

Peran Imunomodulator Vitamin D Terhadap Interleukin 6 Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Septi Wulandari (1), Zen Hafy (2), Phey Liana (3)

(1) Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
(2)(3) Bagian Immunologi dan Sains Transfusi Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
(1) Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Palembang

septiwulandarianwar@gmail.com (1), zenhafy@fk.unsri.ac.id (2), pheyliana@yahoo.com (3)

ABSTRAK

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kompleks dengan peradangan kronis sebagai salah satu mekanisme penting dari patogenesisnya. Interleukin-6 (IL-6) memiliki peran signifikan dalam memperburuk resistensi insulin dan meningkatkan risiko komplikasi vaskular pada penderita DMT2. Vitamin D diketahui tidak hanya berfungsi dalam metabolisme tulang tetapi juga bertindak sebagai imunomodulator yang mampu memodulasi respons inflamasi. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menganalisis peran vitamin D dalam mengatur tingkat IL-6 pada pasien DMT2 berdasarkan studi yang dipublikasikan sebelumnya. Literature review ini bertujuan untuk menjelaskan pengaruh vitamin D dalam menurunkan sitokin proinflamasi IL-6 pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Metode yang digunakan dalam artikel ini adalah penelusuran artikel melalui database Pubmed, Springer Link dan Google Scholar. Tahun penerbitan sumber pustaka adalah dari tahun 2011 hingga 2025 dengan 27 sumber pustaka. Hasil: Beberapa literatur menunjukkan bahwa kadar vitamin D serum yang cukup atau pemberian suplemen vitamin D memiliki kemampuan untuk mengurangi IL-6 dan berkontribusi terhadap perbaikan kontrol glikemik. Hasil yang diperoleh antar studi belum sepenuhnya konsisten karena adanya perbedaan metodologi, dosis suplementasi, durasi intervensi, serta karakteristik subjek penelitian. Beberapa literatur menunjukkan bahwa kadar vitamin D serum yang cukup atau pemberian suplemen vitamin D memiliki kemampuan untuk mengurangi IL-6 dan berkontribusi terhadap perbaikan kontrol glikemik.

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe 2, Interleukin-6, Vitamin D

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex metabolic disease in which chronic inflammation is an important mechanism of pathogenesis. Interleukin-6 (IL-6) plays an important role in exacerbating insulin resistance and increasing the risk of vascular complications in patients with T2DM. Vitamin D is known not only to be involved in bone metabolism, but also to act as an immunomodulator capable of modulating inflammatory responses. This literature review aims to analyse the role of vitamin D in regulating IL-6 levels in T2DM patients based on previously published studies. This literature review aims to explain the effect of vitamin D in reducing the pro-inflammatory cytokine IL-6 in patients with type 2 diabetes mellitus. The method used in this article is article search through Pubmed database, Springer Link and Google Scholar. The year of publication of the literature sources is from 2011 to 2025 with 37 literature sources. Results: Some literature suggests that adequate serum vitamin D levels or vitamin D supplementation has the ability to reduce IL-6 and contribute to improved glycaemic control. Results between studies are not fully consistent due to differences in methodology, supplementation dose, duration of intervention, and subject characteristics. Some literature suggests that adequate serum vitamin D levels or vitamin D supplementation may reduce IL-6 and contribute to improved glycaemic control.

