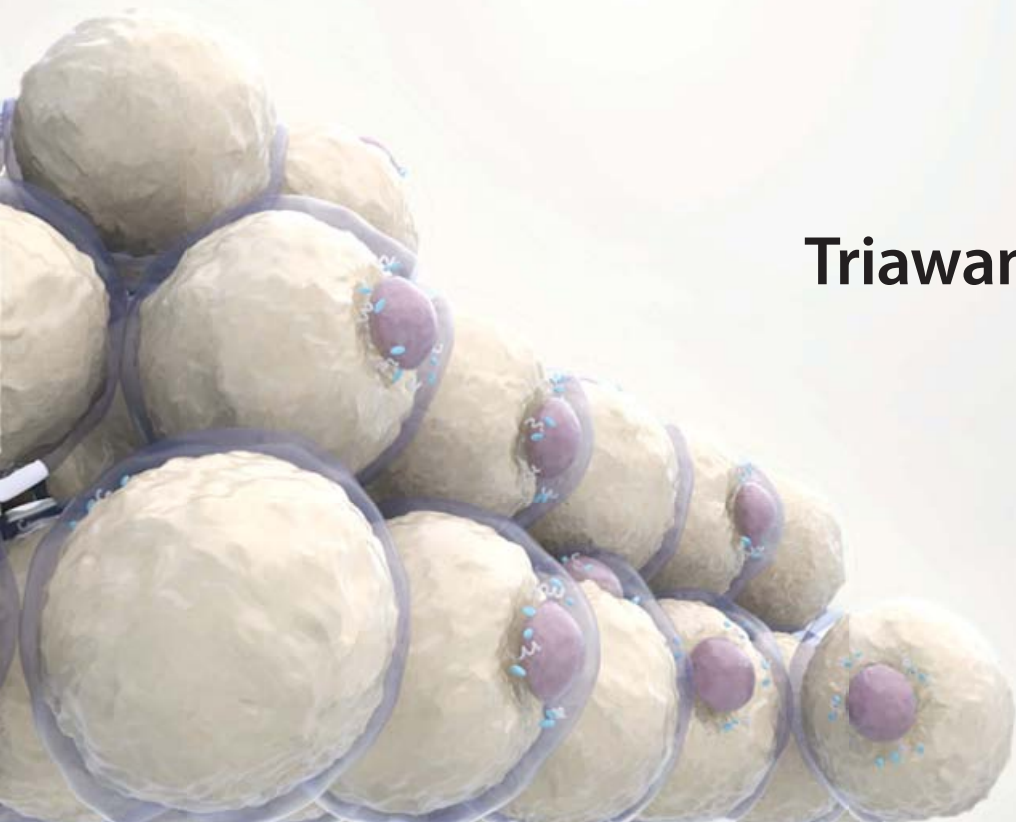




MOLECULAR ADIPOCYTE

Konsep Dasar Fisiologi dan Patologi

Triawanti



NOTES ON THE

ADVICE

FOR THE

DESIGNER

AND

TRAVELER

!

MOLECULAR ADIPOCYTE

Konsep Dasar Fisiologi dan Patologi



Triawanti, lahir di Surabaya, 12 September 1971. Menyelesaikan dokter umum tahun 1998 di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Magister Kesehatan di Universitas Airlangga dan Program Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Saat ini mengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat dan Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya.

Beberapa Penelitian dan Publikasi:

- Comparison of C/EBP δ and C/EBP β Activation by CREB in Adipogenesis through mTORC1 Pathway. *Obesity Research & Clinical Practice* Vol. 7 (S1) 2013
- Regulasi Adipogenesis oleh mTORC1 melalui Jalur STAT3. *Medical Journal of Brawijaya* Vol. 27 No. 3 Feb 2013
- Advance Oxidation Protein Products (AOPPs) of Newborn at Risk of Sepsis as Novel Parameter for Early-onset Neonatal Sepsis. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, Vol. 4 No. 2, March 2014
- The Role of Creb in Adipogenesis through Mammalian Target of Rapamycin of Complex 1 (mTORC1) Pathway. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, Vol. 5 No. 3, June 2014 (www.ijcea.org)
- The Effect of Cadmium Absorption on Ghrelin and Malondialdehyde Levels in White Rats (*Rattus Norvegicus*). *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatic* Vol. 4 No. 4, July 2014 (www.ijbbb.org)
- The Quality of Rat Brain Spatial Memory and Expression of Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) which Fed with Seluang (*Rasbora Spp*). *Journal Of Life Sciences and Technologies* Vol 3 No. 1 & No. 2 205. ISSN: 2301-3672



Airlangga University Press

Kampus C Universitas Airlangga
Mulyorejo, Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
Fax. (031) 5992248
E-mail: aup.unair@gmail.com

ISBN 978-602-6606-25-9



9 786026 606259

Molecular Adipocyte
Konsep Dasar Fisiologi dan Patologi

Pasal 72 Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta:

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak memperbanyak penggunaan untuk kepentingan komersial suatu Program Komputer dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (4) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 17 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (5) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 19, Pasal 20, atau Pasal 29 ayat (3) dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (6) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 24 atau Pasal 55 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (7) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 25 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (8) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 27 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (9) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 28 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.500.000.000,00 (satu miliar lima ratus juta rupiah).

MOLECULAR ADIPOCYTE KONSEP DASAR FISILOGI DAN PATOLOGI

Dr. dr. Triawanti, M.Kes



Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR
Airlangga University Press

Molecular Adipocyte: Konsep Dasar Fisiologi dan Patologi

Dr. dr. Triawanti, M.Kes

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Penerbit:

Airlangga University Press
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: aup.unair@gmail.com

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95
ANGGOTA APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012
AUP-300/14.654/03.17 (0.4)

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan (AUP)
(OC 239/09.16/AUP-B4)

Cetakan pertama — 2017

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga disampaikan kepada

Prof. Dr. dr. M. Rasjad Indra, MS (Alm)

Guru besar kami yang telah banyak memberikan bimbingan, nasihat, saran dan arahan selama penulis menyelesaikan studi S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya hingga saat beliau meninggalkan kita semua. Semoga amal ibadah beliau diterima Allah SWT dan mendapat tempat yang layak disisi Nya. Aamiin.....

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan hidayah dan petunjuk-Nya sehingga penulisan buku ini dapat terselesaikan.

Obesitas merupakan suatu keadaan patologis yang didasari oleh disfungsi adiposit, sehingga untuk memahami patomekanisme obesitas perlu pemahaman lebih mendalam terhadap sel adiposit. Selama beberapa dekade telah banyak penelitian mengenai sel adiposit, proses adipogenesis dan sitokin-sitokin yang disekresikan baik oleh sel adiposit maupun jaringan lemak yang berpengaruh terhadap komplikasi obesitas.

Buku ini mengulas tentang sel adiposit mulai dari aspek biomolekular, fungsi fisiologis sampai kondisi patologis yang ditimbulkannya serta peran hormon sex terhadap patomekanisme obesitas. Diharapkan buku ini dapat menjembatani pemahaman antara konsep dasar adiposit dengan klinis obesitas. Obesitas merupakan masalah pandemi global yang masih menyimpan banyak misteri untuk dipelajari.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih banyak memiliki kekurangan. Namun demikian penulis berharap semoga buku ini dapat menambah wawasan bagi para pembaca mahasiswa, klinisi dan peneliti khususnya dalam mempelajari sel adiposit dan menguak misteri obesitas. Saran membangun dari berbagai pihak sangat penulis harapkan.

Buku ini penulis dedikasikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi seluruh pembaca.

Banjarmasin, Agustus 2016

Penulis

DAFTAR ISI

Ucapan Terima Kasih	v
Kata Pengantar	vii
Daftar Singkatan.....	xi
Bab 1 FISILOGI ADIPOSIT	
Pendahuluan	1
Struktur Jaringan Adiposa	2
Fungsi Jaringan Adiposa dan Molekul yang Disekresikannya.	2
Jaringan Adiposa sebagai Depot Energi.....	3
Jaringan Adiposa sebagai Organ Penghasil Adipokin.....	5
Penutup	12
Bab 2 MOLEKULAR ADIPOGENESIS	
Proses Diferensiasi Sel Lemak (Adipogenesis).....	15
Faktor-faktor yang Memengaruhi Adipogenesis	17
Penutup.....	25
Bab 3 MEKANISME JALUR MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (mTORC1) DALAM PROSES ADIPOGENESIS	
<i>Mammalian Target of Rapamycin</i> (mTOR)	27
Peran mTOR dalam Mengintegrasikan Informasi Metabolik Seluler.....	30
Peran mTOR pada Pertumbuhan dan Proliferasi Sel	32
Peran mTORC1 pada Proses Adipogenesis	33
Protein p70S6 Kinase 1 sebagai Efektor <i>Downstream</i> dari mTOR.....	34
Penutup.....	35

Bab 4	PERAN STAT3 DALAM PROSES ADIPOGENESIS	
	Pendahuluan	37
	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3)</i>	38
	Adipogenesis dapat Dihambat melalui Molekul STAT3	39
	Korelasi antara mTORC1 dengan STAT3 dalam Proses Adipogenesis	42
	Penutup	43
Bab 5	DISFUNGSI ADIPOSIT DAN PATOMEKANISME OBESITAS	
	Gangguan Fungsi Adiposit (Adiposopati)	45
	Definisi dan Klasifikasi Obesitas	47
	Faktor Genetik Obesitas	51
	Faktor Pengaturan Asupan Makanan, Metabolisme Energi, Adipogenesis	57
	Hubungan Resistensi Leptin dan Obesitas	64
	Faktor Lingkungan dan Perilaku	65
	Penutup	67
Bab 6	PERAN HORMON SEX PADA DISFUNGSI ADIPOSIT	
	Hubungan Faktor Hormon Testosteron dengan Obesitas	69
	Pengaruh Faktor Hormon Estrogen terhadap Obesitas	73
	Penutup	75
	DAFTAR PUSTAKA	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Metabolisme lipid di sel adiposit	4
Gambar 2.	FSP27 diperlukan untuk struktur unilokular droplet lipid dalam sel lemak putih	5
Gambar 3.	Beberapa model seluler yang dapat digunakan untuk mempelajari adipogenesis yang melibatkan hampir seluruh tahap perkembangan.....	16
Gambar 4.	Tahap diferensiasi adiposit	17
Gambar 5.	Pengaruh stimulasi hormonal dalam proses diferensiasi sel adiposit	18
Gambar 6.	Regulasi adipogenesis oleh faktor-faktor ekstraseluler.....	19
Gambar 7.	Pasangan reaksi yang dikatalisis oleh gliserol-3-fosfatdehidrogenase sitosol (GPDH-C) dan gliserol-3-fosfatdehidrogenase mitokondrial (GPDH-M).	24
Gambar 8.	Skema struktur domain protein mTOR dan kompleks seluler mTOR.....	28
Gambar 9.	Jalur mTORC1-S6K1.....	29
Gambar 10.	Sel preadiposit yang mengalami maturasi. (A. tanpa inhibitor STAT3, B. dengan inhibitor STAT3)	40
Gambar 11.	Rerata aktivasi STAT3 sel preadiposit setelah perlakuan hari ke-2, ke-4 dan ke-6 (K: induksi diferensiasi; A: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM; B: induksi diferensiasi + inhibitor STAT3 100 μ M; C: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM + inhibitor STAT3 100 μ M).....	41
Gambar 12.	Rerata aktivitas enzim GPDH sel adiposit setelah perlakuan hari ke-2, ke-4 dan ke-6 (K: induksi diferensiasi; A: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM; B: induksi diferensiasi + inhibitor STAT3 100 μ M; C: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM + inhibitor STAT3 100 μ M).....	42

Gambar 13.	Rerata aktivasi p70S6K1 sel preadiposit setelah perlakuan hari ke-2, ke-4 dan ke-6 (K: induksi diferensiasi; A: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM; B: induksi diferensiasi + inhibitor STAT3 100 μ M; C: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM + inhibitor STAT3 100 μ M).....	43
Gambar 14.	Tempat-tempat sentral dan perifer dimana <i>long-acting adiposity hormone leptin</i> memperkuat kerja <i>short-acting GI satiation factors</i>	60
Gambar 15.	Diagram pengendalian nafsu makan dan berat badan	61
Gambar 16.	Usulan model interaksi antara metabolik sindrom dengan disfungsi testikuler.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Adipokin yang disekresi oleh jaringan adiposa	6
Tabel 2.	Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO 1998	48
Tabel 3.	Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT dan lingkar perut menurut kriteria Asia-Pasifik	49
Tabel 4.	Mutasi gen yang menyebabkan fenotip obesitas	52
Tabel 5.	Seleksi mutasi genetik yang menyebabkan obesitas homolog pada tikus dan manusia	55

Daftar Singkatan

ACTH	=	Adrenocorticotrophic hormone
AgRP	=	Agouti-related peptide
AR	=	Adiponektin-resistin
ATP	=	Adenosin Triphosfat
BAT	=	Brown Adipose Tissue
BMI	=	Body mass index
BMP	=	Bone Morphogenetic Protein
bZIP	=	basic leusin Zipper
cAMP	=	Cyclic adenosine monophosphate
CART	=	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript
CCK	=	Cholecystokinin
CCL	=	C-C motif ligand
CDKs	=	Cyclins, cyclin-dependent kinases
CIDE	=	Cell death-inducing DNA fragmentation factor 45-like effector
CNTF	=	Ciliary Neurotrophic Factor
C/EBP α	=	CCAAT-enhancer-binding protein α
CREB	=	Cyclic AMP respon element-binding protein
CRH	=	Corticotropin releasing hormone
CRP	=	C-reactive-protein
CXCL	=	C-X-C motif chemokine ligand
DNA	=	Deoxyribonucleic acid
eEF2	=	eukaryotic elongation factor 2
ER	=	Estrogen reseptor
ERKs	=	extracellular signal-regulated kinases
ES	=	Embryonic stem
EGFR	=	Epidermal growth factor receptor
FABP	=	Fatty acid binding protein
FAS	=	Fatty acid synthase
FGF	=	<i>Fibroblast growth factors</i>
FIT	=	Fat-inducing transcript
FSP	=	Fat specific protein
FOX	=	Forkhead-containing transcription factors

