

Hubungan Kadar 25-Hidroksivitamin D dan *High Molecular Weight Adiponectin* pada Remaja Obes

Yose M. Pangestu, Sarah M. Salendu Warouw, Suryadi N.N. Tatura

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSU Prof. R. D. Kandou, Manado

Latar belakang. Obesitas pada remaja berkaitan dengan obesitas dan morbiditas pada orang dewasa. Strategi preventif efektif mencegah perkembangan obesitas dan morbiditas masih terbatas. Hasil studi penilaian peran 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) terhadap obesitas dan morbiditas yang diperantarai adiponektin masih inkonklusif. Saat ini, diketahui molekul HMW adiponektin bukan adiponektin total yang berkaitan erat dengan morbiditas obesitas.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara kadar 25(OH)D dan HMW adiponektin pada remaja obes.

Metode. Penelitian potong lintang pada remaja obesitas sehat berusia 10-18 tahun. Defisiensi kadar vitamin D bila <20 ng/mL dan normal bila >30 ng/mL. Hubungan variabel dinilai menurut uji korelasi Pearson ($p < 0,05$). Uji regresi linear dilakukan untuk mendapatkan persamaan parametrik.

Hasil. Empat puluh empat remaja obes terdiri atas 41% laki-laki dan 59% perempuan, rerata usia 14,05 (SB 2,08) tahun. Remaja yang mengalami insufisiensi vitamin D 34% dan 64% terjadi defisiensi vitamin D. Kadar 25(OH)D dan HMW adiponektin remaja obes laki-laki tidak berbeda bermakna dibanding remaja obes perempuan ($p=0,112$ dan $p=0,174$). Kadar 25(OH)D yang semakin rendah akan dijumpai pula kadar HMW adiponektin yang semakin rendah dengan hubungan yang bermakna ($r=0,416$; $p=0,002$).

Kesimpulan. Semakin rendah kadar 25(OH)D maka akan semakin rendah pula kadar HMW adiponektin pada remaja obes.

Sari Pediatri 2015;17(1):64-70.

Kata kunci: obesitas remaja, morbiditas obesitas, 25(OH)D, HMW adiponektin

Correlation between Level of 25-Hydroxyvitamin D and High Molecular Weight Adiponectin in Obese Adolescents

Yose M. Pangestu, Sarah M. Salendu Warouw, Suryadi N.N. Tatura

Background. Adolescent obesity is associated with obesity and its morbidities in adult life. Effective preventive strategy for obesity and its related morbidities is still limited. Studies suggested role of 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) in obesity is mediated by adiponectin were inconclusive. Currently, it is known that molecule of High Molecular Weight (HMW) adiponectin, not total adiponectin, is strongly associated with obesity and its morbidities.

Objective. To determine the relationship between levels of vitamin D (25(OH)D) and HMW adiponectin in obese adolescents.

Method. We conducted a cross sectional study in healthy obese adolescents, age 10-18 years old. Vitamin D deficiency was defined if the level was <20 ng/mL, and normal if the level was >30 ng/mL. Correlation of variable was assessed by Pearson correlation test and $p < 0,05$ was considered as significant. Linear regression was calculated to obtain parametric equations of both variables relationship.

Result. Forty four obese adolescents consisted of 18(41%) male and 26(59%) females, with mean age 14,05 (SD +2.08) years were included in the study. A total of 15(34%) adolescents had insufficient, level of vitamin D and 28(64%) were deficient. Level of 25(OH)D or HMW Adiponectin were not significantly different between genders (respectively $p=0.112$ and $p=0.174$). In obese adolescent, the lower level of 25(OH)D was found to be associated with lower level of HMW adiponectin ($r=0.416$; $p=0.002$).

Conclusions. In obese adolescent on levels of 25 (OH) D were associated with the lower HMW adiponectin levels. Since HMW adiponectin is highly correlated to obesity morbidity, there is a possibility that Vitamin D has a role in obesity morbidity through HMW adiponectin. **Sari Pediatri** 2015;17(1):64-70.

