

Perspective Review: Suplementasi Vitamin D dan Regulasi Tekanan Darah pada Anak dengan Obesitas: Menelusuri Peran Endotelin-1

Perspective Review: Vitamin D Supplementation and Blood Pressure Control in Obese Children: Exploring the Role of Endothelin-1

Karismananda*^{1,2}, Desi Dwirosalia Ningsih Suparman³

¹Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, 90245

²Fakultas Kedokteran, Universitas Mega Buana, Palopo, Sulawesi Selatan, 90245

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Bosowa, Makassar, Sulawesi Selatan, 90232

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a common condition observed in children with obesity. Vitamin D insufficiency has been associated with various adverse outcomes, one of which is an increased risk of cardiovascular disease mediated through elevated blood pressure. Numerous studies have explored the relationship between vitamin D deficiency and hypertension in obese children, with mechanisms involving impaired calcium metabolism, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and increased oxidative stress that may lead to endothelial dysfunction. Based on these mechanisms, vitamin D supplementation is theoretically expected to reduce the risk of hypertension through improvements in vascular function. However, findings from interventional studies have so far been inconsistent, and the effectiveness of vitamin D supplementation in lowering blood pressure in this population remains debatable. One aspect that has been relatively underexplored is the role of endothelin-1, a potent vasoconstrictor known to be elevated in children with obesity, and its potential association with vitamin D status. This review aims to examine the potential relationship between vitamin D levels and endothelin-1 expression in obese children, as an alternative pathway that may explain the inconsistent effects of vitamin D supplementation on blood pressure.

Defisiensi vitamin D merupakan salah satu kondisi yang sering ditemukan pada anak dengan obesitas. Kekurangan vitamin D diketahui memiliki berbagai dampak negatif, salah satunya adalah peningkatan risiko kardiovaskular yang dimediasi melalui peningkatan tekanan darah. Berbagai penelitian telah mengeksplorasi hubungan antara defisiensi vitamin D dan hipertensi pada anak obes, dengan mekanisme yang melibatkan gangguan metabolisme kalsium, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), hingga peningkatan stres oksidatif yang dapat menyebabkan disfungsi endotel. Berdasarkan mekanisme tersebut, suplementasi vitamin D secara teoritis diharapkan mampu mengurangi risiko hipertensi melalui perbaikan fungsi vaskular. Namun demikian, hasil-hasil studi intervensi sejauh ini masih menunjukkan temuan yang tidak konsisten, dan efektivitas suplementasi vitamin D dalam menurunkan tekanan darah pada populasi ini masih diperdebatkan. Salah satu aspek yang masih jarang diteliti adalah peran endotelin-1, suatu vasokonstriktor poten yang diketahui meningkat pada anak dengan obesitas, dan kemungkinan keterkaitannya dengan status vitamin D. Review ini bertujuan untuk mengulas hubungan potensial antara kadar vitamin D dan ekspresi endotelin-1 pada anak obes, sebagai salah satu jalur alternatif yang dapat menjelaskan mengapa efek suplementasi vitamin D terhadap tekanan darah belum konsisten.

Keywords: Obesity, children, vitamin D, hypertension, endothelin-1.

Kata kunci: Obesitas, anak, vitamin D, hipertensi, endothelin-1.

A. Pendahuluan

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan global yang signifikan, terutama pada populasi anak dan remaja dengan obesitas. Berbagai studi menunjukkan bahwa anak dengan kelebihan berat badan memiliki risiko lebih tinggi mengalami kadar vitamin D yang rendah dibandingkan dengan anak dengan status gizi normal. Di Indonesia, temuan serupa telah dilaporkan di berbagai wilayah, mengindikasikan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D pada anak obesitas cukup tinggi dan perlu mendapat perhatian lebih.

Hubungan antara obesitas dan status vitamin D bersifat kompleks, melibatkan faktor fisiologis, perilaku, dan lingkungan. Mekanisme yang diduga berkontribusi terhadap defisiensi vitamin D pada anak

obesitas mencakup perubahan metabolisme vitamin D, peningkatan penyimpanan dalam jaringan adiposa, serta penurunan paparan sinar matahari akibat gaya hidup sedentari. Selain itu, faktor lingkungan perkotaan seperti polusi udara juga turut memperburuk kondisi ini.

Dampak klinis dari defisiensi vitamin D pada anak obesitas tidak hanya terbatas pada kesehatan tulang, tetapi juga berkaitan erat dengan gangguan metabolik seperti resistensi insulin, dislipidemia, dan bahkan hipertensi. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berpotensi memperburuk regulasi tekanan darah melalui berbagai mekanisme, termasuk gangguan metabolisme kalsium, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan disfungsi endotel.

Oleh karena itu, *review* ini bertujuan untuk merangkum dan menganalisis bukti ilmiah terkait hubungan antara defisiensi vitamin D dan hipertensi pada anak obesitas. Pembahasan akan difokuskan pada mekanisme yang mungkin mendasari keterkaitan tersebut, serta meninjau hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan baik secara global maupun di Indonesia. Melalui tinjauan ini, diharapkan dapat diperoleh pemahaman yang lebih komprehensif sebagai dasar untuk penelitian lanjutan maupun pengembangan intervensi yang lebih tepat sasaran.

B. Prevalensi Defisiensi Vitamin D pada Anak Khususnya di Indonesia

Defisiensi vitamin D merupakan masalah yang umum terjadi pada anak dengan obesitas, dengan berbagai studi yang menunjukkan adanya hubungan kuat antara obesitas dan rendahnya kadar serum vitamin D. Kondisi defisiensi ini umumnya lebih menonjol pada anak obes dibandingkan dengan anak non-obes, dan berhubungan dengan berbagai komplikasi metabolik serta masalah kesehatan lainnya. Hubungan antara obesitas dan status vitamin D bersifat kompleks, melibatkan beberapa faktor seperti berkurangnya ketersediaan hayati vitamin D akibat penyimpanan dalam jaringan adiposa, rendahnya aktivitas di luar ruangan, serta pola konsumsi makanan.

Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai penelitian telah menunjukkan tingginya prevalensi defisiensi vitamin D pada anak dengan obesitas, baik secara global maupun di Indonesia. Sebagai contoh, sebuah studi di rumah sakit tersier di Bangladesh melaporkan bahwa seluruh anak dengan obesitas mengalami hipovitaminosis D, dengan 85% di antaranya mengalami defisiensi dan 15% mengalami insufisiensi vitamin D¹. Temuan serupa juga dilaporkan di Ukraina, di mana 74,3% remaja dengan overweight dan obesitas mengalami defisiensi vitamin D². Selain itu, penelitian di Mesir menunjukkan bahwa 94% anak obesitas memiliki kadar vitamin D yang secara signifikan berada di bawah batas normal. Secara keseluruhan, hasil-hasil ini menggarisbawahi hubungan erat antara obesitas dan gangguan status vitamin D, yang dapat berdampak pada kesehatan metabolik anak dan remaja.³

Di Indonesia, hubungan antara obesitas dan defisiensi vitamin D semakin menjadi perhatian dalam penelitian kesehatan, terutama karena tingginya prevalensi kedua kondisi ini pada anak, remaja, dan dewasa muda. Sejumlah faktor, termasuk asupan nutrisi, predisposisi genetik, kebiasaan gaya hidup, serta tingkat aktivitas fisik, diduga berperan dalam mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan kadar vitamin D yang rendah.

Beberapa penelitian di berbagai wilayah di Indonesia telah melaporkan temuan yang konsisten mengenai hubungan ini. Studi di Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang, menemukan bahwa kadar vitamin D pada anak dengan kelebihan berat badan dan obesitas secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan anak dengan status gizi normal. Kadar median vitamin D pada kelompok overweight dan obes masing-masing tercatat sebesar 17,6 ng/mL dan 14,08 ng/mL, jauh lebih rendah dibandingkan dengan 34 ng/mL pada anak dengan status gizi normal.⁴

Temuan serupa diperoleh dari penelitian di Denpasar, Bali, yang mengungkapkan bahwa 78,4% remaja obes mengalami defisiensi vitamin D. Studi ini juga menemukan hubungan positif namun lemah antara luas permukaan tubuh dan kadar vitamin D, di mana individu dengan luas permukaan tubuh lebih besar—karakteristik khas obesitas—cenderung memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah dalam plasma⁵. Sementara itu, penelitian di Surabaya menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara asupan vitamin D dan obesitas pada remaja. Meskipun kelompok remaja obes mengonsumsi lebih banyak vitamin D dibandingkan dengan

remaja non-obes, kadar vitamin D mereka tetap lebih rendah. Temuan ini mengindikasikan kemungkinan adanya gangguan dalam metabolisme dan pemanfaatan vitamin D pada individu obes.⁶

Penelitian di Universitas Andalas memperkuat bukti bahwa obesitas berhubungan dengan kadar vitamin D yang rendah. Studi ini melaporkan bahwa mahasiswa obes memiliki kadar serum 25(OH)D yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan rekan-rekan mereka yang tidak obes. Selain itu, kelompok obes juga memiliki asupan vitamin D yang lebih rendah, yang dapat semakin memperburuk defisiensi vitamin D.⁷

Selain berkontribusi terhadap status vitamin D yang rendah, obesitas juga dikaitkan dengan dampak metabolik yang lebih luas. Penelitian di Makassar menemukan bahwa anak obes dengan defisiensi vitamin D memiliki risiko 4,261 kali lebih besar untuk mengalami resistensi insulin dibandingkan dengan anak obes yang tidak mengalami defisiensi vitamin D. Hal ini mengindikasikan bahwa kadar vitamin D yang rendah dapat berperan dalam perkembangan gangguan metabolik pada individu obes.⁸

Namun, tidak semua penelitian di Indonesia menemukan korelasi langsung antara obesitas dan defisiensi vitamin D. Studi di Yogyakarta, misalnya, tidak menemukan hubungan signifikan antara kedua kondisi tersebut. Sebagai gantinya, faktor lain seperti tingkat aktivitas fisik dan profil lipid tampaknya lebih berperan dalam menentukan kadar vitamin D pada anak obes di wilayah ini.⁹

C. Mekanisme Defisiensi Vitamin D pada Anak dengan Obesitas

Anak-anak dengan obesitas lebih rentan mengalami defisiensi vitamin D akibat kombinasi faktor metabolik, perilaku, dan fisiologis. Defisiensi ini tidak hanya disebabkan oleh peningkatan lemak tubuh, tetapi juga oleh perubahan dalam metabolisme vitamin D serta kebiasaan hidup yang membatasi paparan sinar matahari. Faktor-faktor tersebut secara bersama-sama mengurangi ketersediaan vitamin D dalam tubuh anak obesitas, yang dapat memperburuk masalah kesehatan terkait obesitas, seperti sindrom metabolik dan resistensi insulin.

C.1. Faktor Metabolik dan Fisiologis

Sequestrasi Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak, sehingga pada individu dengan obesitas, vitamin ini cenderung tersimpan dalam jaringan adiposa. Proses penyimpanan ini, atau disebut juga sequestrasi, mengurangi ketersediaan vitamin D dalam sirkulasi darah, yang menyebabkan kadar serum vitamin D lebih rendah meskipun asupan dari makanan atau suplementasi sudah mencukupi. Sequestrasi ini menjadi salah satu mekanisme utama yang menjelaskan mengapa individu obesitas lebih rentan mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal.¹⁰ Lebih lanjut, pada orang dengan obesitas, peningkatan massa lemak dapat menyebabkan efek pengenceran vitamin D. Artinya, jumlah vitamin D yang sama tersebar dalam tubuh yang lebih besar, sehingga konsentrasinya dalam darah menjadi lebih rendah.¹¹

