

TESIS

KORELASI KADAR SERUM 25-HIDROKSI VITAMIN D [25(OH)D] DENGAN INTERLEUKIN-6 (IL-6), HbA1c DAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT) PADA KELUARGA TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2



SEPTI WULANDARI

04112682327008

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

TESIS

KORELASI KADAR SERUM 25-HIDROKSI VITAMIN D [25(OH)D] DENGAN INTERLEUKIN- 6 (IL-6), HbA1c DAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT) PADA KELUARGA TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Magister Biomedik pada UNIVERSITAS SRIWJAYA**



SEPTI WULANDARI

04112682327008

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

KORELASI KADAR SERUM 25-HIDROKSI VITAMIN D [25(OH)D] DENGAN INTERLEUKIN-6 (IL-6), HbA1c DAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT) PADA KELUARGA TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2

TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Magister Biomedik (M.Biomed)

Oleh:

SEPTI WULANDARI
04112682327008

Palembang, 16 Juni 2025

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002



Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K)
NIP 198108032006042001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,



Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa tesis dengan judul “Korelasi Kadar Serum 25-Hidroksi Vitamin D [25(OH)D] dengan Interleukin-6 (IL-6), HbA1c dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Juni 2025.

Palembang, 16 Juni 2025

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

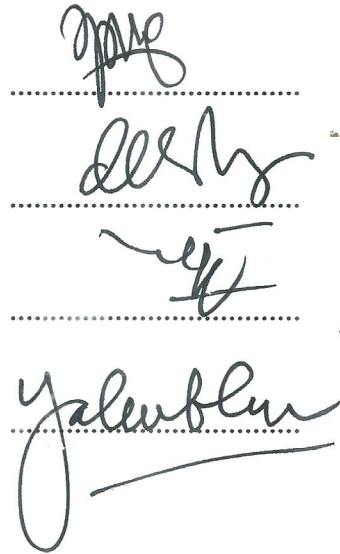
Ketua :

1. Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002



Anggota :

2. Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K)
NIP 198108032006042001
3. Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP 199010132015042004
4. Dr.dr Yulianto Kusnadi, SpPD, KEMD, FINASIM
NIP 196907252000061001
5. dr. Kemas Yakub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes
NIP 197210121999031005



Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



Prof.Dr.dr.H.Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

Koordinator Program Studi



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 1972122919980310002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Septi Wulandari

NIM : 04112682327008

Judul : Korelasi Kadar Serum 25-Hidroksi Vitamin D [25(OH)D] dengan
Interleukin-6 (IL-6), HbA1c dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada
Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi oleh tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, Juni 2025



Septi Wulandari

ABSTRAK

Korelasi Kadar Serum Vitamin D [25(OH)D] dengan Interleukin-6 (IL-6), HbA1c dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat setiap tahun. Kondisi ini ditandai dengan hiperglikemia kronik yang disebabkan oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Faktor genetik berkontribusi besar dalam perkembangan DMT2, dimana keluarga tingkat pertama dari penderita DMT2 berisiko lebih tinggi terkena DMT2. Vitamin D diketahui berperan dalam regulasi sistem imun dan metabolisme glukosa. Kadar vitamin D yang rendah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6), gangguan kontrol glukosa (tercermin dari HbA1c), serta peningkatan berat badan berlebih yang diukur melalui Indeks Massa Tubuh (IMT). Penelitian bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar vitamin D serum dengan kadar IL-6, HbA1c, dan IMT pada keluarga tingkat pertama penderita DMT2. Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional. Sebanyak 50 subjek berusia 18-25 tahun dari keluarga tingkat pertama dari penderita DMT2 direkrut secara *consecutive sampling*. Kadar vitamin D serum diperiksa menggunakan chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA), IL-6 dengan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), dan HbA1c dengan fluorescence immunoassay (FIA) serta IMT dihitung dari pengukuran antropometri. Uji Korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi negatif signifikan antara kadar vitamin D dengan kadar IL-6 ($r = -0,307$; $p = 0,03$) dan HbA1c ($r = -0,429$; $p = 0,002$). Namun, tidak ditemukan korelasi signifikan antara kadar vitamin D dengan IMT ($r = 0,026$; $p = 0,856$). Rendahnya kadar vitamin D berhubungan dengan peningkatan IL-6 dan HbA1c menunjukkan keterlibatan vitamin D dalam mekanisme inflamasi dan pengaturan glukosa. Upaya skrining dan intervensi nutrisi pada kelompok risiko tinggi terutama keluarga tingkat pertama perlu dipertimbangkan sebagai langkah preventif DMT2.

Kata kunci : Vitamin D, Interleukin-6, HbA1c, Indeks Massa Tubuh, Diabetes Melitus Tipe 2, keluarga tingkat pertama

ABSTRACT

Correlation of Serum Vitamin D [25(OH)D] Levels with Interleukin-6 (IL-6), HbA1c and Body Mass Index (BMI) in First-Degree Relatives with Type 2 Diabetes Mellitus

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major global health concern with an increasing prevalence each year. It is characterized by chronic hyperglycemia caused by insulin resistance and impaired insulin secretion. Genetic predisposition plays a key role, as individuals with a first-degree family history of T2DM are at higher risk of developing the disease. Vitamin D is known to influence immune regulation and glucose metabolism. Low vitamin D levels have been associated with increased proinflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), impaired glycemic control (reflected by HbA1c), and increased body weight, as indicated by body mass index (BMI). This was an analytic observational study with a cross-sectional design. A total of 50 subjects aged 18–25 years with first-degree relatives diagnosed with T2DM were recruited through consecutive sampling. Serum vitamin D levels were measured using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA), IL-6 using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and HbA1c using fluorescence immunoassay (FIA). BMI was calculated from anthropometric measurements. Data were analyzed using Spearman correlation. There was a significant negative correlation between vitamin D and IL-6 ($r = -0.307$; $p = 0.03$), as well as between vitamin D and HbA1c ($r = -0.429$; $p = 0.002$). No significant correlation was found between vitamin D and BMI ($r = 0.026$; $p = 0.856$). The findings suggest that low vitamin D levels may contribute to increased inflammation and poor glycemic control. Early screening and nutritional intervention in high-risk groups, especially first-degree relatives, may serve as a preventive strategy for T2DM.

Keywords: *Vitamin D, Interleukin-6, HbA1c, Body Mass Index, Type 2 Diabetes Mellitus, First-degree relative*

RINGKASAN

KORELASI KADAR SERUM VITAMIN D [25(OH)D] DENGAN INTERLEUKIN-6 (IL-6), HbA1c DAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT) PADA KELUARGA TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 16 Juni 2025

Septi Wulandari; Dibimbing oleh Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed dan Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K).

Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxi + 146 halaman, 13 tabel, 8 gambar, 14 lampiran

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat. Penyakit ini ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin, yang mengarah pada hiperglikemia kronis dan komplikasi metabolik lainnya. Faktor genetik memiliki kontribusi besar dalam perkembangan DMT2, di mana keluarga tingkat pertama dari penderita DMT2 memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit yang sama. Vitamin D diketahui tidak hanya penting untuk metabolisme tulang, tetapi juga memiliki fungsi imunomodulator dan antiinflamasi. Kadar vitamin D yang rendah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6), gangguan kontrol glukosa (tercermin dari HbA1c), serta peningkatan berat badan berlebih yang diukur melalui Indeks Massa Tubuh (IMT). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara kadar vitamin D serum dengan kadar IL-6, HbA1c, dan IMT pada keluarga tingkat pertama penderita DMT2. Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional. Sebanyak 50 subjek yang merupakan keluarga tingkat pertama dari penderita DMT2 direkrut secara *consecutive sampling*. Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk mengukur kadar vitamin D serum, IL-6, dan HbA1c, serta pengukuran antropometri untuk menghitung IMT. Analisis korelasi dilakukan menggunakan uji *Spearman*. Hasil penelitian yang didapatkan menunjukkan nilai rata-rata kadar vitamin D Serum adalah 17,4 ng/mL, nilai IL-6 0,4 pg/mL, nilai HbA1c 5,3% dan nilai IMT 24,8 kg/m². Mayoritas keluarga tingkat pertama mengalami defisiensi vitamin D dan memiliki IMT berlebih dan obesitas. Hasil uji statistik menunjukkan adanya korelasi negatif signifikan antara kadar vitamin D dengan kadar IL-6 ($r = -0,307$; $p = 0,03$) dan HbA1c ($r = -0,429$; $p = 0,002$). Namun, tidak ditemukan korelasi signifikan antara kadar vitamin D dengan IMT ($r = 0,026$; $p = 0,856$). Berdasarkan hasil penelitian kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan peningkatan kadar IL-6 dan HbA1c, menunjukkan keterlibatan vitamin D dalam proses inflamasi dan regulasi glikemik pada individu berisiko tinggi DMT2. Namun, tidak terdapat hubungan bermakna antara vitamin D dengan IMT.

Kata kunci : Vitamin D, Interleukin-6, HbA1c, Indeks Massa Tubuh, Diabetes Melitus Tipe 2, keluarga tingkat pertama
Sosial Kepustakaan : 162 (2004 – 2024)

SUMMARY

CORRELATION OF SERUM VITAMIN D [25(OH)D] LEVELS WITH INTERLEUKIN-6 (IL-6), HbA1c AND BODY MASS INDEX (BMI) IN FIRST-DEGREE RELATIVES WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Scientific Paper in the form of a Thesis, May 2025

Septi Wulandari; Supervised by Dr. Dr. Zen Hafy, M.Biomed and Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K).

Master of Biomedical Sciences Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxi + 135 pages, 13 tables, 8 pictures, 19 attachments

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a global health problem whose prevalence continues to rise. The disease is characterised by insulin resistance and impaired insulin secretion, leading to chronic hyperglycaemia and other metabolic complications. Genetic factors play a major role in the development of T2DM, with first-degree relatives of T2DM sufferers having a higher risk of developing the disease. Vitamin D is known to be important not only for bone metabolism, but also for its immunomodulatory and anti-inflammatory functions. Low vitamin D levels are associated with increased expression of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), impaired glucose control (as reflected by HbA1c), and increased excess body weight as measured by body mass index (BMI). The aim of this study was to determine the association between serum vitamin D levels and IL-6, HbA1c, and BMI levels in first-degree relatives of T2DM patients. This study used an analytical observational design with a cross-sectional approach. A total of 50 subjects who were first-degree relatives of people with T2DM were recruited by consecutive sampling. Laboratory tests were performed to measure serum vitamin D, IL-6 and HbA1c levels, and anthropometric measurements were taken to calculate BMI. Correlation analysis was performed using the Spearman test. The results showed that the mean serum vitamin D level was 17.4 ng/mL, IL-6 level was 0.4 pg/mL, HbA1c level was 5.3% and BMI level was 24.8 kg/m². The majority of first-degree relatives were vitamin D deficient, overweight and obese. Statistical tests showed a significant negative correlation between vitamin D levels and IL-6 levels ($r = -0.307$; $p = 0.03$) and HbA1c ($r = -0.429$; $p = 0.002$). However, there was no significant correlation between vitamin D levels and BMI ($r = 0.026$; $p = 0.856$). Based on the results of the study, low vitamin D levels were associated with increased levels of IL-6 and HbA1c, suggesting an involvement of vitamin D in inflammatory processes and glycaemic regulation in individuals at high risk of T2DM. However, there was no significant association between vitamin D and BMI.

Keywords : Vitamin D, Interleukin-6, HbA1c, Body Mass Index, Type 2 Diabetes Mellitus, First-degree relative

Social Literature : 162 (2004-2024)

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Septi Wulandari

NIM : 04112682327008

Judul : Korelasi Kadar Serum Vitamin D [25(OH)D] dengan Interleukin-6 (IL-6),
HbA1c dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Keluarga Tingkat Pertama
Diabetes Melitus Tipe 2

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 16 Juni 2025



Septi Wulandari

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, berkat, dan ridho-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis yang berjudul "Korelasi Kadar Serum Vitamin D [25(OH)D] dengan Interleukin-6 (IL-6), HbA1c dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2". Penyusunan tesis ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik (M.Biomed) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penelitian dan penyusunan tesis ini tidak luput dari bantuan, arahan, dan dukungan baik moril maupun materil dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segenap kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT atas segala karunia dan rahmat yang diberikan sampai detik ini.
“Bukan kita yang hebat, tapi Allah yang memudahkan. Bukan kita yang kuat, tapi Allah yang ringankan”.
2. Kedua orangtua, Suami dan Anak-anakku tersayang serta semua anggota keluarga lain atas doa, semangat, cinta, kasih sayang, serta dukungan moril dan materil sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dan perkuliahan ini dengan baik.
3. Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed selaku Pembimbing Utama sekaligus Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan saran, dan motivasi kepada penulis hingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik
4. Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K) selaku selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan saran, dan motivasi kepada penulis hingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik
5. Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed., selaku Penguji I yang telah memberikan saran dan masukan kepada penulis untuk perbaikan tesis ini.
6. Dr. dr Yulianto Kusnadi, Sp.PD, KEMD, FINASIM selaku Penguji II yang telah memberikan saran dan masukan kepada penulis untuk perbaikan tesis ini.
7. dr. Kemas Yakub Rahardiyanto, Sp.PK, M.Kes selaku Penguji III yang telah memberikan saran dan masukan kepada penulis untuk perbaikan tesis ini.

