

Defisiensi vitamin D terhadap kejadian *obstructive sleep apnea* (OSA): tinjauan pustaka

Vitamin D deficiency on obstructive sleep apnea (OSA) occurrence: literature review

Ferías Dwi Sembodo*, Astuti**, Indra Sari Kusuma Harahap**

* SMF Saraf RS PKU Muhammadiyah Petanahan, Kebumen

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

ABSTRACT

Keywords:

OSA, vitamin D,
polysomnography

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a sleep-disordered breathing disorder characterized by recurrent upper airway obstruction, leading to hypoxia, daytime sleepiness, and increased risk of cardiovascular, cerebrovascular, and metabolic diseases. OSA has a significant prevalence, especially in men, obese individuals, and populations with certain risk factors. OSA is diagnosed through Polysomnography (PSG) examination that assesses the Apnea-Hypopnea Index (AHI). Recent studies have shown an association between OSA and low vitamin D levels. Several mechanisms linking these two conditions include decreased sunlight exposure due to daytime sleepiness, metabolic disorders in obesity, immune dysregulation, and airway muscle weakness due to vitamin D deficiency. On the other hand, low vitamin D levels can also worsen the severity of OSA through the mechanisms of gene polymorphism, chronic inflammation, and tonsil hypertrophy. OSA therapy involves the use of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), weight loss, and surgical intervention. Interestingly, long-term CPAP therapy can increase vitamin D levels in OSA patients, while vitamin D supplementation has been shown to improve sleep quality and reduce the severity of OSA. Given the complex bidirectional relationship between OSA and vitamin D deficiency, monitoring and management of vitamin D levels in OSA patients may be a useful additional strategy to improve clinical outcomes.

ABSTRAK

Kata kunci:

OSA, vitamin D,
polisomnografi

Obstructive sleep apnea (OSA) adalah gangguan pernapasan saat tidur yang ditandai dengan obstruksi saluran napas atas berulang, menyebabkan hipoksia, kantuk di siang hari, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, dan metabolik. OSA memiliki prevalensi yang signifikan, terutama pada pria, individu obesitas, dan populasi dengan faktor risiko tertentu. Diagnosis OSA dilakukan melalui pemeriksaan polisomnografi (PSG) yang menilai indeks apnea-hipopnea (AHI). Studi terkini menunjukkan adanya hubungan antara OSA dan kadar vitamin D yang rendah. Beberapa mekanisme yang menghubungkan kedua kondisi ini meliputi penurunan paparan sinar matahari akibat kantuk siang hari, gangguan metabolisme pada obesitas, disregulasi imun, serta kelemahan otot saluran napas akibat defisiensi vitamin D. Di sisi lain, kadar vitamin D yang rendah juga dapat memperburuk keparahan OSA melalui mekanisme polimorfisme gen, inflamasi kronis, serta hipertrofi tonsil. Terapi OSA melibatkan penggunaan continuous positive airway pressure (CPAP), penurunan berat badan, hingga intervensi bedah. Menariknya, terapi CPAP jangka panjang dapat meningkatkan kadar vitamin D pada pasien OSA, sementara suplementasi vitamin D telah terbukti dapat memperbaiki kualitas tidur dan menurunkan tingkat keparahan OSA. Dengan hubungan dua arah yang kompleks antara OSA dan defisiensi vitamin D, pemeriksaan serta manajemen kadar vitamin D pada pasien OSA dapat menjadi strategi tambahan yang bermanfaat untuk meningkatkan hasil klinis.

Correspondence:

ferias.dwi.s@mail.ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Obstructive sleep apnea (OSA) merupakan obstruksi saluran napas yang terjadi saat tidur, mengakibatkan kualitas tidur buruk, tidur terfragmentasi, hipoksia, hiperkapnea, perubahan tekanan intratoraks, dan peningkatan aktivitas saraf simpatik saat tidur. OSA meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular, serebrovaskular, diabetes, morbiditas, dan mortalitas.^{1,2} Terapi *continuous positive airway pressure* (CPAP) meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien OSA. CPAP secara signifikan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular, dan tingkat mortalitas pada pasien OSA.³

Prevalensi OSA diperkirakan sebesar 14–50% pada pria dan 5–23% pada wanita. OSA terjadi pada berbagai kelompok usia. Namun, 80–90% kasus OSA pada dewasa belum terdiagnosis. Faktor risiko OSA antara lain: *overweight*, usia tua, lingkaran leher lebar, serta ukuran tonsil dan adenoid yang besar.⁴ Diagnosis baku emas OSA menggunakan pemeriksaan polisomnografi (PSG) saat tidur malam hari.⁵

Pada beberapa studi yang melibatkan pasien OSA, kadar vitamin D cenderung rendah. Defisiensi vitamin D ditemukan seiring dengan meningkatnya derajat keparahan OSA.⁶ Defisiensi vitamin D merupakan masalah global yang berdampak pada lebih dari satu miliar orang di dunia.⁷ Koeksistensi antara defisiensi vitamin D dengan OSA mulai menjadi perhatian. Tingkat keparahan OSA, koeksistensi dengan sindrom metabolik, dan durasi tidur yang pendek berpengaruh pada rendahnya kadar vitamin D.⁶ Studi lain pada anak-anak menunjukkan hal serupa, kadar vitamin D lebih rendah pada anak dengan OSA.⁸ Suplementasi vitamin D pada pasien OSA memberikan efek penurunan derajat keparahan OSA. Namun suplementasi vitamin D pada OSA belum banyak diteliti dan diterapkan.⁹

Terdapat kemungkinan hubungan dua arah antara OSA dan defisiensi vitamin D.¹⁰ Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang mengevaluasi hubungan antara kadar vitamin D dengan OSA, serta manfaat suplementasi vitamin D pada OSA. Berdasarkan temuan diatas, penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan pembahasan lebih lanjut keterkaitan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian OSA.^{6,7,11}

PEMBAHASAN

Obstructive sleep apnea (OSA)

OSA menyebabkan hipopnea dan apnea yang disebabkan oleh tertutupnya saluran napas bagian atas secara berulang selama tidur.^{12,13} OSA terjadi ketika otot pernapasan relaksasi saat tidur, menyebabkan jaringan ikat pada belakang tenggorokan kolaps dan memblokir saluran pernapasan. Hal ini dapat menyebabkan penurunan saturasi oksigen darah secara

tiba-tiba, dengan penurunan sebesar 40% pada kasus yang parah. Otak merespon hipoksia dengan *arousal* singkat yang mengembalikan pernapasan. Pola ini dapat terjadi hingga ratusan kali selama semalam, menyebabkan kualitas tidur terfragmentasi, dan kantuk siang hari.⁴