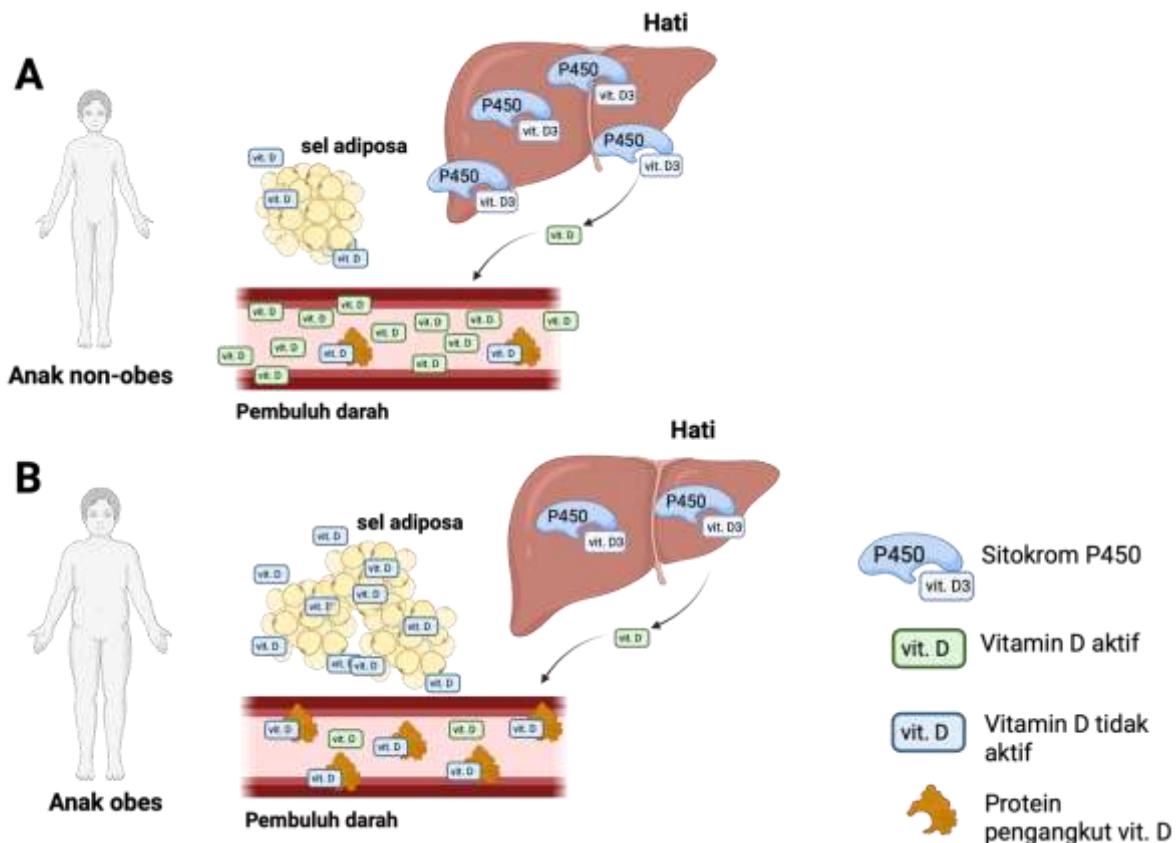
Perubahan Metabolisme Vitamin D: Peningkatan Protein Pengikat Vitamin D dan Penurunan Aktifitas Enzim Metabolisme Vitamin D.

Individu dengan obesitas sering menunjukkan peningkatan kadar vitamin D-binding protein (DBP). Kondisi ini menyebabkan penurunan kadar 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] bebas dan bioavailable karena lebih banyak vitamin D yang terikat oleh DBP, sehingga mengurangi ketersediaannya untuk fungsi fisiologis. Selain itu, tingginya kadar DBP pada obesitas juga berkontribusi terhadap peningkatan laju pembersihan metabolik 25(OH)D. Mekanisme ini terjadi akibat peningkatan pengikatan vitamin D oleh DBP, yang kemudian mempercepat eliminasi vitamin D dari sirkulasi.¹²

Obesitas juga dikaitkan dengan perubahan ekspresi enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme vitamin D, terutama enzim dari keluarga sitokrom P450 (CYP). Enzim CYP2R1, yang terutama diekspresikan di hati, bertanggung jawab terhadap proses 25-hidroksilasi vitamin D₃ menjadi 25-hidroksivitamin D

[25(OH)D] - bentuk sirkulasi utama vitamin D. Studi menunjukkan bahwa diet tinggi lemak pada kondisi obesitas dapat menurunkan aktivitas enzim ini, sehingga mengurangi produksi 25(OH)D.¹³

Selain itu, obesitas dapat menginduksi ekspresi berbagai isoform sitokrom P450 dalam jaringan adiposa. Enzim-enzim CYP ini, yang secara normal berperan dalam metabolisme xenobiotik dan senyawa endogen, ternyata juga terlibat dalam regulasi metabolisme vitamin D. Misalnya, CYP27B1 berperan dalam aktivasi vitamin D, sementara CYP24A1 berfungsi dalam degradasinya. Perubahan ekspresi enzim-enzim ini pada jaringan adiposa orang dengan obesitas dapat mengganggu keseimbangan antara sintesis dan degradasi metabolit vitamin D.¹⁴



Gambar 1. Perbandingan regulasi vitamin D pada anak non-obes dan obes. (A) Pada anak non-obes, vitamin D aktif (25-hidroksivitamin D [25(OH)D]) tersedia dalam jumlah relatif cukup di dalam plasma dan dapat berikatan dengan protein pengikat vitamin D, karena akumulasi vitamin D dalam jaringan adiposa masih rendah akibat jumlah lemak tubuh yang sedikit. Proses hidroksilasi vitamin D₃ di hati oleh enzim keluarga sitokrom P450 juga berlangsung normal, sehingga produksi vitamin D aktif dapat terjaga. (B) Sebaliknya, pada anak obes, kadar vitamin D aktif bebas dalam plasma menurun akibat tertimbunnya vitamin D dalam jaringan adiposa (proses yang dikenal sebagai sequestration). Selain itu, kadar protein pengikat vitamin D (DBP) cenderung meningkat, yang turut menurunkan ketersediaan vitamin D aktif bebas. Aktivitas enzim sitokrom P450 yang berperan dalam hidroksilasi vitamin D juga dapat mengalami penurunan, sehingga produksi vitamin D aktif dalam plasma menjadi semakin terbatas.

Paparan Sinar Matahari yang Berkurang pada Anak dengan Obesitas serta Faktor Lingkungan Perkotaan.