GH	=	Growth Hormone
GLP	=	Glucagon-like peptide
GPDH	=	Gliserol-3-phosfatdehidrogenase
GβL	=	G protein β subunit-like protein
HB-EGF	=	Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor
HDAC1	=	Histon deasetilase-1
HDL	=	High Density Lipoprotein
HSL	=	<i>Hormone-sensitive lipase</i>
IGF	=	Insulin-like growth factor
IL	=	Interleukin
IMT	=	Index massa tubuh
IR	=	<i>Insulation resistance</i>
IRS	=	Insulin-resptor substrat
JAK	=	Janus kinase
KLFs	=	Krüppel-like zinc finger transcriptional regulators
LPL	=	Lipoprotein lipase
MAPK	=	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MCP	=	Monocyte chemoattractant protein
MCR	=	Melanocortin receptor
MCSF	=	<i>Macrophage colony-stimulating factor</i>
MEF	=	Mouse embryonic fibroblast
mRNA	=	Messenger ribonucleic acid
MSH	=	Melanocyte stimulating hormone
mSin	=	Mammalian stress-activated protein kinase-interacting protein
mTOR	=	Mammalian target of rapamycin
NAD	=	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADH	=	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrate
NIDDM	=	Noninsulin-dependent diabetes mellitus
NPY	=	<i>Neuropeptide Y</i>
NSF	=	N-ethylmaleimide-sensitive factor
PDGF	=	Platelet-derived growth factor
PDK	=	Phosphoinositide-dependent protein kinase
PI3K	=	Phosphoinositide-3-kinase
PIP3	=	Phosfoinositol (3,4,5) triphosfat
PKA	=	Protein kinase A
PKB	=	Protein kinase B
POMC	=	Pro-opiomelanocortin
PPAR	=	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PTX	=	Pentraxin-related protein

<i>PTEN</i>	=	Phosphatase and tensin homolog
PVN	=	Paraventricular nucleus
RAR	=	Retinoic acid receptor
RELM	=	Resistin and resistin-like molecule
RXR	=	Retinoid X receptor
SCD	=	Stearoyl CoA desaturase
SDF	=	Stromal cell-derived factor
SHBG	=	Sex hormone-binding globulin
SNAP	=	Soluble NSF attach protein
SNAREs	=	SNAP receptors syntaxin-5
SPARC	=	Secreted protein acidic and rich in cysteine
SREBP-1C	=	Sterol regulatory element-binding protein-1c
<i>STAT</i>	=	Signal transducer and activator of transcription
TGF- β	=	<i>Transforming growth factor</i>
TG	=	<i>Triglyceride</i>
TIMP	=	Type inhibitor metalloproteinase
TNF α	=	Tumor necrosis factor α
UCP	=	Uncoupling protein
VLDL	=	Very low density lipoprotein
VAMP	=	Vesicle-associated membrane protein
VMH	=	Ventromedial hypothalamus
WAT	=	White adipose tissue

BAB 1

FISIOLOGI ADIPOSIT

PENDAHULUAN

Salah satu jaringan yang paling berperan dalam patogenesis obesitas adalah jaringan adiposa. Untuk beberapa waktu yang lama jaringan adiposa dianggap sebagai jaringan pasif inaktif. Akan tetapi penelitian pada dekade terakhir menunjukkan bahwa jaringan adiposa memainkan peranan dalam regulasi energi melalui sinyal endokrin, parakrin, dan autokrin. Fungsi-fungsi ini memengaruhi aktivitas metabolik jaringan adiposa, sama halnya jaringan lain yakni hepar, otak, dan otot (Kim & Moustaid-Moussa, 2000).

Obesitas dapat didefinisikan sebagai kelebihan akumulasi jaringan lemak putih akibat peningkatan ukuran sel lemak (hipertrofi) dan peningkatan jumlah sel-sel matang baru dari prekursor yang tidak terdiferensiasi (hiperplasi). Kadar beberapa adipokin serum meningkat pada obesitas, sedangkan beberapa lainnya menurun, khususnya adiponectin, sehingga mengubah keseimbangan energi pada organisme (Musri *et al*, 2007). Pemahaman lebih jauh mengenai sel adiposa dan faktor-faktor yang disekresikan oleh jaringan adiposa beserta fungsinya terhadap berbagai proses dalam tubuh sangat diperlukan untuk upaya pencegahan dan penanganan obesitas. Beberapa sifat adiposit dan faktor yang disekresikannya mungkin dapat menjadi target pengobatan. Pada tulisan ini akan dibahas mengenai struktur, proses adipogenesis, fungsi sel adiposa melalui faktor-faktor yang disekresikannya dan perannya dalam patomekanisme obesitas.

STRUKTUR JARINGAN ADIPOSA

Jaringan adiposa merupakan jaringan penyokong (*connective tissue*) berfungsi untuk penyimpanan utama lemak dalam bentuk trigliserida. Pada saat terjadi kelebihan asupan energi maka akan disimpan, sebaliknya jika dalam keadaan kelaparan (*starvasi*) maka akan dilepaskan dalam bentuk asam lemak bebas (Kim & Moustaid-Moussa, 2000).

Jaringan adiposa pada laki-laki dengan berat badan normal sebesar 15% - 20% dari berat badan dan pada wanita sebesar 20% - 25% dari berat badannya. Jaringan adiposa tubuh terdiri atas 2 tipe yaitu jaringan adiposa unilokular (*white adipose*) dan jaringan adiposa coklat (*brown adipose*) (Junqueira & Carneiro, 2005).

Jaringan adiposa unilokular banyak ditemukan pada orang dewasa. Sel lemak pada jaringan ini memiliki satu droplet lipid sentral di sitoplasmanya yang dapat bertambah besar seiring dengan banyaknya trigliserida yang disimpan. Sel-sel jaringan adiposa unilokular berbentuk sferik ketika diisolasi. Dalam jaringan adiposa, sel ini berbentuk polihedral. Sel lemak putih memiliki diameter 50-150 μm dimana pada sediaan histologis tampak bagian-bagian sel terdesak ke tepi sel oleh droplet lipid. Bagian tepi sitoplasma yang mengelilingi droplet lipid mengandung sisterna retikulum endoplasmik halus dan beberapa vesikel pinositosis. Tiap sel adiposa dikelilingi oleh lamina basalis. Jaringan adiposa unilokular dibagi menjadi lobus-lobus inkomplet oleh partisi jaringan ikat yang kaya pembuluh darah dan jaringan saraf. Serabut retikuler mendukung tiap-tiap individu sel dan mengikat mereka bersama-sama (Junqueira & Carneiro, 2005).

Berbeda dengan jaringan lemak putih, distribusi jaringan lemak coklat sangat terbatas. Pada manusia, jaringan ini penting terutama pada bulan-bulan pertama setelah kelahiran untuk menghasilkan panas dan melindungi bayi melawan suhu dingin. Pada saat remaja jaringan ini mulai berkurang dan pada dewasa muda distribusinya terdapat pada supraklavikuler (Lichtenbelt *et al*, 2009). Sel lemak coklat memiliki lebih banyak mitokondria dan droplet lipid yang berbentuk multilokular di sitoplasmanya. Sel-selnya berbentuk poligonal dan lebih kecil daripada sel lemak putih. (Junqueira & Carneiro, 2005).

FUNGSI JARINGAN ADIPOSA DAN MOLEKUL YANG DISEKRESIKANNYA

Jaringan adiposa terutama *white adipose* bukan lagi sebagai organ yang statis tetapi suatu organ endokrin yang dinamis. Jaringan adiposa bersama-sama dengan pankreas dan hepar memegang peranan sentral dalam regulasi keseimbangan energi dan aktif pada sejumlah proses fisiologis maupun

patologis. Pada saat ini telah diketahui bahwa sel adiposit tidak hanya menyimpan lemak, tetapi juga menyekresikan berbagai molekul bioaktif yang dikenal dengan istilah adipokin, terutama leptin dan adiponektin. Lebih dari 50 adipokin yang telah dikenali sampai saat ini dengan berbagai fungsi, terutama yang terlibat dalam regulasi berbagai proses, antara lain sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa, tekanan darah, angiogenesis, imunitas dan inflamasi (Musri *et al*, 2007).

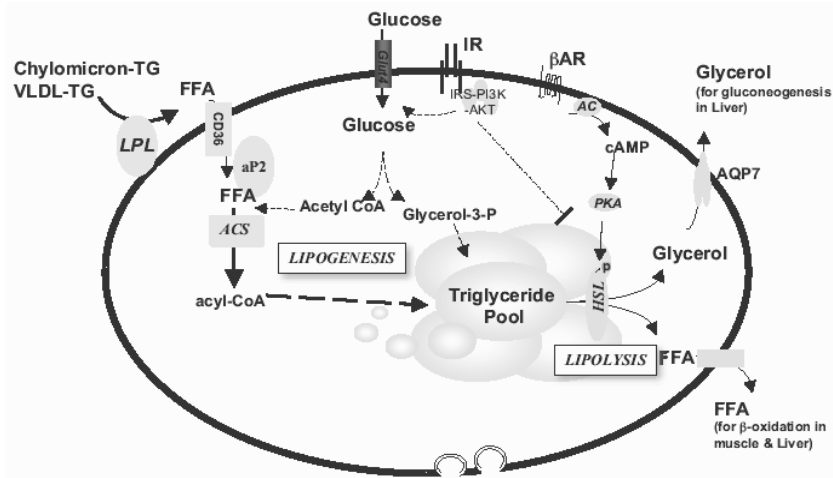
JARINGAN ADIPOSA SEBAGAI DEPOT ENERGI

Fungsi utama jaringan adiposa adalah penyimpanan lipid. Kemampuannya untuk menyimpan pada saat kelebihan asupan makanan dan melepaskan ketika dibutuhkan menjadikannya sangat penting dalam pengaturan homeostasis energi. Oleh karena perannya tersebut, maka jaringan adiposa dan adiposit banyak dijadikan sebagai subjek penelitian mekanisme perkembangan penyakit yang dihubungkan dengan obesitas (van Beek *et al*, 2008).

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa terdapat 2 jenis jaringan adiposa yaitu lemak coklat (*brown adipose*) dan lemak putih (*white adipose*). Hasil penelitian Lichtenbelt *et al* (2009), disimpulkan bahwa jaringan lemak coklat berperan penting dalam regulasi berat badan. Pada orang muda sehat yang memiliki BMI < 25, persentase jaringan lemak coklat lebih tinggi, namun aktivitasnya akan menurun pada keadaan *overweight* atau obes. Pada penelitian tersebut diperoleh adanya hubungan negatif antara BMI dan persentase lemak tubuh dengan jaringan lemak coklat, sedangkan kecepatan metabolik istirahat memiliki korelasi positif dengan jaringan lemak coklat.

Sementara itu, jaringan lemak putih (adiposa unilokular) merupakan depot energi yang besar. Cadangan lipid dalam sel adiposit terutama dalam bentuk trigliserida. Asam lemak yang disimpan oleh sel ini berasal dari lemak makanan yang dibawa dalam bentuk trigliserida kilomikron, sintesis trigliserida di hepar dan diangkut ke sel adiposa oleh VLDL, dan sintesis asam lemak bebas dan trigliserol dari glukosa yang kemudian dibentuk menjadi trigliserida dalam sel adiposa (Gambar 1) (Sethi & Puig, 2007). Kilomikron dan VLDL dihidrolisis pada permukaan lumen pembuluh kapiler jaringan adiposa oleh lipoprotein lipase. Asam lemak melintasi beberapa lapisan dari sel endotel masuk ke sel adiposa yakni (Junqueira & Carneiro, 2005): (1) endotel kapiler; (2) lamina basalis kapiler; (3) substansi dasar jaringan ikat; (4) lamina basalis adiposit; dan (5) membran plasma adiposit.

Pergerakan asam lemak melintasi sitoplasma masuk ke dalam droplet lipid membutuhkan protein pembawa spesifik (Junqueira & Carneiro, 2005). Perilipin pertama kali diidentifikasi sebagai protein droplet lipid spesifik yang

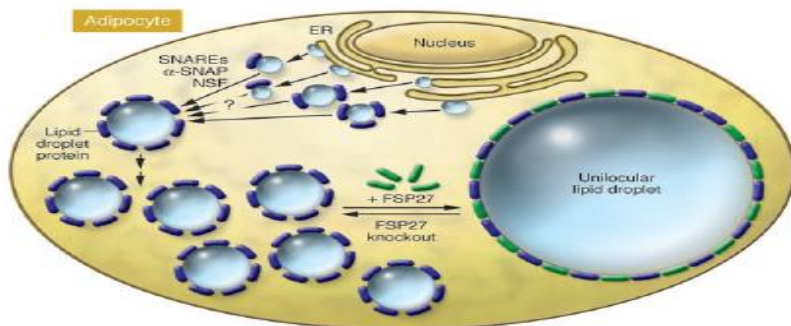


Gambar 1. Metabolisme lipid di sel adiposit (Sumber: Sethi & Puig, 2007)

melapisi permukaan droplet lipid di dalam sel lemak coklat dan putih. Hasil penelitian dibuktikan bahwa perilipin, *adipose differentiation-related protein*, FSP27, Cidea, dan *fat-inducing transcript* (FIT1) dan FIT2, protein membran retikulum endoplasmik menginduksi akumulasi droplet lipid pada kultur sel dan diekspresikan dalam hepar tikus. FSP27 dan Cidea adalah anggota famili protein *cell death-inducing DNA fragmentation factor 45-like effector* (CIDE). Protein-protein ini telah dibuktikan dapat meningkatkan deposisi trigliserida dan ukuran droplet lipid (Puri & Czech, 2008).

