
DEFISIENSI VITAMIN D PADA OBESITAS

Luh Putu Ratna Sundari

Bagian Ilmu Faal, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Jl. PB. Sudirman Denpasar, Bali, Indonesia
Email: ratnabudhiyasa@gmail.com

ABSTRAK

Peranan vitamin D pada patofisiologi obesitas masih menjadi pro dan kontra di kalangan ilmuwan. Hubungan antara obesitas dengan rendahnya konsentrasi 25 (OH) D3 tampaknya sudah sangat jelas, meskipun mekanisme mengenai rendahnya konsentrasi 25 (OH) D3 masih belum jelas, begitu pula akibat yang ditimbulkan dari rendahnya kadar 25(OH) D3 tersebut. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui bagaimana metabolisme vitamin D yang terjadi pada tubuh penderita obesitas, sehingga dapat menjelaskan faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya defisiensi vitamin D pada obesitas. Adapun metode penulisannya adalah melalui studi literatur artikel tentang defisiensi vitamin D pada obesitas yang terbit dari tahun 2010-2017. Ada dua teori yang menjelaskan rendahnya kadar vitamin D pada orang obesitas yaitu: teori sekuestrasi dan teori degradasi. Teori Sekuestrasi: menyatakan bahwa individu obesitas mengalami kegagalan dalam mengkonversi pre vitamin D menjadi vitamin D di jaringan kulitnya, di mana jaringan lemak yang berlebih yang dapat menyita vitamin yang larut dalam lemak sehingga kadar serum 25(OH)D3 menjadi rendah. Teori Degradasi: menyatakan bahwa banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi akan menyebabkan inflamasi jaringan adipose dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas. Disimpulkan bahwa obesitas berhubungan dengan rendahnya kadar vitamin D yang rendah di dalam tubuh, teori sekuestrasi dan teori degradasi menjelaskan rendahnya kadar vitamin D pada orang obesitas.

Kata kunci: *Defisiensi Vitamin D, Teori sekuestrasi dan degradasi, Obesitas.*

ABSTRACT

The role of vitamin D in obesity is still pros and cons among scientists. The association between obesity and low concentration of 25 (OH) D3 appears to be very clear, although the mechanisms regarding low concentrations of (OH) D3 are still unclear, as the consequences of low levels of 25 (OH) D3. The purpose of this paper is to find out how vitamin D metabolism in obese people, that explain the factors that lead to vitamin D deficiency in obesity. Literature study is used to review the article about vitamin D deficiency in obesity which published from 2010-2017. There are two theories that explain low levels of vitamin D in obese people: sequestration theory and degradation theory. Sequestration Theory: states that obese individuals experience failure to convert pre-vitamin D to vitamin D in their skin tissue, where excess fatty tissue can sequester fat-soluble vitamins so that serum 25 (OH) D3 levels become low. Degradation Theory is states that the amount of fatty tissue will stimulate infiltration of activated immune cells that cause adipose tissue inflammation and degradation of vitamin D that make decreasing on vitamin D levels in obese cases. The conclusion is obesity was associated with low levels of vitamin D and sequestration theory also degradation theory explain low level of vitamin D in obese people.

Keywords: *Vitamin D Deficiency, Sequestration and degradation theory, Obesity.*

Pendahuluan

Obesitas telah menjadi pandemik global di seluruh dunia dan dinyatakan oleh World Health Organization (WHO) sebagai masalah kesehatan kronis terbesar pada orang dewasa.¹ Prevalensi *overweight* dan obesitas meningkat sangat tajam di kawasan Asia Pasifik. Di daerah perkotaan di China, prevalensi *overweight* adalah 12% pada laki-laki dan 14% pada perempuan, sedangkan di daerah pedesaan, prevalensi *overweight* pada laki-laki dan perempuan masing-masing adalah 5,3% dan 9,8%.²