Keyword : Type 2 diabetes mellitus, interleukin-6, vitamin D

I. PENDAHULUAN

Diabetes adalah kelompok penyakit metabolik dengan hiperglikemia (gula darah tinggi) yang disebabkan oleh defisiensi insulin, resistensi terhadap insulin, atau kombinasi dari keduanya. Penyakit diabetes merupakan akumulasi gejala dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperlikemia) yang diakibatkan karena tubuh kurang memproduksi insulin secara absolut ataupun secara relatif (WHO, 2016). Hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan dan disfungsi pada beberapa organ seperti mata, jantung, syaraf, ginjal dan pembuluh darah. (Mouri & Badireddy, 2023). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) diperkirakan pada tahun 2030 terdapat 643 juta orang dewasa berusia 20–79 menderita diabetes. (Magliano & Boyko, 2021). Indonesia memiliki 7 juta orang dewasa dengan diabetes melitus, yang menjadikan Indonesia sebagai negara ke 8 dengan penderita diabetes melitus terbanyak di dunia pada tahun 2016 dan diestimasikan akan menjadi peringkat ke 6 pada tahun 2030 (Perkeni, 2015) Diabetes memiliki banyak jenis, salah satunya adalah diabetes tipe 2. Diabetes tipe 2 ditandai dengan insulin relatif defisiensi yang disebabkan oleh disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin pada organ target. (Lu et al, 2024) Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan jenis diabetes melitus yang paling banyak diderita sekitar 90% dari semua kasus diabetes melitus (Widiasari et al, 2021). Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa DMT2 berkembang dari kelainan metabolik menjadi penyakit peradangan. Peradangan kronis tingkat rendah memainkan peran penting dalam patogenesis DMT2. Meningkatnya kadar glukosa ekstraseluler akan meningkatkan stres oksidatif yang selanjutnya akan memacu produksi ROS dan mengacu pada inflamasi. Proses inflamasi sistemik dan subklinis ini ditandai dengan peningkatan kadar parameter inflamasi dalam sirkulasi, termasuk seperti interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hs-CRP) yang dapat meningkatkan kejadian DMT2. (Elimam et al, 2019) . IL-6 merupakan sitokin pro inflamasi yang diidentifikasi sebagai salah satu faktor diferensiasi sel β pancreas . Peningkatan sirkulasi IL-6 merupakan prediktor independen DMT2 dan diperkirakan terlibat dalam perkembangan peradangan, resistensi insulin, dan disfungsi sel β . (Kanaya et al, 2022). 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 memiliki peranan penting pada pengelolaan diabetes seperti meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin dan menurunkan peradangan melalui *downregulation* transkripsi NF-kB yang bergantung pada gen yang mengkode sitokin proinflamasi seperti IL-6 (Akinlawon et al, 2021). Literature review ini bertujuan untuk menjelaskan pengaruh vitamin D dalam menurunkan sitokin proinflamasi yakni interleukin-6 yang terlibat dalam mekanisme peradangan pada penderita DMT2. Penelitian ini dapat membuka penemuan baru dalam pemberian terapi vitamin D yang lebih baik pada pasien DMT2. Jenis penelitian ini adalah tinjauan pustaka dimana hasil dan pembahasan didasarkan pada sumber ilmiah yang valid dan akurat.

II. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah literature review. Sumber pustaka yang digunakan dalam artikel ini melibatkan 37 pustaka baik yang berasal dari buku, jurnal nasional atau internasional maupun website. Penelusuran sumber pustaka dalam artikel ini melalui *database Pubmed, Springer Link, dan Google Scholar* dengan kata kunci Vitamin D, Interleukin-6, *inflammation* dan *type 2 diabetes mellitus*. Pemilihan artikel sumber pustaka dilakukan dengan melakukan peninjauan pada judul dan abstrak yaitu yang membahas tentang hubungan kadar vitamin D maupun pengaruh suplementasi vitamin D terhadap penurunan kadar IL-6 pada pasien DMT2. Tahun penerbitan sumber

pustaka yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah dari tahun 2011 hingga tahun 2025