Beberapa protein terlibat dalam proses fusi membran, antara lain *N-ethylmaleimide-sensitive factor* (NSF), *soluble NSF attach protein* (α -SNAP) dan *SNAP receptors* (SNAREs), syntaxin-5, *vesicle-associated membrane protein* 4 (VAMP4), telah diteliti berhubungan dengan droplet lipid dan dapat memediasi fusi droplet lipid. Pada Gambar 2. ditunjukkan hipotesis FSP27 mengatalisis fusi beberapa droplet lipid yang kecil menjadi satu droplet yang besar. Satu hal yang menarik, dari hasil penelitian ternyata pada lemak coklat protein FSP27 tidak terdeteksi, sebaliknya perilipin sangat banyak pada sel lemak coklat (Puri & Czech, 2008).

Berdasarkan model Gambar 2, biogenesis droplet lipid kecil di dalam retikulum endoplasma diikuti oleh fusi mereka di sitoplasma pada sel lemak putih. Protein yang terlibat dalam proses fusi di membran sel misal:



Gambar 2. FSP27 diperlukan untuk struktur unilokular droplet lipid dalam sel lemak putih (Sumber: Puri & Chezh, 2008)

N-ethylmaleimid-sensitive factor (NSF), *soluble NSF attachment protein* (α -NSAP) dan *receptor SNAP* (SNAREs) dapat mengaktivasi proses fusi tersebut (Puri & Chezh 2008).

JARINGAN ADIPOSA SEBAGAI ORGAN PENGHASIL ADIPOKIN

Selain sebagai penyimpan energi, jaringan adiposa juga menyekresikan adipokin yang dapat berfungsi sebagai hormon, sehingga jaringan adiposa dapat dianggap suatu jaringan endokrin. Adipokin adalah suatu molekul bioaktif yang dapat berupa hormon atau faktor-faktor yang disekresi oleh jaringan adiposa. Kebanyakan faktor-faktor ini disekresi sebagai autokrin atau parakrin dalam meregulasi metabolisme adiposit, kemudian disekresikan ke aliran darah bekerja sebagai sinyal endokrin pada berbagai tempat yang jauh untuk mengatur homeostasis energi (Kim & Moussa 2000). Beberapa adipokin yang disekresi baik oleh sel adiposa maupun oleh matriks ekstraseluler jaringan telah berhasil diketahui (Tabel 1). Adipokin tersebut ada yang berperan sebagai sitokin, faktor pertumbuhan, kemokin, faktor angiogenik, enzim dan sebagainya (Töre *et al*, 2007).

Beberapa adipokin yang disekresikan oleh jaringan adiposa antara lain leptin, adiponektin, dan resistin. Leptin merupakan protein dengan 167 asam amino yang ditranskripsikan oleh gen *ob*. Nama leptin diambil dari bahasa Yunani yang artinya kurus. Gen leptin pada manusia terletak di kromosom 7q31; DNA-nya memiliki lebih dari 15.000 pasang basa dan ada 3 ekson yang merupakan tempat utama pengkodean sintesis protein. Leptin terutama diproduksi di jaringan lemak putih dan sangat sedikit ditemukan di jaringan lemak coklat (Auwerx & Staels, 1998).

Tabel 1. Adipokin yang disekresi oleh jaringan adiposa

1. Adipokin yang disekresi oleh adiposit	Leptin, adiponektin, visfatin, <i>acylation-stimulating protein</i> , <i>metallothionein-I, -II</i> , <i>Nerve Growth factor</i> , Haptoglobin
2. Adipokin yang disekresi oleh stromavascular sel dan atau matrikseluler jaringan adiposa :	
a. Sitokin	Interleukin-1 (IL-1), <i>IL-1 receptor antagonist</i> , IL-6, IL-10, IL-18, <i>Tumor necrosis factor</i> (TNFa), <i>leukemia inhibitory factor</i> , <i>Macrophage migration inhibitory factor</i> , <i>macrophage inflammatory protein-1a, -1β</i>
b. Kemokin	MCP-1 (CCL2), IL-8 (CXCL 8), Eotaxin (CCL11) RANTES (CCL5), IP-10, SDF-1 (CXCL12)
c. Faktor pertumbuhan	FGF, TGF-β, CNTF, MCSF, BMP-2, HB-EGF, IGF
d. Faktor angiogenik	Vascular endothelial growth factor, Hepatocyte growth factor, Angiogenin, angiopoietin-2, angiopoietin-like protein 4 (PPARγ angiopoietin-related protein, Fasting-induced adipose factor), fibrinogen-angiopoietin-related protein, Pigment epithelium-derived factor
e. Sistem renin-angiotensin	Renin, angiotensinogen, angiotensin I, II, aldosteron, chymase
f. <i>Acute phase reactants</i>	Serum amyloid a, lipocalin, ceruloplasmin, PTX-3, CRP
g. <i>Hemostatic factor</i>	Plasminogen activator inhibitor type 1, tissue factor
h. <i>Enzymes</i>	Lipoprotein lipase, adipsin, matrix metalloproteinases, tryptase
i. <i>Extracellular matrix proteins</i>	Collagen type III, Fibronectin, nidogen (entactin)
j. Lain-lain	FIZZ-1, resistin (FIZZ-3), omentin, apelin, prolactin, calcitonin, somatostatin, agouti protein, prohibitin, SPARC (osteonectin), Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, cystatin C, colligin-1, vaspin, adrenomodullin, calcitiningene-related protein, urocortin, stresscopin, retinol-binding protein-4, hipoxia-inducible factor-1a, adhesion-regulating molecule-1, calvasculin, gelsolin, hippocampal cholinergic neurostimulating peptide, semaphorin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cholesteryl ester transfer protein, Zinc-alpha2-glycoprotein (lipid-mobilizing factor) cathepsin C,D,S

Sumber: Töre et al (2007)

Banyak penelitian mengungkap hubungan yang kuat antara leptin dengan kejadian obes dan resistensi insulin pada anak dan dewasa (Kempf *et al*, 2006). Meskipun peran utama leptin adalah dalam pengaturan berat badan dan metabolisme energi, beberapa penelitian menunjukkan bahwa hormon ini dapat terlibat dalam mekanisme patofisiologi lainnya. Sintesis leptin dimodulasi oleh beberapa hormon dan bukan hormon, yaitu glukokortikoid, insulin dan kondisi makan banyak akan menstimulasi leptin, sebaliknya akan ditekan oleh katekolamin, testosteron, cAMP dan kondisi puasa. Leptin dilaporkan ikut mengatur fungsi imun, angiogenesis, pembentukan tulang,

dan fertilitas. Selain itu leptin ternyata juga ikut terlibat dalam proses agregasi platelet (Corsonello *et al*, 2003).

Aktivitas leptin pada susunan saraf pusat berkaitan dengan reseptor leptin, ada dua variasi, yaitu bentuk panjang (Ob-Rb) dan bentuk pendek (Ob-Ra dan Ob-Rc). Bentuk panjang berkaitan dengan fungsi *signaling* dalam sel, sedang bentuk pendek kemungkinan untuk *transport* dalam plexus choroideus. Di hipotalamus, reseptor leptin bentuk panjang ditemukan di nukleus arkuatus hipotalamus dan dilokalisir di neuron yang berisi neuropeptida Y (NPY). Ikatan antara leptin dan reseptornya merangsang sintesis pro-opiomelanokortin (POMC). Zat yang dihasilkan POMC adalah *alpha-melanocyte stimulating hormone* (alpha MSH) dan *adenokortikotropin* (ACTH). Selanjutnya alpha MSH berikatan dengan reseptor *melanokortin-4* (MC4-R) di nukleus paraventrikular hipotalamus yang akan menyebabkan penurunan asupan makanan dan merangsang penggunaan energi (Munzberg & Myers, 2005).

Dikatakan bahwa sistem saraf pusat adalah tempat utama terjadinya aktivitas leptin. Aktivitas tersebut berupa induksi penurunan dari *neuron oreksigenik* dan aktivasi *neuron anoreksigenik*. Selanjutnya leptin memengaruhi mekanisme neuroendokrin dalam pengaturan asupan makanan. Lebih jauh adanya kenaikan leptin disebabkan oleh aktivitas di perifer. Jadi, aktivitas leptin ditunjukkan dengan penurunan sintesis lemak dalam kultur sel lemak yang sama juga terjadi penurunan sintesis trigliserida dan kenaikan oksidasi asam lemak dalam sel-sel pankreas (Indra, 2006).

Pada penderita obesitas seringkali konsentrasi leptin meningkat. Pemberian leptin tidak banyak memberikan efek dan fenomena sekarang yang terjadi adalah adanya resistensi dari leptin. Hal ini terjadi karena kejenuhan *transport* leptin menuju *blood-brarier* (sawar otak) dan adanya kelainan dari aktivitas reseptor leptin atau signal transduksi (el Haschimi *et al*, 2000). Secara keseluruhan peran leptin yang mutakhir belum semuanya diketahui. Lebih jauh ekspresi leptin dan derajat ukuran jaringan lemak yang meningkat dapat dipakai sebagai ukuran dari peningkatan cadangan trigliserida di jaringan lemak.

Leptin bekerja secara langsung menghambat konsentrasi lipid intrasel dengan mereduksi sintesis asam lemak dan triasilgliserol (TG) dan meningkatkan lipid oksidasi. Efek terhadap metabolisme lipid mungkin dimediasi oleh efek hambatan leptin terhadap aktivitas asetil-CoA karboksilase yaitu enzim yang membatasi kecepatan sintesis asam lemak. Hambatan enzim ini memicu reduksi malonil-CoA, yaitu suatu inhibitor karnitiltransferase I dan proses β -oksidasi di mitokodrial. Hambatan terhadap asetil-koA karboksilase akan memblok sintesis asam lemak serta *uptake* dan

oksidasi asam lemak di mitokondria. Leptin dengan memutarbalikkan akumulasinya di jaringan perifer akan memiliki efek menguntungkan terhadap resistensi insulin dan fungsi sel beta, yang akhirnya meningkatkan homeostasis glukosa (Auwerx & Staels, 1998). Leptin juga secara signifikan menurunkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Kim & Moussa, 2000).

Ketika leptin kurang atau reseptor leptin tidak berfungsi, kandungan triasilgliserol di jaringan nonadiposa misalnya pankreas, jantung, dan otot skelet dapat meningkat 10-50 kali. Hal ini menunjukkan bahwa leptin mengontrol sistem homeostatis triasilgliserol intraseluler. Kenyataan bahwa fungsi dan viabilitas jaringan nonadiposa bekerja sama ketika kandungan TG meningkat di atas normal mengimplikasikan bahwa homeostasis normal asam lemak intraseluler menjadi titik penting untuk mencegah komplikasi obesitas. Kelebihan asam lemak pada otot skelet, myocardium, dan pankreas dapat menyebabkan resistensi insulin, *lipotoxic hearth disease*, dan diabetes tipe 2 adipogenik. Pada obes akibat diet, *signaling* leptin awalnya normal dan perubahan akibat lipotoksik dapat dicegah, namun kemudian terjadi resistensi leptin *post* reseptor yang memicu disfungsi dan lipoapoptosis jaringan nonadiposa, suatu komplikasi yang sering terjadi pada obesitas (Unger & Orci, 2000).

Dengan IMT yang sama, kadar leptin dalam sirkulasi dapat bervariasi. Hal ini karena pengaruh faktor lain, yaitu faktor nutrisi dan hormonal. Ekspresi leptin dan tingkat kecepatan penurunan dapat terjadi pada keadaan kelaparan dengan derajat penurunan leptin serum dimulai pada 12 jam setelah puasa dan mencapai titik terendah setelah 36 jam. Testosteron pada jalur yang tergantung dosis dapat menghambat produksi dan sekresi leptin. Testosteron menekan mRNA leptin. Hal ini mungkin dapat menjelaskan mengapa pada perempuan konsentrasi leptin serum lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Mekanisme penekanan ini masih belum jelas benar. Akan tetapi, kemungkinan sebagian disebabkan secara tidak langsung oleh mekanisme aksi peningkatan β -adrenoceptor dan stimulasi lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas. Sebagai tambahan, asam lemak telah dilaporkan menurunkan ekspresi leptin (De Pergola, 2000). Hasil penelitian Söderberg *et al* (2002) pada laki-laki dan perempuan non-obes menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara testosteron aktif secara biologis dengan leptin. Hilangnya regulasi leptin oleh testosteron pada laki-laki dan perempuan obes dapat menjadi ciri penting sindrom resistensi insulin.

Leptin berfungsi mengatur sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa melalui 2 mekanisme yakni (1) dengan mengontrol keseimbangan energi dan lemak tubuh yaitu meningkatkan sel adiposit untuk memicu resistensi

insulin dan (2) melalui jalur *adiposity-independent* yang dimediasi oleh kontrol sistem saraf pusat terhadap *output* glukosa hepatic. Akan tetapi, fakta menunjukkan bahwa kadar leptin yang tinggi dalam sirkulasi ternyata gagal untuk meningkatkan kehilangan berat badan pada individu obes, sehingga menimbulkan hipotesis adanya resistensi leptin yaitu terbatasnya kerja leptin pada keadaan obes (Munzberg & Myers, 2005).

Kebanyakan individu obes memiliki kadar leptin di sirkulasi yang meningkat sebagai konsekuensi dari massa lemak yang besar, tetapi tidak adekuat merespon peningkatan kadar leptin tersebut dengan menurunkan nafsu makan. Hipotalamus tidak mampu untuk mentransduksi sinyal leptin tersebut untuk mengurangi berat badan, sehingga dikenal dengan istilah resistensi leptin (Lustig *et al*, 2004; Munzberg & Myers, 2005; Kempf *et al*, 2006). Resistensi leptin juga mencegah pemberian leptin eksogen untuk meningkatkan pengurangan berat badan. Resistensi leptin mencegah transduksi sinyal leptin yang normal pada *ventromedial hypothalamus* (VMH), sehingga terjadi asupan kalori terus menerus dan berkembang menjadi obesitas (Lustig *et al*, 2004).