Prevalensi OSA meningkat pada usia menengah dan lanjut. Prevalensi OSA lebih tinggi pada pria daripada wanita, sebesar 14–50% pada pria dan 5–23% pada wanita.¹⁴ OSA terjadi pada sekitar 2% anak-anak, terutama pada usia prasekolah. Prevalensi OSA meningkat pada populasi khusus seperti pada pasien stroke iskemik yang prevalensinya dapat mencapai 60–70%.^{1,13}

Tingkat keparahan OSA dapat dibagi berdasarkan indeks apnea-hipopnea (AHI) saat pemeriksaan PSG. AHI merupakan jumlah total apnea dan hipopnea terjadi per jam tidur.¹⁵ Apnea didefinisikan sebagai terhentinya aliran udara selama sepuluh detik atau lebih, sedangkan hipopnea didefinisikan sebagai penurunan pernapasan parsial dan bersifat sementara selama sepuluh detik atau lebih.¹⁶ OSA diklasifikasikan menjadi OSA ringan apabila nilai AHI (5–<15 kejadian/jam), OSA derajat sedang apabila nilai AHI (15–30 kejadian/jam), dan OSA derajat berat apabila nilai AHI (>30 kejadian/jam).¹⁵

OSA berisiko pada kelompok seperti: *overweight* dan obesitas, lingkaran leher besar (≥ 17 inci untuk pria, ≥ 16 inci untuk wanita), pria lanjut usia, wanita pascamenopause, kelainan struktur kraniomaksilofasial, *Down syndrome*, tonsil dan adenoid besar, riwayat anggota keluarga dengan OSA, hipotiroidisme, perokok, sinusitis, dan rinitis.^{4,17} Penelitian terbaru menunjukkan, temuan OSA pada pasien dengan defisiensi vitamin D, di mana semakin parah derajat OSA berbanding lurus dengan defisiensi vitamin D.¹² Berdasarkan bukti-bukti diatas, dapat dimungkinkan defisiensi vitamin D menjadi faktor risiko terjadinya OSA.^{18,19}

Penegakkan OSA berasal dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan uji diagnostik. Pada anamnesis, didapatkan keluhan tidur malam tidak menyegarkan, mengantuk di siang hari, kelelahan, terbangun dengan sensasi terengah-engah atau tercekik, mendengkur keras, dan periode apnea. Pemeriksaan fisik pasien OSA meliputi pemeriksaan fisik tanda vital dan faktor risiko terjadinya OSA seperti indeks massa tubuh (IMT); pengukuran lingkaran leher; pemeriksaan rongga mulut dan leher (skor Mallampati); pemeriksaan hidung melihat adanya rinitis, polip, dan deformitas hidung; serta pemeriksaan neurologis.⁵

Pasien yang dicurigai OSA, dapat dilakukan pemeriksaan di laboratorium tidur atau *sleep lab* dengan PSG level I. Pemeriksaan PSG level I merekam tanda-tanda vital seperti

elektroensefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektromiogram (EMG) dagu dan kaki, elektrokardiogram (EKG), detak jantung, saturasi oksigen, ventilasi, upaya pernapasan, mendengkur, frekuensi napas, dan posisi tubuh. PSG merupakan baku emas dalam mendiagnosis OSA.²⁰ Selain PSG, terdapat kuesioner untuk diagnosis OSA, diantaranya Kuesioner Berlin dan kuesioner STOP-Bang.¹⁶

CPAP adalah pilihan pengobatan standar untuk kasus OSA sedang hingga berat dan pilihan bagus untuk OSA ringan. CPAP memberikan aliran udara bertekanan yang stabil kepada pasien melalui masker yang mereka kenakan saat tidur. *Oral appliances* adalah pilihan terapi yang efektif pada penderita OSA ringan hingga sedang, atau yang tidak berhasil mematuhi CPAP.^{26,27} *Oral appliances* sangat mirip dengan pelindung mulut olahraga, dan membantu menjaga jalan napas terbuka dan tidak terhalang dengan memposisikan ulang atau menstabilkan rahang bawah, lidah, dan langit-langit lunak atau uvula.⁴ Tindakan operatif merupakan pilihan pada OSA yang disebabkan oleh kelainan struktural seperti tonsil dan uvula. Penurunan berat badan bermanfaat bagi banyak penderita OSA, dan mengubah posisi tidur dari terlentang menjadi tidur menyamping dapat membantu penderita OSA ringan.⁴

Komplikasi OSA

OSA yang tidak ditangani menyebabkan fluktuasi kadar oksigen, peningkatan detak jantung, peningkatan kronis tekanan darah, peningkatan risiko stroke, tingkat kematian yang lebih tinggi, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin, gangguan konsentrasi, perubahan suasana hati, peningkatan risiko kecelakaan kendaraan akibat kantuk berlebihan.⁴

OSA mengakibatkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, aktivitas sistem renin-angiotensin, disfungsi endotel, peradangan, dan disregulasi metabolik yang pada akhirnya meningkatkan risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular lainnya seperti aritmia, penyakit jantung koroner (PJK), dan hipertensi pulmonal (PH). Berbagai mekanisme tersebut dapat menimbulkan komplikasi kardiovaskular dan hipertensi.^{21,22,23}

OSA merupakan faktor risiko kejadian stroke, kekambuhan stroke, mortalitas, serta luaran fungsional dan kognitif. Kejadian stroke pada OSA berhubungan dengan hiperkoagulabilitas, stres oksidatif, peradangan, disfungsi otonom, embolisasi paradoks, dan hemodinamik serebral. Uji coba CPAP pada pasien pascastroke telah menunjukkan harapan untuk pemulihan stroke dan pencegahan sekunder, meskipun terkendala kepatuhan pemakaian.^{24,25}

Sintesis dan metabolisme vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak. Vitamin D disintesis dalam tubuh melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) pada kulit atau melalui konsumsi makanan atau suplemen yang mengandung vitamin D.⁷ Vitamin D3 (kolekalsiferol) diproduksi di kulit dari 7-dehidrokolesterol melalui proses dua langkah yang diaktifkan oleh radiasi UVB sinar matahari. Laju pembentukan vitamin D3 dipengaruhi oleh intensitas UVB dan pigmentasi kulit, di mana melanin menghalangi sinar UVB sehingga mengurangi produksi D3.²⁸

Vitamin D dapat diperoleh dari makanan, terutama dari ikan berlemak seperti salmon, makarel, dan sarden atau makanan yang difortifikasi. Ikan berlemak menyediakan vitamin D3, sementara makanan terfortifikasi banyak mengandung vitamin D2 (ergokalsiferol) yang diproduksi oleh radiasi UVB dari ergosterol pada tanaman dan jamur. Vitamin D2 memiliki perbedaan struktur dengan vitamin D3 yang mempengaruhi pengikatannya pada *vitamin D binding protein* (DBP), pengeluarannya dari sirkulasi, konversi menjadi 25-hidroksi-vitamin D (25OHD), dan katabolisme oleh 24-hidroksilase. Suplementasi vitamin D2 setiap hari menghasilkan kadar 25OHD (*calcidiol/calcifediol*) yang lebih rendah dalam darah dibandingkan dengan vitamin D3. Namun, 1,25(OH)₂D₂ dan 1,2(OH)₂D₃ menunjukkan afinitas yang sebanding untuk reseptor vitamin D (VDR).²⁸