Obesitas pada anak sering dikaitkan dengan penurunan paparan sinar matahari akibat pola perilaku yang ditandai dengan berkurangnya aktivitas luar ruang dan meningkatnya waktu yang dihabiskan di dalam ruangan¹⁵. Hal ini menjadi perhatian khusus karena sekitar 80-90% vitamin D tubuh diperoleh melalui sintesis kutaneus, suatu proses fotokimia di mana 7-dehidrokolesterol di kulit diubah menjadi previtamin D₃ saat terpapar radiasi ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang 290-315 nm. Berkurangnya paparan sinar matahari pada anak obesitas secara langsung mengganggu jalur utama produksi vitamin D ini¹⁶.

Risiko defisiensi vitamin D semakin meningkat di lingkungan perkotaan melalui dua mekanisme utama. Pertama, keterbatasan akses ke ruang terbuka yang aman mengurangi kesempatan untuk terpapar sinar matahari. Kedua, polusi udara perkotaan menyerap dan menghamburkan radiasi UVB, mengurangi radiasi efektif yang mencapai permukaan tanah hingga 60% di daerah dengan polusi tinggi. Faktor lingkungan ini, ditambah dengan pola perilaku yang umum ditemukan pada anak obesitas, menciptakan efek multiplikatif

yang menjelaskan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi pada anak obesitas di perkotaan dibandingkan dengan anak di daerah pedesaan¹⁶.

C. Implikasi Klinis Defisiensi Vitamin D pada Anak Obes: Perubahan Regulasi Tekanan Darah

Defisiensi vitamin D pada anak obesitas menunjukkan dampak sistemik yang meliputi gangguan metabolisme lipid-glukosa, peningkatan resistensi insulin, dan gangguan kesehatan tulang serta gangguan kardiovaskular seperti hipertensi. Studi terbaru mengungkapkan bahwa kondisi ini berperan dalam perkembangan komponen sindrom metabolik, khususnya peningkatan trigliserida dan penurunan HDL kolesterol^{2,17}, melalui mekanisme gangguan fungsi adiposit dan metabolisme hepatik yang menyebabkan akumulasi lipid intramioselular dan resistensi insulin perifer. Selain itu, kadar vitamin D yang tidak adekuat berkorelasi dengan peningkatan mediator inflamasi (TNF- α dan IL-6) serta penurunan sensitivitas insulin¹⁸, yang semakin memperburuk disfungsi metabolik melalui stres oksidatif. Pada aspek kesehatan tulang, defisiensi vitamin D mengganggu proses hidroksilasinya akibat abnormalitas metabolisme lipid terkait obesitas, berpotensi menyebabkan displasia tulang meskipun asupan kalsium adekuat, sementara inflamasi kronis yang menyertai menghambat diferensiasi osteoblas, menciptakan beban ganda pada perkembangan tulang.¹⁹

Hubungan antara kadar vitamin D serum dan hipertensi pada anak obesitas semakin menarik perhatian dalam beberapa tahun terakhir. Obesitas dan hipertensi merupakan masalah kesehatan utama pada populasi anak, dan bukti terbaru menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D mungkin berperan dalam perkembangan dan progresivitas hipertensi pada kelompok ini. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi hubungan terbalik antara kadar vitamin D serum dengan tekanan darah pada anak obesitas. Kadar 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yang lebih rendah secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik pada populasi ini.

Sebuah studi pada 256 anak sekolah dengan obesitas menemukan korelasi terbalik moderat antara kadar 25(OH)D dengan tekanan darah sistolik ($r = -0,54$; $p = 0,03$)²⁰. Temuan serupa menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi pada anak obesitas dengan hipertensi dibandingkan yang tanpa hipertensi²¹. Hubungan ini tampak dipengaruhi oleh indeks massa tubuh (IMT). Penelitian pada 229 anak obesitas mengungkapkan bahwa kadar 25(OH)D serum yang lebih rendah berkorelasi dengan skor-Z IMT yang lebih tinggi serta peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik²², menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dapat memperburuk risiko kardiovaskular yang terkait dengan obesitas.

C. Mekanisme Disregulasi Tekanan Darah Akibat Defisiensi Vitamin D pada Anak dengan Obesitas

Defisiensi vitamin D pada anak obesitas menunjukkan dampak sistemik yang meliputi gangguan metabolisme lipid-glukosa, peningkatan resistensi insulin, dan gangguan kesehatan tulang serta gangguan kardiovaskular seperti hipertensi. Studi terbaru mengungkapkan bahwa kondisi ini berperan dalam perkembangan komponen sindrom metabolik, khususnya peningkatan trigliserida dan penurunan HDL kolesterol^{2,17}, melalui mekanisme gangguan fungsi adiposit dan metabolisme hepatik yang menyebabkan akumulasi lipid intramioselular dan resistensi insulin perifer. Selain itu, kadar vitamin D yang tidak adekuat berkorelasi dengan peningkatan mediator inflamasi (TNF- α dan IL-6) serta penurunan sensitivitas insulin¹⁸, yang semakin memperburuk disfungsi metabolik melalui stres oksidatif. Pada aspek kesehatan tulang, defisiensi vitamin D mengganggu proses hidroksilasinya akibat abnormalitas metabolisme lipid terkait obesitas, berpotensi menyebabkan displasia tulang meskipun asupan kalsium adekuat, sementara inflamasi kronis yang menyertai menghambat diferensiasi osteoblas, menciptakan beban ganda pada perkembangan tulang.¹⁹

Hubungan antara kadar vitamin D serum dan hipertensi pada anak obesitas semakin menarik perhatian dalam beberapa tahun terakhir. Obesitas dan hipertensi merupakan masalah kesehatan utama pada populasi anak, dan bukti terbaru menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D mungkin berperan dalam perkembangan dan progresivitas hipertensi pada kelompok ini. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi hubungan terbalik antara kadar vitamin D serum dengan tekanan darah pada anak obesitas. Kadar 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yang lebih rendah secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik pada populasi ini.

Sebuah studi pada 256 anak sekolah dengan obesitas menemukan korelasi terbalik moderat antara kadar 25(OH)D dengan tekanan darah sistolik ($r = -0,54$; $p = 0,03$)²⁰. Temuan serupa menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi pada anak obesitas dengan hipertensi dibandingkan yang tanpa hipertensi²¹. Hubungan ini tampak dipengaruhi oleh indeks massa tubuh (IMT). Penelitian pada 229 anak obesitas mengungkapkan bahwa kadar 25(OH)D serum yang lebih rendah berkorelasi dengan skor-Z IMT yang lebih tinggi serta peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik²², menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dapat memperburuk risiko kardiovaskular yang terkait dengan obesitas. Secara umum, defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah melalui tiga mekanisme: gangguan regulasi metabolisme kalsium.