Keywords: adolescent obesity, 25(OH)D, HMW adiponectin, obesity morbidity

Alamat korespondensi:

Dr. Yose M. Pangestu, Sp.A. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSU Prof. R. D. Kandou, Manado. Jl. Raya Tanawangko Malalayang, Manado, SULUT. Telepon +62431-821652. E-mail: yoseasia@gmail.com

Prevalensi obesitas anak terjadi peningkatan tajam sejak 3 dekade terakhir, tidak hanya pada negara maju, tetapi terjadi di negara berkembang.¹ Obesitas anak dan remaja dapat berlanjut menjadi obesitas dewasa beserta morbiditasnya, seperti diabetes, hipertensi, hiperlipidemia, dan penyakit kardiovaskular sehingga menurunkan usia harapan hidup. Eviden menunjukkan adanya keterbatasan intervensi yang efektif untuk mencegah berkembangnya morbiditas obesitas.^{2,3}

Studi menunjukkan adanya efek ekstra-skeletal dari vitamin D dapat meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki keadaan inflamasi, memengaruhi profil lipid sehingga dapat memperlambat progresivitas menjadi diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular.⁴ Adiponektin merupakan substansi bioaktif dihasilkan adiposa berkaitan erat terhadap gangguan metabolik dan morbiditas pada obesitas.^{5,6} Studi-studi menduga peran Vitamin D (25(OH) D) terhadap obesitas dan morbiditasnya diperantarai molekul adiponektin ini,⁷⁻⁹ tetapi, hubungan kedua variabel tersebut masih inkonklusif.¹⁰

High Molecular Weight (HMW) adiponektin merupakan bentuk aktif dari molekul adiponektin. Molekul HMW, bukan total adiponektin, yang berhubungan dengan proses metabolik tidak menguntungkan (penurunan sensitivitas insulin, proses arterosklerosis, profil lipid memburuk).^{11,12} Adanya konfirmasi hubungan positif antara keduanya akan memberikan landasan teori bagaimana status vitamin D memengaruhi risiko gangguan kardiovaskular pada obesitas sehingga intervensi terhadap defisiensi vitamin D pada populasi obes berpotensi memperlambat berkembangnya menjadi penyakit kardiovaskular. Hal ini akan memberi dampak signifikan terhadap manajemen individu obes ketika berhadapan dengan risiko metabolik dan kardiovaskular.

Penelitian mengenai 25(OH)D dan HMW adiponektin pada remaja obes khususnya di Indonesia masih sedikit.¹³⁻¹⁵ Belum ada laporan mengenai hubungan 25(OH)D dan HMW adiponektin. Karena itu, tujuan penelitian ini untuk menilai hubungan antara kadar 25(OH)D dan HMW adiponektin.

Metode

Penelitian dengan metode analitik observasional pendekatan potong lintang dilakukan di 5 SMP dan 3

SMA di Kota Manado mulai bulan September 2013 sampai dengan Desember 2013. Sampel minimal 38 untuk mendapatkan *level of confidence* 95%, *power* 80% dengan $r=0,4$. Kriteria inklusi adalah remaja usia 10-18 tahun yang memenuhi kriteria obesitas, yaitu persentil IMT ≥ 95 sesuai usia dan jenis kelamin berdasarkan kurva CDC 2000. Kriteria eksklusi menyangkut riwayat menderita penyakit hati, ginjal, tuberkulosis, sementara mendapat pengobatan dengan kortikosteroid, antibiotik, antipiretik, penggunaan obat golongan phenobarbital maupun carbamazepin, suplementasi vitamin D atau multivitamin, dan memakai tabir surya. *Informed consent* dilakukan kepada orangtua murid berupa penjelasan prosedur penelitian. Penelitian telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Kesehatan dari BLU RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou.

Kadar 25(OH)D diukur secara kuantitatif menggunakan metode enzimimmunoassay menggunakan IDS OCTEIA 25-hydroxy 25(OH)D Kit. Definisi status vitamin D berdasarkan *Institute of Medicine*, kadar 25 (OH)D <20 ng/mL sebagai defisiensi vitamin D dan kadar 25 (OH)D 20-30 ng/mL adalah insufisiensi vitamin D.¹⁶ Kadar HMW adiponektin diukur dengan metode *Human Adiponectin ELISA* untuk Multimer, digunakan dua jenis antibodi monoklonal anti-human adiponektin dari *Sekisui Medical CO.LTD Nihombashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0027 JAPAN* yang memiliki Spesifisitas 100% dengan sensitivitas antara 0,075-4,8 ng/ml.