Vitamin D2 dan D3 setelah memasuki sistem sirkulasi akan berikatan secara lemah dengan DBP untuk diangkut dan disimpan dalam jaringan adiposa. Konversi menjadi 25(OH)D terjadi terutama di hati melalui aksi hidroksilase oleh sitokrom P450 (CYP) 2R1 dan CYP27A1, dengan potensi konversi spesifik jaringan dengan cara autokrin atau parakrin. Selanjutnya, sel tubulus dalam ginjal memiliki dua enzim hidroksilase, 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) dan 24-alfa-hidroksilase (CYP24A1), yang menghidroksilasi 25(OH)D, menghasilkan bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)₂D-kalsitriol) atau metabolit tidak aktif 24,25(OH)₂D.²⁹

Fungsi vitamin D

Vitamin D berperan penting pada penyerapan kalsium dan juga dalam regulasi homeostatis tulang. Vitamin D berperan dalam menjaga homeostasis kalsium (Ca) melalui hormon paratiroid (PTH). Vitamin D berperan dalam pencegahan beberapa kondisi seperti: penyakit kardiovaskular, kanker, diabetes melitus, dan autoimun.^{30,31,32}

Mekanisme kerja vitamin D, berkaitan dengan reseptornya yang terdapat di nukelus sel, yaitu VDR dan *retinoid x receptor* (RXR). Vitamin D

(1,25(OH)₂D) memulai atau menekan transkripsi gen dengan mengikat VDR, yang memicu heterodimerisasi VDR dengan RXR. Heterodimer kemudian berpindah ke nukleus, tempat kompleks tersebut mengikat elemen respons vitamin D dan mengubah transkripsi gen.²⁹

Defisiensi vitamin D

Defisiensi vitamin D sering terjadi di seluruh dunia, yang berkisar hingga 40% di negara-negara Eropa. Berdasarkan kadar vitamin D dalam tubuh, dibagi menjadi berikut: defisiensi (<20ng/mL), insufisiensi (antara 20 dan 29 ng/mL), dan cukup (≥30 ng/mL). Defisiensi dan insufisiensi vitamin D merupakan masalah epidemi global yang diperkirakan berdampak pada lebih dari satu miliar orang di seluruh dunia, termasuk anak-anak.⁷ Prevalensi defisiensi vitamin D di Indonesia terjadi hampir di semua kategori usia, mulai dari anak-anak dan remaja sebesar 33%, pada ibu hamil sebesar 63%, dan lansia sebesar 35%.^{33,34,35}

Faktor penyebab defisiensi vitamin D seperti: kekurangan paparan sinar matahari, usia, pigmentasi kulit gelap, obesitas, multimorbiditas, dan penggunaan obat-obatan tertentu seperti antihipertensi, antikonvulsan, antiinflamasi, dan obat penenang.^{36,37} Berkebalikan dengan defisiensi, kadar vitamin D juga dapat melebihi batas pada tubuh yang menimbulkan toksisitas. Penyebab paling sering diakibatkan kesalahan dosis saat mengonsumsi suplementasi vitamin D. Pada intoksikasi vitamin D, terjadi peningkatan kalsium dan fosfat pada darah. Gejala hiperkalsemia antara lain: mual, muntah, kelemahan otot, poliuria, nefrokalsinosis, dan dapat menyebabkan gagal ginjal.^{38,39,40}

Peran vitamin D pada fisiologi tidur

Peran vitamin D dalam mempengaruhi pengaturan tidur masih belum diketahui dengan jelas. Walaupun begitu, diketahui terdapat ekspresi VDR di suatu area

batang otak yang terlibat dalam pengaturan tidur. VDR diekspresikan di area kortikal dan subkortikal yang terlibat dalam pengendalian tidur seperti: (a) Korteks prefrontal, yang memediasi fisiologi tidur normal, bermimpi, dan fenomena *sleep-deprivation*; (b) Gyrus cinguli, yang teraktivasi oleh perubahan pernapasan dan tekanan darah yang dipengaruhi oleh *sleep apnea*; (c) Gyrus dentatus hipokampus, di mana proses neurogenesis terjadi pada orang dewasa dan dipengaruhi oleh kekurangan tidur, yang mengurangi proliferasi sel progenitor; (d) Nucleus caudatus, yang ditekan pada gangguan tidur dan insomnia, khususnya selama fungsi eksekutif; (e) Nucleus geniculatum lateral, yang berperan dalam gelombang pontogeniculooccipital selama fase *rapid eye movement* (REM); dan (f) Substantia nigra, yang berperan dalam jaras dopaminergik yang memiliki kaitan erat dalam regulasi siklus tidur-bangun.⁷

Kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan peningkatan latensi tidur pada orang dewasa. Penelitian lain, menunjukkan durasi tidur yang singkat berhubungan dengan rendahnya kadar vitamin D yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan PSG. Penelitian lain menunjukkan adanya korelasi kuat antara defisiensi vitamin D dengan kejadian OSA, terutama pada orang dewasa. Penelitian pada anak menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D berkorelasi dengan durasi tidur yang lebih pendek dan efisiensi tidur yang lebih rendah bahkan setelah dilakukan kontrol terhadap indeks massa tubuh dan usia.¹¹

Studi klinis kadar vitamin D pada OSA

Penelitian terkait kadar vitamin D pada OSA telah dilakukan pada berbagai wilayah dan mewakili keberagaman subjek yang berbeda. Studi yang meneliti kadar vitamin D pada pasien dengan OSA ditampilkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Studi klinis kadar vitamin D pada OSA.