8. Seluruh Bapak/Ibu Dosen dan Staf di Prodi Magister Ilmu Biomedik
9. Teman seperjuangan dan seangkatan Biomedik 2023
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melindungi dan memberkati kita semua serta membalas segala kebaikan pihak-pihak yang telah membantu, mendukung dan mendoakan penulis dalam proses perkuliahan, penelitian dan penyusunan tesis ini. Penulis menyadari tesis ini masih terdapat banyak kekurangan sehingga dibutuhkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii

BAB I. PENDAHULUAN

1.1	Latar Belakang	1
1.2	Rumusan Masalah	3
1.3	Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1.	Tujuan Umum	3
1.3.2.	Tujuan Khusus	3
1.4	Hipotesis.....	4
1.5	Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1.	Manfaat Teoritis	4
1.5.2.	Manfaat Praktis	4

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Diabetes Melitus Tipe Dua.....	5
2.1.1	Definisi.....	5
2.1.2	Patofisiologi DMT2.....	6
2.1.3	Faktor Risiko DMT2	8
2.1.4	Diagnosis DMT2	11
2.1.5	Keluarga Tingkat Pertama DMT2.....	12
2.2	Indeks Massa Tubuh (IMT).....	14
2.2.1	Definisi dan Klasifikasi.....	14
2.2.2	IMT dan Keluarga Tingkat Pertama DMT2.....	15
2.3	HbA1c	16
2.3.1	Mekanisme Glikasi HbA1c	16
2.3.2	Pengukuran HbA1c	17
2.3.3	HbA1c dan Keluarga Tingkat Pertama DMT2.....	20

2.4	Interleukin-6	20
2.4.1	Definisi IL-6	20
2.4.2	Pensinyalan IL-6.....	22
2.4.3	Pemeriksaan IL-6	23
2.4.3	IL-6 dan Keluarga Tingkat Pertama DMT2	24
2.5	Vitamin D	28
2.5.1	Struktur Vitamin D	28
2.5.2	Biosintesis Vitamin D	29
2.5.3	Pemeriksaan Vitamin D	33
2.5.4	Peran Vitamin D pada DMT2	35
2.6	Korelasi Vitamin D dengan IL-6, HbA1c dan IMT pada Keluarga Tingkat Pertama DMT2.....	39
2.6.1	Korelasi Vitamin D dengan IL-6.....	39
2.6.2	Korelasi Vitamin D dengan HbA1c	40
2.6.3	Korelasi Vitamin D dengan IMT.....	41
2.7	Kerangka Teori.....	43
2.8	Kerangka Konsep	44

BAB III METODE PENELITIAN

3.1	Jenis Penelitian.....	45
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	45
3.3	Populasi dan Sampel.....	45
3.3.1	Populasi.....	45
3.3.2	Sampel.....	45
3.3.2.1	Besar Sampel.....	46
3.3.2.2	Teknik Sampling Penelitian.....	47
3.4	Variabel Penelitian.....	48
3.5	Definisi Operasional.....	49
3.6	Cara Kerja Penelitian	52
3.6.1	Pengumpulan Responden dan Pengambilan Darah.....	52
3.6.2	Pemeriksaan HbA1c, IL-6 dan Vitamin D.....	53
3.6.3	Pelaporan Hasil.....	58
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	58
3.7.1	Pengolahan Data.....	58
3.7.2	Analisis Data.....	58
3.8	Alur Penelitian.....	60

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1	Hasil Penelitian	61
4.1.1	Analisis Univariat.....	62
4.1.1.1	Distribusi Frekuensi dan Deskriptif Karakteristik Responden.....	63
4.1.1.2	Distribusi Kadar Vitamin D Serum (25OHD) Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia dan Status Gizi	65
4.1.2	Analisis Bivariat.....	66
4.1.2.1	Uji Normalitas.....	66
4.1.2.2	Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan IL-6	66
4.1.2.3	Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan HbA1c	67

4.1.2.4 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan IMT	68
4.2 Pembahasan.....	68
4.2.1 Analisis Univariat.....	68
4.2.1.1 Karakteristik Demografis Keluarga Tingkat Pertama.....	68
4.2.1.2 Karakteristik Klinis Keluarga Tingkat Pertama.....	69
4.2.1.3 Karakteristik Laboratorium Keluarga Tingkat Pertama....	72
4.2.2 Analisis Bivariat	
4.2.2.1 Perbedaan Kadar Vitamin D Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Status Gizi	77
4.2.2.2 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan IL-6 pada Keluarga Tingkat Pertama DMT2	79
4.2.2.3 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan HbA1c pada Keluarga Tingkat Pertama DMT2	80
4.2.2.4 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan IMT pada Keluarga Tingkat Pertama DMT2	82
4.3 Keterbatasan Penelitian	84
 BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Simpulan.....	85
5.2 Saran.....	86
 DAFTAR PUSTAKA.....	 87

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	11
2.2 Tes Laboratorium Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.....	12
2.3 Kategori IMT menurut WHO, WHO pada populasi Asia dan CDC.....	14
2.4 Nilai Vitamin D Serum Berdasarkan <i>Vitamin D Council</i> , <i>Endocrine Society</i> dan <i>Food and Nutrition Board</i>	34
3.1 Definisi Operasional.....	50
4.1 Distribusi Frekuensi dan Deskriptif Karakteristik Responden.....	64
4.2 Distribusi Kadar Vitamin D Serum (25OHD) Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia dan Status Gizi	67
4.3 Uji Normalitas.....	68
4.4 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan IL-6	68
4.5 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan IL-6 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	68
4.6 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan HbA1c	69
4.7 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan HbA1c Berdasarkan Jenis Kelamin.....	69
4.6 Korelasi Kadar Vitamin D Serum dengan IMT dan Lingkar Pinggang.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Pembentukan HbA1c.....	17
2.2 Pensinyalan IL-6.....	22
2.3 Struktur Vitamin D.....	28
2.4 Proses Sintesis Vitamin D.....	29
2.5 Transportasi Vitamin D memasuki Sel.....	30
2.6 Efek Vitamin D pada Sel β Pankreas	35
2.7 Efek Vitamin D Terhadap Sensitivitas Insulin	36
4.1 Alur Rekrutment dan Seleksi Sampel	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Lembar Permohonan Kesiediaan menjadi Responden Penelitian	98
Lampiran 2. Lembar Persetujuan.....	100
Lampiran 3. Daftar Pertanyaan Responden	101
Lampiran 4. Sertifikat Layak Etik Penelitian	102
Lampiran 5. Surat Perizinan Penelitian di Klinik Kesehatan Unsri.....	103
Lampiran 6. Surat Perizinan Penelitian di Puskesmas Gandus Palembang.....	105
Lampiran 7. Surat Perizinan Penelitian di RSMH Palembang.....	107
Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Klinik Kesehatan Unsri.....	108
Lampiran 9. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Puskesmas Gandus.....	109
Lampiran 10. Surat Keterangan Selesai Penelitian di RSMH Palembang.....	110
Lampiran 11. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Laboratorium Biotek.....	111
Lampiran 12. Cara Kerja Penelitian.....	112
Lampiran 13. Output SPSS	114
Lampiran 14. Daftar Riwayat Hidup	126