Dilakukan analisis univariat variabel kadar 25(OH)D dan kadar HMW adiponektin, seperti nilai rerata, median, simpang baku (SB). Perbandingan kadar 25(OH)D dan HMW adiponektin antara remaja obes laki-laki dengan perempuan digunakan uji Mann Whitney karena distribusi data tidak normal. Hubungan korelasi variabel 25(OH)D dan HMW adiponektin dinilai dengan analisis korelatif Pearson. Uji regresi linear dilakukan untuk mendapatkan persamaan parametrik kedua variabel. Data yang dikumpulkan diolah dengan program SPSS versi 21, dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil

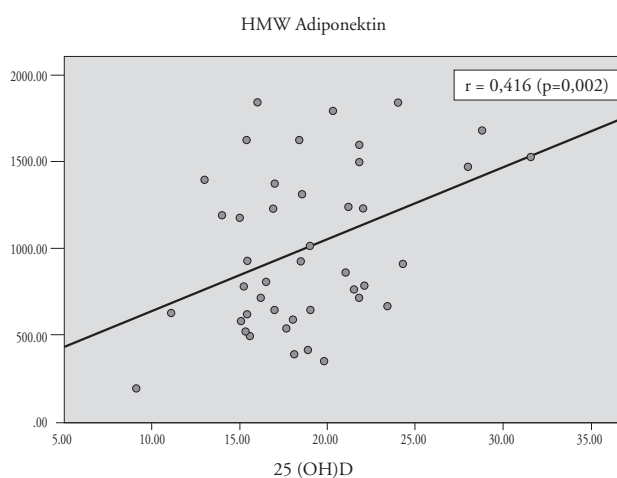
Didapatkan 49 subjek remaja obes yang memenuhi kriteria. Dua sampel dieksklusi karena pemakaian tabir surya, 2 menolak mengikuti penelitian, dan 1 menderita demam batuk pilek. Dengan

Tabel 1. Karakteristik subjek dan hasil pemeriksaan lab

Karakteristik subjek	Rerata	SB	IK95%
Usia (tahun)	14,05	2,08	13,4-14,7
IMT (kg/m ²)	31,31	4,11	30,1-32,6
25(OH)D (ng/mL)	19,02	4,62	17,6-20,4
HMW adiponektin (ng/mL)	1014,58	458,94	875,0-1154,1

Tabel 2. Perbandingan status vitamin D, Kadar 25(OH)D, dan kadar HMW adiponektin berdasarkan jenis kelamin

Laboratorium	Laki-laki	Perempuan	p
Rerata kadar 25(OH)D (ng/mL)	20,49	17,99	0,112
Status vitamin D (%)			
Defisiensi	55,56	69,23	0,22
Insufisiensi	38,89	30,70	
Rerata Kadar HMW adiponektin (ng/mL)	906,65	1089,29	0,174



Gambar 1. Korelasi antara 25(OH)D dan HMW adiponektin pada remaja obes

demikian, terdapat 44 remaja obes yang mengikuti penelitian, 40,9% adalah remaja laki dan 59,1% remaja perempuan. Karakteristik subjek beserta hasil pemeriksaan laboratorium seperti tertera pada Tabel 1

Didapatkan remaja perempuan obes yang mengalami defisiensi vitamin D lebih besar dibanding remaja laki-laki (69,23% dan 55,56%) dengan perbedaan yang tidak bermakna (Tabel 2). Data kadar 25(OH)D dan HMW adiponektin pada kelompok remaja laki-laki dibandingkan kelompok perempuan memiliki sebaran data yang tidak normal sehingga dilakukan uji non-parametrik berupa uji Mann Whitney antara kedua kelompok. Hasil analisis perbedaan kadar 25(OH)D

ataupun HMW adiponektin antara remaja laki-laki dan perempuan tidak dijumpai perbedaan ($p=0,112$ dan $p=0,17$) (Tabel 2). Hubungan 25(OH)D dan HMW adiponektin remaja obes beserta persamaan regresi tertera pada Gambar 1. Terdapat hubungan positif yang bermakna antara kadar 25(OH)D dan HMW adiponektin ($r=+0,416$ $p=0,002$). Hasil analisis regresi linear diperoleh bentuk persamaan: $Y = 228,92 + 41,312 X$. X adalah kadar 25(OH)D dan Y adalah kadar HMW adiponektin.