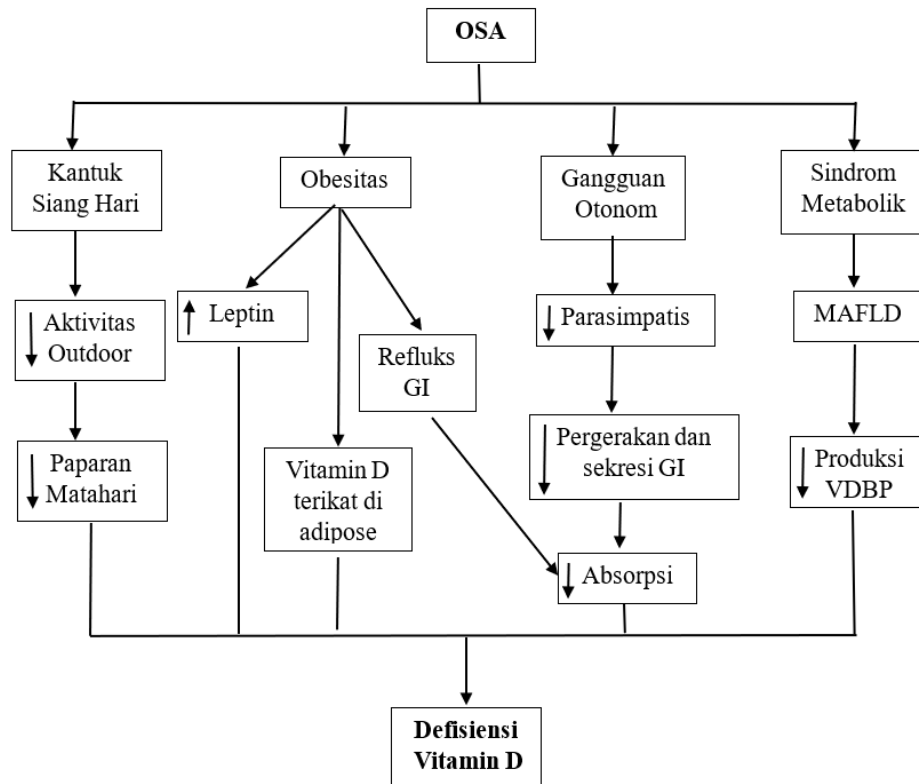
Studi	Desain penelitian	Subjek	Hasil dan kesimpulan
Bozkurt <i>et al.</i> , 2012	<i>Cross sectional</i>	190 subjek dewasa	Kadar vitamin D menurun seiring dengan keparahan OSA. Peningkatan gula puasa pada pasien OSA. ⁴¹
Kheirandish-Gozal <i>et al.</i> , 2014	<i>Cross sectional</i>	176 subjek anak	Kadar vitamin D lebih rendah pada anak dengan OSA, obesitas, dan ras Afrika-Amerika. ⁸
Bouloukaki <i>et al.</i> , 2020	<i>Single-center</i>	685 subjek dewasa	Kadar vitamin D lebih rendah pada OSA dibanding kelompok kontrol. ¹²
Barcelo <i>et al.</i> , 2021	<i>Cross sectional</i>	137 subjek anak dengan OSA	Nilai AHI meningkat pada anak dengan kadar vitamin rendah. ⁴²
Locci <i>et al.</i> , 2023	<i>Cross sectional</i>	182 subjek anak (2–14 tahun)	Kadar serum vitamin D lebih rendah pada anak dengan OSA. ⁴³
Kechribari <i>et al.</i> , 2024	<i>Cross sectional</i>	262 subjek dewasa	OSA berat memiliki kadar vitamin D signifikan lebih rendah. ⁴⁴
Kanclerska <i>et al.</i> , 2024	<i>Cross sectional</i>	133 subjek dewasa	Kadar vitamin D lebih rendah pada subjek OSA dengan hipertensi. ³⁰

Keterangan: OSA: *obstructive sleep apnea*; AHI: indeks apnea-hipopnea.

Mekanisme OSA terhadap kejadian defisiensi vitamin D

OSA berbagi faktor risiko yang sama dengan defisiensi vitamin D seperti usia tua, obesitas, dan komorbid. Namun, masih belum diketahui apakah kadar vitamin D yang rendah berkontribusi terhadap munculnya OSA atau sebaliknya. Selain itu, perlu

dicatat bahwa perbaikan kadar vitamin D dilaporkan setelah pengobatan OSA dengan terapi CPAP berkelanjutan. Beberapa faktor menyebabkan defisiensi vitamin D pada OSA adalah: (1) Durasi tidur dan paparan sinar matahari, (2) Obesitas, (3) Gangguan otonom, (4) dan Sindrom metabolik.¹² Keterkaitan antarfaktor ditampilkan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Mekanisme OSA menyebabkan defisiensi vitamin D.^{45,47}

Pasien OSA mengalami hipoksia malam hari, yang membuat tidur tidak berkualitas, sehingga menimbulkan rasa kantuk dan kelelahan di siang hari. Hal ini dapat menyebabkan berkurangnya aktivitas di luar ruangan, yang menyebabkan kurangnya paparan sinar matahari. Paparan sinar matahari sangat penting pada sintesis vitamin D di kulit. Selain itu, durasi tidur yang pendek, kurang dari 6 jam semalam akibat fragmentasi tidur, dilaporkan menyebabkan rendahnya kadar vitamin D.⁴⁵

Di samping itu, sebagian besar pasien OSA mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Studi observasional menunjukkan hubungan antara defisiensi vitamin D dan obesitas bersifat dua arah. Vitamin D disimpan di jaringan adiposa, begitu pula reseptor dan enzim yang berperan pada produksi vitamin D. Penyimpanan vitamin D di jaringan adiposa pada orang obesitas dapat menurunkan kadar vitamin D dalam darah. Selain itu, penurunan kadar vitamin D dapat disebabkan oleh peningkatan katabolisme

vitamin D melalui aksi enzim 24-hidroksilase yang ditemukan dalam jaringan adiposa manusia.⁴⁵

Pada pasien OSA dan obesitas, tekanan intraabdomen yang meningkat secara kronis dapat menyebabkan refluks gastroesofageal dan iskemia lambung. Hal ini dapat mempengaruhi penyerapan vitamin D yang menyebabkan defisiensi vitamin D.²⁴ Pada obesitas, kadar leptin yang merupakan faktor proinflamatori yang dihasilkan sel adiposa mengalami peningkatan. Kadar leptin yang tinggi mengganggu metabolisme vitamin D dengan mengurangi ekspresi gen yang bertanggung jawab atas aktivasi vitamin D.⁴⁵

Pada pasien OSA, terjadi obstruksi saluran napas atas dan hipopnea menyebabkan hipoksia dan hiperkapnea. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi otonom, di mana terjadi peningkatan aktivitas simpatis, disertai dengan penurunan aktivitas parasimpatis.^{24,43} Eksitasi sistem saraf simpatis dapat menghambat sebagian aktivitas saraf vagus, yang mempengaruhi motilitas gastrointestinal dan sekresi

hormon dan enzim gastrointestinal. Gangguan motilitas dan sekresi hormon dan enzim mempengaruhi penyerapan dan metabolisme vitamin D.²⁴

Pasien dengan OSA dan sindrom metabolik memiliki risiko lebih tinggi terkena *metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD), terutama pada pasien dengan IMT *overweight* atau obesitas dan dislipidemia. Pada OSA terjadi hipoksia kronik, peningkatan resistensi insulin pada jaringan adiposa dan otot rangka, yang memengaruhi metabolisme lipid hati dan berkontribusi terhadap penumpukan lemak hati dan peradangan lebih lanjut yang dapat memicu munculnya MAFLD.^{45,46,47} Gangguan pada hati dapat mengganggu sintesis protein dan mengurangi produksi protein pengikat vitamin D (VDBP). Gangguan pada hati juga mengganggu proses hidroksilasi vitamin D yang menyebabkan penurunan kadar vitamin D total.⁴⁸