Terjadinya resistensi leptin pada obesitas diduga karena (1) adanya kegagalan leptin di sirkulasi untuk mencapai targetnya di otak dan (2) penghambatan kaskade *signaling* LRB intraseluler. Tidak aktifnya *transport* leptin berkontribusi terhadap resistensi leptin. Hal ini jelas menunjukkan bahwa kemampuan leptin untuk mengaktivasi *signaling* hipotalamus menurun pada obesitas yang diinduksi diet. Sejumlah penelitian mendukung peran potensial 2 molekul inhibitor yakni SOCS 3 dan protein *tyrosine phosphatase* PTP1B dalam regulasi LRB *signaling in vitro dan in vivo* (Munzberg & Myers, 2005).

Selain leptin, adipokin penting lain yang juga disekresi oleh sel adiposit adalah adiponektin. Adiponektin merupakan protein dengan 244 asam amino yang mirip dengan kolagen tipe VIII dan tipe X dan protein komplemen C1q. Struktur tiga dimensi pada domain globular C-terminal homolog dengan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Akan tetapi, efek fisiologis adiponektin dan TNF- α sangat berbeda dan beberapa berlawanan. Lebih jauh, adiponektin menghambat sekresi TNF- α (Töre, 2007).

Adiponektin disekresikan dari jaringan adiposa dan beredar dalam bentuk multimerik mulai dari trimers, heksamer (berat molekul rendah, ~180kDa) sampai oligomer dengan berat molekul tinggi yang mengandung 12-18 subunit kompleks (berat molekul tinggi, ~400 kDa) (Mendez-Sanchez, 2006; Sharma *et al*, 2008). Adiponektin ditemukan dengan kadar total yang tinggi dalam darah normal berkisar 5 - 30 $\mu\text{g/ml}$ (Sharma *et al*, 2008). Monomer-monomer adiponektin dihubungkan dengan ikatan disulfida yang

bergantung pada cystein-39 di regio variabel amino-terminal. Polimorfisme *single-nucleotide* (G84R, G90S, Y111H dan I164T) memodifikasi pembentukan ikatan disulfida ini, dan dapat mengubah kemampuan adiponektin menjadi bentuk multimer yang lebih besar daripada trimer, memengaruhi aktivitas biologisnya. Hal penting lainnya terkait dengan struktur adiponektin dihubungkan dengan modifikasi post-translational, terutama glikosilasi hidroksilil pada empat residu lysin dalam domain kolagenosa yang kritis untuk aktivitas *insulin-sensitizing* berkenaan dengan penghambatan produksi glukosa hepatic (Mendez-Sanchez, 2006).

Sama halnya dengan protein-protein lain. Aktivitas adiponektin memerlukan reseptor. Reseptor adiponektin terdiri atas AdipoR1 dan AdipoR2 (Mendez-Sanchez, 2006; Sharma, 2007) dan T-cadherin telah dilaporkan (Töre, 2007). AdipoR1 terletak pada kromosom 1p36.13-q41, sedangkan AdipoR2 terletak pada kromosom 12p13.31. AdipoR1 mengkode protein dengan 375 asam amino, massa molekul 42,4 kDa, dan AdipoR2 mengkode protein dengan 311 asam amino, massa molekul 35,4 kDa. AdipoR1 dan AdipoR2 secara struktural berhubungan memiliki kesamaan 66,7%. Reseptor ini menggunakan AMP-kinase sebagai *second messenger* tetapi tidak terlihat bergabung dengan protein G. AdipoR2 juga mengaktifasi PPAR α dan p38 *mitogen-activated protein kinase*. AdipoR1 diekspresikan terutama di otot skelet, sementara AdipoR2 diekspresikan di hepar. AdipoR1 dan AdipoR2 merupakan reseptor yang memiliki tujuh domain transmembran. Reseptor-reseptor ini banyak diteliti sebagai target farmakoterapi (Mendez-sanchez, 2006).

Adiponektin menurunkan sintesis lemak dan produksi glukosa di dalam hati yang berdampak terjadinya penurunan konsentrasi asam lemak dan glukosa di darah. Di samping itu, terjadi penurunan produksi trigliserida dan oksidasi lemak yang mengakibatkan peningkatan pelepasan energi oleh otot. Pada obesitas, sel lemak yang mengalami hipertropi akibat diet kaya lemak, menyebabkan penurunan produksi dan sekresi hormon insulin serta meningkatkan resistensi insulin. Penambahan adiponektin dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan dapat mengoreksi hiperglikemia.

Sampai saat ini adiponektin merupakan salah satu adipokin terbaik dengan potensi besar untuk pengembangan terapi beberapa penyakit. Selain sebagai *insulin-sensitizing*, adiponektin juga sebagai anti-inflamasi, anti-aterogenik, anti-diabetik, anti-obesitas, anti-fibrotik dan anti kanker (Töre, 2007). Hasil penelitian Torigoe *et al* (2007) dilaporkan bahwa kadar adiponektin plasma dapat memprediksi disfungsi endotel sebelum terjadi penyakit vaskular yang lebih jauh. Adiponektin dengan berat molekul tinggi lebih baik digunakan sebagai *marker* disfungsi endotel daripada adiponektin total.

Ada hubungan antara obesitas dan adiponektin dalam sirkulasi, yaitu konsentrasi adiponektin akan meningkat secara signifikan dengan menurunnya berat badan. Penurunan adiponektin dihubungkan dengan resistensi insulin dan hiperinsulin yang terjadi pada penderita diabetes mellitus tipe II, peningkatan adiponektin dalam darah akan menurunkan resiko diabetes mellitus tipe II. Kadar adiponektin dalam sirkulasi menunjukkan beberapa hal yaitu: (1) konsentrasi adiponektin plasma berhubungan terbalik dengan marker-marker inflamasi yang ada di sirkulasi; (2) kadar adiponektin plasma berhubungan terbalik dengan skor resistensi insulin yang tidak bergantung pada obesitas; (3) konsentrasi adiponektin yang lebih tinggi berhubungan dengan menurunnya prevalensi sindrom metabolik, dan hubungan ini tidak bergantung pada tingkat obesitas, resistensi insulin, dan marker-marker inflamasi (Hung *et al*, 2008).

Resistin adalah suatu protein dengan berat 12,5 kDa mengandung 108 asam amino sebagai peptida dan bersifat hidrofobik. Didalam sirkulasi darah manusia resistin sebagai protein dimer terdiri dari 92 asam amino polipeptida yang dihubungkan dengan senyawa disulfida pada Cys-26. Resistin pertama kali dideskripsikan sebagai famili gen dan terdistribusi pada jaringan. Protein baru ini dikenal sebagai FIZZI (*found in inflammatory zone 1*) yang dikenal sebagai *resistin like molekul a* (RELM α) dan FIZZ2 (RELM β) (Steppan *et al*, 2001). Homolog ketiga adalah FIZZ3 diidentifikasi sebagai homolog lemak spesifik (Rajala, 2002).

Penelitian pada manusia menunjukkan peningkatan ekspresi resistin pada jaringan adiposa, terutama di depot abdominal dan ada hubungan positif antara resistin serum dengan lemak tubuh. Sebaliknya studi pada rodensia tidak ditemukan adanya hubungan, namun hal ini tidak konsisten. Penelitian terdahulu pada manusia telah dibuktikan bahwa kadar resistin serum pada obes lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang kurus, dimana ada korelasi dengan perubahan indeks massa tubuh dan area lemak visceral. Hal ini berimplikasi bahwa resistin penting pada jaringan adiposa manusia yang telah dikoraborasi melalui penelitian-penelitian yang menunjukkan peningkatan ekspresi protein tersebut pada obesitas. Penelitian lain menunjukkan ada penurunan yang signifikan pada resistin di sirkulasi seiring dengan pengurangan berat badan dan setelah *bypass* gastrik (Kusminski *et al*, 2005).

Rajala *et al* (2003) melakukan penelitian untuk mengklarifikasi fungsi biologi dari famili RELM. Ternyata dengan pemberian resistin rekombinan dan RELM β pada tikus akan mengganggu sensitivitas insulin di hati dan metabolisme glukosa, dimana terjadi peningkatan produksi glukosa. Sementara itu, Liu *et al* (2008) melaporkan bahwa ekspresi dan sekresi resistin

meningkat selama proses diferensiasi sel preadiposit 3T3-L1. Diferensiasi sel memicu ekspresi dan sekresi resistin tetapi dapat ditekan oleh insulin. Pada tikus obes yang diinduksi diet, kadar resistin serum berhubungan negatif dengan sensitivitas insulin tetapi tidak dengan insulin serum. Disimpulkannya bahwa insulin dapat menghambat ekspresi dan sekresi resistin secara *in vitro*, tetapi insulin bukan merupakan regulator utama resistin *in vivo*. Massa lemak jaringan memengaruhi sensitivitas insulin dengan mengubah ekspresi dan sekresi resistin.

Penelitian Lau & Muniandy (2011) mencari indeks adiponektin-resistin (AR) dan resistensi insulin (IR_{AR}) pada diabetes tipe 2 dan metabolik sindrom. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa indeks AR sangat erat hubungannya dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2 dan metabolik sindrom dibandingkan hanya hipoadiponektinemia atau hiperresistinemia sendiri. Disimpulkannya bahwa *normal reference range* indeks IR_{AR} untuk individu sensitif insulin adalah antara 3,265 dan 3,538. *Minimum cut off value* IR_{AR} untuk penilaian resistensi insulin adalah antara 3,538 sampai 3,955. Dengan demikian maka indeks AR dan IR_{AR} dapat menjadi biomarker diagnostik sensitivitas insulin yang murah, tepat, *reproducible*, dan reliabel untuk *men-screening* subjek dengan peningkatan risiko terkena diabetes tipe 2 dan metabolik sindrom.

PENUTUP

Patomekanisme obesitas melibatkan sel dan jaringan adiposit yang tidak hanya berperan sebagai penyimpan lipid tetapi juga mampu mensekresi berbagai sitokin yang disebut adipokin. Jaringan adiposa unilokular (*white adipose*) memiliki makna yang lebih penting dalam patomekanisme obesitas dibandingkan dengan jaringan adiposa coklat (*brown adipose*). White adipose menghasilkan berbagai adipokin antara lain leptin dan adiponektin yang berperan penting dalam mekanisme patofisiologi obesitas dan komplikasi lainnya. Resistensi leptin telah diketahui menjadi salah satu penyebab obesitas dan berhubungan dengan resistensi insulin, sehingga pada obesitas sering ditemukan juga diabetes mellitus. Berbeda dengan leptin, adiponektin merupakan adipokin yang menguntungkan karena dapat menurunkan sintesis lemak dan memperbaiki sensitivitas insulin. Pada obesitas terjadi penurunan sekresi adiponektin sehingga meningkatkan kejadian sindrom metabolik. Selain adiponektin dan leptin, sitokin yang juga berperan penting adalah resistin. Indeks adiponektin-resistin (AR) dan resistensi insulin (IR_{AR}) dapat digunakan sebagai biomarker diagnostik sensitivitas insulin yang murah, tepat, dan reliabel untuk menscreening subyek dengan peningkatan

risiko terkena diabetes tipe 2 dan metabolik sindrom. Dengan demikian maka pencarian atau penelitian target pengobatan obesitas dan resistensi insulin dapat ditunjukkan pada berbagai adipokin yang diproduksi oleh jaringan adiposa.

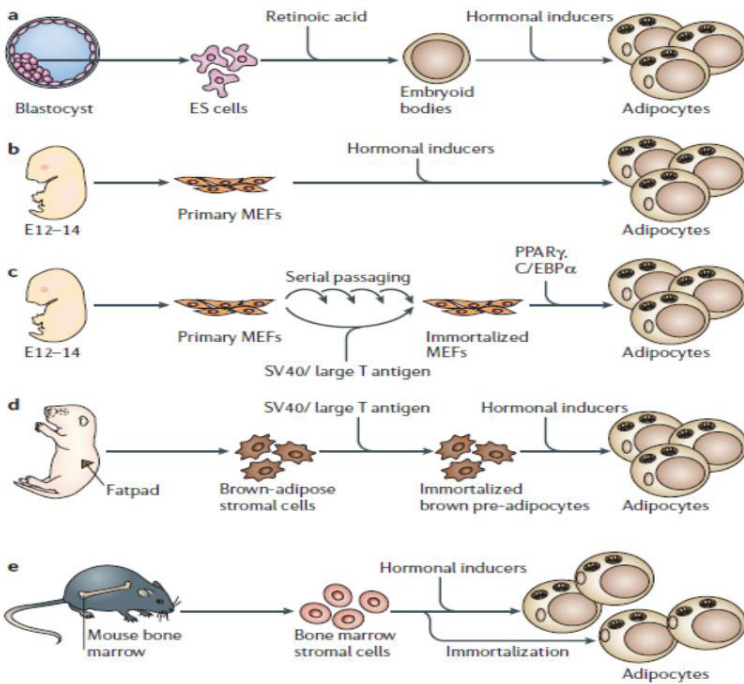
PROSES DIFERENSIASI SEL LEMAK (ADIPOGENESIS)

Sel adiposa berkembang dari derivat lipoblast mesenkim yang memiliki gambaran fibroblast tetapi mampu untuk mengakumulasi lemak di dalam sitoplasmanya. Akumulasi lipid pada awalnya diisolasi dari salah satu diantaranya tetapi kemudian berfusi membentuk droplet tunggal yang lebih besar yang sangat khas bagi jaringan adiposa unilokular (Junqueira & Carneiro, 2005). Proses diferensiasi dari derivat lipoblast mesenkim menjadi sel adiposit matur sering disebut dengan adipogenesis. Proses ini memerlukan pengaktifan sejumlah kaskade faktor transkripsi yang mampu untuk menginduksi dan menghilangkan secara terkoordinasi lebih dari 2000 gen yang terlibat dalam regulasi seluruh aspek morfologi dan fisiologi adiposit (Musri *et al*, 2007).

Adipogenesis dapat dipelajari secara *in vitro* seperti yang tampak pada Gambar 3. Sumber sel preadiposit dapat berasal dari *embryonic stem* (ES), *mouse embryonic fibroblast* (MEFs), sel stromal adiposa coklat ataupun sel prekursor multipoten yang diisolasi dari jaringan adiposa dewasa (Rosen & MacDougald, 2006). Beberapa *cell line* preadiposit misalnya 3T3-L1 atau 3T3-F422A juga sering digunakan secara *in vitro* (Musri *et al*, 2007).