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian oleh Wang et al (2019) menunjukkan korelasi negatif antara kadar 25 (OH) D serum pada pasien DMT2 dan serum IL-6 ($r=-0.609$, $P < 0.001$). Kadar IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada pasien DMT2 dibandingkan dengan kontrol yang sehat. (Wang et al, 2019). Penelitian oleh Fenercioglu et al (2023) menunjukkan adanya korelasi negatif antara kadar Vitamin D dengan IL-6 pada kelompok DMT2 ($r=-0.605$, $P < 0.001$), kelompok prediabetes ($r=-0.714$, $P < 0.001$) dan kelompok kontrol ($r=-0.706$, $P < 0.001$). Kadar vitamin D serum ditemukan lebih rendah pada kelompok DMT2 (19,36 ng/ml) dibandingkan dengan kelompok prediabetes (21,55 ng/ml) dan kelompok non-DM (23,81 ng/ml). Kadar IL-6 rata-rata lebih tinggi pada kelompok defisiensi vitamin D (28,33 pg/ml) dibandingkan dengan kelompok dengan vitamin D yang cukup (13,37 pg/ml). IL-6 secara statistik signifikan lebih tinggi pada kelompok defisiensi dan insufisiensi Vitamin D dibandingkan dengan kelompok Vitamin D normal ($p = 0,00$ dan $p = 0,044$) (Fenercioglu et al, 2023). Studi yang dilakukan Pasupuleti et al (2022) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D selama 6 bulan dengan dosis 2000 IU/hari pada 100 pasien dengan T2DM yang mengalami defisiensi vitamin D dapat meningkatkan kadar vitamin D pasien DMT2 yang semula rata-rata 15,2 ng/mL sebelum intervensi meningkat menjadi 37,9 ng/mL setelah 6 bulan suplementasi vitamin D. Peningkatan kadar vitamin D serum disertai dengan penurunan kadar IL-6 dari 7,7 pg/mL menjadi 5,3 pg/mL. Studi yang dilakukan oleh Limonte et al (2021) terhadap 495 pasien DMT2 di Amerika Serikat menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D3 2000 IU/hari selama 5 tahun tidak menurunkan kadar IL-6 secara signifikan. Kadar IL-6 sebelum intervensi rata-rata 1,19 pg/mL menurun menjadi 1,18 pg/mL setelah 5 tahun dan tidak ada perbedaan kadar IL-6 pada kelompok plasebo (tidak diberi suplemen vitamin D). Perbedaan hasil antar studi yang ditemukan bisa disebabkan oleh perbedaan desain penelitian, dosis dan durasi suplementasi, serta karakteristik subjek yang berbeda. (Limonte et al, 2021)

Peran Interleukin-6 pada patogenesis DMT2

Peradangan kronis tingkat rendah memainkan peran penting dalam patogenesis DMT2, sehingga menghubungkan diabetes dengan sejumlah kondisi umum yang diperkirakan berasal dari mekanisme inflamasi. Meningkatnya kadar glukosa ekstraseluler akan meningkatkan stres oksidatif yang selanjutnya akan memacu produksi ROS dan mengacu pada inflamasi. IL-6 merupakan sitokin pro inflamasi yang diidentifikasi sebagai salah satu faktor differensiasi sel β pankreas. Disregulasi pensinyalan IL-6 telah terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit autoimun dan inflamasi termasuk DMT2. (Kurniawan & Fatmariza, 2024). Peran IL-6 dalam patogenesis DMT2 dianggap sebagai prediktor karena tingkat sistemik IL-6 meningkat pada pasien DMT2 dan konsentrasi tinggi IL-6 yang bersirkulasi. IL-6 menginduksi resistensi insulin di jaringan perifer, apoptosis pada pulau pankreas bersama dengan sitokin inflamasi lainnya dan merangsang penghambatan protein sinyal sitokin. Karena efek merusak ini, IL-6 dianggap sebagai faktor risiko independen dan bertindak sebagai prediktor dan penanda untuk resistensi insulin dan perkembangan DMT2. (Kurniawan & Fatmariza, 2024). Peningkatan glukosa intraseluler menyebabkan produksi NADH dan $FADH_2$ yang berlebihan dan aktivasi beberapa *stress gene* seperti NOX dan NF-KB untuk merangsang produksi ROS/RNS. Aktivasi enzim NOX meningkatkan produksi radikal superoksida (O_2), sedangkan aktivasi NF-KB dapat mengaktifasi sitokin proinflamasi seperti IL-6 yang berkontribusi pada inflamasi, adipogenesis, dan stres oksidatif (Midah et al, 2021).