Penderita obesitas memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak obesitas.³ Kasus obesitas berperan dalam peningkatan prevalensi dari defisiensi 25(OH)D serum pada saat ini. Rendahnya konsentrasi kadar 25(OH)D serum disebabkan karena meningkatnya serum 25(OH)D yang diserap dalam jaringan lemak, peningkatan basal metabolik dan gaya hidup dari penderita obesitas yang cenderung kurang menyukai aktivitas di luar rumah serta kurangnya paparan sinar matahari.⁴ Penyebab lain dari rendahnya kadar 25(OH)D serum pada penderita obesitas adalah kadar lemak yang tinggi menyebabkan bioavailabilitas vitamin D menurun dan kadar 25(OH)D serum terdeteksi rendah di dalam darah.⁵

Kekurangan vitamin D yang dialami penderita obesitas tidak hanya disebabkan oleh rendahnya asupan vitamin D dan paparan sinar matahari, tetapi juga perbaikan status vitamin D yang tidak efektif dan efisien dibandingkan mereka yang bertubuh langsing. Uji klinis terbaru membandingkan efek 7 dosis vitamin D yang berbeda (400-4800 IU/hari selama 1 tahun) terhadap perubahan kadar 25(OH)D3 pada wanita post menopause *overweight* yang mengalami defisiensi vitamin D dengan wanita post menopause *normoweight*.⁶ Dari hasil penelitian tersebut didapat wanita *normoweight* lebih cepat mencapai status 25(OH)D3 yang normal dengan dosis lebih kecil dibandingkan wanita obesitas yang memerlukan dosis lebih besar. Wanita menopause *normoweight* juga menunjukkan respon yang lebih tinggi dibandingkan kelompok *overweight* pada semua tingkatan dosis vitamin D yang diberikan.⁷ Penelitian ini jelas menunjukkan respon terhadap suplementasi vitamin D tergantung pada berat badan, di mana pada individu obes membutuhkan dosis vitamin D yang lebih tinggi dibandingkan dosis yang direkomendasikan untuk populasi umum untuk mencapai kecukupan kadar vitamin D dalam tubuh.

Sehubungan dengan kekurangan asupan vitamin D dan paparan sinar matahari, ada beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan rendahnya status vitamin D pada obesitas. Beberapa ahli menganggap individu obes mengalami kegagalan kemampuan mengkonversi pre vitamin D menjadi vitamin D3 di jaringan

kulit, atau mengalami gangguan hormon paratiroid, yang mengawali peningkatan 1,25(OH)2D3 dan menurunkan sintesa 25(OH)D3 di hati. Ada dua hipotesa yang dapat menjelaskan penurunan kadar vitamin D yang terjadi pada orang obes, yaitu: teori sekuestrasi dan teori degradasi.

Teori Sekuestrasi

Wortsman dkk., menjelaskan bahwa individu obes memiliki lebih banyak jaringan adiposa yang dapat menghabiskan cadangan vitamin D karena vitamin D yang larut dalam lemak, sehingga menyebabkan turunnya kadar serum 25(OH)D3.³ Kesimpulan tersebut berdasarkan pengamatan terhadap subyek obes memiliki kadar vitamin D2 (ergokalsiferol) dan kadar 25(OH)D3 yang rendah dibandingkan kontrol yang normal, 24 jam pasca asupan oral 50.000 IU vitamin D2. Para peneliti tersebut tidak dapat menjelaskan kadar vitamin D pada proses ekspresi enzimatik, hasil degradasi atau sisa metabolit pada jaringan adiposa.

Setelah perkembangan metode *Mass Liquid Chromatography* tandem (LC/MS), kadar vitamin D dalam serum dan jaringan lemak dapat dihitung. Ditemukan bahwa vitamin D3 ternyata terdapat pada jaringan adiposa dan adanya hubungan berbanding terbalik antara berat badan dan vitamin D3 baik pada serum maupun jaringan adipose.⁸ Lin dkk mendukung hipotesis teori sekuestrasi dengan melacak kadar 25(OH)D3 pada dewasa obes setelah operasi *gastric by pass*. Mereka menemukan konsentrasi serum 25(OH)D3 meningkat seiring dengan hilangnya jaringan adiposa, di mana pengurangan jaringan adiposa mengawali pelepasan vitamin D dari jaringan adiposa ke sirkulasi.⁹

