

Low Level of Vitamin D in Hospitalized Patients with Chronic Heart Failure

Yanuar Budi Hartanto, Sugiri, Novi Anggriyani, Yan Herry, Udin Bahrudin

Abstract

Background: Heart failure is one of the global public health problems with the estimated number of patients continues to increase. Despite advances in its management, prognosis heart failure remains poor. Vitamin D is a micronutrient affecting the prognosis of patients with chronic heart failure (CHF). There is currently no data available for the serum vitamin D level in patients with CHF among Indonesian. Purpose of this study was to know the level of serum vitamin D in hospitalized patients with CHF.

Method: An observational study was done at the Dr. Kariadi General Hospital from November 2017 to January 2018. Patients diagnosed with a functional NYHA class III and IV CHF were enrolled. Serum 25-hydroxy vitamin D (25 (OH) D) was determined by chemiluminescence immunoassay (CLIA).

Results: A total of 102 patients (median of age 55 (22–65) years old) were enrolled in this study; 69 patients met the selection criteria. Median of left ventricle ejection fraction was 35 (10–76)%. Median serum vitamin D level was 47.25 (14.25–143.02) nmol/L. Most importantly, 88.4% of the patients had a lower than the recommended level of serum vitamin D. Low level of vitamin D was found more frequent in female patients or in whom with either hypertension, diabetes, or history of rehospitalization than that the counterparts.

Conclusion: Low level of serum vitamin D was found in most of the hospitalized patients with chronic heart failure. This finding highlights the importance of vitamin D measurement in the indicated patients with CHF.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:102-109)

Keywords: chronic heart failure, vitamin D, hospitalized patients

Department of Cardiology
and Vascular Medicine,
Diponegoro University
Faculty of Medicine-Dr.
Kariadi General Hospital,
Semarang, Indonesia

Correspondence:

Dr. Yanuar Budi Hartanto,
Department of Cardiology
and Vascular Medicine,
Diponegoro University
Faculty of Medicine
Dr. Kariadi General Hospital,
Semarang, Indonesia,
E-mail: januarboedi@gmail.com

Defisiensi Vitamin D pada Pasien Gagal Jantung Kronik yang Menjalani Rawat Inap

Yanuar Budi Hartanto, Sugiri, Novi Anggriyani, Yan Herry, Udin Bahrudin

Abstrak

Latar Belakang: Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat global dengan jumlah penderita yang diperkirakan terus mengalami peningkatan. Meskipun terdapat kemajuan dalam tata kelolanya, gagal jantung masih memiliki prognosis yang buruk. Vitamin D merupakan mikronutrien yang berpengaruh terhadap prognosis pasien gagal jantung kronik. Saat ini belum ada data mengenai kadar vitamin D serum pada pasien gagal jantung kronik yang dirawat pada populasi Indonesia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar vitamin D serum pada pasien gagal jantung kronik yang menjalani rawat inap.

Metode: Penelitian observasional pada pasien gagal jantung kronik yang dirawat di RSUP. Dr. Kariadi Semarang mulaibulan November 2017 sampai Januari 2018. Pemeriksaan kadar vitamin D serum [25(OH)D] dilakukan dengan metode chemiluminescence immunoassay (CLIA).

Hasil: Sebanyak 102 pasien (median usia 55 (22–65) tahun) yang terlibat, terdapat 69 sampel yang memenuhi kriteria seleksi. Median fraksi ejeksi ventrikel kiri adalah 35 (10–76)%. Median kadar vitamin D serum adalah 47.25 (14.25–143.02) nmol/L. Yang menarik, 88,4% pasien menunjukkan kadar vitamin D lebih rendah dari yang direkomendasikan. Dibandingkan dengan pasien dengan kadar vitamin D normal, pasien dengan kadar rendah tersebut lebih sering disertai dengan hipertensi atau diabetes, berjenis kelamin perempuan, dan memiliki riwayat rawat inap ulang yang lebih sering.