Tahapan proses adipogenesis dimulai dari sel pluripotent menjadi *mesenchymal precursor* (multipotent) selanjutnya menjadi preadiposit (Gambar 4). Dengan pengaruh faktor-faktor transkripsi sel preadiposit dapat menjadi adiposit dewasa (Gregoire *et al* 1998; Tong & Hotamisligil, 2001). Secara *in vitro*

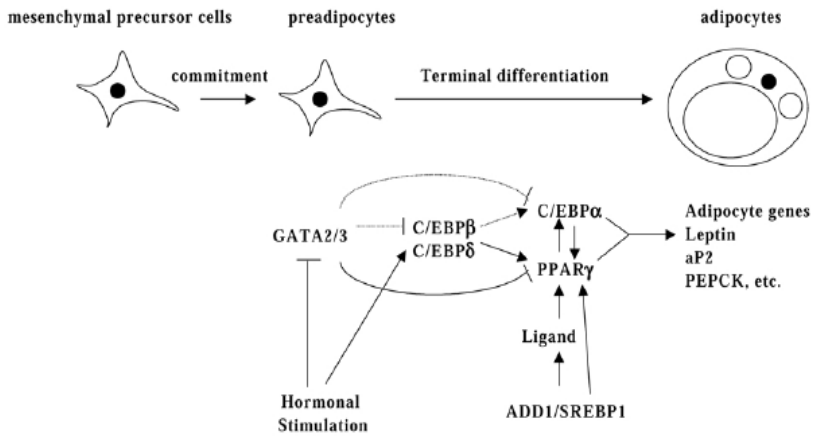
proses adipogenesis ini dapat dipicu dengan pemberian insulin, dexametason, dan isobutylmethylxantin. Setelah beberapa putaran pembagian sel, akhirnya sel ditarik dari siklus sel dan mengalami diferensiasi lanjutan sekitar 7 hari. Pada hari ke-7 dan ke-8 sel menjadi bulat, sintesis de novo asam lemak rantai panjang dan esterifikasi triasilgliserol meningkat, serta terjadi akumulasi droplet lipid yang besar. Sejumlah gen yang terlibat dalam metabolisme asam lemak dan lipid diinduksi ekspresinya selama proses adipogenesis antara lain *adipocyte fatty acid binding protein* (aFABP, aP2), *stearoyl CoA desaturase 1* (SCD 1) dan *fatty acid synthase* (FAS) (Sul et al, 2000).



Gambar 3. Beberapa model seluler yang dapat digunakan untuk mempelajari adipogenesis yang melibatkan hampir seluruh tahap perkembangan (Sumber: Rosen & MacDougald 2006)

Pada Gambar 3 dijelaskan *Embryonic stem* (ES) dapat berdiferensiasi langsung menjadi adiposit, menggunakan kombinasi asam retinoat dan hormon pro-adipogenik (a). *Mouse embryonic fibroblast* (MEFs), yang dapat diisolasi setelah disagregasi embrio pada hari 12-14 fase embrionik, dapat berdiferensiasi menjadi adiposit (b) atau dapat diimmortalkan melalui

serangkaian pasase ditambahkan SV40/ T antigen besar atau zat kimia untuk berdiferensiasi (c). Sel stromal adiposa cokelat dari tikus baru lahir dapat diimmortalkan menggunakan SV40/antigen T besar (d), dan berdiferensiasi secara efisien pada pemberian hormon. Sel prekursor multipoten diisolasi dari jaringan dewasa termasuk jaringan adiposa, otot skeletal dan sumsum tulang menyediakan sumber-sumber sel (e) yang pada umumnya digunakan untuk mempelajari pembelahan *mesenchymal-cell-fate* (Rosen & MacDougald 2006).



Gambar 4. Tahap diferensiasi adiposit (Sumber: Tong & Hotamisligil, 2001)

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI ADIPOGENESIS

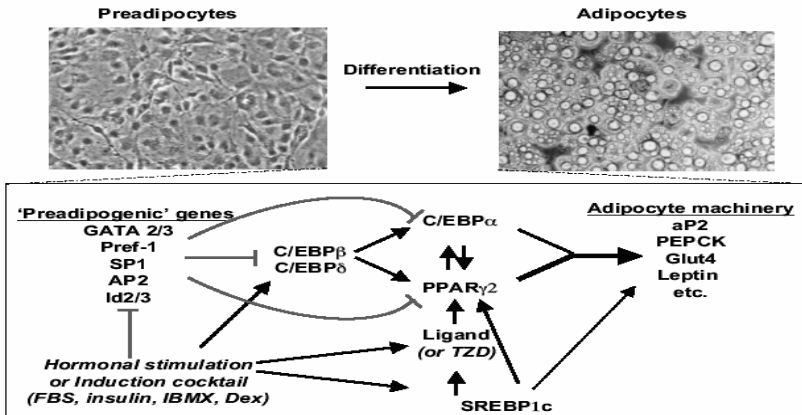
Beberapa faktor ekstraseluler yang memengaruhi proses adipogenesis meliputi nutrisi, hormonal, dan faktor pertumbuhan. Faktor-faktor tersebut akan memicu dan memberikan sinyal ke dalam sel. Sinyal-sinyal dari aktivator dan *repressor* adipogenesis diintegrasikan di dalam nukleus oleh faktor transkripsi yang secara langsung atau tidak langsung mengatur ekspresi *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ) dan *CCAAT-enhancer-binding protein a* (C/EBP α) (Gambar 5).

Beberapa faktor ekstraseluler yang berperan dalam proses adipogenesis antara lain hormon dan faktor pertumbuhan. Hormon pertumbuhan (GH) dapat memicu diferensiasi dan sensitisasi sel terhadap efek mitogenik dari *insulin-like growth factor I* (IGF-I). Hormon pertumbuhan menstimulasi transkripsi gen IGF-I yang diperlukan untuk diferensiasi adiposit. Meskipun GH secara nyata menstimulasi produksi IGF-I pada preadiposit tikus yang akan berdampak pada proliferasi sel, aksi antiadipogenik GH tidak

berhubungan dengan promosi pertumbuhan melalui IGF-I. Selain itu antibodi monoklonal anti IGF-I mencegah efek stimulasi terhadap proliferasi sel tetapi tidak mengurangi diferensiasi (Gregoire *et al*, 1998).

Selain GH, hormon yang juga mempengaruhi adipogenesis adalah insulin. Hormon insulin merupakan hormon anabolik yang berpotensi menstimulasi akumulasi lemak dalam jaringan adiposa, selain itu insulin juga dapat berperan sebagai faktor pertumbuhan. Insulin mendukung akumulasi lipid melalui stimulasi pengambilan glukosa, peningkatan aktifitas enzim lipoprotein lipase dan melalui penghambatan lipolisis (Ge' rard & Hans 2004, Sethi & Puig 2007).

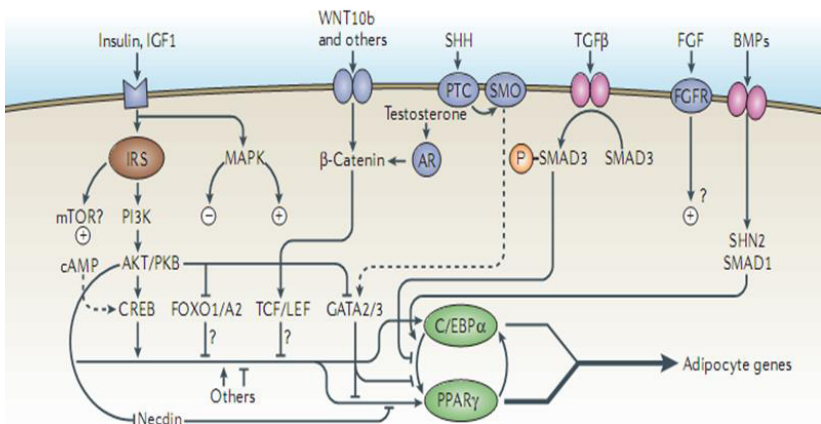
Signaling insulin adipogenik pada sel preadiposit bergantung pada beberapa molekul *signaling* meliputi *insulin-resptor substrat* (IRS-1 dan 2), *phosphoinositide-3-kinase* (PI3K), dan *protein kinase B* (PKB atau yang dikenal dengan Akt). Dalam penelitian El-Charr *et al* (2004), yang menghambat salah satu jalur adipogenesis dengan induksi insulin, dilaporkan terjadi penghambatan proses adipogenesis ketika jalur yang mendapat *signaling* insulin dihambat. Protein kinase B atau Akt diaktivasi oleh insulin dan beberapa faktor pertumbuhan, dan bukti yang ada menunjukkan fungsinya sebagai efektor *downstream* pada jalur fosfatidilinositol 3-kinase. Ekspresi Akt aktif pada sel 3T3-L1 menyebabkan diferensiasi adiposit secara spontan tanpa memerlukan agen penginduksi yaitu deksametason/MIX/insulin menunjukkan keterlibatan sinyal yang diperantarai oleh Akt dalam proses adipogenesis (Gregoire *et al*, 1998). Pada Gambar 5 ditunjukkan pengaruh stimulasi hormonal dalam proses adipogenesis.



Gambar 5. Pengaruh stimulasi hormonal dalam proses differensiasi sel adiposit (Sumber: Sethi & Puig 2007)

Beberapa anggota superfamili hormon nuklear yakni glukokortikoid, 3,3',5-triiodotironin (T3) dan asam retinoat terlibat dalam diferensiasi adiposit. Hasil observasi klinis pada penderita dengan hormon glukokortikoid yang berlebih menunjukkan adanya peningkatan massa jaringan adiposa (Ge'ard & Hans, 2004; Sethi & Puig, 2007).

Berdasarkan fakta ini maka dalam studi adipogenesis digunakan deksametason dan isobutilmetilxantin yang memiliki efek kerja seperti glukokortikoid sebagai campuran adipogenik. Sementara itu penelitian Brandebourg & Hu (2005) menggunakan asam retinoat dalam proses adipogenesis. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa terjadi penghambatan adipogenesis yang ditunjukkan dengan kadar enzim gliserol-3-fosfatdehidrogenase (GPDH) yang rendah. Dari hasil penelitian tersebut disimpulkan bahwa asam retinoat menghambat diferensiasi adiposit melalui mekanisme yang melibatkan aktivasi *retinoic acid receptor* (RAR) dan menurunkan regulasi mRNA dari peroxisome proliferasi-activated receptor γ (PPAR γ), *retinoid X receptor* (RXR), dan *sterol regulatory element-binding protein-1c* (SREBP-1c).



Gambar 6. Regulasi adipogenesis oleh faktor-faktor ekstraseluler (Sumber: Rosen & MacDouglaad 2006)

Gambar 6 menunjukkan regulasi adipogenesis oleh faktor-faktor ekstraseluler. Sinyal-sinyal dari aktivator dan repressor adipogenesis diintegrasikan di dalam nukleus oleh faktor transkripsi yang secara langsung atau tidak langsung mengatur ekspresi *peroxisome proliferasi-activated receptor* γ (PPAR γ) dan *CCAAT-enhancer-binding protein a* (C/EBP α). Beberapa faktor

transkripsi misalnya *cyclic AMP (cAMP) respon element-binding protein* (CREB) berfungsi awal dalam program adipogenesis untuk meregulasi ekspresi C/EBP α dan PPAR γ , sedangkan lainnya seperti GATA2/3 dan SMAD3, secara fisik berinteraksi dengan C/EBP α untuk menghambat aktivitas transkripsionalnya pada promotor PPAR γ 2. Tanda (+) dan (-) digunakan untuk menunjukkan efek positif dan negatif terhadap adipogenesis yang masih belum dipahami mekanismenya (Rosen & MacDougald 2006).

Faktor Transkripsi yang Berperan Penting dalam Adipogenesis

Keluarga CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBP)

CCAAT *enhancer binding protein* termasuk faktor transkripsi dalam kelompok *basic-leucine zipper*. Isoform C/EBP berperan sebagai regulator metabolisme lipid dan kolesterol yang terjadi di liver (Rosen, 2002). Beberapa anggota famili CCAAT *enhancer binding protein* (C/EBP) meliputi C/EBP α , C/EBP β , C/EBP γ , C/EBP δ dan CHOP (faktor transkripsi yang homolog terhadap CEBP) diekspresikan pada adiposit. Ekspresi C/EBP terjadi sebelum inisiasi gen spesifik adiposit. CCAAT *enhancer binding protein* mendorong gen adiposit seperti aP2, SCD1, GLUT-4, PEPCK, leptin dan reseptor insulin (Rosen, 2002). Induksi awal pada C/EBP β dan C/EBP δ mengawali induksi C/EBP α selama diferensiasi adiposit (Rosen & MacDougald, 2006).

Satu dari tahap pertama adipogenesis adalah peningkatan ekspresi dan akumulasi faktor transkripsi CCAAT/*enhancer-binding proteins* C/EBP β dan C/EBP δ yang terjadi dalam 1-4 jam induksi adipogenesis tetapi pada awalnya masih inaktif. Pada transisi fase G₁ menuju S, C/EBP β mengalami hiperfosforilasi secara bertahap dan diaktivasi oleh MAPK dan GSK3 β , dan transkripsi C/EBP α dan PPAR γ 2 dimulai. Melewati hari kedua proses diferensiasi, C/EBP α mulai terakumulasi dan difosforilasi oleh Cyclin D3-CDK2 kompleks. C/EBP α terfosforilasi mempengaruhi efek hambatan pertumbuhan pada sel, yang mana kemudian dapat mengeluarkan sel dari siklusnya dan mengakhiri diferensiasi (Musri *et al*, 2007).