Mekanisme defisiensi vitamin D terhadap kejadian OSA

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kechribari *et al.* yang meneliti kadar vitamin D dengan parameter pada PSG, menunjukkan bahwa kadar serum 25(OH)D yang rendah memberikan gambaran buruk pada parameter PSG, dan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi diamati pada pasien dengan OSA berat (AHI ≥ 30 kejadian/jam) dibandingkan dengan pasien dengan OSA ringan atau sedang. Kadar serum 25(OH)D juga berkorelasi positif dengan *total sleep time* (TST), menguatkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa individu dengan defisiensi vitamin D cenderung memiliki durasi tidur lebih pendek. Hubungan ini menunjukkan potensi interaksi dua arah antara pola tidur dan metabolisme vitamin D. Durasi tidur yang lebih singkat dapat mengganggu ritme sirkadian, memengaruhi sintesis dan metabolisme vitamin D, sedangkan kekurangan vitamin D dapat memengaruhi kualitas dan durasi tidur melalui mekanisme seperti perubahan jalur neurotransmitter.⁴⁴

Terdapat sejumlah faktor yang mungkin mendasari hubungan antara defisiensi vitamin D terhadap pola tidur dan kejadian OSA. Salah satunya adalah terkait fungsi otot saluran pernapasan. Vitamin D berperan dalam diferensiasi miosit, pembentukan massa otot, mencegah atrofi otot. Vitamin D memiliki efek pada otot rangka karena reseptornya, yaitu VDR, juga terdapat di sel otot rangka. Vitamin D yang berikatan dengan VDR akan mengaktifasi transkripsi gen, yang nantinya berperan pada sintesis protein yang membentuk massa otot, dan terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi sel otot menjadi serat otot tipe II yang matang. Pada studi hewan pada tikus, dengan melakukan inaktivasi pada VDR, didapatkan atrofi otot

dan kelemahan pada tikus.^{19,49}

Vitamin D turut serta mengatur pergerakan ion Ca^{2+} pada otot saat kontraksi. Vitamin D bertanggung jawab atas transportasi kalsium aktif ke dalam retikulum sarkoplasma, sehingga mengatur kontraksi otot *sarcomeric*. Pengikatan vitamin D ke VDR merangsang penyerapan intraseluler fosfat anorganik yang digunakan untuk memproduksi senyawa fosfat kaya energi yang penting untuk mempertahankan kontraktilitas otot.^{19,49}

Efek antioksidan juga ada pada sel otot rangka. Vitamin D mengatur dinamika dan fungsi mitokondria, dengan menghambat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada mitokondria. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan munculnya radikal bebas yang nantinya berujung pada degradasi protein pada sel otot dan berkurangnya massa otot.³⁸

Defisiensi vitamin D secara kronis menyebabkan miopati noninflamasi, yang ditandai dengan kelemahan umum, kelemahan motorik proksimal, dan nyeri, yang mengubah mekanika tubuh dan stabilitas postural. Miopati akibat defisiensi vitamin D dapat terjadi tanpa adanya peningkatan enzim otot yang bersirkulasi. Penurunan ketersediaan 25OHD menyebabkan gangguan transportasi kalsium seluler ke retikulum sarkoplasma dan mitokondria, dan dikaitkan dengan berkurangnya kandungan aktinomyosin pada mofibril.⁵⁰

Kadar vitamin D yang rendah menyebabkan fungsi muskuloskeletal yang buruk. Rendahnya kadar vitamin D dapat berkontribusi terhadap perkembangan OSA yang lebih parah. Vitamin D memainkan peran penting dalam fungsi otot dan kesehatan otot secara keseluruhan. Kontrol tonus otot saluran napas bagian atas dianggap sebagai kontributor utama penyebab OSA, dan oleh karena itu, pasien dengan konsentrasi vitamin D yang rendah memiliki peningkatan risiko OSA karena fungsi otot yang mendukung *patency* saluran napas atas lebih buruk terutama selama tidur. Kekuatan otot dilator faring yang berkurang akibat kekurangan vitamin D diduga dapat mengurangi *pharyngeal patency* dan menyebabkan kejadian apnea saat tidur.^{19,44}

Faktor lain adalah terjadinya hipertrofi kelenjar adenotonsil. Vitamin D serum yang rendah dapat berimplikasi pada patogenesis infeksi kronis pada cincin Waldeyer di palatum. Vitamin D memiliki sifat imunostimulan dan imunomodulasi, sehingga defisiensi vitamin D dapat menyebabkan infeksi virus berulang pada saluran pernapasan atas yang bertanggung jawab atas respons imun yang sangat besar dan tidak terkendali di cincin Waldeyer. Infeksi berulang dan produksi sel dalam jumlah besar di jaringan limfoid dapat menjelaskan peningkatan

volume kelenjar gondok dan tonsil. Terjadinya hipertrofi tonsil ini merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan terjadinya OSA khususnya pada anak-anak. Studi lain juga memberikan hasil bahwa pada anak dengan hipertrofi adenotonsilar (ATH) memiliki kadar vitamin D yang rendah dibanding anak tanpa ATH, hal ini dapat mendukung kaitan defisiensi vitamin D dengan kejadian OSA.⁵¹

Selain itu, disregulasi imun juga mungkin memainkan peran. Vitamin D dapat menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan atas dengan beberapa cara. Salah satunya adalah dengan meningkatkan produksi peptida antimikroba seperti *cathelicidin* dan β -*defensin*. β -*defensin* dan *cathelicidin* meningkatkan ekspresi gen proinflamasi, terlibat dalam mekanisme proliferasi dan perbaikan epitel, serta memodulasi fungsi imun.⁵²

Kekurangan vitamin D menyebabkan disregulasi imun yang menyebabkan peningkatan sitokin inflamasi, termasuk *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), yang terbukti mempengaruhi arsitektur tidur dengan meningkatkan tidur gelombang lambat. Vitamin D sangat penting untuk sistem imunitas tubuh. Defisiensi vitamin D secara klinis menyebabkan individu lebih berisiko terkena infeksi dan peradangan yang melibatkan saluran napas atas dan bawah.^{24,45}

Suplementasi dengan vitamin D dan kalsium menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan atas berikutnya pada anak-anak.⁵⁰ Dalam satu studi kohort intervensional, 60.000 IU vitamin D diberikan setiap minggu selama enam minggu kepada anak-anak yang mengalami infeksi saluran pernapasan berulang. Kejadian infeksi tersebut pada anak-anak tersebut berkurang hingga sama dengan kelompok kontrol. Dalam studi kohort lain, anak-anak diberikan 600 hingga 700 IU vitamin D dalam minyak hati ikan setiap hari bersama dengan suplemen multivitamin.⁵²

