 basis data menghasilkan 3 studi *systematic review* dengan validitas baik.

Ketiga studi menggunakan populasi, intervensi, dan pembanding yang sama, namun hasil klinis yang dinilai bervariasi. Hasil kontrol indeks glikemik berupa kadar glukosa darah puasa dan HbA1c diambil sebagai acuan karena kedua penanda ini paling banyak

digunakan untuk melihat efek suplementasi vitamin D pada wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D.^{13,14} Komponen populasi, intervensi, dan luaran studi dijadikan kata kunci untuk mendapatkan literatur yang relevan dengan skenario klinis.

Dari 3 artikel tersebut, studi Jahanjoo, *et al*,³ dan Ojo, *et al*,¹⁵ menunjukkan hasil bermakna secara statistik dan klinis dalam menurunkan indeks glikemik, glukosa darah puasa, dan HbA1c pada wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D. Kedua studi ini memperlihatkan presisi yang baik jika dilihat dari interval kepercayaan. Hasil ini bertentangan dengan studi Akbari, *et al*,¹³ yang menunjukkan hasil yang secara statistik signifikan, namun tidak secara klinis; penurunan GDP dan HbA1c sangat kecil.

Jahanjoo, *et al*,³ menunjukkan bahwa pada kelompok yang mendapat vitamin D kadar glukosa darah puasa turun sebesar 12,54 mg/dL dibandingkan kelompok plasebo.³ Akan tetapi, studi ini tidak mengukur HbA1c. Hasil studi ini dinilai signifikan secara klinis karena interval kepercayaan tidak melewati poin signifikansi (Tabel 3). Hasil yang sama juga terlihat pada studi Ojo, *et al*,¹⁵ Analisis studi Ojo, *et al*,¹⁵ menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa sebesar 5,5 mg/dL dan kadar HbA1c sebesar 0,33% dibandingkan plasebo. Hasil bermakna dua studi ini mungkin

disebabkan oleh homogennya karakteristik dasar subjek dilihat dari kadar vitamin D dan kadar glukosa darah puasa.

Jahanjoo, *et al*,³ menganalisis 5 RCT yang melibatkan wanita hamil dengan usia kehamilan 24-28 minggu, mendapat vitamin D oral dosis 50.000 IU diberikan 2 kali dengan jarak 2-3 minggu, selama 2 bulan (4 kali pemberian) dibandingkan plasebo.³ Studi-studi tersebut homogen, dengan karakteristik dasar kadar vitamin D berkisar antara 10,53 – 20,9 ng/mL (defisiensi vitamin D), kadar glukosa darah di atas 92 mg/dL dan HbA1c di atas 5,5%. Studi Ojo, *et al*,¹⁵ menunjukkan homogenitas studi-studi yang dimasukkan dalam analisis. Karakteristik dasar studi Ojo, *et al*,¹⁵ adalah kadar glukosa darah puasa di atas 92 mg/dL sesuai kriteria diagnosis diabetes melitus gestasional, sedangkan kadar vitamin D dalam darah lebih rendah dibandingkan dengan studi Jahanjoo, *et al*,³ yaitu sebesar 9 ng/mL, dan kadar HbA1c sebesar 5,36%. Dosis dan jalur pemberian vitamin D pada studi Ojo, *et al*,¹⁵ ini bervariasi, dimulai dari 200 IU hingga 300.000 IU baik secara oral maupun intramuskular. Menurut studi Gupta, *et al*,¹⁶ terdapat perbedaan farmakokinetik antara pemberian vitamin D secara intramuskular dan secara oral pada dewasa dengan defisiensi vitamin D. Keduanya memiliki efikasi yang baik untuk terapi defisiensi vitamin D; *25-hydroxyvitamin D* lebih lama bertahan (setelah 6-12 minggu terapi) dalam tubuh



pada pemberian intramuskular dibandingkan pemberian oral.^{3,15,16}

Hasil berbeda ditunjukkan oleh Akbari, *et al.*¹³ Hasil analisis menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D hanya memberikan sedikit tambahan penurunan kadar gula darah puasa dan HbA1C dibandingkan kontrol. Heterogenitas studi yang dianalisis cukup tinggi, ditambah lagi tidak ada analisis sensitivitas untuk menelusuri heterogenitasnya. Beberapa hal yang mungkin menyebabkan heterogenitas adalah perbedaan dosis vitamin D antar studi individual, durasi suplementasi berbeda, karakteristik subjek, variasi besar pada jumlah, formulasi, dan sediaan suplementasi vitamin D.¹³