DAFTAR SINGKATAN

AT1R	<i>Angiotensin 1 Receptor</i>
CLC	<i>Cardiotrophin-Like Cytokine</i>
CLIA	<i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>
CNF	<i>Ciliary Neurotrophic Factor</i>
CT-1	<i>Cardiotropin-1</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	Diabetes Melitus
DMT2	Diabetes Melitus Tipe 2
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ER	<i>Estradiol/ Estrogen Receptor</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDR	<i>First-Degree Relative</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
FHD	<i>Family History Diabetes</i>
FOXO1	<i>Forkhead box protein O1</i>
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
GD	Glukosa Darah
GDP	Glukosa Darah Puasa
GDPP	Glukosa Darah Post Prandial
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
GDS	Glukosa Darah Sewaktu
GLUT2	<i>Glucose Transporter 2</i>
HFD	<i>High Fat Diet</i>
HGF	<i>Hybridoma Growth Factor</i>
HLA	<i>Human Leucocytes Antigen</i>
HPLC	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>
hs-CRP	<i>High Sensitivity C-Reactive Protein</i>
HSF	<i>Hepatocyte Stimulating Factor</i>
IAAP	<i>Islet Amyloid Polypeptides</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>

IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
INS-R	<i>Insulin Receptor</i>
IRS-1	<i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
LIF	<i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
MHC-II	<i>Mayor Hystocompatibility Complex-II</i>
NF-κB	<i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NGSP	<i>National Glycohaemoglobin Standardisation Program</i>
PPAR-δ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta</i>
RAS	<i>Renin-Angiotensin System</i>
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SERCA	<i>SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase</i>
SOCS	<i>Supresor of Cytokine Signaling</i>
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
UPR	<i>Unfolded Protein Response</i>
VDBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE	<i>Vitamin D Response Element</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin maupun kerja insulin yang dapat menyebabkan kerusakan dalam jangka panjang dan disfungsi pada beberapa organ terutama pada mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.¹ Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) diperkirakan pada tahun 2030 terdapat 643 juta orang dewasa berusia 20–79 menderita diabetes. Indonesia memiliki 19,5 juta penderita diabetes, yang menjadikan Indonesia sebagai negara ke-5 dengan penderita diabetes terbanyak di dunia pada tahun 2021.² Menurut data Dinas Kesehatan Kota Palembang, pada tahun 2022 jumlah kasus diabetes melitus (DM) sebanyak 435.512 orang dan meningkat sebanyak 56 % menjadi 605.570 tahun 2023.

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan jenis diabetes yang paling banyak diderita, sekitar 90% dari semua kasus diabetes. DMT2 ini ditandai dengan hiperglikemia akibat insensivitas sel terhadap insulin dan umumnya disebabkan oleh faktor keluarga dan gaya hidup yang tidak sehat serta banyak dialami oleh orang dewasa.³ Riwayat keluarga DMT2 membuat seseorang rentan terkena diabetes dengan keluarga tingkat pertama dari pasien DMT2 memiliki risiko 30-70% lebih tinggi terkena DMT2.⁴ Risiko ini disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan yang diwariskan dalam keluarga, termasuk polimorfisme genetik yang mempengaruhi metabolisme glukosa, sensitivitas insulin, dan fungsi imun.⁵ Beberapa kelainan metabolik, seperti obesitas dan gangguan toleransi glukosa sering ditemukan pada keluarga pasien diabetes.⁶

Hasil dari studi yang dilakukan oleh Anthanont dkk (2017) nilai Indeks Massa Tubuh (IMT) pada keluarga tingkat pertama DMT2 rata-rata 30,6 kg/m² dimana menurut *World Health Organization* (WHO) nilai tersebut termasuk dalam kategori Obesitas Sedang (Kelas I).⁷ Obesitas dapat meningkatkan risiko seseorang untuk terkena DMT2 melalui resistensi insulin, peradangan, dan penurunan fungsi pankreas. Pada individu yang obesitas, terutama yang memiliki banyak lemak visceral terjadi peningkatan resistensi insulin. Sel β pankreas memproduksi insulin

dalam jumlah besar yang lama kelamaan akan menyebabkan penurunan fungsi dalam memproduksi insulin. Selain itu, jaringan lemak akan mengeluarkan zat-zat inflamasi yang dapat mengganggu fungsi sel β di pankreas.⁸ Beberapa bukti menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi penanda inflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP), dapat meningkatkan kejadian DMT2.⁹

Interleukin-6 adalah sitokin multifungsi yang terlibat dalam patofisiologi DMT2. IL-6 memainkan peran sentral dalam peradangan kronis tingkat rendah dengan bertindak sebagai mediator pro-inflamasi yang mendukung resistensi insulin, obesitas, dan penyakit kronis lainnya. Peradangan kronis berkontribusi terhadap penurunan efektivitas insulin sehingga tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin untuk mengontrol kadar gula darah.¹⁰ Kontrol gula darah seseorang dapat dinilai melalui pengukuran HbA1c. Studi Hu dkk (2016) menunjukkan nilai HbA1c pada keluarga tingkat pertama DMT2 berkisar 5,3 – 5,8 %. Nilai HbA1c lebih dari 5,7% dikategorikan sebagai prediabetes yang berisiko lebih besar untuk berkembang menjadi DMT2, penyakit jantung, dan stroke.¹¹

Vitamin D memainkan peran penting dalam mengatur banyak jalur fisiologis, termasuk kontrol sistem renin angiotensin, penyerapan kalsium, sintesis insulin dan metabolisme glukosa, pertahanan antioksidan, dan mekanisme perbaikan DNA. Vitamin D memunculkan responsnya pada jaringan target melalui pengikatan dan aktivasi transkripsional reseptornya (VDR). Pada pengelolaan DMT2, vitamin D berperan meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan fungsi pankreas dan menurunkan peradangan. Aktivasi VDR yang ditemukan di sel beta pankreas oleh vitamin D dapat meningkatkan sekresi insulin dan reseptor insulin pada sel-sel tubuh sehingga respon sel terhadap insulin meningkat serta menurunnya kadar glukosa darah dan HbA1c.^{12,12} Selain itu, aktivasi VDR yang ada di sel imun dan adiposit dapat menurunkan transkripsi NF- κ B yang mengkode IL-6.¹³ Vitamin D juga melalui penekanan hormon PTH dapat memicu lipolisis dan menekan lipogenesis pada jaringan adiposa sehingga dapat menurunkan berat badan.¹⁴

Variasi genetik dalam urutan gen VDR dilaporkan mempengaruhi aktivitasnya dan dikaitkan dengan risiko DMT2. Defisiensi vitamin D sangat umum terjadi pada penderita DMT2 dan telah dilaporkan mengganggu sekresi insulin serta

meningkatkan resistensi insulin perifer sebagai faktor risiko utama untuk pengembangan DMT2. Studi terbaru menunjukkan adanya korelasi negatif antara vitamin D serum dengan HbA1c ($r=-0,5452$, $P<0,001$)¹⁵, vitamin D dengan IL-6 ($r=-0,609$, $P<0,001$)¹⁶ dan vitamin D dengan IMT ($r=-0,138$, $P=0,004$) pada pasien DMT2.¹⁷ Interaksi faktor genetik seperti pewarisan polimorfisme dengan lingkungan dapat mempengaruhi kerentanan keluarga tingkat pertama dan meningkatkan risiko terkena DMT2.