Kadar 25(OH)D yang rendah dikaitkan dengan peradangan saluran napas, rinitis kronis, dan infeksi saluran napas atas berulang, yang menyebabkan pembesaran tonsil, yang juga berkontribusi terhadap kejadian dan keparahan OSA. Disregulasi imun dan kecenderungan infeksi dapat menyebabkan hipertrofi tonsil, faktor risiko gangguan pernapasan saat tidur. Pada anak-anak yang menjalani adenotonsilektomi, 78% memiliki kadar 25OHD <30 ng/mL dan kadar 25OHD berkorelasi terbalik dengan ukuran tonsil.⁵⁰

Kadar vitamin D rendah memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena asma dan rhinitis alergi. Kadar vitamin D rendah terjadi pada anak Afrika-Amerika yang tinggal di perkotaan dengan rhinosinusitis kronis, dan 1-25OHD terbukti menghambat proliferasi fibroblas polip hidung secara *in vitro*. Kondisi ini merupakan risiko terjadinya OSA khususnya pada

anak. Suplementasi menggunakan vitamin D menunjukkan beberapa harapan untuk pengobatan kondisi kronis ini.⁵⁰

Vitamin D memiliki peran penting baik pada respon imun sistemik maupun lokal. Sebagian besar anak-anak dengan masalah gigi, seperti penyakit periodontal, memiliki kadar vitamin D yang rendah, beberapa laporan menghubungkan kekurangan vitamin D dengan penurunan atau hilangnya tulang alveolar dan penurunan atau hilangnya perlekatan jaringan ikat. Gangguan mulut ini, seperti *bruxism* saat tidur, gangguan sendi temporomandibular, dan karies gigi, yang umum terjadi pada populasi anak-anak, berdampak pada kualitas tidur anak.⁵¹

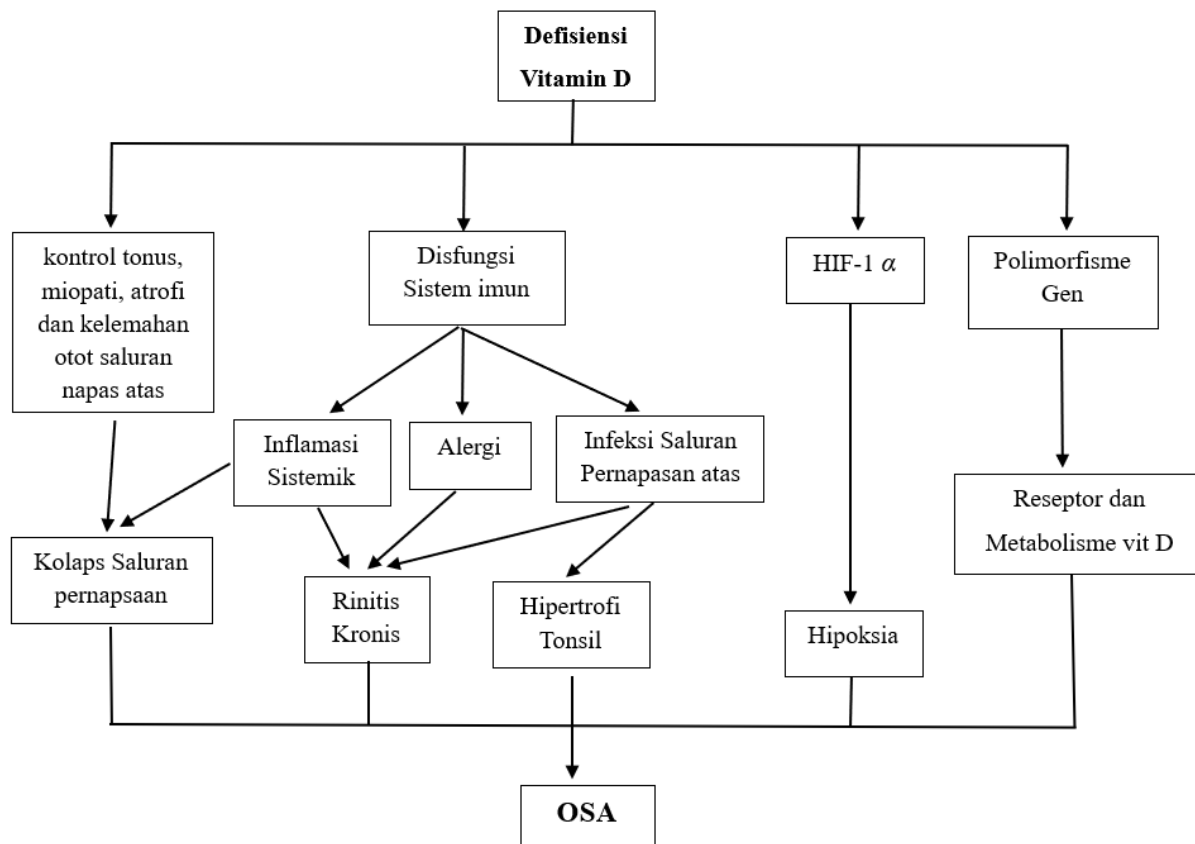
Di samping itu, hubungan antara kekurangan vitamin D dan OSA juga diduga melibatkan hipoksia melalui mediasi *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α). HIF-1 α merupakan pengatur utama homeostasis metabolisme oksigen, dan ekspresinya telah terbukti meningkat pada OSA.^{6,53} Studi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D3 dapat mengurangi ekspresi protein, aktivitas transkripsi, dan target gen HIF-1 α dalam penelitian *in vitro*.⁵⁴ Hal ini menegaskan hubungan antara defisiensi vitamin D, HIF-1 α , dan kejadian OSA. Sementara itu, pasien OSA yang menerima pengobatan CPAP yang adekuat menunjukkan peningkatan kadar vitamin D.⁵⁵

Polimorfisme gen juga merupakan faktor yang mungkin mendasari hubungan kekurangan vitamin D dan OSA. VDR sangat penting dalam memediasi efek vitamin D, termasuk perannya dalam pengaturan tidur. VDR termasuk dalam kelompok reseptor hormon inti sel dan bertindak sebagai faktor transkripsi yang dapat diinduksi oleh ligan. Gen yang mengkode reseptor vitamin D, terletak di kromosom 12, memiliki beberapa polimorfisme, yang berasosiasi dengan kejadian seperti diabetes, penyakit ginjal dan kanker. Salah satu polimorfisme adalah tipe varian VDR FokI yang berasosiasi dengan kejadian OSA.⁵⁶ Terjadi prevalensi genotipe VDR FokI yang lebih tinggi pada pasien OSA, yang berkorelasi dengan penurunan kadar vitamin D. Polimorfisme ini tidak hanya memengaruhi risiko terjadinya OSA tetapi juga memengaruhi tingkat keparahan gejala OSA, terutama rasa kantuk di siang hari. Namun pemberian suplementasi vitamin D dapat memperbaiki respon VDR tipe varian FokI.^{55,57}