Kesimpulan: Defisiensi vitamin D serum dialami oleh sebagian besar pasien gagal jantung kronik yang dirawat. Data ini menunjukkan perlunya pengukuran kadar vitamin D pada pasien gagal jantung kronik dengan hipertensi, diabetes, jenis kelamin wanita dan rawat inap ulang.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:102-109)

Kata Kunci: Gagal jantung, defisiensi vitamin D, rawat inap

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Diponegoro University Faculty of Medicine-Dr. Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia

Korespondensi:

Dr. Yanuar Budi Hartanto,
Department of Cardiology and Vascular Medicine,
Diponegoro University Faculty of Medicine
Dr. Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia,
E-mail: januarboedi@gmail.com

Latar Belakang

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat global.¹ Di era modern ini, tata kelola gagal jantung telah mengalami kemajuan, baik tata kelola farmakologis maupun nonfarmakologis.^{2,3} Namun demikian, gagal jantung masih memiliki prognosis yang buruk. Angka kematian selama perawatan mencapai

2-17%, sedangkan angka kematian pasca perawatan di rumah sakit mencapai 75% dalam waktu 5 tahun setelah rawat inap pertama.^{4,5}

Defisiensi nutrisi sering dijumpai pada pasien gagal jantung kronik. Defisiensi nutrisi tersebut dapat terjadi akibat asupan yang tidak adekuat, perubahan metabolisme, keadaan proinflamatori, meningkatnya stres oksidatif, dan meningkatnya ekskresi nutrisi.^{6,7}

Mikronutrien diperlukan tubuh dalam jumlah kecil tetapi memiliki peran yang krusial.^{8,9} Defisiensi mikronutrien seperti selenium, tiamin, magnesium, zinc, dan vitamin D sering dijumpai pada pasien-pasien gagal jantung.⁷ Ditemukannya reseptor vitamin D di berbagai sel menunjukkan bahwa vitamin D memiliki peran selain untuk mengatur metabolisme mineral¹⁰ antara lain peran dalam menekan aktivitas sistem *renin angiotensin aldosterone* (RAA) dan ekspresi gen *renin*.¹¹ Dari penelitian sebelumnya di negara-negara Eropa dan Amerika diketahui bahwa lebih dari 75% pasien-pasien gagal jantung kronik mengalami defisiensi vitamin D.^{12,13} Saat ini, belum ada data mengenai kadar vitamin D serum pada pasien gagal jantung kronik yang dirawat di rumah sakit di Indonesia.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah observasional, dilaksanakan mulai November 2017 sampai Januari 2018. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* pada populasi terjangkau yaitu pasien-pasien gagal jantung kronik yang dirawat di ruang perawatan jantung RSUP Dr. Kariadi Semarang. Seluruh sampel penelitian telah menanda tangani persetujuan untuk ikut dalam penelitian. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik penelitian setempat (NO. 637/EC/FK-RSDK/X/2017) dan sesuai dengan prinsip-prinsip yang tertera di dalam Deklarasi Helsinki.¹⁴ Pasien-pasien dengan usia >65 tahun, klirens kreatinin <30 ml/ menit atau riwayat hemodialisa, penyakit hati kronik (dibuktikan dengan adanya asites, spider naevi, kaput medusa atau bukti objektif adanya hepatitis B/C/ karsinoma hepatoselular/*fatty liver*), indeks massa tubuh >30 kg/m², diare kronik >2 minggu, mengonsumsi suplemen vitamin D sebelumnya, pengobatan rifampicin/antikonvulsan, dan sepsis akan dieksklusi dari penelitian.

Gagal jantung kronik didiagnosa berdasarkan adanya gejala dan/atau tanda gagal jantung >1 bulan sebelumnya atau terdapat riwayat rawat inap atau pengobatan sebelumnya akibat gagal jantung yang diketahui dari anamnesis, catatan medis pasien, atau data penunjang lainnya.² Untuk menilai ada atau tidaknya paparan sinar matahari, pasien diminta untuk menjawab apakah ada aktivitas fisik rutin (setidaknya 3 kali dalam seminggu) di luar ruangan dalam 2 minggu sebelumnya baik aktivitas karena pekerjaan maupun rekreasi. Pengukuran kadar vitamin D serum dilakukan dengan mengukur kadar 25(OH)D yang diperiksa dari darah vena dengan menggunakan metode *chemiluminescence immunoassay* (CLIA; Liason XL[®], DiaSorin, Stillwater, MN, USA). Nilai normal kadar vitamin D serum yang digunakan dalam penelitian ini adalah >30 ng/mL atau >75 nmol/L.¹⁵ Pengambilan darah dilakukan pada hari pertama perawatan setelah pasien menjalani puasa selama 8 sampai 10 jam.