D.1. Gangguan Metabolisme Kalsium

Vitamin D berperan penting dalam menjaga homeostasis kalsium, yang sangat diperlukan untuk fungsi otot polos vaskular yang optimal. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan hipokalsemia, yang memicu hiperparatiroidisme sekunder. Peningkatan kadar hormon paratiroid (PTH) ini akan merangsang pelepasan kalsium dari tulang dan meningkatkan reabsorpsi kalsium di ginjal. Meskipun mekanisme kompensasi ini bertujuan untuk mengembalikan kadar kalsium ke tingkat normal, peningkatan aktivitas otot polos vaskular akibat pengaruh PTH juga dapat menyebabkan peningkatan tonus vaskular dan berkontribusi terhadap timbulnya hipertensi²³⁻²⁵.

D.2. Aktivasi Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)

Salah satu mekanisme utama yang menghubungkan defisiensi vitamin D dengan hipertensi adalah aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Vitamin D memiliki peran regulatori dalam sistem ini, yaitu dengan menghambat ekspresi renin, enzim kunci yang memulai kaskade RAAS. Ketika kadar vitamin D dalam tubuh tidak mencukupi, ekspresi renin meningkat, sehingga menyebabkan peningkatan kadar angiotensin II dan aldosteron. Kedua hormon ini berperan dalam menyebabkan vasokonstriksi, retensi natrium, dan reabsorpsi air, yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah^{23,24,26}.

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa defisiensi atau disfungsi **reseptor vitamin D (Vitamin D Receptor/VDR)** dapat menyebabkan peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Ketika ekspresi atau fungsi VDR terganggu, mekanisme penghambatan terhadap renin menjadi tidak efektif, yang pada akhirnya memicu peningkatan kadar angiotensin II dan aldosteron serta berkontribusi pada peningkatan tekanan darah. Bukti eksperimental dari model tikus knockout VDR menunjukkan peningkatan signifikan pada penanda autofagi di sel otot polos pembuluh darah (VSMCs). Temuan ini mengungkap mekanisme baru dimana defisiensi vitamin D atau gangguan sinyal VDR dapat memodulasi homeostasis vaskular melalui regulasi proses autofagi.²⁷

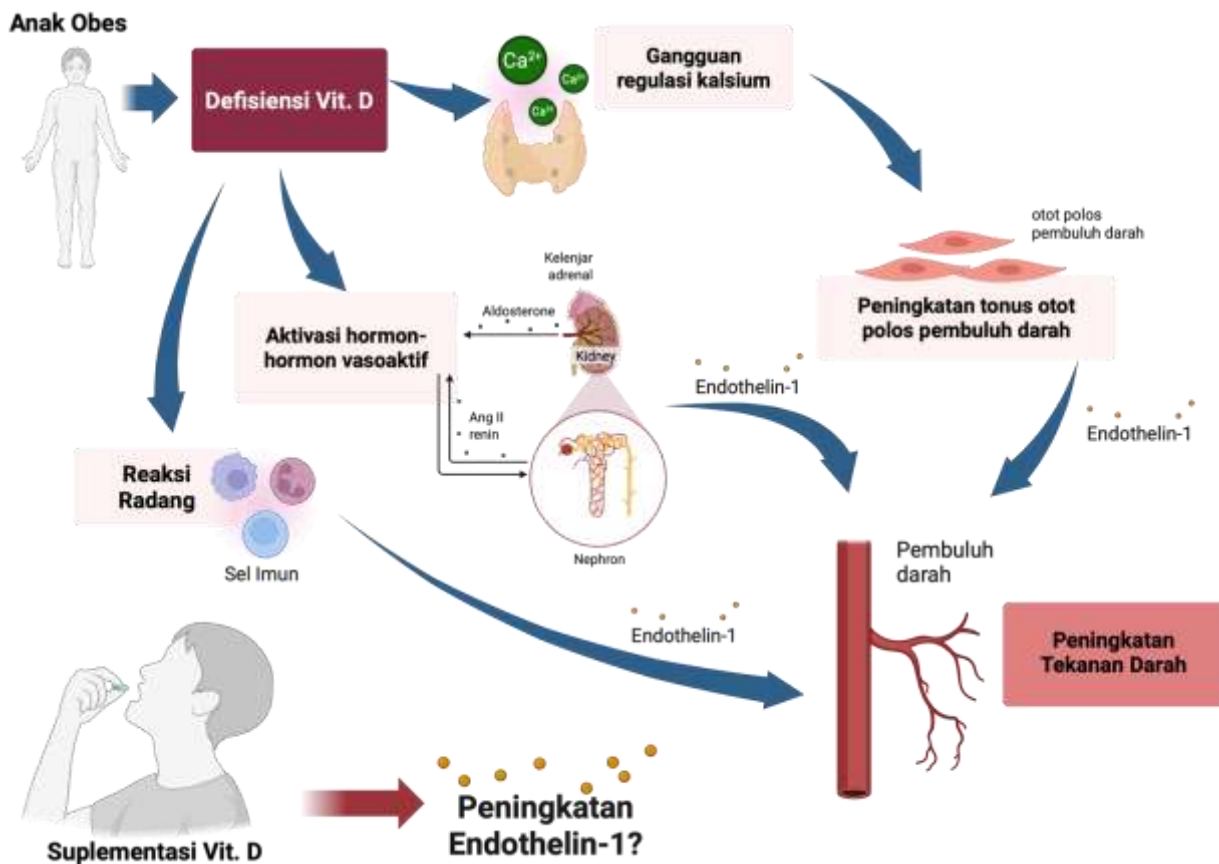
D.3. Peran Anti-inflamasi dan Antioksidan Vitamin D

Vitamin D memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan yang berperan penting dalam melindungi sistem kardiovaskular dari kerusakan. Defisiensi vitamin D telah dikaitkan dengan peningkatan kadar penanda inflamasi, seperti C-reactive protein (CRP) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Kondisi ini mencerminkan aktivasi respon inflamasi sistemik yang dapat memperburuk fungsi vaskular.^{28,29}