Namun demikian, laporan mengenai kadar serum vitamin D pada keluarga tingkat pertama DMT2 serta korelasinya dengan IL-6, HbA1c dan IMT belum ditemukan, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terhadap keluarga tingkat pertama DMT2 dengan judul “Korelasi Kadar Serum 25-Hidroksi Vitamin D [25(OH)D] dengan Interleukin-6 (IL-6), HbA1c dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2”

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi kadar serum 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] dengan interleukin-6 (IL-6), HbA1c, dan indeks massa tubuh (IMT) pada keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar serum 25(OH)D dengan IL-6, HbA1c dan IMT pada keluarga tingkat pertama DMT2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi karakteristik demografi seperti usia, jenis kelamin, berat dan tinggi badan serta tekanan darah pada keluarga tingkat pertama DMT2
2. Mengetahui kadar serum 25(OH)D, IL-6, HbA1c dan IMT pada keluarga tingkat pertama DMT2
3. Menganalisis korelasi kadar serum 25(OH)D dengan IL-6, HbA1c dan IMT pada keluarga tingkat pertama DMT2

1.4 Hipotesis

Terdapat korelasi kadar serum 25(OH)D dengan IL-6, HbA1c dan IMT pada keluarga tingkat pertama DMT2.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Memberikan sumbangan data dan pengetahuan mengenai korelasi kadar serum 25(OH)D dengan IL-6, HbA1c dan IMT pada keluarga tingkat pertama DMT2.

1.5.2 Manfaat Praktis

Bagi masyarakat khususnya keluarga tingkat pertama dapat melakukan strategi preventif terhadap kejadian DMT2 melalui peningkatan suplemen vitamin D, pengelolaan berat badan serta pemantauan parameter inflamasi dan metabolik secara berkala.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perkeni. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. *Jakarta: PB Perkeni*. 2015; 1: 1-61.2015.
2. Magliano D and Boyko E. IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. *IDF DIABETES ATLAS [Internet] 10th ed Brussels: International Diabetes Federation*. 2021: 35914061.
3. Wideasari KR, Wijaya IMK and Suputra PA. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, Dan Tatalaksana. *Ganesha Medicina*. 2021; 1: 114-20.
4. Almgren P, Lehtovirta M, Isomaa B, et al. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study. *Diabetologia*. 2011; 54: 2811-9. doi:10.1007/s00125-011-2267-5.
5. Stadler M, Pacini G, Petrie J, Luger A, Anderwald C and on behalf of the RI. Beta cell (dys)function in non-diabetic offspring of diabetic patients. *Diabetologia*. 2009; 52: 2435-44. doi:10.1007/s00125-009-1520-7.
6. Henninger J, Rawshani A, Hammarstedt A and Eliasson B. Metabolic characteristics of individuals at a high risk of type 2 diabetes - a comparative cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2017; 17: 40. doi:10.1186/s12902-017-0191-5.
7. Anthanont P, Ramos P, Jensen MD and Hames KC. Family history of type 2 diabetes, abdominal adipocyte size and markers of the metabolic syndrome. *International journal of obesity (2005)*. 2017; 41: 1621-6. doi:10.1038/ijo.2017.171.
8. Kolb H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? *BMC medicine*. 2022; 20: 494. doi:10.1186/s12916-022-02672-y.
9. Bashir H, Ahmad Bhat S, Majid S, et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2020; 34: 5. doi:10.34171/mjiri.34.5.
10. Kanaya N, Sarumaha HG, Nuraqilla SZ, Keren G and Tjahyanto T. Role of Vitamin D on IL-6 In Type 2 Diabetes Mellitus: Literature Review. *Eduvest-Journal of Universal Studies*. 2022; 2: 357-64.
11. Hu X, Pan X, Ma X, et al. Contribution of a first-degree family history of diabetes to increased serum adipocyte fatty acid binding protein levels independent of body fat content and distribution. *International Journal of Obesity*. 2016; 40: 1649-54. doi:10.1038/ijo.2016.147.
12. Akinlawon OJ, Lai CQ, Noel SE, Flanagan KD and Tucker KL. Risk Factors Associated with Vitamin D Status among Older Puerto Rican Adults. *The Journal of nutrition*. 2021; 151: 999-1007. doi:10.1093/jn/nxaa426.
13. Szymczak-Pajor I and Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019; 11. doi:10.3390/nu11040794.
14. Nimitphong H, Park E and Lee M-J. Vitamin D Regulation of Adipogenesis and Adipose Tissue Functions. *Nutrition research and practice*. 2020; 14: 553-67. doi:10.4162/nrp.2020.14.6.553.

15. Abdo B, Abdullah M, AlShoaibi IA, et al. Relationship Between Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Vitamin D Levels in Type 2 Diabetes Patients: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024; 16: e62468. doi:10.7759/cureus.62468.
16. Wang W, Zhang J, Wang H, Wang X and Liu S. Vitamin D deficiency enhances insulin resistance by promoting inflammation in type 2 diabetes. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2019; 12: 1859.
17. Xing Y, Cheng T, Zhou F and Ma H. The Association Between Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Observational Cross-Sectional Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2022; 15: 269-80. doi:10.2147/dmso.s348870.
18. WHO. *WHO Global report on diabetes*. World Health Organization, 2016.
19. Vargas E, Joy NV and Sepulveda C. Biochemistry, insulin metabolic effects. 2018.
20. Fatimah RN. Diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Majority*. 2015; 4: 93-101.
21. Goyal R, Singhal M and Jialal I. Type 2 diabetes. *StatPearls [Internet]*. 2023.
22. Firdaus M. *Diabetes dan Rumpit Laut Cokelat*. Universitas Brawijaya Press, 2017.
23. Zammitt N and Sandilands E. *Essentials of Kumar and Clark's Clinical Medicine E-Book: Essentials of Kumar and Clark's Clinical Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2021.
24. Lestari L and Zulkarnain Z. Diabetes Melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*. 2021, p. 237-41.
25. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebara S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020; 21. doi:10.3390/ijms21176275.
26. Ralston SH, Penman ID, Strachan MW and Hobson R. *Davidson's Principles and Practice of Medicine: Davidson's Principles and Practice of Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2018.
27. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM and Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiological reports*. 2020; 8: e14607. doi:10.14814/phy2.14607.
28. Utomo AA, Rahmah S and Amalia R. Faktor risiko diabetes mellitus tipe 2: A systematic review. *AN-NUR: Jurnal Kajian dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat*. 2020; 1: 44-53.
29. Hoetomo M. Kamus Lengkap Bahasa Indonesia. *Surabaya: Mitra Pelajar*. 2005.
30. Isnaini N and Ratnasari R. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan Aisyiyah*. 2018; 14: 59-68.
31. Rita N. Hubungan jenis kelamin, olah raga dan obesitas dengan kejadian diabetes mellitus pada lansia. *Jik-Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2018; 2: 93-100.
32. Andrifahmi AA. Gambaran Diet Dan Olahraga Pada Masyarakat Yang Menderita Diabetes Mellitus Di Kelurahan Mondokan Kecamatan Tuban Kabupaten Tuban. *Jurnal Multidisiplin Indonesia*. 2023; 2: 2725-37.