Pembahasan

Penelitian ini mengambil subjek remaja obes dari SMP dan SMA berusia 10-18 tahun di Kota Manado. Laporan Punthakee dkk¹⁷ menunjukkan bahwa penurunan kadar adiponektin pada anak umur 10 tahun menandakan mulai terjadinya gangguan metabolik. Hal tersebut disebabkan sel adiposit telah mengalami hiperplasia dan hipertrofi patologis yang memulai gangguan metabolik yang terjadi berikutnya. Sebaliknya, pada anak obes usia 5-9 tahun belum terjadi gangguan metabolik karena ekspansi jaringan lemak berupa hiperplasi, belum terjadinya hipertrofi patologis. Selain itu, morbiditas obesitas orang dewasa lebih terproyeksikan atau lebih berkaitan erat dengan kejadian obesitas yang terjadi pada remaja dibanding masa anak.¹⁸

Dipilihnya subjek remaja bersekolah pada penelitian ini karena anak bersekolah memiliki *time table* yang relatif hampir sama dengan paparan sinar matahari

yang tidak berbeda. Dibuktikan oleh Rodriguez dkk¹⁹ bahwa lamanya paparan sinar matahari tidak berbeda antara kelompok defisiensi dan insufisiensi vitamin D pada remaja bersekolah.

Kadar serum 25(OH)D dijumpai lebih rendah pada populasi obes dibanding berat badan normal.¹⁶ Laporan studi Ga Eun Nam dkk²¹ menunjukkan bahwa setiap peningkatan IMT 1 kg/m² berkaitan dengan penurunan kadar 25(OH)D 1,15%. Penelitian pada remaja di Korea didapatkan hubungan negatif signifikan antara kadar serum 25(OH)D dan IMT.²¹ Penelitian tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi IMT akan diikuti penurunan kadar 25(OH)D. Rerata kadar 25(OH)D dalam penelitian kami lebih rendah dibanding penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rahayu¹³ karena penggunaan definisi terbaru defisiensi vitamin D berdasar *Institute of Medicine* (IoM) yang memperhitungkan faktor kesehatan non-skeletal. *IoM* kadar 25(OH)D <20 ng/mL adalah defisiensi, kadar <30 ng/mL disebut insufisien, dan dikatakan optimum bila kadar 25(OH)D ≥30 ng/mL.¹⁶ Nilai *cut off* kadar 25(OH)D definisi status vitamin D ini lebih tinggi dibanding definisi lama.

Pada penelitian kami, 98% subjek obes mengalami kekurangan vitamin D, 64% di antaranya tergolong defisiensi, sedangkan 34% insufisiensi vitamin D. Hasil tersebut hampir serupa dengan laporan studi pada remaja Korea yang dijumpai 97% mengalami kekurangan vitamin D, 71% di antaranya termasuk defisiensi.²¹ Turer dkk²² melaporkan prevalensi defisiensi vitamin D anak obes dan obes berat di Amerika Serikat adalah 34% dan 49%. Defisiensi D anak obes berat etnis latin dan Afrika-Amerika adalah 52% (36%–68%) dan 87% (81%–93%).²² Sementara itu, Garanty-Bogacka dkk²³ melaporkan 50% remaja obes di Polandia mengalami defisiensi vitamin D dan 36% insufisien.

Kadar 25(OH)D antara kelompok remaja perempuan dan laki-laki tidak dijumpai perbedaan. Sesuai perkiraan dari laporan studi sebelumnya pada populasi dewasa maupun remaja baik yang disertai maupun tidak disertai morbiditas obesitas.^{23,24} Studi meta-analisis pada dewasa dengan dan tanpa morbiditas tidak terdapat perbedaan kadar 25(OH)D berdasarkan jenis kelamin.²⁴ Penelitian serupa pada populasi remaja obes menunjukkan kadar 25(OH)D tidak ada kaitannya dengan jenis kelamin.²³