Selain itu, stres oksidatif—yang umumnya meningkat pada individu dengan obesitas—dapat merusak fungsi endotel dan berkontribusi terhadap timbulnya hipertensi. Dalam kondisi defisiensi vitamin D, efek protektif terhadap inflamasi dan stres oksidatif menjadi berkurang, sehingga menciptakan lingkungan yang pro-inflamasi dan pro-oksidatif. Lingkungan ini memicu disfungsi vaskular dan meningkatkan tekanan darah, yang pada akhirnya memperburuk risiko penyakit hipertensi.²⁸

D.4. Disfungsi Endotel

Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan disfungsi endotel, yaitu kondisi di mana terjadi penurunan ketersediaan nitric oxide (NO), suatu vasodilator kuat. Vitamin D berperan dalam menjaga fungsi endotel dengan meningkatkan ekspresi endothelial nitric oxide synthase (eNOS), yaitu enzim yang bertanggung jawab terhadap produksi NO. Dalam kondisi kekurangan vitamin D, produksi NO menurun, menyebabkan gangguan proses vasodilatasi dan peningkatan resistensi vaskular, yang pada akhirnya turut meningkatkan risiko terjadinya hipertensi^{24,25,28}.



Gambar 2. Mekanisme peningkatan tekanan darah akibat defisiensi vitamin D pada anak dengan obesitas. Pada anak dengan obesitas, peningkatan tekanan darah dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain: gangguan regulasi kalsium yang meningkatkan tonus otot polos vaskular, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron akibat disfungsi reseptor vitamin D, serta peningkatan respons inflamasi akibat berkurangnya kadar vitamin D yang berperan sebagai antioksidan. Ketiga mekanisme ini juga dapat merangsang ekspresi endothelin-1, yang selanjutnya memperburuk kondisi hipertensi. Meskipun suplementasi vitamin D diharapkan dapat menurunkan tekanan darah secara tidak langsung, beberapa studi justru menunjukkan peningkatan ekspresi endothelin-1 setelah pemberian vitamin D, yang dapat menghambat respons penurunan tekanan darah pada anak obesitas.

E. Endothelin-1 (ET-1) dan Vitamin D

E.1. Efek Endothelin-1 (ET-1) Terhadap Regulasi Tekanan Darah

Meskipun belum ada penelitian langsung yang menghubungkan kadar vitamin D dengan ekspresi endothelin-1 (ET-1) pada anak obesitas, bukti tidak langsung menunjukkan adanya hubungan terbalik yang potensial. Sebagai peptida vasoaktif poten, ET-1 terutama diproduksi oleh sel endotel vaskular sebagai respons terhadap stres mekanis dan sitokin inflamasi, dengan jaringan adiposa yang menjadi sumber tambahan

signifikan pada obesitas.³⁰ Aksi ET-1 dimediasi melalui dua subtype reseptor: reseptor ETA yang mempromosikan vasokonstriksi dan remodeling vaskular, serta reseptor ETB yang menunjukkan fungsi ganda - menginduksi vasodilatasi melalui pelepasan nitrat oksida (NO) endotel sekaligus berkontribusi pada vasokonstriksi melalui aktivasi langsung otot polos.³¹

E.2. Hubungan Endothelin-1 dengan Vitamin D

Defisiensi vitamin D mengganggu sistem ini melalui berbagai jalur. Yang paling menonjol, kegagalan vitamin D dalam menekan transkripsi gen ET-1 menyebabkan produksi ET-1 yang berlebihan³². Peningkatan kadar ET-1 ini memiliki tiga konsekuensi patologis utama: (1) vasokonstriksi berkelanjutan melalui aktivasi reseptor ETA, (2) stres oksidatif yang dimediasi NADPH oksidase, dan (3) respons pro-inflamasi yang semakin merusak endotel. Efek-efek ini terutama nyata pada anak obesitas, di mana inflamasi kronis derajat rendah menciptakan siklus vicious peningkatan produksi ET-1 dan disfungsi endotel progresif.³³

Signifikansi klinis dari disregulasi ini semakin diperparah oleh berkurangnya ketersediaan bioaktif NO yang menjadi ciri defisiensi vitamin D. Ketidakseimbangan antara peningkatan aktivitas ET-1 dan penurunan NO menimbulkan gangguan pada homeostasis vaskular, yang termanifestasi sebagai peningkatan resistensi perifer dan elevasi tekanan darah.

E.3. Supplementasi Vitamin D dan Penurunan Tekanan Darah yang Tidak Optimal

Suplementasi vitamin D meskipun mempunyai efek yang baik dalam mencegah berbagai efek negatif dari defisiensi vitamin D pada anak dengan obesitas, namun efeknya terhadap perbaikan regulasi tekanan darah masih belum konsisten. Suatu studi menunjukkan bahwa pemberian vitamin D dosis tinggi, seperti 6.000 IU per hari selama 12 minggu, memang dapat meningkatkan kadar vitamin D hingga mencapai kecukupan, namun tidak memberikan penurunan tekanan darah yang signifikan³⁴. Sebaliknya, penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian dosis yang lebih rendah, seperti 1.000 hingga 2.000 IU per hari, justru dikaitkan dengan penurunan tekanan darah sentral maupun sistemik, yang mengindikasikan potensi manfaat dari pemberian dosis sedang dalam pengelolaan hipertensi pada anak obes³⁴. Namun demikian, hasil meta-analisis menunjukkan bahwa meskipun suplementasi vitamin D secara signifikan meningkatkan kadar serum 25(OH)D, intervensi ini tidak memberikan dampak yang bermakna terhadap tekanan darah maupun parameter kardiometabolik lainnya pada anak-anak, termasuk yang mengalami obesitas.³⁵ Temuan yang saling bertentangan ini menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis optimal serta mekanisme interaksi antara vitamin D dengan faktor-faktor regulator tekanan darah.