Analisis statistik dikerjakan dengan program IBM[®] SPSS[®] version²¹. Data berskala numerik dinyatakan sebagai rerata dan simpangan baku atau median dan nilai minimum-maksimum apabila distribusi tidak normal. Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov bila sampel ≤50 atau uji Saphiro-Wilk bila sampel <50. Data berskala kategorikal dinyatakan sebagai distribusi frekuensi atau presentase.

Hasil

Selama durasi penelitian didapatkan 102 pasien gagal jantung kronik yang memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 33 pasien yang terdapat kriteria eksklusi sehingga akhirnya didapatkan 69 pasien yang dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D serum (Gambar 1). Median usia sampel adalah 55 (22-64) tahun dan mayoritas berjenis kelamin laki-laki (59,4%). Sebagian besar sampel merupakan pasien-pasien yang tidak bekerja atau pensiunan (53,6%). Rerata indeks massa tubuh sampel adalah 23,53±3,26 Kg/m². Terdapat 22 pasien (31,90%) dengan fibrilasi atrium.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan nilai median SGOT 31 (16-339) U/L dan nilai median SGPT 34 (12-312) U/L. Median klirens kreatinin yang dihitung dengan metode Cockcroft-Gault adalah sebesar 54,85 (32,00-120,20) mL/menit. Sebanyak 34,8 %

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

| Variabel | Rerata ± SD ; Median (min-maks) | N (%) |
|---|---------------------------------|------------|
| DEMOGRAFI | | |
| Usia (Tahun) | 55 (22-64) | |
| Jenis Kelamin | | |
| Laki-laki | | 41 (59,4) |
| Perempuan | | 28 (40,6) |
| Pekerjaan | | |
| PNS | | 8 (11,6) |
| Guru/ Tenaga Pendidik | | 4 (5,8) |
| Wiraswasta | | 9 (13,0) |
| Karyawan | | 4 (5,8) |
| Buruh/ Sopir | | 5 (7,2) |
| Tukang/Petani | | 2 (2,9) |
| Tidak Bekerja | | 25 (36,2) |
| Pensiunan | | 12 (17,4) |
| KARAKTERISTIK KLINIS | | |
| Indeks Massa Tubuh (Kg/m ²) | 23,55 ± 3,28 | |
| Kelas Fungsional NYHA III | | 43 (62,30) |
| NYHA IV | | 26 (37,70) |
| Tekanan Darah (mmHg) | | |
| Sistolik | 123,00 ± 22,71 | |
| Diastolik | 75,50 (50-122) | |
| Laju denyut jantung (kali/menit) | 88,00 (60-173) | |
| Irama Sinus | | 47 (68,10) |
| Fibrilasi Atrium | | 22 (31,90) |
| LABORATORIUM | | |
| SGOT (U/L) | 31 (16-339) | |
| SGPT (U/L) | 34 (12-312) | |
| LFG (ml/Kg BB/1,73 m ²) | 54,85 (32,00-120,20) | |
| DM | | |
| Ya | | 24 (34,8) |
| Tidak | | 45 (65,2) |
| HIPERTENSI | | |
| Ya | | 32 (46,4) |
| Tidak | | 37 (53,6) |
| DISLIPIDEMIA | | |
| Ya | | 31 (44,9) |
| Tidak | | 38 (55,1) |
| MEROKOK | | |
| Ya | | 27 (39,1) |
| Tidak | | 42 (60,9) |