High molecular weight adiponektin merupakan biomarker kuat dalam memprediksi resistensi insulin dan

sindrom metabolik.¹² Bentuk HMW merupakan bentuk yang paling aktif secara metabolik dan berkorelasi paling dekat terhadap morbiditas obesitas.¹¹ Kadar adiponektin maupun HMW-adiponektin belum memiliki rentang nilai referensi yang resmi. Walaupun begitu, perkiraan kadarnya dengan tertil dan kuartil terendah telah dilaporkan dalam studi meta-analisis yang baru.²⁵ Pada laporan penelitian remaja obes yang dilakukan di Manado mendapatkan kadar total adiponektin 3,59 (SB 1,43) µg/mL, sedangkan sebelumnya di Semarang adalah 4,08 (SB 0,81) µg/mL.^{14,15} Belum ada data kadar HMW adiponektin pada remaja obesitas di Indonesia. Rerata kadar HMW adiponektin dalam penelitian kami adalah 1014,58 (SB 458,94) ng/mL.

Berdasarkan jenis kelamin, beberapa publikasi menunjukkan adanya perbedaan kadar adiponektin antara laki-laki dan wanita. Efek hormon sex testosteron menurunkan produksi adiponektin plasma, sedangkan hormon estradiol pada wanita tidak memengaruhi kadar adiponektin.²⁶ Hal tersebut kemudian diduga adanya kaitan tingginya risiko resistensi insulin dan aterosklerosis pada laki-laki dewasa. Walaupun begitu, sampai saat ini, perbedaan kadar adiponektin berdasar jenis kelamin dan hubungannya dengan hormon testosteron pada populasi dewasa dan remaja masih kontroversi, beberapa menyatakan tidak dijumpai perbedaan.^{6,27}

Laporan penelitian di Jepang menunjukkan bahwa kadar adiponektin pada laki-laki berhubungan positif lemah terhadap testosteron total, tidak berhubungan dengan testosteron bebas dan terikat.²⁸ *Adjustment* terhadap IMT dan umur, kadar testosteron tidak berhubungan dengan adiponektin. Pada penelitian lainnya, Shaibi dkk⁶ melaporkan tidak menjumpai perbedaan kadar adiponektin remaja obes kelompok laki-laki dan perempuan. Serupa dengan hasil penelitian kami yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar HMW adiponektin antara remaja laki-laki dan wanita. Meskipun testosteron bekerja dengan berikatan pada reseptor di nukleus dan meningkatkan transkripsi gen target, mRNA adiponektin tidak dipengaruhi oleh pemberian testosteron baik *in vivo* maupun *in vitro*.²⁹ Diduga, adanya faktor lain yang terlibat dalam sekresi adiponektin post-translasi yang mungkin aktivitasnya dimodulasi oleh testosteron.²⁶

Beberapa teori mencoba menjelaskan terjadinya defisiensi 25(OH)D pada obesitas, seperti teori *sedentary* (aktivitas *outdoor*, paparan sinar matahari), teori *sekuestrasi* 25(OH)D pada lemak, tetapi belum

sepenuhnya dapat menerangkan hubungan tersebut. Lebih lanjut, Wortsman dkk³⁰ mengonfirmasi bahwa perbedaan paparan sinar matahari tidak cukup untuk menyebabkan perbedaan kadar vitamin D antara subjek obesitas dan tidak obesitas. Apabila Vitamin D mengalami *sekuestrasi* lemak, seharusnya kadar Vitamin D lebih dipengaruhi oleh jumlah lemak subkutan sebagai jumlah lemak terbesar yang dimiliki tubuh, tetapi laporan studi berikutnya membuktikan bahwa jumlah lemak *visceral* yang menentukan kadar vitamin D serum.^{19,31} Dengan demikian, para peneliti memperkirakan penurunan kadar vitamin D pada obesitas dipengaruhi karena molekul bioaktif yang dihasilkan adiposit. Hal tersebut berpotensi sebagai penjelasan Vitamin D yang berkaitan dengan obesitas maupun terjadinya morbiditas obesitas.