F. Supplementasi Menyebabkan Peningkatan Endothelin-1

Hubungan antara ET-1 dan vitamin D juga melibatkan berbagai proses fisiologis dan patologis, khususnya yang memengaruhi fungsi vaskular, ginjal, dan jantung. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D justru dapat meningkatkan produksi ET-1. Pada sebuah penelitian dengan model tikus fibrosis ginjal, pemberian vitamin D meningkatkan ekspresi ET-1, reseptor ET-1 (ETBR), serta mRNA enzim sintase nitric oksida endotel (eNOS), yang berasosiasi dengan perbaikan remodeling vaskular dan penurunan iskemia ginjal—menunjukkan potensi efek protektif vitamin D terhadap kesehatan ginjal melalui modulasi jalur sinyal ET-1³⁶.

Meskipun terjadi perbaikan remodeling vaskular, penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa vitamin D berpotensi meningkatkan ekspresi ET-1. Lebih lanjut, kalsitriol, bentuk aktif vitamin D, telah terbukti meningkatkan produksi ET-1 dan nitric oksida pada sel endotel, yang mengindikasikan peran kompleks vitamin D dalam menjaga homeostasis vaskular serta dalam regulasi tekanan darah³⁷. Selain itu, pada model tikus hiperkalsemia yang diinduksi oleh vitamin D, ditemukan peningkatan ekspresi ET-1 pada nefron distal, yang memediasi natriuresis tanpa menyebabkan poluria³⁸.

Menariknya, pada pasien dengan skleroderma—suatu penyakit autoimun yang menyerang kulit dan jaringan ikat—ditemukan peningkatan kadar ET-1 yang disertai dengan penurunan kadar vitamin D, meskipun hubungan antara keduanya dengan tingkat keparahan penyakit masih belum sepenuhnya dipahami³⁹.

Dengan demikian, kegagalan penurunan tekanan darah secara optimal pada anak obesitas yang menerima suplementasi vitamin D dapat dikaitkan dengan hubungan antara vitamin D dan ET-1, salah satu vasokonstriktor kuat, yang hingga kini belum sepenuhnya dipahami. Meskipun secara teori vitamin D bermanfaat dalam memperbaiki gejala defisiensi, termasuk regulasi tekanan darah pada anak obesitas, hasil sementara menunjukkan temuan yang belum konsisten. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh efek vitamin D dalam meningkatkan ekspresi ET-1.

G. Kesimpulan dan Arah Penelitian Selanjutnya

Temuan yang menunjukkan potensi vitamin D dalam meningkatkan ekspresi ET-1, meskipun juga menunjukkan efek protektif terhadap vaskularisasi dan fungsi ginjal, menyoroti kompleksitas interaksi antara kedua molekul ini. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasari hubungan ini, khususnya dalam konteks kondisi metabolik seperti obesitas pada anak. Studi *in vivo* dan *in vitro* yang lebih mendalam dapat mengidentifikasi jalur sinyal spesifik yang dimediasi oleh vitamin D yang berkontribusi terhadap regulasi ET-1, serta menentukan apakah efek ini bersifat dosis-responsif atau tergantung pada durasi pemberian.

Selain itu, uji klinis terkontrol dengan kelompok pembanding yang cukup besar dan stratifikasi berdasarkan status metabolik, usia, dan derajat defisiensi vitamin D sangat diperlukan untuk mengklarifikasi efek suplementasi vitamin D terhadap tekanan darah dan ekspresi ET-1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pengembangan strategi suplementasi yang lebih tepat sasaran, khususnya pada populasi anak obesitas yang berisiko mengalami gangguan regulasi tekanan darah. Pendekatan ini akan membuka jalan bagi intervensi yang lebih personal dan efektif dalam praktik klinik di masa depan.

Referensi

1. Begum S, Sharmin F, Shayamaly KJ, et al. Assessment of Vitamin D Status and Response to Vitamin D Supplementation in Obese and Non-obese Children at a Tertiary Care Hospital: Vitamin D Status in Obese and Non-obese Children. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2023;48(2):90-96. doi:10.3329/bmrcb.v48i2.62292
2. Shulhai AM, Shulhai O. VITAMIN D DEFICIENCY AND FACTORS OF METABOLIC SYNDROME IN OVERWEIGHT AND OBESE ADOLESCENTS. *EUMJ.* 2024;12(3):578-586. doi:10.21272/eumj.2024;12(3):578-586
3. Kandeel WA, Salah N, Zaki M, et al. Vitamin D status and insulin resistance in obese Egyptian children. Published online 2016.
4. Puryatni A, Tjahjono HA, Tetty H. Relationship between vitamin D levels with nutritional status and children's obesity in Saiful Anwar Hospital, Malang. *PEDSCIJ.* 2023;4(1):32-35. doi:10.51559/pedscij.v4i1.59
5. Yuliadewi Ns LG, Sidiartha IGL. The association between Body Surface Area (BSA) and vitamin D level among obese adolescent patients in Denpasar, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(1):352-356. doi:10.15562/ism.v11i1.629
6. Lorensia A, Suryadinata RV, Arganitya GN. Relationship of Vitamin D Intake with Obesity in Adolescents. *Glob Med Health Commun.* 2022;10(2). doi:10.29313/gmh.c.v10i2.9024