EKOKARDIOGRAFI

| | |
|----------|------------|
| LVEF (%) | 35 (10-76) |
| < 40 | 44 (63,8) |
| 40-49 | 15(21,7) |
| ≥ 50 | 10 (14,5) |

ETIOLOGI

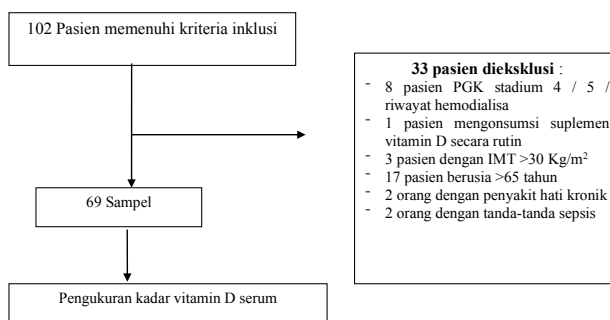
| | |
|---------------|-----------|
| PJK | 36 (52,2) |
| PJK dd/ PJH | 6 (8,7) |
| Valvular | 17 (24,6) |
| Kardiomiopati | 10 (14,6) |

RIWAYAT PENGOBATAN

| | |
|----------------------|-----------|
| Status Berobat | |
| Pasien Baru | 20 (29,0) |
| Pasien Rawat Ulang | 49 (71,0) |
| Medikamentosa | |
| ACE inhibitors/ARB | 52 (75,4) |
| Penyekat Beta | 49 (71,0) |
| Diuretik | 49 (71,0) |
| Antagonis aldosteron | 25 (36,2) |
| Digitalis | |

PAPARAN SINAR MATAHARI

| | |
|-------|-----------|
| Ya | 28 (40,6) |
| Tidak | 41 (59,4) |



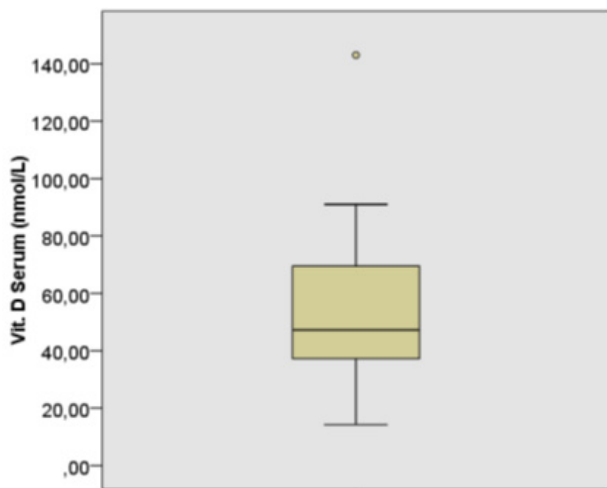
Gambar 1. Seleksi Sampel Penelitian

sampel menderita DM, 46,4% menderita hipertensi, 39,1 % merupakan perokok, serta terdapat 44,9% yang menderita dislipidemia. Sebagian besar sampel merupakan pasien-pasien dengan kelompok *left ventricle ejection fraction* (LVEF) <40% yaitu sebanyak 63,8%, diikuti dengan kelompok LVEF 40-49% sebanyak 21,7%.

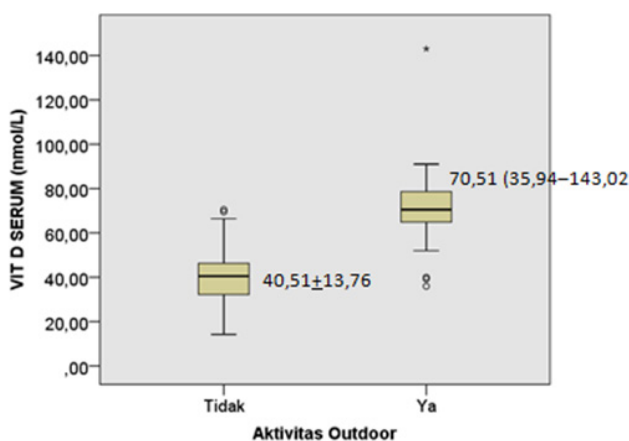
Sebagian besar sampel (71%) merupakan pasien gagal jantung dengan riwayat rawat ulang di RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Sebanyak 75,4% sampel mengonsumsi *ACE inhibitors* atau ARB,

65,2% mengonsumsi penyekat beta, 69,6% pasien mengonsumsi diuretik, 71% mengonsumsi antagonis aldosteron, serta terdapat 36,2% sampel yang mendapatkan digitalis (Tabel 1). Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab gagal jantung yang terbanyak yaitu sebesar 52,2%.