33. Harahap NS. Pengaruh Aktivitas Fisik Aerobik Sesaat Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa pada Mahasiswa Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan. *Jurnal Sehat dan Bugar (SEGAR)*. 2017; 5: 35-8.
34. Suratun S, Pujiana D and Sari M. Pencegahan Diabetes Melitus Di Palembang. *Masker Medika*. 2023; 11: 9-18.
35. Suminar GR, Sari CWM and Shalahuddin I. Pencegahan primer dan perilaku sehat pada setiap anggota keluarga yang tidak menderita diabetes melitus di dalam keluarga dengan diabetes melitus. *Holistik Jurnal Kesehatan*. 2019; 13: 318-26.
36. Noor YEI, Sugiarto E and Fatimah AS. The Description of Obesity Among Housewives in The World. *Jurnal Gizi dan Kesehatan*. 2022; 14: 34-42.
37. Rehman S, Hashmi M, Nelson V and Saad Rehman A. Blood Pressure Measurement. 2022.
38. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension research*. 2018; 41: 389-93.
39. Yuantari MGC. Kajian Literatur: Hubungan Antara Pola Makan Dengan Kejadian Diabetes Melitus. *JKM (Jurnal Kesehatan Masyarakat) Cendekia Utama*. 2022; 9: 255-66.
40. Santosa A, Trijayanto PA and Endiyono E. Hubungan Riwayat Garis Keturunan dengan Usia Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe II. *URECOL*. 2017: 1-6.
41. Decroli E. Diabetes melitus tipe 2. *Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*. 2019: 1-52.
42. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46: S19-s40. doi:10.2337/dc23-S002.
43. Nugraha G and Badrawi I. Pedoman Teknik Pemeriksaan Laboratorium Klinik. Trans Info Media, 2018.
44. Perkeni P. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*. 2019.
45. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A and Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker insights*. 2016; 11: 95-104. doi:10.4137/bmi.s38440.
46. Lariwu CK, Sarayar CP, Pondaag L, Merentek G and Lontaan EM. Indeks Masa Tubuh, Riwayat Keluarga dan Kebiasaan Konsumsi Gula: Faktor Dominan Penyebab Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Lanjut Usia di Kota Tomohon. *Aksara: Jurnal Ilmu Pendidikan Nonformal*. 2024; 10: 379-86.
47. Karachanak-Yankova S, Dimova R, Nikolova D, et al. Epigenetic alterations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2016; 18: 15-24. doi:doi:10.1515/bjmg-2015-0081.
48. Lee YH, Shin MH, Nam HS, et al. Effect of Family History of Diabetes on Hemoglobin A1c Levels among Individuals with and without Diabetes: The Dong-gu Study. *Yonsei medical journal*. 2018; 59: 92-100. doi:10.3349/ymj.2018.59.1.92.
49. Xu Y, Shen Y, Ma X, Gu C, Wang Y and Bao Y. First-degree family history of diabetes and its relationship with serum osteocalcin levels independent of liver fat content in a non-diabetic Chinese cohort. *BMC Public Health*. 2019; 19: 1628. doi:10.1186/s12889-019-7932-5.

50. Zierle-Ghosh A and Jan A. Physiology, Body Mass Index. [Updated 2022 Sep 11]. *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023.
51. Weir CB and Jan A. BMI classification percentile and cut off points. 2019.
52. WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004; 363: 157-63. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3.
53. Via M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *International Scholarly Research Notices*. 2012; 2012: 103472.
54. Rahmawati A. Mekanisme Terjadinya Inflamasi dan Stres Oksidatif pada Obesitas. *El-Hayah*. 2014; 5: 1-8. doi:<https://doi.org/10.18860/elha.v5i1.3034>.
55. Torres-Rasgado E, Porchia LM, Ruiz-Vivanco G, et al. Obese first-degree relatives of patients with type 2 diabetes with elevated triglyceride levels exhibit increased β -cell function. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2015; 13: 45-51. doi:10.1089/met.2014.0095.
56. Cahya DA, Wibowo H and Harahap AR. Pengaruh Diet Tinggi Lemak Terhadap Polarisasi Sel T Pada Subyek First Degree Relative Riwayat Diabetes Mellitus Tipe 2. *Media Ilmu Kesehatan*. 2022; Vol 11 No 2: 141-5. doi:DOI: <https://doi.org/10.30989/mik.v11i2.681>.
57. Saksono Harbuwono D, Wibowo H and Yasmin Bonita R. Analisis Kadar MCP-1 dan Rasio TNF-alfa/IL-10 pada Subjek First Degree Relatives (FDR) Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Perlakuan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Ilmiah Kesehatan (JIKA)*. 2023; 5: 312-22.
58. Wang M and Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Australian journal of general practice*. 2021; 50: 628-32. doi:10.31128/ajgp-03-21-5866.
59. Eyth E and Naik R. Hemoglobin A1c. *StatPearls Publishing*. 2024: [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/>.
60. Association AD. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42: S61-s70. doi:10.2337/dc19-S006.
61. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *JGIM*. 2014; 29: 388-94. doi:10.1007/s11606-013-2595-x.
62. Rafat D and Ahmad J. HbA1c in pregnancy. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2012; 6: 59-64. doi:10.1016/j.dsx.2012.05.010.
63. Klonoff DC. Hemoglobinopathies and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes science and technology*. 2020; 14: 3-7. doi:10.1177/1932296819841698.
64. Kroner G, Jones A, Bena J, et al. Change in HbA1c post-transfusion is correlated to pre-transfusion HbA1c result. *AJCP*. 2023; 160: S130-S1.
65. Muktabhant B, Sanchaisuriya P, Trakulwong M, Mingchai R and Schelp FP. A first-degree relative with diabetes mellitus is an important risk factor for rural Thai villagers to develop type 2 diabetes mellitus. *Asia-Pacific journal of public health*. 2015; 27: 385-93. doi:10.1177/1010539514555861.
66. Atari-Hajipirloo S, Valizadeh N, Khadem-Ansari MH, Rasmi Y and Kheradmand F. Altered Concentrations of Copper, Zinc, and Iron are Associated With Increased Levels of Glycated Hemoglobin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Their First-Degree Relatives. *IJEM*. 2016; 14: e33273. doi:10.5812/ijem.33273.