Sedangkan peneliti lainnya tidak menemukan peningkatan serum 25(OH)D3 yang bermakna segera setelah pembedahan *gastric bypass* di mana subjek tetap mengalami insufisiensi vitamin D dalam setahun pasca operasi, meskipun subjek telah mengalami penurunan jaringan adipose dan menerima asupan vitamin D2 sebesar 2.500 IU. Analisis juga dilakukan pada kadar vitamin D pada jaringan adipose subkutan abdomen yang diambil saat pembedahan *gastric by pass* pada 11 orang obes morbid. Didapat hasil korelasi yang tidak bermakna antara kandungan vitamin D pada jaringan adipose dan perubahan kadar serum 25(OH)D3, hal tersebut menunjukkan bahwa jaringan adipose tidak melepaskan vitamin D dalam jumlah besar ke sirkulasi setelah pembedahan *gastric bypass* yang menurunkan jumlah lemak. Disimpulkan juga tidak ada hubungan yang bermakna antara kandungan vitamin D jaringan adipose dengan berat badan, BMI, maupun serum 25(OH)D3.¹⁰

Jika teori sekuestrasi itu valid, subyek pasca operasi *gastric by pass* seharusnya

melepaskan sejumlah besar vitamin D dari jaringan adiposa ke sirkulasi, dan secara progresif akan meningkatkan status vitamin D seiring dengan menurunnya jumlah lemak. Tetapi tidak selalu demikian, defisiensi vitamin D setelah operasi *gastric bypass* cenderung mengarah ke keadaan malabsorpsi sehubungan dengan pemotongan jalur absorpsi pencernaan dan juga pengaruh diet ketat serta intoleransi makanan setelah operasi turut mempengaruhi defisiensi vitamin D.

Penurunan berat badan tanpa operasi yang menghasilkan penurunan 6 % berat badan, 13 % lemak tubuh ternyata tidak mempengaruhi kadar serum 25(OH)D₃.¹¹ Tampak hubungan positif bermakna antara konsentrasi 25(OH)D₃ pada jaringan adipose subkutan dan kadar serum 25(OH)D₃ setelah intervensi, menunjukkan kadar vitamin D di darah dan jaringan adiposa dalam posisi seimbang saat asupan vitamin D mengalami perubahan.

Metode *volumetric dilutions* digunakan untuk membantah teori sekuestrasi dapat menjelaskan rendahnya status vitamin D pada orang obes. Berat badan dapat memprediksi status vitamin D lebih baik dibandingkan indeks massa tubuh, karena lebih mencerminkan variasi ukuran tubuh masing-masing individu. Berat badan juga dapat memprediksi lebih baik dibandingkan massa lemak sebab 25(OH)D₃ terdistribusi secara luas juga di jaringan non adiposa. Berdasarkan model tersebut, orang yang lebih berat akan menunjukkan respon yang lebih lambat pada pemenuhan 25(OH)D₃ total dan vitamin D₃ total dibandingkan orang yang lebih ringan, meskipun mereka memiliki kesamaan indeks massa tubuh, jika diberikan dosis vitamin D yang sama, hal ini berhubungan dengan teori pengenceran.¹²

Telah dilakukan penelitian mengenai jumlah, tipe dan distribusi vitamin D pada binatang coba babi yang diberikan dosis dewasa 2000 IU/hari dan menemukan 65% vitamin D total pada tubuh berupa vitamin D₃ dan 35% berupa 25(OH)D₃. Dari total vitamin D₃, 73% disimpan dalam lemak, 16% dalam otot, 3% dalam serum, 2% dalam hati dan 6% dalam jaringan lain. Sebaliknya, 25(OH)D₃ lebih terdistribusi ke seluruh tubuh, seperti: 34% dalam lemak, 21% dalam otot, 30% dalam serum, 4% dalam hati, dan 11% dalam jaringan tubuh yang lain. Hal ini menegaskan bahwa bentuk 25(OH)D adalah bentuk di sirkulasi, dan vitamin D₃ adalah bentuk simpanan. Vitamin D 2000 IU adalah kadar yang cukup untuk kebutuhan vitamin D dan menghasilkan penyimpanan minimal. Kedua hewan coba babi yang diberikan dosis tambahan 60.000 IU (*single dose*) di atas dosis harian 2000 IU/hari selama 10-17 hari memiliki kadar serum vitamin D dan kadar vitamin D dalam lemak lebih tinggi dibandingkan 2 hewan coba kontrol (yang hanya diberikan 2000 IU Vit D per hari). Babi yang diberikan