Didapatkan kadar vitamin D serum dengan median 47,25 (14,25-143,02) nmol/L (Gambar 2). Pada sampel yang tidak beraktivitas fisik secara rutin di luar ruangan, didapatkan nilai $40,51 \pm 13,76$ nmol/L dibandingkan dengan $70,51$ (35,94 –143,02) nmol/L pada pasien-pasien yang beraktivitas secara rutin di luar ruangan (Gambar 3).

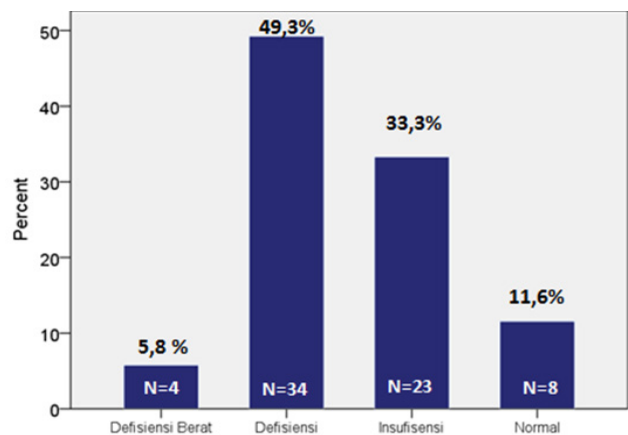


Gambar 2. Kadar Vitamin D Serum pada Seluruh Subjek Penelitian

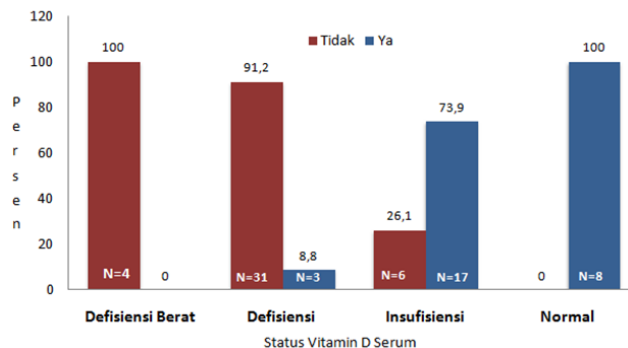


Gambar 3. Kadar Vitamin D Serum pada Kelompok dengan dan tanpa Aktivitas Fisik Rutin di Luar Ruangan

Sebanyak 5,8% sampel mengalami defisiensi berat, 49,3% mengalami defisiensi, dan 33,3% mengalami insufisiensi vitamin D. Dengan menggunakan batasan nilai normal 25(OH)D sebesar 75 nmol/L, didapatkan bahwa hanya 11,6% sampel yang memiliki kadar vitamin D serum normal (Gambar 4). Seluruh sampel yang mengalami defisiensi vitamin D berat merupakan pasien-pasien yang tidak beraktivitas fisik rutin di luar ruangan. Seluruh subjek penelitian yang memiliki kadar vitamin D serum normal merupakan pasien-pasien yang beraktivitas fisik secara rutin di luar ruangan (Gambar 5).



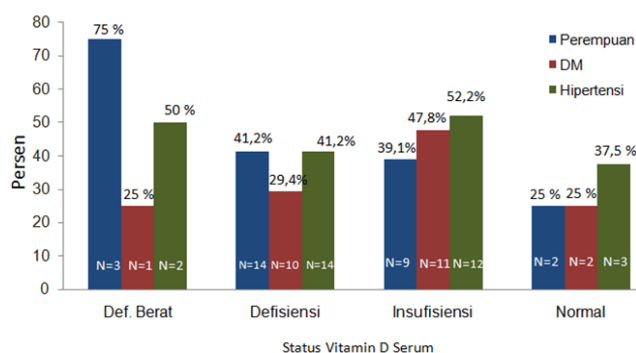
Gambar 4. Kejadian Defisiensi Vitamin D pada Seluruh Subjek Penelitian