Hasil pengamatan pada kultur sel preadiposit 3T3-L1 menunjukkan kadar C/EBP β dan C/EBP δ yang meningkat dengan pemberian metilisobutilxantin (IMX) dan deksametason masing-masing pada awal diferensiasi adiposit. Induksi C/EBP δ oleh deksametason memicu pembentukan heterodimer C/EBP δ -C/EBP β , dan hal ini diduga secara transkripsional lebih aktif daripada homodimer C/EBP β . Akan tetapi, C/EBP δ berkontribusi minimal terhadap kompleks C/EBP fungsional (Gregoire *et al*, 1998).

C/EBP β krusial untuk adipogenesis pada sel pre-adiposit immortal, tetapi efeknya kurang jelas pada fibroblast embrionik. Tikus dengan defisiensi

C/EBP β mengalami penurunan adipositas, meskipun efek ini mungkin karena lipogenesis abnormal dan tidak mereduksi adipogenesis. Hal ini juga dimungkinkan adanya kompensasi C/EBP δ terhadap hilangnya C/EBP β , dimana tikus yang dibuat *double knock-out* C/*ebpb* dan C/*ebp δ* menunjukkan penurunan massa jaringan adiposa yang lebih jauh. C/EBP β dan C/EBP δ meningkatkan adipogenesis terutama pada bagian yang menginduksi C/EBP α dan PPAR γ (Rosen & MacDougald, 2006).

C/EBP α menginduksi banyak gen adiposit secara langsung dan penelitian *in vivo* mengindikasikan peranan penting faktor ini pada perkembangan jaringan adiposa. Analisis pada tikus C/*ebpa*^{-/-} ditemukan komplikasi hipoglikemi dan kematian perinatal dan memerlukan restorasi kadar C/EBP α hepatik oleh penyelamatan khusus hepar. Tikus ini juga sama sekali tanpa jaringan adiposa putih. Tikus dengan lokus C/*ebpa* diganti C/*ebpb* tetap hidup dan memiliki fungsi hepar normal, tetapi berkurang jumlah jaringan adiposa putihnya (Rosen & MacDougald, 2006).

Meskipun C/EBPs penting pada adipogenesis, faktor-faktor transkripsi ini tidak dapat berfungsi secara efisien tanpa adanya PPAR γ . Sebagai contoh, C/EBP β tidak dapat menginduksi ekspresi C/EBP α tanpa PPAR γ , yang diperlukan untuk melepaskan histon deasetilase-1 (HDAC1) dari promotor C/*ebpa*. Lebih jauh, ekspresi ektopik C/EBP α tidak dapat meneruskan adipogenesis pada fibroblas *Pparg*^{-/-}. Bagaimanapun, C/EBP α memiliki peranan penting dalam diferensiasi adiposit. Ekspresi eksogen PPAR γ pada sel yang defisiensi C/EBP α menunjukkan bahwa meskipun C/EBP α tidak diperlukan untuk akumulasi lipid dan ekspresi banyak gen adiposit, ia diperlukan untuk menambah sensitivitas insulin (Rosen & MacDougald, 2006).

Peroxisome proliferator-activated receptors

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) merupakan subset dari reseptor hormon nuklear yang memiliki aktivitas transkripsional, dimodulasi oleh interaksi ligan-reseptor. Ada 3 famili PPAR yang telah diketahui yakni PPAR α , PPAR γ dan PPAR δ . Mereka mengikat elemen respon peroxisome proliferator yang serupa tetapi menunjukkan perbedaan fungsi *transactivating*, yang dimediasi sebagian oleh distribusi jaringan, spesifisitas ligan dan rekrutmen koaktivator. Gen PPAR γ menampakkan dua bentuk isoform yaitu γ 1 dan γ 2. PPAR γ 1 ditemukan di beberapa jenis sel selain adiposit misalnya di epitel kolon dan makrofag. PPAR γ 2 banyak terdapat dalam jaringan adiposa dan umumnya memperantarai ekspresi gen yang diperlukan untuk metabolisme asam lemak. PPAR γ memiliki peranan penting dalam regulasi adipogenesis (Morison & Farmer, 2000; Rosen & MacDougald, 2006).

Peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ) secara langsung menginduksi ekspresi gen yang menyokong penarikan siklus sel. Protein PPAR γ mengatur *up*-regulasi ekspresi $G_0 - G_1$ *switch gene* (G0S2) dan cyclin-dependent kinase inhibitor p21. Sebaliknya, PPAR γ mengatur *down*-regulasi serine-threonin phosphatase (PP2A), yang mengembalikan defosforilasi dan inaktivasi kompleks E2F-DP. Overekspresi kompleks E2F-DP cukup untuk mengawali fase S fibroblast. Pada hari ke-7 setelah induksi diferensiasi, seluruh sel menjadi adiposit matur. Indikasi makroskopis pertama adalah perubahan morfologi sel yakni peningkatan ukuran sel dan mulai mengakumulasi droplet lemak di sitoplasmanya. Lebih penting lagi adalah sejalan dengan perubahan yang dapat terlihat, ekspresi gen yang berkaitan dengan profil adiposit matur telah nyata. Berdasarkan perannya di atas, maka C/EBP α dan PPAR γ diyakini sebagai master regulator adipogenesis dan secara langsung mengontrol ekspresi banyak gen adipogenik (Musri *et al* 2007).

Peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ) tidak hanya krusial untuk adipogenesis tetapi juga diperlukan untuk memelihara kondisi diferensiasi. Penambahan adenoviral yang dominan negatif PPAR γ pada adiposit 3T3-L1 matur menyebabkan de-diferensiasi dengan kehilangan akumulasi lipid dan penurunan ekspresi penanda-penanda adiposit. *In vivo*, induksi *knockout Pparg* pada adiposit yang berdiferensiasi memicu kematian adiposit diikuti dengan pembentukan adiposit baru (Rosen & MacDougald, 2006).

Faktor transkripsi lain yang terlibat dalam adipogenesis

Disamping C/EBP α dan PPAR γ , faktor lain juga terlibat dalam adipogenesis, antara lain famili *forkhead-containing transcription factors* (FOX) yang terlibat dalam perkembangan dan diferensiasi. Sama halnya dengan C/EBP α dan C/EBP δ , FoxO1 diinduksi sesaat setelah dimulainya diferensiasi, tetapi aktivasinya diperlambat sampai akhir dari mitosis. Stimulasi ekspresi cyclin-kinase inhibitor p21 oleh FoxO1, mengakibatkan penarikan siklus sel. Hasil penelitian pada sel preadiposit 3T3-L1 menunjukkan bahwa overekspresi FoxO1 aktif dapat memblokir adipogenesis dengan meningkatkan ekspresi p21 lebih dini dan memblokir ekspansi clonal. Di sisi lain, FoxO2 menghambat adipogenesis dengan menginduksi ekspresi *preadipocyte factor-1* (DLK1/Pref-1) (Musri *et al*, 2007). Pref-1 merupakan inhibitor adipogenesis. Bukti bahwa pref-1 RNA dan ekspresi protein ditiadakan selama diferensiasi adiposit mengindikasikan bahwa pref-1 diregulasi selama proses tersebut. Korelasi penekanan dexametason terhadap pref-1 dengan adipogenesis dan

peningkatan adipogenesis oleh ekspresi antisense pref-1 konsisten dengan peran inhibisi pref-1 terhadap diferensiasi adiposit. Mekanisme molekuler inhibisi pref-1 terhadap proses adipogenesis masih belum jelas benar. Pref-1 diproduksi dan disekresikan oleh preadiposit, menjaga sel pada kondisi tidak berdiferensiasi dan mencegah diferensiasi (Sul, 2000).

Faktor lain yang juga terlibat adalah *Krüppel-like zinc finger transcriptional regulators* (KLFs). KLF5 diinduksi di awal diferensiasi melalui pengikatan langsung C/EBP β dan C/EBP δ pada promoternya, dan sebaliknya ia mengikat dan mengaktivasi promoter PPAR γ 2. KLF6, pada sisi lain menghambat ekspresi DLK1 pada sel 3T3-L1 menginduksi diferensiasi. Penurunan ekspresi KLF6 menurunkan adipogenesis. Berlawanan dengan KLF6, KLF2 beraksi sebagai antiadipogenik dengan mengikat dan menekan promoter PPAR γ 2 (Musri *et al*, 2007).

Faktor transkripsi yang lain adalah *helix-loop-helix* SREBP1c/ADD1, yang meningkatkan adipogenesis pada fibroblast NIH-3T3 dengan overekspresi PPAR γ . *Zinc finger-containing transcription factors* Krox20, menyokong adipogenesis dengan meningkatkan ekspresi C/EBP β dalam respon stimulasi hormonal pada adipogenesis. *Zinc finger transcription factor* GATA2, menekan adipogenesis. GATA2 di down-regulasi selama diferensiasi dan menunjukkan efek negatif terhadap adipogenesis dengan menekan aktivitas promoter PPAR γ 2 secara langsung maupun melalui interaksi dengan C/EBP β (Musri *et al*, 2007).

Enzim Gliserol-3-fosfatdehidrogenase

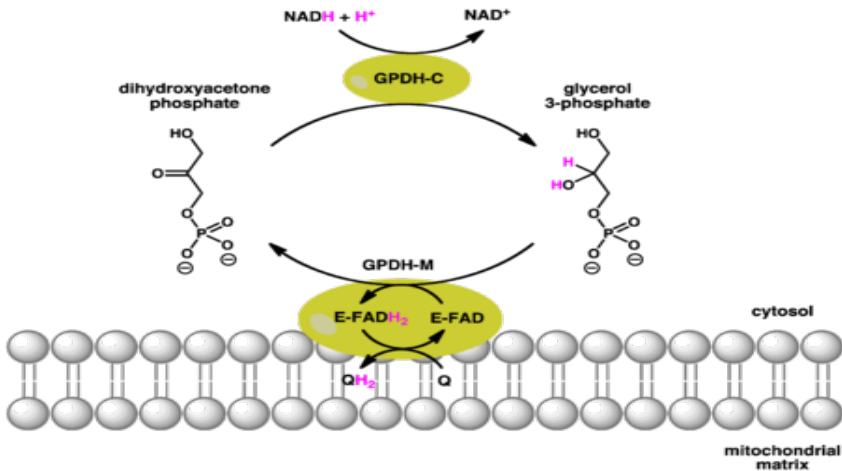
Enzim gliserol-3-fosfatdehidrogenase seluler (GPDH) [EC 1.1.1.8] merupakan enzim utama pada proses diferensiasi preadiposit. Efek faktor-faktor biologis pada lipogenesis dan adipogenesis dapat diestimasi dengan pengukuran aktivitas GPDH dan akumulasi asam lemak pada adiposit yang berdiferensiasi (He *et al*, 2009). GPDH sebagai enzim kunci mereduksi dihidroksiaseton fosfat menjadi gliserol-3-fosfat untuk selanjutnya disintesis menjadi triasilgliserol dengan penambahan asam lemak. Reaksi ini menggunakan NADH sebagai sumber elektron. Pasangan koenzim NAD $^+$ /NADH bekerja sebagai sumber elektron untuk reaksi redoks metabolik, membawa elektron dari satu reaksi ke reaksi yang lain. Kebanyakan reaksi metabolisme ini terjadi di mitokondria. Untuk meregenerasi NAD $^+$ yang digunakan selanjutnya, depot NADH di sitosol harus direoksidasi. Akan tetapi membran dalam mitokondria bersifat impermiabel terhadap NADH dan NAD $^+$, sehingga keduanya tidak dapat bebas bertukar antara sitosol dan

matriks mitokondria. Salah satu cara untuk membawa ekuivalen pereduksi melintasi membran adalah melalui gliserol-3-fosfat yang melibatkan dua bentuk GPDH yakni:

- GPDH sitosolik yaitu GPD1 yang terletak di membran dalam mitokondria atau di sitosol dan mengatalisis reduksi dihidroksiaseton fosfat menjadi gliserol-3-fosfat
- GPDH mitokondrial (GPD2) yang terletak di permukaan luar membran dalam mitokondria dan mengatalisis reaksi oksidasi gliserol-3-fosfat menjadi dihidroksiaseton fosfat.

Reaksi katalisis oleh GPDH sitosolik dan mitokondria digambarkan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 7. GPDH -C menggunakan NADH dan GPDH-M menggunakan quinol (QH) sebagai donor elektron. GPDH-M juga menggunakan FAD sebagai kofaktor (Stryer et al, 2002).

Pada metabolisme lipid, gliserol-3-fosfatdehidrogenase mengatalisis reaksi pembentukan triasilgliserol yang berasal dari dihidroksiaseton fosfat di jaringan adiposa. Peningkatan sintesis triasilgliserol di jaringan adiposa memegang peranan penting dalam perkembangan obesitas. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa aktivitas GPDH dan indeks massa tubuh memiliki korelasi positif. Pada keadaan obes dimana terjadi ketidakseimbangan energi menghasilkan hipertrofi sel lemak yang masif



Gambar 7. Pasangan reaksi yang dikatalisis oleh gliserol-3-fosfatdehidrogenase sitosol (GPDH-C) dan gliserol-3-fosfatdehidrogenase mitokondrial (GPDH-M).

melalui peningkatan sintesis dan penyimpanan triasilgliserol. Hal ini mendukung bahwa peningkatan aktivitas GPDH berkontribusi terhadap obesitas melalui penyediaan gliserol-3-fosfat sebagai substrat untuk sintesis triasilgliserol.

Bukti-bukti yang mendukung bahwa peningkatan aktivitas GPDH berhubungan dengan obesitas antara lain: 1) sintesis triasilgliserol pada adiposit bergantung pada suplai gliserol-3-fosfat; 2) GPDH mengatalisis pembentukan gliserol-3-fosfat dari dihidroksiaseton fosfat yang disediakan melalui glikolisis; 3) GPDH mengatalisis reaksi yang menghasilkan gliserol-3-fosfat sebagai substrat untuk sintesis triasilgliserol pada jaringan lemak; 4) GPDH diyakini menjadi enzim pembatas sintesis triasilgliserol; 5) tikus yang telah *diknockout* pada GPDH mitokondrial dan sitosolik menunjukkan penurunan adiposit dan berat badan meskipun makannya baik. Fakta-fakta ini membuktikan bahwa peningkatan aktivitas GPDH jaringan adiposa pada individu obes lebih berkontribusi terhadap obesitas daripada sebagai konsekuensi obesitas (Swierczynski *et al*, 2003).