IL-6 juga dapat merangsang lipolisis di jaringan adiposa yang dapat menyebabkan peningkatan kadar FFA dalam sirkulasi darah. FFA yang tinggi dapat menghambat sinyal insulin dan menurunkan sensitivitas insulin, terutama di hati dan otot. Di hati, IL-6 dapat merangsang produksi glukosa melalui glukoneogenesis, meskipun ada sinyal insulin yang seharusnya menekan proses ini. Hal ini membuat hati tetap menghasilkan glukosa, meskipun kadar glukosa darah sudah tinggi yang menyebabkan hiperglikemia dan resistensi insulin sistemik. (Biazi et al, 2023) IL-6 dapat mengaktifkan jalur sinyal inflamasi, seperti jalur *Janus kinase/signal transducer and activator of Transcription* (JAK/STAT). Aktivasi jalur ini menyebabkan ekspresi protein *supresor of cytokine signaling* (SOCS), khususnya SOCS3, yang dapat mengikat reseptor insulin dan menghambat fosforilasi *substrat insulin receptor-1* (IRS-1). Aktivitas ini menyebabkan pemutusan jalur sinyal insulin sehingga sel tidak merespons insulin dengan baik, sehingga mengakibatkan resistensi insulin. (Chen et al, 2015). Peran IL-6 dalam patogenesis DMT2 dianggap sebagai prediktor karena tingkat sistemik IL-6 meningkat pada pasien DMT2 dan konsentrasi tinggi IL-6 yang bersirkulasi. IL-6 menginduksi resistensi insulin di jaringan perifer, apoptosis pada pulau pankreas bersama dengan sitokin inflamasi lainnya dan merangsang penghambatan protein sinyal sitokin. Karena efek merusak ini, IL-6 dianggap sebagai faktor risiko independen dan bertindak sebagai prediktor dan penanda untuk resistensi insulin dan perkembangan DMT2. (Kurniawan & Fatmariza, 2024). Studi IL-6 telah banyak dilakukan pada penderita DMT2. Beberapa studi mengaitkan kelainan gen IL-6 dengan perkembangan DMT2. Studi Tala dkk (2021) di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara menunjukkan bahwa polimorfisme gen IL-6-597 G/A terkait dengan risiko DMT2. Genotif GG lebih umum dan kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok genotif GG dibandingkan dengan kelompok genotif GA+AA. (Tala et al, 2021) Kadar IL-6 pada orang dengan DMT2 lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat. Sebuah penelitian yang dilakukan Todingan dkk (2023) menemukan bahwa kadar IL-6 pada orang dengan DMT2 yang tidak terkontrol adalah $64,00 \pm 77,65$ pg/mL, sedangkan kadar pada orang dengan DMT2 yang terkontrol adalah $31,25 \pm 11,04$ pg/mL. (Todingan et al, 2023)

Vitamin D dan Diabetes Melitus Tipe 2

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. Banyak penelitian menemukan bahwa kekurangan vitamin D ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan kontrol diabetes yang buruk namun tidak signifikan secara statistik. Studi oleh Sheth et al (2015) menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D terlihat pada 91,4% kasus DMT2. Dalam studi oleh Salih et al (2021) menunjukkan bahwa kadar vitamin D rendah ditemukan pada 71% pasien DMT2. Kadar 25(OH)-D serum secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan kontrol glikemik buruk dibandingkan dengan pasien dengan kontrol glikemik baik dan pada pasien dengan durasi diabetes lebih dari 5 tahun. Penelitian Khan et al (2018) menunjukkan rendahnya kadar vitamin D (rata-rata 13 ng/dL) dengan nilai HbA1c rata-rata 8,2% pada pasien DMT2 di Lahore. Vitamin D memainkan peran independen dalam kontrol glikemik karena adanya reseptor vitamin D dan enzim pengaktif dalam sel β pankreas, otot, hati, dan jaringan lainnya. Keberadaan di jaringan-jaringan ini dapat membantu menstimulasi sekresi insulin, memodulasi respon imun, menurunkan peradangan sistemik, dan mengurangi resistensi insulin di jaringan perifer. Vitamin D juga dapat memengaruhi kontrol glikemik melalui pengaruh osteocalcin, penanda pergantian tulang. (Akhter et al, 2024). Vitamin D dapat meningkatkan fungsi sel β pankreas melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Mekanisme langsung terdiri dari retensi vitamin D ke VDR dalam sel β guna membantu pelepasan sekresi insulin. Bentuk aktif vitamin D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, memasuki sel β dari sirkulasi dan berinteraksi dengan kompleks reseptor vitamin D-asam