67. Tanaka T, Narazaki M and Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014; 6: a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295.
68. Schmidt-Arras D and Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *Journal of hepatology*. 2016; 64: 1403-15. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>.
69. Toumpanakis D and Vassilakopoulos T. Molecular mechanisms of action of Interleukin-6 (IL-6). *Pneumon*. 2007; 20: 154-67.
70. Su H, Lei C-T and Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8. doi:10.3389/fimmu.2017.00405.
71. Baratawidjaja KG and Rengganis I. *Imunologi dasar edisi ke-10*. Jakarta: *Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*. 2014.
72. Metcalfe RD, Putoczki TL and Griffin MDW. Structural Understanding of Interleukin 6 Family Cytokine Signaling and Targeted Therapies: Focus on Interleukin 11. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01424.
73. Johnson DE, O'Keefe RA and Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018; 15: 234-48. doi:10.1038/nrclinonc.2018.8.
74. Jones SA, Takeuchi T, Aletaha D, Smolen J, Choy EH and McInnes I. Interleukin 6: The biology behind the therapy. *Considerations in Medicine*. 2018; 2: 2-6. doi:10.1136/conmed-2018-000005.
75. Romano F, Lanzilao L, Russo E, et al. Comparison of ELISA with automated ECLIA for IL-6 determination in COVID-19 patients: An Italian real-life experience. *Practical laboratory medicine*. 2024; 39: e00392. doi:10.1016/j.plabm.2024.e00392.
76. Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021; 93: 3915-24.
77. Huang ZY, Huang Q, Wang LY, et al. Normal trajectory of Interleukin-6 and C-reactive protein in the perioperative period of total knee arthroplasty under an enhanced recovery after surgery scenario. *BMC musculoskeletal disorders*. 2020; 21: 264. doi:10.1186/s12891-020-03283-5.
78. Kurniawan AE and Fatmariza AR. Perbedaan Kadar Interleukin-6 pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol dan Tidak. *Jurnal Kesehatan*. 2024; 2: 262-8.
79. Midah Z, Fajriansyah F, Makmun A and Rasfahyana R. Hubungan Obesitas dan Stress Oksidatif. *UMI Medical Journal*. 2021; 6: 62-9.
80. Biazzi GR, Uemura IGF, Miksza DR, et al. Interleukin 6 acutely increases gluconeogenesis and decreases the suppressive effect of insulin on cAMP-stimulated glycogenolysis in rat liver. *Cell biochemistry and function*. 2023; 41: 609-18. doi:10.1002/cbf.3817.
81. Chen L, Chen R, Wang H and Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International journal of endocrinology*. 2015; 2015: 508409. doi:10.1155/2015/508409.
82. Tala ZZ, Arrasyid NK, Sanny S and Sari MI. The Polymorphism in Interleukin-6-597 G/A Gene and their Levels on Type 2 Diabetic Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021; 9: 57-60.

83. Todingan M, Muhiddin R and Kurniawan LB. IL-6 Levels Analysis Controlled in Type 2 Diabetes Mellitus Patients and Uncontrolled. *IJCPML*. 2023; 29: 175-9.
84. Budiyati A, Purnamasari D, Wibowo H, Widyahening IS and Soewondo P. *Metabolic and immune response to high-fat diet in healthy urban Indonesian males with family history of type 2 diabetes mellitus*. *Rev Diabet Stud*. 2023 Jun 30;19(2):51-61. doi: 10.1900/RDS.2023.19.51. eCollection 2023.
85. Ruotsalainen E, Stancáková A, Vauhkonen I, et al. Changes in cytokine levels during acute hyperinsulinemia in offspring of type 2 diabetic subjects. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 536-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.036.
86. Sirajudeen S, Shah I and Al Menhali A. A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: with Current Evidence on the Gastric Tissues. *IJMS*. 2019; 20: 3832.
87. Al-Suhaimi EA, Al-Khater KM, Aljafary MA, et al. Chapter 15 - Vitamin D as therapeutic agent acting against cancers caused by proteases. In: Gupta SP, (ed.). *Cancer-Leading Proteases*. Academic Press, 2020, p. 417-48.
88. Dewi YP. An Overview Vitamin D. *Siloam Hosp*. 2017; 25: 1-5.
89. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. *Endotext [Internet] South Dartmouth (MA): MDTextcom, Inc; 2000-*. 2015.
90. Lisse TS, Chun RF, Rieger S, Adams JS and Hewison M. Vitamin D activation of functionally distinct regulatory miRNAs in primary human osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013; 28: 1478-88. doi:10.1002/jbmr.1882.
91. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M and Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022; 14: 75-84. doi:10.3390/nu14020360.
92. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011; 34: 1133-8. doi:10.2337/dc10-2167.
93. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*. 2011; 96: 1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385.
94. Wirayasa A. Potensi Perangkat Portabel Berbasis Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) dengan Memanfaatkan Quantum Analyzer Sebagai Detektor Defisiensi Vitamin D. *Syntax*. 2022; 4: 737.
95. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009; 19: 73-8. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
96. Mazahery H and von Hurst PR. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients*. 2015; 7: 5111-42. doi:10.3390/nu7075111.
97. Santoso AH, Charissa O, Firmansyah Y, Teguh SKMM and Lumintang VG. Pemetaan awal kadar vitamin D dan faktor-faktor yang dapat memengaruhi

- pada masyarakat di Kelurahan Tomang Jakarta Barat. *Tarumanagara Medical Journal*. 2024; 6: 9-17.
98. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocrine Reviews*. 2024; 45: 625-54. doi:10.1210/endrev/bnae009.
 99. Pittas AG and Dawson-Hughes B. Chapter 98 - The Role of Vitamin D in Type 2 Diabetes and Hypertension. In: Feldman D, Pike JW and Adams JS, (eds.). *Vitamin D (Third Edition)*. San Diego: Academic Press, 2011, p. 1907-30.
 100. Angellotti E and Pittas AG. Chapter 77 - The Role of Vitamin D in Type 2 Diabetes and Hypertension. In: Feldman D, (ed.). *Vitamin D (Fourth Edition)*. Academic Press, 2018, p. 387-423.
 101. Le Y, Wang B and Xue M. Nutraceuticals use and type 2 diabetes mellitus. *Current opinion in pharmacology*. 2022; 62: 168-76.
 102. Angria NA. Polimorfisme Gen Vdr Fok1 Pada Penderita Diabetes Melitus Menggunakan PCR-RFLP. *Journal of Nursing and Health*. 2024; 9: 259-67.
 103. Alfaqih MA, Araidah A, Amarín Z, et al. Association of Vitamin D Levels and Polymorphisms in Vitamin D Receptor with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedical reports*. 2022; 18: 3.
 104. Mohammed AA, El-Matty DMA, Abdel-Azeem R, et al. Allelic Discrimination of Vitamin D Receptor Polymorphisms and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Controlled Study. *Healthcare*. 2023; 11: 485.
 105. Wasdili FAQ, Romlah S and Novianty S. Kuantifikasi Gen VDR Pada Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Metode Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Anakes: Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan*. 2021; 7: 1-8.
 106. Yin K and Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of inflammation research*. 2014; 7: 69-87. doi:10.2147/jir.s63898.
 107. Sanlier N and Guney-Coskun M. Vitamin D, the immune system, and its relationship with diseases. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2022; 70: 39. doi:10.1186/s43054-022-00135-w.
 108. Fenercioglu AK, Gonen MS, Uzun H, et al. The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels and Pro-Inflammatory Markers in New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes. *Biomolecules*. 2023; 13. doi:10.3390/biom13121778.
 109. Akhter A, Alouffi S, Shahab U, et al. Vitamin D supplementation modulates glycated hemoglobin (HbA1c) in diabetes mellitus. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2024; 753: 109911. doi:<https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109911>.
 110. Salih YA, Rasool MT, Ahmed IH and Mohammed AA. Impact of vitamin D level on glycemic control in diabetes mellitus type 2 in Duhok. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021; 64: 102208.
 111. Khan DM, Jamil A, Randhawa FA, Butt NF and Malik U. Efficacy of oral vitamin D on glycated haemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics having vitamin D deficiency-a randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68: 694-7.
 112. Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ, et al. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC endocrine disorders*. 2015; 15: 1-7.