dosis tinggi memiliki konsentrasi vitamin D di jaringan lemak yang berbeda satu sama lain sehubungan dengan perbedaan ukuran tubuh, tetapi memiliki kadar absolut vitamin D yang sama. Hal ini mendukung catatan dimana perbedaan konsentrasi pada jaringan adipose di antara berbagai variasi berat badan dapat dijelaskan dengan dilusi volumetric dibandingkan sekuestrasi.¹³

Pada orang dewasa yang mengalami defisiensi vitamin D (BMI tidak dilaporkan) diberikan suplemen vitamin D₃ 4000-6000 IU, ditemukan bahwa konsentrasi serum 25(OH)D₃ meningkat secara bertahap, sedangkan konsentrasi vitamin D₃ hampir tidak berubah.¹⁴ Hasil ini menunjukkan bahwa saat kondisi defisiensi, vitamin D segera dihidroksilasi menjadi 25 (OH)D₃ dan hampir tidak ada yang disimpan. Peningkatan serum 25 (OH)D₃ berlangsung perlahan hingga mencapai kadar 40 ng/mL (100 nmol/L). Saat itu konsentrasi serum vitamin D₃ sekitar 5.8 ng/mL (15nmol/L), yang kemudian meningkat dengan cepat, di mana enzim 25 hidroksilase di hati menjadi semakin pekat dan serum vitamin D₃ mulai meningkat untuk kemudian disimpan sebagai cadangan dalam lemak.

Sebagai simpulan, berdasarkan literatur yang ada, 25(OH)D₃ di sirkulasi merupakan persediaan substrat yang segera dikonversi menjadi hormon aktif yang diperlukan dalam proses metabolik. Oleh karena itu, kecukupan kadar 25 (OH)D₃ merupakan penanda kecukupan cadangan vitamin D. Individu yang memiliki status vitamin D kurang, tidak akan dapat menyimpan vitamin D₃ di jaringan adipose. Hanya kadar 25(OH)D₃ yang adekuat di dalam plasma memastikan vitamin D₃ ada di dalam darah dan sebagian disimpan dalam jaringan adipose. Jadi diduga individu obes tidak mengambil sejumlah vitamin D yang tidak sebanding di jaringan adipose dibandingkan dengan individu kurus. Menghitung kadar 25 (OH)D₃ dan vitamin D₃ di sirkulasi dan jaringan adipose pada uji klinis acak akan membantu menjelaskan bagaimana metabolit vitamin D didistribusikan di dalam tubuh individu *overweight*.

Teori Degradasi

Ada perbedaan antara orang obes dan orang yang kurus dalam kemampuan meningkatkan kadar 25 (OH)D₃ plasma. Ada beberapa teori yang dapat menjelaskan hal tersebut seperti teori sekuester yang telah dijelaskan sebelumnya dan teori degradasi yang melawan teori sekuester. Inflamasi pada jaringan adipose merupakan “missing link”. Secara khusus, peningkatan jaringan lemak mengawali infiltrasi dari sel-sel imun yang dapat melepaskan sitokin pro inflamasi yang akan meningkatkan penurunan dan kurangnya ekskresi dari vitamin

D.¹⁵ Hipotesis degradasi ini berhubungan dengan inflamasi yang terjadi pada jaringan lemak dan kasus obesitas.¹⁶