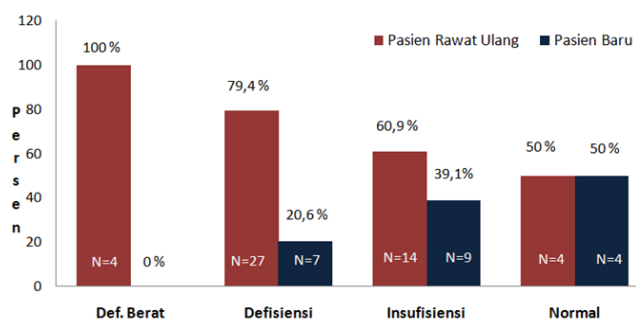
Gambar 5. Persentase Subjek Penelitian dengan dan tanpa Aktivitas Fisik di Luar Ruangan pada Berbagai Status Vitamin D Serum

Pada kelompok dengan defisiensi berat terdapat 75% pasien berjenis kelamin perempuan, 25% pasien dengan DM, 50% pasien yang menderita hipertensi, dan seluruhnya merupakan pasien-pasien dengan riwayat

rawat ulang di RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Pada kelompok dengan defisiensi vitamin D terdapat 41,2% sampel berjenis kelamin perempuan, 29,4% penderita DM, 41,2% penderita hipertensi, serta didominasi oleh pasien-pasien dengan riwayat rawat ulang di RSUP. Dr. Kariadi Semarang (79,4%) . Pada kelompok dengan kategori vitamin D normal, didapatkan 25% sampel berjenis kelamin perempuan, 25% penderita DM, 37,5% penderita hipertensi, serta terdapat 50% pasien dengan riwayat rawat inap ulang di RSUP. Dr. Kariadi Semarang (Gambar 6 dan 7).



Gambar 6. Besarnya Faktor Risiko pada Berbagai Status Vitamin D Serum



Gambar 7. Persentase Pasien Rawat Ulang dan Pasien Baru pada Berbagai Status Vitamin D

Pembahasan

Nilai median kadar vitamin D serum pasien CHF rawat inap 47,25 (14,25-143,02) nmol/L pada penelitian ini berada di bawah nilai normal yang direkomendasikan *Endocrine Society* yaitu 75 nmol/L.¹⁵ Data ini menunjukkan bahwa kadar vitamin D pasien-pasien gagal jantung berada di bawah nilai normal,

meskipun penelitian dilakukan dengan latar belakang iklim, geografi, dan ras yang berbeda-beda. Data serupa dilaporkan Liu dkk. yang melakukan di Belanda, dengan hasil nilai median 25(OH)D pada pasien-pasien gagal jantung sebesar 36,6 (27.4–51.1) nmol/L.¹²

Pada populasi penelitian ini, pajanan sinar matahari merupakan sumber utama untuk meningkatkan kadar vitamin D serum karena bahan makanan yang kaya akan vitamin D bukan merupakan bahan makanan yang lazim di konsumsi di Indonesia.¹⁷ Meskipun secara umum sampel-sampel pada penelitian ini memiliki keterbatasan dalam hal melakukan aktivitas fisik di luar ruangan, masih ada sebagian sampel yang karena faktor kebiasaan ataupun pekerjaannya mendapatkan paparan sinar matahari secara rutin. Sampel-sampel yang rutin beraktivitas di luar ruangan dan terpapar sinar matahari memiliki kadar 25(OH)D yang lebih baik (70,51 (35,94 – 143,02)) nmol/L bila dibandingkan dengan sampel-sampel yang menjawab sebaliknya (40,51 ± 13,76 nmol/L).

Pada kelompok dengan defisiensi dan defisiensi berat vitamin D, terdapat lebih banyak sampel yang menderita hipertensi, DM, dan berjenis kelamin perempuan bila dibandingkan dengan kelompok kadar vitamin D normal. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Vitamin D merupakan regulator negatif sistem RAA¹¹ serta berperan untuk memperbaiki sensitivitas insulin perifer karena kemampuannya untuk merangsang ekspresi reseptor insulin.¹⁸ Berdasarkan penelitian Liu dkk., jenis kelamin perempuan merupakan prediktor terjadinya defisiensi vitamin D pada pasien-pasien gagal jantung.¹² Salah satu faktor penyebab kadar vitamin D serum yang lebih rendah pada perempuan adalah komposisi lemak yang lebih besar sehingga menyebabkan vitamin D tersimpan lebih banyak di jaringan lemak.¹⁹