Laporan Rosenblum dkk³² menunjukkan bahwa Vitamin D berkontribusi dalam pengaturan peningkatan berat badan. Suplementasi vitamin D diajukan sebagai salah satu strategi menjanjikan yang dapat mencegah obesitas dan komplikasinya. Berbagai studi yang mempelajari hubungan vitamin D dan morbiditas obesitas, kebanyakan merupakan hubungan asosiasi, masih sedikit yang mendukung hubungan kausal. Walaupun begitu, sampai saat ini, hasil dari berbagai studi klinis mengenai peran vitamin D pada obesitas masih *inkonklusif* karena belum dapat disimpulkan perpaduan jalur sinyal metabolik yang menghubungkan obesitas dengan status vitamin D.³³

Beberapa studi yang menyokong kausalitas Vitamin D terhadap morbiditas obesitas didapat dari data percobaan binatang dan data molekular (mekanisme fisiologis). Salah satu mekanisme adalah melalui perantara molekul adiponektin. Studi sekarang ini lebih menitikberatkan peran adiponektin dalam menjaga *homeostasis* jaringan lemak beserta patogenesisnya menyebabkan sindrom metabolik, diabetes tipe 2, dan arterosklerosis. Korelasi adiponektin yang kuat terhadap obesitas beserta morbiditas, mungkin bisa mengkonfirmasi hubungan Vitamin D dengan obesitas beserta morbiditasnya.

Hasil beberapa penelitian yang dilakukan menilai adanya hubungan Vitamin D (25(OH) D) dan adiponektin, baik pada dewasa maupun remaja.^{8,9} Pada subjek obes maupun non-obes yang menderita gangguan toleransi glukosa, dijumpai adanya hubungan insufisiensi vitamin D dan penurunan kadar adiponektin. Hal tersebut mengindikasikan peran adiponektin sebagai penghubung antara status vitamin

D dan resistensi insulin/ morbiditas obesitas.⁷ Produksi adiponektin pada sel lemak dipengaruhi oleh aksi kerja Vitamin D secara langsung berikatan pada gen sel lemak dengan meningkatkan ekspresi adiponektin,³⁴ dan secara tidak langsung melalui induksi *osteoblast* menghasilkan hormon *osteocalcin*,³⁵ ataupun dengan cara menekan promotor NfκB sel monosit pada jaringan lemak sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF-α, dan IL-6 yang mengganggu produksi adiponektin.³⁶

Meskipun demikian, Vilarrasa dkk¹⁰ melaporkan tidak terdapat hubungan antara adiponektin dan 25(OH) D pada individu sehat maupun penderita obes. Begitu juga hasil temuan suatu studi *invitro* menyokong konsep peran ganda Vitamin D terhadap jaringan lemak, yang diduga mengapa sulit menentukan peran vitamin D pada populasi obes, seringkali hasilnya tidak konklusif. Kultur sel lemak yang mendapat terapi Vitamin D mengalami *downregulation* sekresi total adiponektin, tetapi juga sekaligus menyebabkan *downregulation* marker proinflamasi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang secara tidak langsung justru meningkatkan sintesis adiponektin.³⁷

Laporan penelitian terbaru Walker dkk,³⁸ yang merupakan suatu penelitian *invitro*, melaporkan adanya efek langsung vitamin D terhadap sintesis HMW adiponektin. Pada kelompok subjek dengan defisiensi vitamin D, HMW adiponektin lebih rendah signifikan dan terjadi peningkatan setelah diberikan suplementasi vitamin D3. *High molecular weight* adiponektin teridentifikasi sebagai protein plasma kunci yang menghubungkan defisiensi vitamin D dengan obesitas pada populasi anak beserta morbiditasnya.³⁸ Kami menyimpulkan bahwa kadar 25(OH)D berhubungan positif dengan kadar HMW-adiponektin di sirkulasi. Hasil penelitian kami menyokong hubungan kausalitas Vitamin D dengan morbiditas obesitas, seperti resistensi insulin, gangguan metabolik, risiko diabetes melitus, penyakit kardiovaskular pada individu obes melalui mekanisme fisiologis molekular yang diperantarai oleh molekul HMW-adiponektin.

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Pertama, penelitian tidak terdapat informasi mengenai pola hidup anak, seperti pola makan dan aktivitas fisik termasuk analisis diet asupan vitamin D yang memengaruhi status vitamin D. Kedua, penelitian ini juga tidak dilakukan pemeriksaan pemeriksaan

genetik/polimorfisme 25(OH)D maupun adiponektin yang dapat memengaruhi kadar vitamin D dan HMW adiponektin. Ketiga, sifat penelitian dengan pendekatan potong lintang yang memiliki keterbatasan dalam melihat kausalitas.