7. Risanti SP, Desmawati D, Karmia HR. Perbedaan Kadar 25(OH)D Serum, Asupan Vitamin D, Magnesium dan Zink pada Status Gizi Obesitas dan Normal: Differences in Serum 25(OH)D Levels, Intake of Vitamin D, Magnesium, and Zinc in Obese and Normal Nutritional Status. *AMNT*. 2024;8(2):305-311. doi:10.20473/amnt.v8i2.2024.305-311
8. Juliaty A, Gabrilasari PL, Daud D, Lisal JS. Relationship Between Vitamin D Deficiency And Insulin Resistance In Obese Children. *GJHS*. 2020;13(1):82. doi:10.5539/gjhs.v13n1p82
9. Arjana AZ, Devita N, Nurmasitoh T, Fidiansih I, Dewi M, Khoiriyah U. High Proportion of Vitamin D Deficiency in Male Adolescents in Yogyakarta Indonesia: In: ; 2021. doi:10.2991/ahsr.k.210115.011
10. Tayde A, Mittal M, Khadgawat R, Sharma S, Sreenivas V, Rai A. Response to single oral dose vitamin D in obese vs non-obese vitamin D-deficient children. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1043-1050. doi:10.1007/s00431-020-03831-0
11. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(2):115-124. doi:10.1017/S0029665114001578
12. Saarnio E, Pekkinen M, Itkonen ST, et al. Low free 25-hydroxyvitamin D and high vitamin D binding protein and parathyroid hormone in obese Caucasians. A complex association with bone? Foo LH, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0192596. doi:10.1371/journal.pone.0192596
13. Landrier JF, Mounien L, Tourniaire F. Obesity and Vitamin D Metabolism Modifications. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(7):1383-1383. doi:10.1002/jbmr.3739
14. Avtanski D, Garcia A, Liao EP. Vitamin D and Obesity. In: Liao EP, ed. *Extraskeletal Effects of Vitamin D*. Contemporary Endocrinology. Springer International Publishing; 2018:165-181. doi:10.1007/978-3-319-73742-3_9
15. Al-Agha AE, Shaikhoon SM, Sultan MA, Alsheikh HS. Weight and Body Mass Index in Relation to Vitamin D Status in Healthy 4–13 Years Old Children in Saudi Arabia. 2016;5(5).
16. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Vitamin D Deficiency in Childhood Obesity: Behavioral Factors or Altered Metabolism? In: Fedotova J, ed. *Vitamin D Deficiency - New Insights*. IntechOpen; 2023. doi:10.5772/intechopen.105819
17. Hofman-Hutna J, Hutny M, Matusik E, Olszanecka-Glinianowicz M, Matusik P. Vitamin D Deficiency in Obese Children Is Associated with Some Metabolic Syndrome Components, but Not with Metabolic Syndrome Itself. *Metabolites*. 2023;13(8):914. doi:10.3390/metabo13080914
18. Reyman M, Verrijn Stuart AA, Van Summeren M, et al. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *Int J Obes*. 2014;38(1):46-52. doi:10.1038/ijo.2013.75
19. Wang T, Wang H, Zhang Z yu, et al. A new perspective on bone development in vitamin D deficiency-associated obese children. *Sci Rep*. 2024;14(1):31482. doi:10.1038/s41598-024-83079-y
20. Cortés Álvarez SI, Flores-Ruelas Y, Del Toro-Equihua M, Pérez-Manzo L, Delgado-Enciso I, Sánchez-Ramírez CA. Serum 25-Hydroxyvitamin D correlates with systolic blood pressure in obese male schoolchildren. *Nutr Hosp*. Published online 2022. doi:10.20960/nh.03911
21. Radulović Ž, Zupan ZP, Tomazini A, Varda NM. Vitamin D in pediatric patients with obesity and arterial hypertension. *Sci Rep*. 2021;11(1):19591. doi:10.1038/s41598-021-98993-8

22. Kao K, Abidi N, Ranasinha S, et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatrics Child Health*. 2015;51(12):1207-1213. doi:10.1111/jpc.12935
23. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(2):105-112. doi:10.1016/j.dsx.2015.02.014
24. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(10):621-630. doi:10.1038/nrcardio.2009.135
25. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vitamin D role in arterial hypertension development. *Cardiovasc Ther Prev*. 2012;11(3):77-81. doi:10.15829/1728-8800-2012-3-77-81
26. Li YC. Vitamin D, Renin, and Blood Pressure. In: Holick MF, ed. *Vitamin D*. Humana Press; 2010:937-953. doi:10.1007/978-1-60327-303-9_51
27. Jia J, Tao X, Tian Z, Liu J, Ye X, Zhan Y. Vitamin D receptor deficiency increases systolic blood pressure by upregulating the renin-angiotensin system and autophagy. *Exp Ther Med*. 2022;23(4):314. doi:10.3892/etm.2022.11243
28. Sytaya YuS. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease. *Russ J Cardiol*. 2022;27(1):4602. doi:10.15829/1560-4071-2022-4602
29. Lystsova NL, Petelina TI, Gapon LI, Avdeeva KS, Bucova SG, Suplotov SN. THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF THE ARTERIAL HYPERTENSION. *RCLD*. 2020;65(1):5-10. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-1-5-10
30. Lima AFR, Rodrigues D, Machado MR, et al. Endothelin-1 down-regulates nuclear factor erythroid 2-related factor-2 and contributes to perivascular adipose tissue dysfunction in obesity. *Clinical Science*. 2024;138(17):1071-1087. doi:10.1042/CS20240624
31. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced Vascular Activity of Endogenous Endothelin-1 in Obese Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2004;43(1):36-40. doi:10.1161/01.HYP.0000103868.45064.81
32. Krivošiková K, Krivošiková Z, Wsolová L, Seeman T, Podracká L. Hypertension in obese children is associated with vitamin D deficiency and serotonin dysregulation. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):289. doi:10.1186/s12887-022-03337-8
33. Morrissey C, Amiot MJ, Goncalves A, et al. Vitamin D Supplementation on Carotid Remodeling and Stiffness in Obese Adolescents. *Nutrients*. 2022;14(11):2296. doi:10.3390/nu14112296
34. Deruyter S, Van Biervliet S, De Guchteneere A. Response to vitamin D replacement therapy in obese children and adolescents with vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2023;36(5):458-465. doi:10.1515/jpem-2022-0598
35. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020;111(4):757-768. doi:10.1093/ajcn/nqz340
36. Arfian N, Kusuma MHH, Anggorowati N, et al. Vitamin D Upregulates Endothelin-1, ETBR, eNOS mRNA Expression and Attenuates Vascular Remodelling and Ischemia in Kidney Fibrosis Model in Mice. *Physiol Res*. Published online May 17, 2018:S137-S147. doi:10.33549/physiolres.933823

37. Martínez-Miguel P, Valdivielso JM, Medrano-Andrés D, et al. The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;307(12):E1085-E1096.
doi:10.1152/ajpendo.00156.2014
38. Tokonami N, Cheval L, Monnay I, et al. Endothelin-1 mediates natriuresis but not polyuria during vitamin D-induced acute hypercalcaemia. *The Journal of Physiology*. 2017;595(8):2535-2550.
doi:10.1113/JP273610
39. Hajjalilo M, Noorabadi P, Tahsini Tekantapeh S, Malek Mahdavi A. Endothelin-1, α -Klotho, 25(OH) Vit D levels and severity of disease in scleroderma patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1651-1657.
doi:10.1007/s00296-017-3797-z