Data penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat memengaruhi kadar aldosteron dan sitokin proinflamasi serta antiinflamasi.^{20,21} Belen dkk. melaporkan kadar vitamin D serum pasien-pasien gagal jantung kronik merupakan prediktor independen terjadinya mortalitas maupun rawat ulang. Pasien-pasien dengan kadar vitamin D serum <50 nmol/L memiliki risiko mortalitas dan rawat ulang 1 tahun yang lebih besar bila dibandingkan dengan kelompok yang memiliki kadar vitamin D serum >50 nmol/L. Pada penelitian ini, sebagian besar sampel yang

memiliki kadar vitamin D serum <50 nmol/L memiliki riwayat rawat inap lebih dari 1 kali. Sebaliknya, pada kelompok dengan kadar vitamin D serum normal didapatkan jumlah pasien yang sama besar antara pasien dengan dan tanpa riwayat rawat ulang.

Keterbatasan penelitian ini adalah hanya pasien-pasien kelas fungsional NYHA III dan IV yang dilibatkan, sehingga belum mewakili kadar vitamin D serum pasien-pasien gagal jantung yang memiliki kelas fungsional yang lebih baik. Selain dari paparan sinar matahari, bahan makanan seperti susu atau telur mengandung vitamin D walaupun tidak dalam jumlah besar. Penelitian ini tidak memperhitungkan pola makan sehari-hari sebagai faktor yang dapat memengaruhi kadar vitamin D serum sehingga tidak diketahui apakah pasien-pasien yang mengonsumsi makanan tersebut secara rutin memiliki kadar vitamin D yang lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok sebaliknya.

Kesimpulan

Data penelitian ini yang dikuatkan oleh data beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D serum dialami oleh sebagian besar pasien gagal jantung kronik yang dirawat inap di rumah sakit. Mengingat kadar vitamin D merupakan salah satu komponen yang menentukan prognosis pasien gagal jantung kronik, pengukuran kadar vitamin D perlu dipertimbangkan dalam praktek klinis terutama pada pasien gagal jantung kronik dengan hipertensi, diabetes, jenis kelamin wanita dan rawat inap ulang.

Persetujuan Etik

Penelitian ini adalah hasil karya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah dinyatakan dengan benar dan telah lolos kaji etik

Persetujuan untuk Publikasi

Semua pihak telah menyetujui publikasi penelitian ini.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

Pendanaan

Pendanaan penelitian ini berasal dari dana pribadi peneliti.

Daftar Pustaka

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-33.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327
4. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014;1:4-25.
5. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30-41.
6. Soukoulis V, DiHu JB, Sole M, Anker SD, Cleland J, Fonarow GC, et al. Micronutrient deficiencies an unmet need in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1660-73.
7. Pinho CPS, da Silveira AC. Nutritional Aspects in Heart Failure. *J Nutr Health Sci* 2014;1(3): 305
8. Bender DA, Mayes PA. Vitamin & Minerals. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 26th ed. New York: Lange Medical Books; 2003:481-6.
9. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J* 2006;82:559-67.

10. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J* 2010, 9:65
11. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38
12. Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Veer E, Belonje AM, Szymanski MK, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011;13:619-25
13. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of Hypovitaminosis D in Cardiovascular Diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102:1540-4.
14. World Medical Association Declaration of Helsinki. (1997). Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Cardiovasc. Res.* 35, 2-3.
15. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1949-56
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
17. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
18. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205-32.
19. Edwards MH, Cole ZA, Harvey NC, Cooper C. The Global Epidemiology of Vitamin D Status. University of Southampton. Available from : <http://www.jarcp.com/703-the-global-epidemiology-of-vitamin-d-status.html>. (Diakses 22 Maret 2018).
20. Boxer RS, Hoit BD, Schmotzer BJ, Stefano GT, Gomes A, Negrea L. The effect of vitamin d on aldosterone and health status in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20:334-42.
21. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754-9.