Variasi genetik lain yang mengatur metabolisme vitamin D telah dikaitkan dengan kejadian OSA. Polimorfisme pada gen yang mengkode enzim penting untuk metabolisme vitamin D, seperti CYP2R1 dan CYP27B1, telah dipelajari. CYP2R1 bertanggung jawab untuk mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya, dan variasi pada gen ini dapat memengaruhi

ketersediaan dan fungsi vitamin D. Demikian pula, CYP27B1, yang juga berperan dalam aktivasi vitamin D, telah dikaitkan dengan tingkat keparahan OSA.⁵⁵

Dengan demikian, mekanisme defisiensi vitamin D terhadap kejadian OSA melibatkan banyak faktor yang telah dirangkum pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Mekanisme defisiensi vitamin D menyebabkan OSA.^{24,50,55}

Suplementasi vitamin D pada OSA

Individu dengan konsentrasi 25(OH)D terukur >20 ng/mL (50 nmol/L) memerlukan suplemen vitamin D. Dosis yang direkomendasikan antara 800–2000 IU per hari. Suplementasi vitamin D 800 IU/hari dapat mempertahankan kadar vitamin D 20 ng/mL. Evaluasi kadar vitamin D, tidak disarankan kurang dari 12 minggu pemberian suplemen, karena kadar vitamin D berfluktuasi sesuai musim.⁴⁰

Studi yang meneliti suplementasi vitamin D pada OSA masih terbatas. Pemberian suplemen vitamin D menurunkan secara signifikan jumlah apnea obstruktif, apnea, dan hipopnea; indeks apnea; indeks hipopnea; serta indeks apnea-hipopnea.⁵⁵ Suatu penelitian yang dilakukan di Irlandia mengungkapkan bahwa suplementasi 4.000 IU vitamin D selama 15 minggu pada pasien OSA memperbaiki kondisi *fatigue*.⁹ Suplementasi vitamin D berpotensi meningkatkan keefektifan terapi CPAP, yang merupakan pengobatan utama pada OSA.⁵³ Studi lain menyebutkan, setelah suplementasi vitamin D, terdapat perbaikan profil metabolik seperti kadar gula puasa, kolesterol total, *low-density*

lipoprotein (LDL), dan *lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2) pada pasien OSA.^{9,45,58}

Dosis optimal merupakan aspek penting untuk menyeimbangkan keefektifan suplementasi vitamin D terhadap risiko toksisitas seperti hiperkalsemia, terutama pada populasi yang rentan pada pasien OSA. Pendekatan pengobatan yang dipersonalisasi tiap individu sangat penting, dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti tingkat keparahan OSA, status vitamin D awal, dan respons terhadap pengobatan standar seperti terapi CPAP.⁵⁶

Penilaian rutin kadar vitamin D dan suplementasi vitamin D pada pasien OSA berat dapat memberikan manfaat klinis. Di sisi lain, terapi CPAP pada pasien OSA dapat menaikkan kadar serum vitamin D.¹² Pada suatu studi menunjukkan, terapi CPAP jangka panjang lebih dari 24 minggu, meningkatkan kadar vitamin D pada pasien OSA berat. Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan hipoksia dengan menormalkan saturasi oksigen pada malam hari dapat memberikan pengaruh positif terhadap kadar vitamin D.⁴⁵

KESIMPULAN

Studi terkini menunjukkan kemungkinan hubungan dua arah antara OSA dan vitamin D. OSA mempengaruhi kadar vitamin D dengan beberapa mekanisme seperti: kantuk di siang hari yang membatasi paparan sinar matahari, obesitas, gangguan otonom yang mengganggu penyerapan vitamin D, dan gangguan metabolik. Sedangkan vitamin D dapat menyebabkan terjadinya OSA dengan cara: polimorfisme gen, disfungsi imun yang menyebabkan infeksi berulang, kolaps saluran napas dan hipertrofi tonsil, serta miopati otot saluran pernapasan atas. Mekanisme dua arah ini yang dapat menyebabkan semakin buruknya derajat keparahan OSA dan rendahnya kadar vitamin D pasien.

Berdasarkan studi dan penelitian yang telah dilakukan, vitamin D dan OSA memiliki hubungan erat yang bersifat dua arah. Pemeriksaan rutin kadar vitamin D pada pasien dengan kecurigaan OSA perlu dipertimbangkan klinisi, pemilihan terapi OSA dengan mempertimbangkan suplementasi vitamin D dan CPAP dapat menjadi opsi dalam meningkatkan luaran klinis pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of clinical sleep medicine*. 2017 Mar 15;13(3):479-504.
- Johnson KG, Johnson DC. When will it be time? Evaluation of OSA in stroke and TIA patients. *Sleep medicine*. 2019 Jul;59:94-5.
- Dodds S, Williams LJ, Roguski A, Vennelle M, Douglas NJ, Kotoulas SC, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: Results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Research*. 2020;6(3):1-10.
- American Academy of Sleep Medicine. Obstructive Sleep Apnea Factsheet. 2008.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov 1;146(5):1387-94.
- Siachpazidou DI, Stavrou V, Zouridis S, Gogou E, Economou NT, Pataka C, et al. 25-hydroxyvitamin D levels in patients with obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure treatment: a brief review. *Sleep Science*. 2020 Mar;13(01):78-83.
- Prono F, Bernardi K, Ferri R, Bruni O. The role of vitamin D in sleep disorders of children and adolescents: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 27;23(3):1430.
- Kheirandish-Gozal L, Peris E, Gozal D. Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children. *Sleep medicine*. 2014 Apr 1;15(4):459-63.
- Kerley CP, Hutchinson K, Bramham J, McGowan A, Faul J, Cormican L. Vitamin D improves selected metabolic parameters but not neuropsychological or quality of life indices in OSA: a pilot study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017 Jan 15;13(1):19-26.
- Archontogeorgis K, Economou NT, Bargiotas P, Nena E, Voulgaris A, Chadia K, et al. Sleepiness and Vitamin D Levels in patients with obstructive sleep apnea. *Healthcare*. 2024 Mar 21;12(6):698.
- Al-Shawwa B, Ehsan Z, Ingram DG. Vitamin D and sleep in children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Jul 15;16(7):1119-23.
- Bouloukaki I, Tsiligianni I, Mermigkis C, Bonsignore MR, Markakis M, Pataka A, et al. Vitamin D deficiency in patients evaluated for obstructive sleep apnea: is it associated with disease severity?. *Sleep and Breathing*. 2021 Jun;25:1109-17.
- Zasadzińska-Stempniak K, Zajackiewicz H, Kukwa A. Prevalence of obstructive sleep apnea in the young adult population: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Feb 28;13(5):1386.
- Balagny P, Vidal-Petiot E, Renuy A, Matta J, Frija-Masson J, Steg PG, et al. Prevalence, treatment and determinants of obstructive sleep apnoea and its symptoms in a population-based French cohort. *ERJ Open Research*. 2023 May 15;9(3).
- Soori R, Baikunje N, D'sa I, Bhushan N, Nagabhushana B, Hosmane GB. Pitfalls of AHI system of severity grading in obstructive sleep apnoea. *Sleep Science*. 2022 Mar;15(S 01):285-8.
- Memon J, Manganaro SN. Obstructive Sleep-Disordered Breathing. 2023.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 20;144(3):e56-67.
- Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Current Cardiology Reports*. 2020 Feb;22:1-9.
- Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. The role of vitamin D in obstructive sleep apnoea syndrome. *Breathe*. 2018 Aug 31;14(3):206-15.
- Rundo JV, Downey R. Polysomnography. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. pp. 381-92.
- Wang X, Fan J, Guo R, Hao W, Gong W, Yan Y, et al. Association of obstructive sleep apnoea with cardiovascular events in women and men with acute coronary syndrome. *European Respiratory Journal*. 2023 Jan 27;61(1).
- Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA cardiology*. 2018 Jun 1;3(6):532-40.
- Azzahra SS. Obstructive sleep apnea (OSA) sebagai faktor resiko hipertensi. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2019 Dec 30;8(2):321-4.
- Li X, He J, Yun J. The association between serum vitamin D and obstructive sleep apnea: an updated meta-analysis. *Respiratory research*. 2020 Dec;21:1-2.
- Jehan S, Farag M, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Chung A, Truong A, Tello D, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep medicine and disorders: international journal*. 2018 Nov 30;2(5):120.
- Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017 Nov 1;152(5):1070-86.
- Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation*. 2018 Sep;9(5):991-7.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*. 2014 Mar