113. Lu S and Cao ZB. Interplay between Vitamin D and Adipose Tissue: Implications for Adipogenesis and Adipose Tissue Function. *Nutrients*. 2023; 15. doi:10.3390/nu15224832.
114. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z and Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity¹²³. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 72: 690-3. doi:<https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>.
115. Rafiq S and Jeppesen PB. Body Mass Index, Vitamin D, and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 10: 1-20. doi:10.3390/nu10091182.
116. Cătoi AF, Iancu M, Pârvu AE, et al. Relationship between 25 Hydroxyvitamin D, Overweight/Obesity Status, Pro-Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Simplified Empirical Path Model. *Nutrients*. 2021; 13. doi:10.3390/nu13082889.
117. Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019; 55. doi:10.3390/medicina55070368.
118. Roosta S, Kharadmand M, Teymoori F, Birjandi M, Adine A and Falahi E. Effect of vitamin D supplementation on anthropometric indices among overweight and obese women: A double blind randomized controlled clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018; 12: 537-41. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.022>.
119. Clark VL and Kruse JA. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. *Jama*. 1990; 264: 2808-9.
120. Wade C, Tavis C and Swinkels A. Psychology. *Pearson Education*. 2017; 12th Edition.
121. Indonesia R. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2016 tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019. *Jakarta: Kementerian Kesehatan*. 2016.
122. Rahmadi. Pengantar Metodologi Penelitian. Antasari Press, 2011.
123. Dahlan MS. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Salemba, 2011.
124. Organization WH. *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. World Health Organization, 2021.
125. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio. *Report of a WHO Expert Consultation Geneva: World Health Organization*. 2008; 2008: 8-11.
126. Ramadhani AA and Khotami R. Hubungan Tingkat Pendidikan, Pengetahuan, Usia dan Riwayat Keluarga DM dengan Perilaku Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Usia Dewasa Muda. *SEHATMAS: Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat*. 2023; 2: 137-47.
127. Arania R, Triwahyuni T, Esfandiari F and Nugraha FR. Hubungan antara usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan dengan kejadian diabetes mellitus di Klinik Mardi Waluyo Lampung Tengah. *Jurnal Medika Malahayati*. 2021; 5: 146-53.
128. Lemes Dos Santos PF, Dos Santos PR, Ferrari GS, Fonseca GA and Ferrari CK. Knowledge of diabetes mellitus: does gender make a difference? *Osong public health and research perspectives*. 2014; 5: 199-203. doi:10.1016/j.phrp.2014.06.004.
129. Nakshine VS and Jogdand SD. A Comprehensive Review of Gestational Diabetes Mellitus: Impacts on Maternal Health, Fetal Development,

- Childhood Outcomes, and Long-Term Treatment Strategies. *Cureus*. 2023; 15: e47500. doi:10.7759/cureus.47500.
130. Pirbhat S, Gary T and Mahesh BB. Hypertensive Heart Disease. In: *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2025.
 131. Khangura DS, Salam MW, Brietzke S and Sowers J. Hypertension in Diabetes [Updated 2021 Aug 7]. *Endotext South Dartmouth (MA)*. 2021.
 132. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS and Elrayess MA. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*. 2022; 45: 31-44. doi:10.1007/s10753-021-01559-z.
 133. Melva DF, Annisa Y and Aulia AP. The risk factors of sodium, potassium intake, and physical activity on hypertension in the elderly. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*. 2024; 44.
 134. Després J-P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2012; 126: 1301-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
 135. Murtiningsih MK, Pandelaki K and Sedli BP. Gaya Hidup sebagai Faktor risiko diabetes melitus tipe 2. *e-CliniC*. 2021; 9: 328-33.
 136. Pluta W, Dudzińska W and Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW)-Review of Diagnostic Criteria. *International journal of environmental research and public health*. 2022; 19. doi:10.3390/ijerph19020624.
 137. Dawi J, Misakyan Y, Affa S, et al. Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2024; 13. doi:10.3390/biomedicines13010018.
 138. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World journal of diabetes*. 2015; 6: 109.
 139. Bray GA, Kim KK and Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2017; 18: 715-23. doi:10.1111/obr.12551.
 140. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *The New England journal of medicine*. 2010; 362: 800-11. doi:10.1056/NEJMoa0908359.
 141. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho M and Gragnoli C. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2021; 70: 1220-8. doi:10.2337/db20-0573.
 142. Jiang Z, Pu R, Li N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2023; 63: 3602-11. doi:10.1080/10408398.2021.1990850.
 143. Irandoust M, Nayeri H and Irandoust H. Average levels of vitamin D in different continents. *Journal of Parathyroid Disease*. 2019; 8: e01-e.
 144. Sizar O, Khare S, Goyal A and Givler A. Vitamin D Deficiency.[Updated 2023 Jul 17]. *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2024.

145. Laird E, McNulty H, Ward M, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Inflammation in Older Irish Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99: 1807-15. doi:10.1210/jc.2013-3507.
146. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)*. 2010; 376: 180-8. doi:10.1016/s0140-6736(10)60588-0.
147. Mohd Ghazali N, Giribabu N and Salleh N. Mechanisms linking vitamin D deficiency to impaired metabolism: An overview. *International journal of endocrinology*. 2022; 2022: 6453882.
148. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1379-81. doi:10.2337/dc09-2321.
149. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018; 9: 7204-18. doi:10.18632/oncotarget.23208.
150. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L and Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001; 280: E745-51. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745.
151. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE and Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001; 286: 327-34. doi:10.1001/jama.286.3.327.
152. Han MS, White A, Perry RJ, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020; 117: 2751-60. doi:10.1073/pnas.1920004117.
153. Petersen AM and Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005; 98: 1154-62. doi:10.1152/japplphysiol.00164.2004.
154. Alharbi AA, Alharbi MA, Aljafen AS, et al. Gender-specific differences in the awareness and intake of Vitamin D among adult population in Qassim Region. *Journal of family & community medicine*. 2018; 25: 148-54. doi:10.4103/jfcm.JFCM_164_17.
155. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *REPRODUCTION*. 2012; 144: 135-52. doi:10.1530/rep-12-0064.
156. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014; 348: g1903. doi:10.1136/bmj.g1903.
157. Krajewska M, Witkowska-Sędek E, Rumińska M, et al. Vitamin D effects on selected anti-inflammatory and pro-inflammatory markers of obesity-related chronic inflammation. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13: 920340.
158. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB and Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 486-94. doi:10.3945/ajcn.111.011684.

159. Forouhi NG, Luan Ja, Cooper A, Boucher BJ and Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008; 57: 2619-25.
160. Alemany M. Estrogens and the regulation of glucose metabolism. *World J Diabetes*. 2021; 12: 1622-54. doi:10.4239/wjd.v12.i10.1622.
161. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2001; 4: 499-502. doi:10.1097/00075197-200111000-00006.
162. Kim D and Kim J. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and adiposity measurements in the general Korean population. *Nutrition research and practice*. 2016; 10: 206-11. doi:10.4162/nrp.2016.10.2.206.