Dahulu, jaringan adipose dianggap hanya sebagai jaringan penyimpan cadangan energi dalam bentuk trigliserida dan lainnya. Saat ini telah berkembang bahwa jaringan adipose adalah organ endokrin yang aktif, mengandung berbagai sel-sel imun yang mensekresi sitokin-sitokin pro inflamasi (Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin (IL)-6, IL-1 β , IL-8, Interferon- γ (IFN- γ), C-Reactive Protein (CRP), sitokin anti inflamasi (IL-10, adiponektin), dan sitokin-sitokin lain yang terlibat dalam proses inflamasi akan merangsang infiltrasi dari leukosit yang teraktivasi, terutama makrofag dan sel-sel T ke dalam jaringan adipose yang akan memproduksi sitokin pro inflamasi.¹⁷ Semakin banyak sel T dan sel B yang teraktivasi, sel-sel itu akan mengekspresikan VDR lebih tinggi. Bersamaan dengan itu sel-sel imun yang teraktivasi juga mengekspresi 1α hidroksilase, sehingga bisa mengkonversi 25(OH)D3 di sirkulasi menjadi hormone aktif yaitu 1,25 (OH)₂D3, yang dapat berikatan dengan VDR untuk penggunaan lokal. 1,25 (OH)₂D3 menjadi regulator yang poten dari diferensiasi sel-sel imun, proliferasi dan aktivasi yang dapat mempengaruhi sistem imun *innate* dan adaptif.¹⁸ Tidak seperti enzim 1α hidroksilase yang terdapat di ginjal, 1α hidroksilase yang diproduksi oleh makrofag diatur oleh rangsangan sistem imun seperti IFN γ dan dengan peningkatan kadar 1,25 (OH)₂D3.¹⁹ Sebagai respon terhadap tingginya kadar 1,25 (OH)₂D3, ada beberapa bukti yang menyatakan aktivasi imun sel akan mengatur ekspresi 24-hidroksilase, untuk menginaktivasi hormone vitamin D, yang mengawali peningkatan degradasi dan ekskresi vitamin D sebagai 1,24,25 (OH)₃D3. Meskipun 24 hidroksilase memiliki afinitas yang kuat dengan 1,25 (OH)₂D3, enzim ini juga memecah 25 (OH)D3 menjadi 24,25 (OH)₂D3, yang kemudian mengurangi cadangan 25(OH)D3 yang tersedia untuk 1α hidroksilasi.²⁰ Sebagai simpulan, banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi yang akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas.

Ekspresi Vitamin D Hidroksilase Pada Jaringan Adiposa

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Akeno dkk. (1997), yang menyuntikkan 1,25 (OH)₂D3 pada tikus coba, dan menemukan 24 hidroksilase mRNA tidak hanya ada pada ginjal, tetapi juga pada saluran cerna, kulit, kelenjar timus, tulang, paru-paru, testis, limpa, pancreas dan jantung. Studi ini menunjukkan bahwa enzim 24 hidroksilase mengatur aktivitas 1,25 (OH)₂D3 pada jaringan di luar ginjal tetapi

Defisiensi Vitamin D Pada Obesitas

penelitian ini tidak memeriksa kadar di jaringan adiposa.²¹ Kemudian peneliti selanjutnya mendeteksi adanya 1α hidroksilase dan 24 hidroksilase pada sel adipose tikus, yang diberikan 25(OH)D3.¹⁵ Dilakukan juga pemeriksaan terhadap ekspresi enzim metabolik vitamin D pada jaringan adiposa subyek obes yang mengalami defisiensi vitamin D, dibandingkan dengan subjek kurus. Ditemukan bahwa subyek obes memiliki ekspresi jaringan adiposa pada enzim 25 hidroksilase dan 1α hidroksilase yang lebih lemah dibanding subjek kurus, sedangkan ekspresi terhadap enzim 24 hidroksilase tidak berbeda pada kedua grup. Meskipun adanya keterbatasan desain yang pada studi ini, wanita obese memiliki kadar 25 (OH)D3 yang lebih rendah dibandingkan wanita yang kurus.²² Ekspresi terhadap enzim 24-hidroksilase hanya bisa diatur apabila kadar vitamin D cukup untuk memproduksi banyak 1,25(OH)₂D3. Oleh karena itu perlu dilakukan suatu uji klinis yang menghitung perubahan status vitamin D dan penurunan produksinya sebagai respon terhadap suplementasi vitamin D, sehingga dapat menjelaskan bagaimana reaksi metabolisme enzimatik vitamin D berbeda pada populasi obes.