Lipogenesis dan lipolisis selalu terjadi pada adiposit matur. GPDH merupakan enzim kunci yang mengontrol kecepatan sintesis lipogenik di dalam sel, terutama pada saat periode diferensiasi adiposit. Penghambatan aktivitas GPDH mempengaruhi lipogenesis dan menyebabkan menurunnya sintesis asam lemak *de novo*. Penelitian terdahulu yang mempelajari efek CLAs pada diferensiasi sel 3T3 menemukan ada korelasi positif antara aktivitas GPDH dan asam lemak seluler terutama MUFA C16:1 dan C18:1 (He *et al*, 2009).

PENUTUP

Adipogenesis adalah suatu proses diferensiasi derivat lipoblast mesenkim menjadi sel adiposit matur. Dalam proses tersebut diperlukan sejumlah faktor transkripsi untuk menginduksi dan menghilangkan aktivitas gen-gen yang terlibat dalam seluruh aspek morfologi dan fisiologi adiposit. Proses adipogenesis dapat dipelajari secara *in vitro*. Sejumlah faktor transkripsi yang terlibat meliputi *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ) dan *CCAAT-enhancer-binding protein a* (C/EBP α). Faktor transkripsi tersebut diaktivasi oleh faktor transkripsi sebelumnya yaitu C/EBP β dan C/EBP δ . Defisiensi atau ketidakaktifan faktor tersebut dapat menurunkan massa jaringan adiposa. Selain faktor transkripsi dalam proses maturasi akhir sel adiposit diperlukan enzim gliserol-3-fosfatdehidrogenase (GPD) seluler. Efek faktor-faktor biologis pada lipogenesis dan adipogenesis dapat diestimasi dengan pengukuran aktivitas GPDH dan akumulasi asam lemak pada adiposit yang

berdiferensiasi. Peningkatan aktivitas GPDH berhubungan dengan kejadian obesitas. Penghambatan aktivitas GPDH mempengaruhi lipogenesis dan menyebabkan menurunnya sintesis asam lemak de novo. Dengan pemahaman terhadap proses adipogenesis dan faktor-faktor yang terlibat maka dapat dicari suatu senyawa sintetik atau yang berasal dari bahan alam yang dapat menekan aktivitas berbagai faktor tersebut. Hal ini akan bermanfaat bagi pencegahan maupun pengobatan obesitas.

BAB 3

MEKANISME JALUR MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (mTORC1) DALAM PROSES ADIPOGENESIS

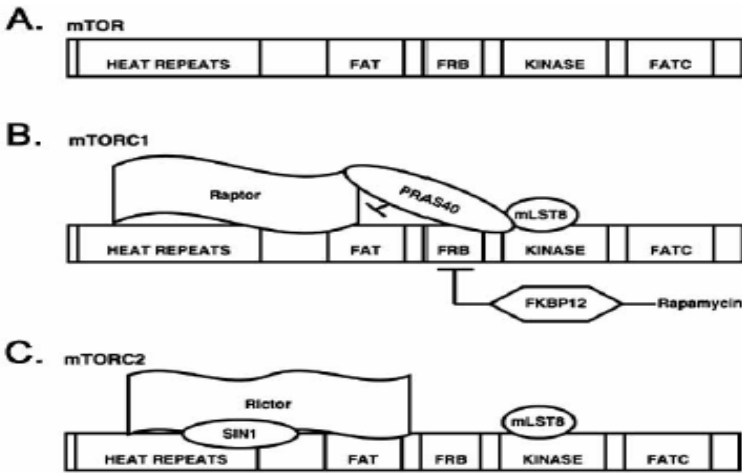
MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (MTOR)

Mammalian target of rapamycin (mTOR) adalah suatu serine/threonin protein kinase dengan berat molekul 289 kDa dan merupakan *down-stream* jalur PI3K-Akt. *Mammalian target of rapamycin* (mTOR) berperan sebagai sensor nutrisi intraseluler untuk mengontrol biogenesis ribosom, sintesis protein, pertumbuhan sel dan metabolisme (Rui, 2007; Hwang *et al*, 2008). *Signaling* mTOR juga meregulasi transkripsi gen, mRNA *turnover*, potensiasi neural jangka panjang, *vesicular trafficking*, dan organisasi sitoskeletal (Hwang *et al*, 2008).

Protein mTOR merupakan anggota famili *phosphoinositide kinase-related kinase* dan mengandung struktur domain untuk interaksi protein dengan aktivitas katalitik (Gambar 8). *Mammalian target of rapamycin* berada sebagai kompleks multiprotein besar yang hampir mencapai 1,5-2 MDa ketika dipurifikasi dengan kromatografi filtrasi gel (Hwang *et al*, 2008) dan mengikat komponen regulator lainnya untuk membentuk 2 kompleks multiprotein yang berbeda (Rui, 2007). Kompleks pertama adalah mTORC1, mengandung mTOR, *regulator-associated protein of mTOR* (Raptor), dan *G protein β subunit-like protein* (G β L). Kompleks kedua adalah mTORC2 mengandung mTOR, *rapamycin-insensitive companion of mTOR* (Rictor), *mammalian stress-activated protein kinase-interacting protein 1* (mSin 1) dan G β L (Kahn & Myers, 2006; Rui, 2007; Dann *et al*, 2007; Hwang *et al*, 2008; Rosner & Hengstschlager, 2008). Protein PRAS40 (40 kDa substrat kaya prolin) diketahui sebagai pasangan baru yang memediasi

sinyal PKB/Akt terhadap mTORC1. Selanjutnya diketahui pula bahwa PRAS40 berfungsi sebagai substrat fisiologis yang meregulasi sinyal mTORC1 kepada target-target di bawahnya (Leibowitz, 2008).

Beberapa penelitian telah meneliti lokasi TORC1 pada ragi dengan menggunakan berbagai teknik meliputi subseluler fraksinasi, mikroskop elektron immunogold, dan mikroskop imunofluoresense langsung dan tidak langsung. Seluruh penelitian tersebut sepakat bahwa TORC1 berasosiasi dengan membran terutama membran plasma, membran vakuola (lisosom) dan mungkin pula membran endosomal, tetapi makna fungsional asosiasi dengan multiple membran ini masih belum jelas. Lokasi molekul TOR pada sel mamalia juga masih ambigu dengan laporan yang menunjukkan bahwa mTOR dapat ditemukan pada agregat protein yang mengandung poliglutamin intraseluler, berhubungan dengan mitokondria, retikulum endoplasma dan membran aparatus Golgi, dan bolak-balik ke dalam dan ke luar nukleus. Sementara itu, TORC2 berada di *discrete punctae* pada membran plasma (De Virgilio & Loewith, 2006).

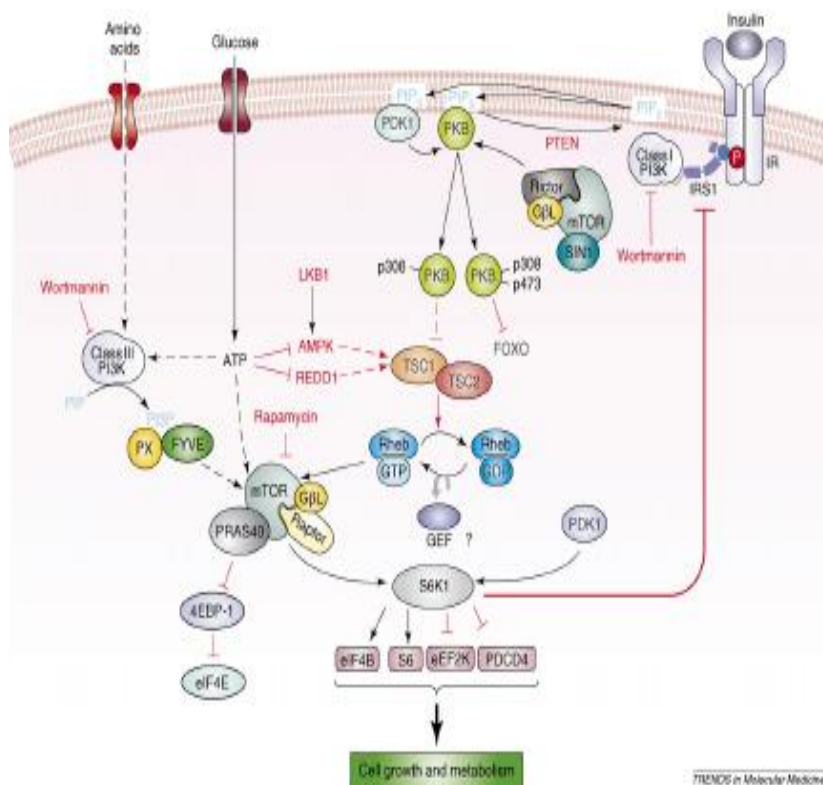


Gambar 8. Skema struktur domain protein mTOR dan kompleks seluler mTOR (Sumber: Hwang et al 2008)

Pada Gambar 8 diperlihatkan skema struktur domain mTOR yang terdiri atas (A) mTOR mengandung domain protein berturut-turut dari arah amino ke terminal karboksil: *HEAT repeats*, suatu kerangka interaksi protein-protein; FAT, suatu domain umum untuk seluruh famili PIKK; FRB, suatu tempat untuk pengikatan kompleks rapamycin-FKBP12; domain Kinase, memediasi aktivitas enzimatisnya; dan FATC, diduga untuk meregulasi aktivitas kinase

bersama-sama FAT melalui mekanisme yang belum diketahui; (B) Komponen protein kompleks mTORC1; dan (C) Komponen protein kompleks mTORC2. (Hwang et al 2008).

Upstream regulators of mTOR signaling meliputi faktor pertumbuhan, nutrisi, energi dan stimulus lain yang berasal dari stres seluler (Leibowitz, 2008). Kompleks ini secara primer meregulasi organisasi aktin, tetapi penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ia juga secara langsung memfosforilasi Akt pada residu Ser473. Meskipun mekanismenya tidak diketahui dengan jelas, telah diyakini bahwa Akt mungkin mengaktifasi bagian hulu kompleks mTORC1 (Hwang et al, 2008). Penelitian Harris et al (2006) menyimpulkan bahwa insulin menstimulasi asosiasi eIF4G dan eIF3 tergantung pada mTOR. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan asosiasi eIF4G dengan eIF3 terjadi dengan cepat pada konsentrasi fisiologis insulin. Lebih jauh, besarnya respon sebanding dengan peningkatan eIF4E mengikat eIF4G.



Gambar 9. Jalur mTORC1-S6K1 (Sumber: Dann et al, 2007)

Jadi, peningkatan asosiasi eIF4G dengan eIF3 menunjukkan mekanisme penting dan potensial oleh insulin, seperti halnya asam amino dan faktor pertumbuhan yang mengaktifasi mTOR dan merangsang translasi.

Sementara itu, target *downstream* dari sinyal mTORC1 adalah S6 kinases (S6K1 dan S6K2) dan *translation inhibitor factor, eukaryotic initiation factor 4E-binding protein* (4EBP1). Aktivasi S6K mengawali fosforilasi 40S ribosomal protein S6, protein synthesis initiation factor 4B eukaryotic (eIF4B) dan elongasi faktor 2 kinase (eEF2K). Fosforilasi 4EBP1 oleh mTORC1 melepaskan eIF4B dari 4EBP1, diikuti inisiasi translasi. Aktivasi S6K1/2 dan pelepasan eIF4 oleh mTOR merangsang biogenesis dan translasi populasi mRNA spesifik di ribosom (Gambar 9) (Leibowitz, 2008; Fraenkel *et al*, 2008).

Pada Gambar 9 ditunjukkan bahwa mTOR berada dalam dua kompleks yang berbeda. mTORC1 yang mengandung raptor diatur oleh input meliputi asam amino, ATP dan insulin, yang mengawali kaskade sinyal yang berbeda (tanda panah yang berbeda menunjukkan belum jelasnya mekanisme yang terlibat). Penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa mTORC2 bukan upstream mTORC1. Fosforilasi S6K1 oleh mTORC1 diperkuat oleh PDK1 dalam memfosforilasi dan mengaktifasi S6K1 (Dann *et al*, 2007).

Selain merangsang sintesis protein, mTORC1 meregulasi respon transkripsi terhadap nutrisi dan stres melalui fosforilasi faktor transkripsi, mengakibatkan lokalisasi dan aktivasi nuklear. Sebagai contoh mTORC1 memfosforilasi transkripsi regulator penting yakni protein STAT. Lebih lanjut, analisis mikro-array pada sel yang diberi rapamycin menunjukkan bahwa mTORC1 mengontrol ekspresi gen-gen yang terlibat dalam jalur metabolik dan biosintesis. Secara keseluruhan, mTORC1 meregulasi transkripsi, biogenesis ribosom dan translasi mRNA, suatu aksi yang memengaruhi proses fundamental seluler meliputi ukuran dan proliferasi sel, metabolisme mitokondria serta produksi dan konsumsi energi (Leibowitz, 2008).

PERAN MTOR DALAM MENGINTEGRASIKAN INFORMASI METABOLIK SELULER

Protein mTOR mengintegrasikan sejumlah sinyal yang diteruskan dari *upstream, downstream*, dan jalur transduksi sinyal paralel untuk meregulasi beberapa aspek fisiologi seluler. Dua jalur yang berkomunikasi silang dengan sinyal mTOR adalah sinyal insulin/IGF1-PI3K-Akt dan kaskade ERK1/2 MAPK. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa TOR dan jalur insulin reseptor (InR)-PI3K berinteraksi, tetapi cara komunikasi keduanya masih menjadi bahan kontroversi. Jalur InR-PI3K dan TOR tampaknya dimodulasi oleh gen supresor tumor yang berbeda, fosfatase dan homolog tensin menghilang masing-masing pada kromosom 10 (PTEN) dan TSC1/TSC2.