retinoat x-reseptor (VDR–RXR) untuk meningkatkan aktivasi transkripsi gen insulin dan meningkatkan sintesis insulin. Vitamin D dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel β dengan melalui inaktivasi NF- κ B dan efek sitokin. Efek antiapoptosis vitamin D juga dapat dimediasi dengan menurunkan regulasi jalur terkait Fas (Fas/Fas-L). (Giustina et al, 2024). Aktivitas vitamin D pada jaringan targetnya dapat dipengaruhi oleh polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) pada gen reseptor vitamin D (VDR). Polimorfisme VDR mengacu pada variasi genetik dalam sekuens DNA gen VDR yang dapat mempengaruhi fungsi dan ekspresi reseptor vitamin D. Polimorfisme ini dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap vitamin D dan berkontribusi pada pengaturan metabolisme glukosa serta sensitivitas insulin.(Angria, 2024)

Peran Imunomodulator Vitamin D terhadap IL-6

Peradangan sistemik melalui peningkatan sitokin proinflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis DMT2 dengan meningkatkan resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas melalui apoptosis yang diinduksi oleh sitokin. 1,25 (OH) 2D dapat mengurangi efek inflamasi sistemik pada risiko DMT2 secara langsung melalui penurunan regulasi NF- κ B, yang merupakan faktor transkripsi utama untuk TNF- α dan mediator inflamasi lainnya. Selain itu 1,25 (OH) 2D memediasi efek antiapoptik pada sel β melalui ekspresi Fas yang diinduksi sitokin yang bekerja berlawanan. Efek modulasi kekebalan lainnya dari 1,25 (OH) 2D melalui blokade diferensiasi sel dendritik, penghambatan proliferasi limfosit, penghambatan pembentukan sel busa, dan penyerapan kolesterol dalam makrofag, peningkatan pengembangan limfosit T regulasi dapat memberikan jalur perlindungan tambahan terhadap tipe yang diinduksi oleh peradangan.(Yin & Agrawal, 2014) Peradangan adalah salah satu mekanisme patologis resistensi insulin. Respon inflamasi dimulai ketika IL-1 dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dilepaskan dari pusat inflamasi yang menghasilkan serangkaian perubahan termasuk pelepasan IL-6, reaktan fase akut seperti fibrinogen dan hs-CRP. Selain itu, diketahui bahwa vitamin D dapat menekan reaksi inflamasi dengan mengatur reaksi imunologi makrofag dan monosit, serta menurunkan konsentrasi IL-6. Secara *in vitro*, vitamin D dapat meningkatkan diferensiasi monosit menjadi makrofag, mencegah pelepasan sitokin inflamasi, dan mengurangi kemampuan untuk menyajikan antigen ke limfosit dengan menghambat ekspresi permukaan sel dari molekul *Major Hystocompatibility Complex-II* (MHC-II). Vitamin D juga dapat menekan kemampuan proliferasi dan stimulasi sel T dan monosit serta menurunkan sitokin proinflamasi, termasuk CRP, TNF α dan IL-6 pada makrofag yang diinduksi LPS melalui jalur MAPK, IL-1 dan IL-8, COX-2, molekul adhesi antar sel (ICAM) 1, dan molekul B7-1 pada makrofag dengan cara meningkatkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10. (Sanlier & Guney-Coskun, 2022). Studi terbaru menunjukkan bahwa 1,25-dihidroksivitamin D dapat menghambat degradasi protein I κ B dan menurunkan ekspresi p65 NF- κ B pada adiposit manusia dewasa. Selain itu Reseptor Vitamin D (VDR) dalam sel imun berperan dalam tahap akhir hidroksilasi, pembentukan kalsitriol, dan mengurangi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 yang sering diidentifikasi sebagai komponen kunci dalam kemunculan dan perkembangan resistensi insulin. Kekurangan 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 (Wang et al, 2019). Penelitian oleh Wang et al (2019) menunjukkan korelasi negatif antara kadar 25 (OH) D serum dengan kadar IL-6. Bahkan pada penelitian Fenercioglu et al (2023) korelasi negatif antara kadar vitamin D dengan IL-6 tidak hanya ditemukan pada kelompok DMT2, melainkan juga ditemukan pada kelompok prediabetes dan kelompok normal. (Fenercioglu et al, 2023). Studi Pasupuleti et al (2022) dengan intervensi suplementasi vitamin D selama 6 bulan dosis 2000 IU/hari pada 100 pasien dengan T2DM yang mengalami defisiensi vitamin D menunjukkan