Systematic review ini dilakukan pada studi-

studi di Asia, sehingga hasilnya kemungkinan besar dapat diaplikasikan kepada pasien di Indonesia mengingat kesamaan populasi di Indonesia dan negara-negara di benua Asia lain terutama dalam pola hidup, pola diet, iklim, dan cara berbusana.

Di Indonesia, hanya ada sediaan vitamin D bentuk oral dan tidak dijamin oleh sistem jaminan kesehatan nasional. Selain itu, distribusi sediaan vitamin D oral juga tidak merata di Indonesia. Mengingat Indonesia merupakan negara tropis, sumber vitamin D lain bisa didapatkan dari sinar matahari. Hal-hal tersebut juga perlu diperhatikan sebelum keputusan suplementasi vitamin D.

Seluruh studi *systematic review* ini memiliki populasi wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D,

sehingga inferensi hasil studi ke populasi umum tidak dapat dilakukan.

SIMPULAN

Pada wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D, suplementasi vitamin D memiliki efikasi kontrol indeks glikemik (GDP dan HbA1C) selama masa prenatal. Suplementasi vitamin D dapat direkomendasikan pada wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional dan hipovitaminosis D sebagai pendamping obat antidiabetik pada regimen terapi diabetes melitus gestasional. Studi lebih lanjut dengan populasi berbeda, dosis vitamin D lebih tinggi, perbandingan antar dosis vitamin D, dan durasi suplementasi lebih lama, dibutuhkan untuk mengetahui lebih baik efek vitamin D terhadap indeks glikemik, terutama efikasi dan keamanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. *Am Med Assoc.* 2001;286:2516–8.
- Luciana V, Viana JLG, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diab Care.* 2014;37:3345–55.
- Jahanjoo F, Farshbaf-Khalili A, Shakouri SK, Dolatkah N. Maternal and neonatal metabolic outcomes of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metabolism.* 2018;73:145–59.
- Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diab Care.* 2014;37:3345–55.
- Yeow TP, Lim SL, Hor CP, Khir AS, Mohamud WNW, Pacini G. Impact of vitamin D replacement on markers of glucose metabolism and cardio-metabolic risk in women with former gestational diabetes—a double-blind, randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10:e0129017.
- Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:1425–32.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical Hypotheses.* 2010;74: 71–5.
- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta.* 2010;31:1027–34.
- Palaniswamy S, Williams D, Järvelin MR, Seberty S. Vitamin D and the promotion of long-term metabolic health from a programming perspective. *Nutr Metabolic Insights.* 2015; 8: NMI-S29526.
- El Lithy A, Abdella RM, El-Faissal YM, Sayed AM, Samie RMA. The relationship between low maternal serum vitamin D levels and glycemic control in gestational diabetes assessed by HbA1c levels: An observational cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2014;14:362.
- Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A. The effects of vitamin D deficiency of incidence risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinol.* 2018;9:7.
- Sastroasmoro S. Menelusur asas dan kaidah evidence-based medicine. Sagung Seto, Jakarta; 2017 .p. 155–50.
- Akbari M, Mosazadeh M, Lankarani KB *et al.* The effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism and lipid profiles in patients with gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hormone and Metabolic Res.* 2017;49:647–53.
- Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: A systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018;125:784–93.
- Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Internat J Environmental Res Publ Health.* 2019;16:1716
- Gupta N, Farooqui KJ, Batra CM, Marwaha RK, Mithal A. Effect of oral versus intramuscular vitamin D replacement in apparently healthy adults with vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metabolism.* 2017;21(1):131