Simpulan

Dari uraian di atas dapat ditarik simpulan sebagai berikut:

1. Obesitas berhubungan dengan rendahnya kadar vitamin D yang rendah di dalam tubuh.
2. Ada dua teori yang berusaha menjelaskan rendahnya kadar vitamin D pada orang obesitas yaitu: teori sekuestrasi dan teori degradasi.
 - Teori Sekuestrasi: menyatakan bahwa individu obese mengalami kegagalan dalam mengkonversi pre vitamin D menjadi vitamin D di jaringan kulitnya, di mana jaringan lemak yang berlebih yang dapat menyita vitamin yang larut dalam lemak sehingga kadar serum 25(OH)D3 menjadi rendah.
 - Teori Degradasi: menyatakan bahwa banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi akan menyebabkan inflamasi jaringan adipose dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas.
3. Berat badan memprediksi status vitamin D lebih baik dibandingkan indeks massa tubuh, karena lebih mencerminkan variasi ukuran tubuh individu.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. *Obesity: Preventing dan Managing The Global Epidemic*, 2000; 894. Geneva
2. Low, S., Chin, M.C., Deurenberg-Yap, M. Review on Epidemic of Obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009, Jan; 38 (1);57-9,
3. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000, Sep;72(3):690-693.
4. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Rennert G. The risk of all-cause mortality is inversely related to serum 25(OH)D levels. *J Clin Endocrinol Metab* . 2012;97(8):2792-8. doi: 10.1210/jc.2012-1747.
5. Khor GL, Chee WS, Shariff ZM, Poh BK, Arumugam M, Rahman JA, Theobald HE. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011;11:95. doi: 10.1186/1471-2458-11-95.
6. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013(3):1137-46. doi: 10.1210/jc.2012-3106.
7. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):425-37. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00005.
8. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008, Feb;33(1):90-94.
9. Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-OH D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*. Mar, 2011 ;19(3):588-594.
10. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, Hess DT, Apovian CM, Holick MF. Vitamin D in adipose tissue dan serum 25-OH D after roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. Nov, 2011;19(11):2228-2234.
11. Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Association between Subcutaneous White Adipose Tissue dan Serum 25-OH D in Overweight dan Obese Adults. *Nutrients*. 2013.;5(9):3352-3366.
12. Drincic AT , Armas AG , Van Diest E and Heaney RP. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity* .2012; 20: 1444–1448. doi:10.1038/oby.2011.404
13. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution dan status in the body. *J Am Coll Nutr*. Jun 2009;28(3):252-256.
14. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr*. Jun, 2008;87(6):1738-1742.
15. Li J, Byrne ME, Chang E, et al. 1 alpha,25-DiOH D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Nov 2008 ;112(1-3):122-126.
16. Berg AH and Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2005;96:939-949.
17. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation dan insulin resistance: insights to the role of macrophage dan T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. Nov, 2011 ;70(4):408-417.
18. Hewison M. Vitamin D dan the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun, 2010 ;39(2):365-379, table of contents.
19. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2010;39(2):243-253.
20. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci*. May ;1287:45-58.consequences. *Am J Clin Nutr*. Apr 2013 ;87(4):1080S-1086S.
21. Akeno N, Saikatsu S, Kawane T, Horiuchi N. Mouse vitamin D-24-hydroxylase: molecular cloning, tissue distribution, dan transcriptional regulation by 1alpha,25-diOH D3. *Endocrinology*. Jun 1997;138(6):2233-2240.
22. Wamberg L, Kampmann U, Stodkilde-Jorgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, dan metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - Results from a randomized trial. *Eur J Intern Med*. Oct, 2013;24(7):644-649.