peningkatan kadar vitamin D menjadi cukup serta menurunkan kadar IL-6. Namun hasil studi yang dilakukan oleh Limonte et al (2021) terhadap 495 pasien DMT2 menunjukkan suplementasi vitamin D3 2000 IU/hari selama 5 tahun tidak menurunkan kadar IL-6 secara signifikan.(Limonte et al, 2021). Pada sebagian besar penelitian, diketahui bahwa kadar vitamin D yang mencukupi, baik secara alami maupun dari suplemen, dapat mengurangi ekspresi IL-6. Akan tetapi, hasil semua penelitian tidak selalu seragam karena perbedaan metodologi, dosis suplementasi, lama waktu intervensi, dan karakteristik subjek penelitian.

IV. KESIMPULAN

Vitamin D berfungsi sebagai imunomodulator yang berperan penting dalam merespon inflamasi pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), terutama dalam menurunkan Interleukin-6 (IL-6) sebagai sitokin proinflamasi. Meskipun vitamin D terbukti berpotensi sebagai obat tambahan dalam pengelolaan inflamasi DMT2, terapi lebih lanjut perlu dilakukan pada penelitian berskala besar dan terstandarisasi untuk menjamin hasil yang konsisten mengenai efektivitas dan keamanan penggunaannya secara klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhter, A., Alouffi, S., Shahab, U., Akasha, R., Fazal-Ur-Rehman, M., Ghoniem, M. E., . . . Ahmad, S. (2024). Vitamin D supplementation modulates glycated hemoglobin (HbA1c) in diabetes mellitus. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 753, 109911. doi:<https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109911>
- Akinlawon, O. J., Lai, C. Q., Noel, S. E., Flanagan, K. D., & Tucker, K. L. (2021). Risk Factors Associated with Vitamin D Status among Older Puerto Rican Adults. *J Nutr*, 151(4), 999-1007. doi:10.1093/jn/nxaa426
- Angria, N. A. (2024). Polimorfisme Gen Vdr Fok1 Pada Penderita Diabetes Melitus Menggunakan PCR-RFLP. *Journal of Nursing and Health*, 9(2, Juni), 259-267.
- Biazi, G. R., Uemura, I. G. F., Miksza, D. R., Ferraz, L. S., Diaz, B. F., Bertolini, G. L., & de Souza, H. M. (2023). Interleukin 6 acutely increases gluconeogenesis and decreases the suppressive effect of insulin on cAMP-stimulated glycogenolysis in rat liver. *Cell Biochem Funct*, 41(5), 609-618. doi:10.1002/cbf.3817
- Chen, L., Chen, R., Wang, H., & Liang, F. (2015). Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*, 2015, 508409. doi:10.1155/2015/508409
- Elimam, H., Abdulla, A. M., & Taha, I. M. (2019). Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 800-804.
- Fenercioglu, A. K., Gonen, M. S., Uzun, H., Sipahioglu, N. T., Can, G., Tas, E., . . . Atukeren, P. (2023). The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels and Pro-Inflammatory Markers in New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes. *Biomolecules*, 13(12). doi:10.3390/biom13121778
- Giustina, A., Bilezikian, J. P., Adler, R. A., Banfi, G., Bikle, D. D., Binkley, N. C., . . . Virtanen, J. K. (2024). Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocrine Reviews*, 45(5), 625-654. doi:10.1210/endrev/bnae009
- Kanaya, N., Sarumaha, H. G., Nuraqilla, S. Z., Keren, G., & Tjahyanto, T. (2022). Role of Vitamin D on IL-6 In Type 2 Diabetes Mellitus: Literature Review. *Eduvest-Journal of Universal Studies*, 2(2), 357-364.
- Khan, D. M., Jamil, A., Randhawa, F. A., Butt, N. F., & Malik, U. (2018). 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*, 68(5), 694-697.