- 20;21(3):319-29.
29. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021 Apr 20;11(4):255.
30. Kancierska J, Wieckiewicz M, Nowacki D, Szymańska-Chabowska A, Poreba R, Mazur G, et al. Sleep architecture and vitamin D in hypertensives with obstructive sleep apnea: A polysomnographic study. *Dental and Medical Problems*. 2024;61(1):43–52.
31. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskelatal health. *Current rheumatology reports*. 2008 Apr;10(2):110-7.
32. Georgoulis M, Kontogianni MD, Kechribari I, Tenta R, Fragopoulou E, Lamprou K, et al. Associations between serum vitamin D status and the cardiometabolic profile of patients with obstructive sleep apnea. *Hormones*. 2023 Sep;22(3):477-90.
33. Octavius GS, Shakila A, Meliani M, Halim A. Vitamin D deficiency is a public health emergency among Indonesian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Feb;28(1):10 19.
34. Octavius GS, Daleni VA, Angeline G, Virliani C. A systematic review and meta-analysis of prevalence of vitamin D deficiency among Indonesian pregnant women: a public health emergency. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep*. 2023 Mar 12;3(2):100189.
35. Setiati S. Vitamin D status among Indonesian elderly women living in institutionalized care units. *Acta Med Indones*. 2008 Apr;40(2):78 83.
36. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D. [Updated 2023 Apr 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>
37. Rolizola PMD, Freiria CN, da Silva GM, de Brito TRP, Borim FSA, Corona LP. Vitamin D insufficiency and factors associated: a study with older adults people from primary health care network. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022 Feb 2;27(2):653-63.
38. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2017 Jun;18:153-65.
39. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *European journal of applied physiology*. 2019 Apr 9;119:825-39.
40. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern European expert consensus statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483.
41. Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, Ozkaya EC, Firat H, Delibasi T. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine*. 2012 Jun;41:518-25.
42. Barceló A, Morell-García D, Ribot C, De la Peña M, Peña-Zarza JA, Alonso-Fernández A, et al. Vitamin D as a biomarker of health in snoring children: a familial aggregation study. *Pediatric Research*. 2022 Apr;91(5):1176-81.
43. Locci C, Ruii A, Saderi L, Sotgiu G, Bassu S, Zaffanello M, et al. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and obstructive sleep apnea severity in children: an observational study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Feb 3;12(3):1242.
44. Kechribari I, Kontogianni MD, Georgoulis M, Lamprou K, Perraki E, Vagiakis E, et al. Associations between Vitamin D Status and Polysomnographic Parameters in Adults with Obstructive Sleep Apnea. *Life*. 2024 Feb 18;14(2):275.
45. Loh HH, Sukor N. Obstructive sleep apnea and vitamin D level: Has the dust settled?. *The Clinical Respiratory Journal*. 2024 Mar;18(3):e13593.
46. Tomar A, Bhardwaj A, Choudhary A, Bhattacharyya D. Association of obstructive sleep apnea with nocturnal hypoxemia in metabolic-associated fatty liver disease patients: a cross-sectional analysis of record-based data. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021 Aug 27;10(8):3105-10.
47. Huang J, Chen L, Li X, Chen M, Lin T, Chen G. Association between metabolic-associated fatty liver disease and obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *Nature and Science of Sleep*. 2023 Dec 31:49-57.
48. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update. *Nutrients*. 2020 Oct 28;12(11):3302.
49. Russo C, Valle MS, Casabona A, Spicuzza L, Sambataro G, Malaguarnera L. Vitamin D impacts on skeletal muscle dysfunction in patients with COPD promoting mitochondrial health. *Biomedicines*. 2022 Apr 14;10(4):898.
50. McCarty DE, Chesson Jr AL, Jain SK, Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep medicine reviews*. 2014 Aug 1;18(4):311-9.
51. De Luca P, Di Stadio A, Marra P, Atturo F, Scarpa A, Cassandro C, et al. Vitamin D Deficit as Inducer of Adenotonsillar Hypertrophy in Children with Obstructive Sleep Apnea—A Prospective Case-Control Study. *Children*. 2023 Jan 31;10(2):274.
52. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010 May;124(5):465-9.
53. Gabryelska A, Szmyd B, Szemraj J, Stawski R, Sochal M, Bialasiewicz P. Patients with obstructive sleep apnea present with chronic upregulation of serum HIF-1α protein. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Oct 15;16(10):1761-8.
54. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabjeesh NJ. 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2007 Apr 1;6(4):1433-9.
55. Yao N, Ma C, Dou R, Shen C, Yuan Y, Li W, Qu J. Exploring the link between vitamin D deficiency and obstructive sleep apnea: A comprehensive review. *Journal of Sleep Research*. 2024 Oct;33(5):e14166.
56. Bhatt SP, Guleria R. Polymorphisms in vitamin D receptor and parathyroid hormone genes in the development and progression of obstructive sleep apnea in Asian Indians. *Nutrition*. 2021 Sep 1;89:111237.
57. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022 Jan 15;14(2):360.
58. Ayyildiz F, Yildiran H, Afandiyeva N, Gülbahar Ö, Köktürk O. The effects of vitamin D supplementantion on prognosis in patients with mildobstructive sleep apnea syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021;51(5):2524-33.