Kesimpulan

Kami menyimpulkan bahwa semakin rendah kadar 25-hydroxyvitamin D, akan dijumpai semakin rendah kadar HMW adiponektin pada remaja obes. Hubungan yang erat antara HMW adiponektin dengan timbulnya morbiditas obesitas, seperti sindrom metabolik, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit jantung koroner di kemudian hari menunjukkan bahwa penurunan kadar vitamin D pada remaja obes yang mungkin ikut berperan terhadap terjadinya morbiditas obesitas.

Daftar pustaka

1. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1257–64.
2. Hainer V, Hainerova IA. Do we need anti-obesity drugs? *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:8-20.
3. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diab Care* 2007;30:395–402.
4. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, dkk. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
5. Magge SN, Stettler N, Koren D. Adiponectin is associated with favorable lipoprotein profile, independent of BMI and insulin resistance, in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1549–54.
6. Shaibi GQ, Cruz ML, Weigensberg MJ, Toledo CM, Lane CJ, Kelly LA. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight latino youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1809–13.
7. Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endoc* 2009;36:205–10.
8. Vaidya A, Williams JS, Forman JP. The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: The NHS and the HPFS. *Obes* 2012;20:186–91.
9. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obesity* 2011;34:1-7.
10. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Elio I, Solano E, SanJose P, dkk. Is plasma 25(OH)D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? *Endocrine* 2010;28:235–42.
11. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:12152-62.
12. Seino Y, Hirosea H, Saitoa I, Itoha H. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metab Clin Exp* 2007;56:1493–9.
13. Rahayu N. Hubungan antara kadar 25(OH)D dan resistensi insulin pada remaja obes, (Tesis). Manado: Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, 2013.
14. Romadhona S. Hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakkan hati non alkohol pada remaja obesitas, (Tesis). Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2009.
15. Regina F. Adiponectin and highly sensitive C-reactive protein levels in obese children aged 9 to 15 years. *Paediatr Indones* 2011;51:7-11.
16. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press; 2011
17. Punthakee Z, Delvin EE, Paradis G. Adiponectin, Adiposity, and Insulin Resistance in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2119–25.
18. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13:985–1000.
19. Rodrı'guez, Lomba'n BN, Sobaler AM, Ortega RM. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:461–7.
20. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Chen L, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, dkk. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013;10:31-41.
21. Ga Eun Nam, Do Hoon Kim, Kyung Hwan Cho, Yong Gyu Park, Kyung Do Han, Youn Seon Choi, dkk. Estimate of a predictive cut-off value for serum 25 hydroxyvitamin D reflecting abdominal obesity in Korean adolescents. *Nutr Res* 2012;32:395–402.

22. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics* 2013;131:152-61.
23. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol* 2011;62:506-11.
24. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, dkk. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European prospective investigation into cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012;55:2173-82.
25. Li S, Shin HJ, Ding EL, Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2009;302:179-188.
26. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, dkk. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
27. Riestra P, Garcia-Anguita A, Ortega L, Garcés C. Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2013;79:83-7.
28. Yasui T, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Uemura H, Irahara M, dkk. Associations of adiponectin with sex hormone-binding globulin levels in aging male and female populations. *Clin Chim Acta* 2007;386:69-75.
29. Sieminska L, Wojciechowska C, Niedziolka D, Marek B, Kos-Kudla B, dkk. Effect of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. *Metabolism* 2005;54:1610-4.
30. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
31. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4-16.
32. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE. Vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95:101-8.
33. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
34. Lee S, Lee DK, Choi E, Lee JW. Identification of a functional vitamin D response element in the murine *Insig-2* promoter and its potential role in the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Mol Endocr* 2005;19:399-408.
35. Carvallo L, Henriquez B, Olate J, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS. The 1 α ,25-dihydroxy Vitamin D₃ receptor preferentially recruits the coactivator SRC-1 during up-regulation of the osteocalcin gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:420-31.
36. Lorent CS, Eriksson A, Dunlop T. Differential effects of 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur J Nutr* 2011;51:335-42.
37. Cebrian SL, Eriksson A, Dunlop T, Mejhert N, Dahlman I, Strom GA. Differential effects of 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur J Nutr* 2012;51:335-42.
38. Walker GE, Ricotti R, Roccio M, Moia S, Bellone S. Pediatric Obesity and Vitamin D Deficiency: A Proteomic Approach Identifies Multimeric Adiponectin as a Key Link between These Conditions. *PLoS One* 2014;9:321-31.