Wulandari S, Hafy Z, Liana Phey : Peran Imunomodulator Vitamin D Terhadap Interleukin 6 Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

- Kurniawan, A. E., & Fatmariza, A. R. (2024). Perbedaan Kadar Interleukin-6 pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol dan Tidak. *Jurnal Kesehatan*, 2(4), 262-268.
- Limonte, C. P., Zelnick, L. R., Ruzinski, J., Hoofnagle, A. N., Thadhani, R., Melamed, M. L., . . . de Boer, I. H. (2021). Effects of long-term vitamin D and n-3 fatty acid supplementation on inflammatory and cardiac biomarkers in patients with type 2 diabetes: secondary analyses from a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 64(2), 437-447. doi:10.1007/s00125-020-05300-7
- Lu, X., Xie, Q., Pan, X., Zhang, R., Zhang, X., Peng, G., . . . Tong, N. (2024). Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 9(1), 262. doi:10.1038/s41392-024-01951-9
- Magliano, D. J., & Boyko, E. J. (2021). COVID-19 and Diabetes. *IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee*, Chapter 4. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581933/\(Global picture\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581933/(Global+picture)).
- Midah, Z., Fajriansyah, F., Makmun, A., & Rasfahyana, R. (2021). Hubungan Obesitas dan Stress Oksidatif. *UMI Medical Journal*, 6(1), 62-69.
- Mouri, M., & Badireddy, M. (2023). Hyperglycemia StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing.
- Pasupuleti, P., Suchitra, M. M., Bitla, A. R., & Sachan, A. (2022). Attenuation of Oxidative Stress, Interleukin-6, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Plasminogen Activator Inhibitor-1, and Fibrinogen with Oral Vitamin D Supplementation in Patients with T2DM having Vitamin D Deficiency. *J Lab Physicians*, 14(2), 190-196. doi:10.1055/s-0041-1742285
- Perkeni. (2015). *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB Perkeni, 1, 1-61.2015.
- Salih, Y. A., Rasool, M. T., Ahmed, I. H., & Mohammed, A. A. (2021). Impact of vitamin D level on glycemic control in diabetes mellitus type 2 in Duhok. *Annals of Medicine and Surgery*, 64, 102208.
- Sanlier, N., & Guney-Coskun, M. (2022). Vitamin D, the immune system, and its relationship with diseases. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 70(1), 39. doi:10.1186/s43054-022-00135-w
- Sheth, J. J., Shah, A., Sheth, F. J., Trivedi, S., Lele, M., Shah, N., . . . Vaidya, R. (2015). Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC endocrine disorders*, 15, 1-7.
- Tala, Z. Z., Arrasyid, N. K., Sanny, S., & Sari, M. I. (2021). The Polymorphism in Interleukin-6-597 G/A Gene and their Levels on Type 2 Diabetic Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A), 57-60.
- Todingan, M., Muhiddin, R., & Kurniawan, L. B. (2023). IL-6 Levels Analysis Controlled in Type 2 Diabetes Mellitus Patients and Uncontrolled. *IJCPML*, 29(2), 175-179.
- Wang, W., Zhang, J., Wang, H., Wang, X., & Liu, S. (2019). Vitamin D deficiency enhances insulin resistance by promoting inflammation in type 2 diabetes. *International journal of clinical and experimental pathology*, 12(5), 1859.
- WHO. (2016). *WHO Global report on diabetes: World Health Organization*.
- Widiasari, K. R., Wijaya, I. M. K., & Suputra, P. A. (2021). Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, Dan Tatalaksana. *Ganesha Medicina*, 1(2), 114-120.
- Yin, K., & Agrawal, D. K. (2014). Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*, 7, 69-87. doi:10.2147/jir.s63898.

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
02 Mei 2025	05 Mei 2025	15 Mei 2025	Ya