Kaitan antara InR-PI3K dan sinyal TOR terjadi ketika inaktivasi PTEN, dengan konsekuensi fosfoinositol (3,4,5) trifosfat (PIP3) meningkat, menginduksi ketergantungan yang memuncak pada sinyal TOR sel kanker (Hwang *et al*, 2008).

Peningkatan kadar PIP3 menarik *pleckstrin homology-containing phosphoinositide-dependent protein kinase* (PDK1) dan Akt (protein kinase B, PKB) menuju membran, mengawali fosforilasi PDK1 dan aktivasi Akt. Sinyal ini mentransduksi puncak kaskade masuknya transporter glukosa ke membran, meningkatkan simpanan glukosa melalui fosforilasi glikogen sintase kinase dan inaktivasi kompleks TSC1/2. Selanjutnya *signaling* InR-PI3K meningkatkan *signaling* mTORC1 melalui inaktivasi fosforilasi TSC1/2 (Hwang *et al*, 2008).

Kaskade *signaling* ERK merupakan jalur yang diaktivasi oleh faktor pertumbuhan yang meregulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Kaskade *signaling* MAPK meregulasi lebih dari 160 protein, merupakan protein nuklear utama yang mengawali perubahan ekspresi gen. Jalur ERK dapat juga berperan dalam regulasi mTOR yang tergantung Akt/TSC. Defisiensi TSC dan aktivasi Rheb dapat menyebabkan *down*-regulasi tidak hanya PI3K tetapi juga *signaling* MAPK, menunjukkan umpan balik negatif antara jalur ini. Selain itu, umpan balik positif antara ERK dan jalur TOR tampak ketika fosforilasi yang tergantung ERK mengendalikan TSC1-TSC2 disosiasi dan mengganggu secara nyata penekanan *signaling* mTOR yang dimediasi TSC1/2, proliferasi sel dan transformasi onkogenik. S6K2 yang homolog dengan SK1, berkaitan erat dengan jalur TOR dan MAPK, S6K2 seperti juga S6K1, diregulasi oleh mTOR dan PI3K. Penelitian awal pada S6K2 menunjukkan bahwa kinase *upstream* yang mengontrol aktivitas katalitik S6K1, antara lain PI3K, PDK1, mTOR, Cdc42, Rac dan protein kinase C, juga berkontribusi pada regulasi S6K2. Aktivasi S6K1 ataupun S6K2 sensitif terhadap rapamycin, dan tempat fosforilasi S6K1 yang distimulasi oleh mitogen sensitif rapamycin dihemat pada S6K2 (Thr³⁸⁸, Ser⁴¹⁰, Ser⁴¹⁷, dan Ser⁴²³). Protein S6K1 dan S6K2 merupakan efektor umum pada jalur mTOR, MAPK dan PI3K, meskipun belum jelas benar bagaimana perbedaan kontribusi regulasi masing-masing substrat terhadap tiap-tiap jalur (Hwang *et al*, 2008).

Penelitian Wang *et al* (2008) menguji paparan glibenclamide, suatu preparat antidiabetika, pada sel beta pankreas dengan target sasaran jalur *signaling* yang tergantung kalsium. Hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa paparan glibenclamide selama 24 jam menginduksi aktivasi empat faktor translasi yaitu fosforilasi 4E-BP1, ribosomal pS6, defosforilasi eIF-2 α dan *eukaryotic elongation factor 2* (eEF2). Peningkatan intensitas fosforilasi-rp6S terlokalisir di sub populasi sel beta dengan kandungan insulin rendah.

Aktivasi faktor translasi dan hubungan kenaikan sintesis insulin secara lengkap diblok oleh preparat *calcium channel blocker*, verapamil, dan secara parsial dihambat oleh rapamycin (inhibitor mTOR), inhibitor protein kinase A (PKA) dan inhibitor MEK. Pemberian kombinasi berbagai inhibitor tersebut memperkuat efek hambatan. Disimpulkan bahwa paparan glibenclamide yang cukup lama mengaktivasi translasi protein di sel beta pankreas melalui jalur sinyal mTOR, PKA dan MEK yang diregulasi kalsium.

PERAN mTOR PADA PERTUMBUHAN DAN PROLIFERASI SEL

Perjalanan siklus sel, seperti pada jalur mTOR, dimodulasi oleh nutrien dan faktor-faktor pertumbuhan yang ada di lingkungan sel. Cyclins, cyclin-dependent kinases (CDKs) dan CDK menghambat peran pivotal pada regulasi siklus sel. Cyclin D dan *up*-regulasi gen-gen yang diperlukan untuk progresi siklus sel. *Up*-regulasi inhibitor CDK seperti p21 dan p16 memperlambat progresi melalui fase G1. p16 mengikat CDK4, sehingga menghambat aktivitas katalitik cyclin D1-CDK4. Hampir sama dengan p16, p21 secara langsung memengaruhi kompleks cyclin-CDK dan memblok replikasi DNA (Hwang *et al*, 2008).

Jalur PI3K dan TOR terlibat dalam regulasi sel melalui biosintesis makromolekular dan juga menginduksi proliferasi sel. Sinyal yang dimediasi TOR dapat mempengaruhi progresi siklus sel. Penghambatan jalur TOR oleh rapamycin menghasilkan pengurangan pada hampir seluruh sintesis protein, menghambat pertumbuhan sel pada banyak sel dan pada sedikit sel menghambat proliferasi. Contoh sel-sel yang sensitif terhadap hambatan proliferasi yang dimediasi oleh rapamycin meliputi sel T yang distimulasi IL-2, sel otot polos pembuluh darah, sel-sel tumor dengan sinyal PI3K yang overaktif. Selanjutnya, penambahan inhibitor PI3K menginduksi penghentian siklus sel dan *up*-regulasi ekspresi inhibitor CDK yaitu p27, pada sel line melanoma dan osteosarcoma. Penghambatan PI3K pada sel karsinoma ovarium memicu penghambatan proliferasi seluler melalui mekanisme yang melibatkan penurunan fosforilasi p70S6K1 dan menurunkan ekspresi protein yang terkait G1. Model yang muncul dimana PI3K menghasilkan sinyal mitogenik melalui aktivasi jalur Akt-mTOR-S6K1, yang mana memodulasi balik *signaling* p16-CDK4/cyclin D1-Rb untuk menggalakkan progresi siklus sel G1. Berdasarkan hal tersebut, inhibisi jalur mTOR oleh rapamycin secara nyata menginduksi ekspresi p16, menurunkan cyclin D1 dan CDK4, dan menghambat fosforilasi Rb pada pemberian tergantung dosis. Dengan demikian, modulasi jalur mTOR berakibat pertumbuhan sel melalui biosintesis makromolekular dan juga mempengaruhi proliferasi seluler. Selain itu, S6K, yaitu efektor *downstream* sinyal mTOR merupakan kandidat "growth rheostat"

yang menentukan awal pertumbuhan untuk pembelahan sel. Mekanisme pasti oleh aktivator pertumbuhan dan pengontrol komunikasi siklus sel belum jelas. Akan tetapi, bukti yang ada menunjukkan koneksi kuat antara pertumbuhan dan proliferasi sel pada homeostasis seluler post-embryonik dan peran sinyal mTOR (Hwang *et al*, 2008).

PERAN mTORC1 PADA PROSES ADIPOGENESIS

Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 diperlukan untuk diferensiasi adiposit. Aktivitas mTORC1 secara signifikan meningkat di hepar, otot dan jaringan adiposa pada hewan coba obes baik oleh karena genetik maupun akibat diet, menunjukkan keterlibatan jalur mTORC1 di perifer terhadap patogenesis obesitas dan gangguan metabolik yang berkaitan dengan obesitas (Rui, 2007). Penelitian membuktikan bahwa pemakaian rapamycin sebagai inhibitor spesifik mTOR menyebabkan pengurangan ekspansi adiposit klonal dan diferensiasi adiposit pada manusia dan rodent (Yeh *et al*, 1995 dan Gagnon *et al*, 2001 dalam Bacquer *et al*, 2007). Efek rapamycin pada adipogenesis adalah penurunan ekspresi 2 faktor transkripsi diferensiasi adiposit fase lambat yaitu PPAR γ dan C/EBP α (Kim & Chen, 2004).

Protein mTORC1 spesifik memfosforilasi protein S6 kinase ribosomal (S6K) dan 4E-BP pada bagian yang sensitif rapamycin. Sebaliknya, mTORC2 memfosforilasi Akt pada Ser473, memicu aktivasi Akt. Delesi S6KI yaitu substrat fisiologis mTORC1 mengakibatkan defek metabolik yang sangat besar di perifer (Rui, 2007). Pada penelitian El-Chaar *et al* (2004) yang mengukur efek rapamycin terhadap adipogenesis sel 3T3-L1 yang diinduksi insulin dan aktivasi p70S6K1 yang distimulasi insulin diperoleh hasil bahwa rapamycin secara parsial mengurangi diferensiasi yang ditandai dengan pengurangan akumulasi triasilgliserol (46%) dan ekspresi PPAR γ (50%). Sebaliknya rapamycin secara lengkap menghambat aktivasi p70S6K1. Pada penelitian tersebut juga diketahui bahwa fosforilasi 4E-BP1 dan eIF4E pada preadiposit 3T3-L1 juga dihambat secara parsial oleh rapamycin. El-Chaar *et al* (2004), menyimpulkan bahwa *signaling* mTOR pada adipogenik terjadi melalui jalur 4E-BP1/eIF4E dibandingkan melalui p70S6K1.

Penelitian Bacquer *et al* (2007) melaporkan bahwa gangguan pada 4E-BP1 dan 4E-BP2 yaitu efektor *downstream* mTOR pada tikus mengakibatkan peningkatan sensitivitas terjadinya obesitas yang diinduksi diet dan resistensi insulin. Pada penelitian tersebut diketahui bahwa terjadinya peningkatan adipogenesis diatur oleh peningkatan ekspresi C/EBP δ , C/EBP α dan PPAR γ dengan pengurangan energi expenditure, mengurangi lipolisis dan reesterifikasi asam lemak yang lebih besar di jaringan adiposa. Pada tikus

yang telah mengalami mutasi gen *Eif4ebp1* dan *Eif4bp2* terjadi peningkatan ekspresi marker adipogenesis paling awal yaitu C/EBP δ , yang berikutnya mungkin bertanggung jawab terhadap peningkatan ekspresi C/EBP α dan PPAR γ , mengawali peningkatan adipogenesis. Pada preadiposit, ekspresi C/EBP β dan C/EBP δ di up-regulasi oleh aktivasi reseptor prostasiklin yang menginduksi pengikatan CREB dan atau ATF-1 terhadap promoter C/EBP. Pada sel HepG2, induksi C/EBP δ oleh IL-6 dimediasi oleh STAT3. STAT3 juga diekspresikan secara berlebihan pada preadiposit dan adiposit, dan induksi diferensiasi adiposit meningkatkan ekspresinya. Menariknya, STAT3 merupakan salah satu regulator transkripsional yang difosforilasi dan diaktivasi oleh mTOR. Kenyataan bahwa terdapat perbedaan ekspresi C/EBP δ antara tikus normal dengan yang mengalami mutasi tersebut, sedangkan ekspresi C/EBP β tidak berbeda dan adanya peningkatan aktivitas mTOR yang ditunjukkan oleh peningkatan fosforilasi S6K1 membuat STAT3 diduga terlibat dalam peningkatan C/EBP δ tersebut (Bacquer *et al*, 2007).

Beberapa asam amino secara selektif mengaktivasi jalur mTORC1 di subpopulasi neuron hipotalamus yang mengontrol homeostasis energi, mengakibatkan penghambatan asupan energi dan penambahan berat badan. Sebaliknya hambatan mTORC1 oleh rapamycin memblok hambatan asupan energi dan berat badan yang diinduksi asam amino dan leptin. Dengan demikian, jalur mTORC1 di perifer dan sentral diperlukan untuk memelihara metabolisme energi dan glukosa secara normal (Rui, 2007).

Adanya keterlibatan mTOR dengan proses adipogenesis dan diferensiasi adiposit berhubungan dengan ekspresi PPAR γ dan C/EBP α , sehingga dapat digunakan sebagai parameter pengukuran. Selain itu beberapa komponen *upstream* maupun *downstream* jalur mTORC1 misalnya p70S6-kinase (Thr421/Ser424), S6 ribosomal protein (Ser235/236) juga dapat diukur. Ekspresi dan fosforilasi sinyal intermediate ini dianalisis dengan *western blotting*. Pada penelitian Korshennikova *et al* (2006), parameter ini dapat diukur dari jaringan hepar. Sementara itu Prada *et al* (2007) melakukan penelitian aktivitas mTOR dengan menggunakan parameter fosforilasi p70S6K pada jaringan hepar, otot dan adiposa tikus obes yang diinduksi diet.

PROTEIN p70S6Kinase 1 SEBAGAI EFEKTOR DOWNSTREAM DARI mTOR

Protein p70S6Kinase1 (p70S6K1) adalah suatu serin/treonin kinase yang sensitif insulin, terletak *downstream* dari protein kinase B (PKB), meskipun tidak langsung sebagai substrat PKB. Fosforilasi subunit S6 pada ribosom 40 oleh p70S6K1 berkorelasi dengan stimulasi mitogenik dan meningkatkan translasi mRNAs dengan *5'-terminal oligopyrimidine tract* (5'-TOP) (El Chaar, 2004).

Protein kinase B dapat memfosforilasi mTOR dan mTOR meregulasi aktivitas p70S6K (El Chaar, 2004). *Mammalian target of rapamycin complex1* memfosforilasi p70S6K1 pada Thr389, memperkenalkan *phosphoinositide-dependent protein kinase 1* (PDK1) mengikat dan memfosforilasi p70S6K1 pada Thr229, sehingga mengaktifasi penuh p70S6K1. Protein p70S6K1 memicu sintesis protein dan pertumbuhan sel dengan memfosforilasi berbagai substrat, meliputi komponen inisiasi translasi dan atau perangkat elongasi (contoh: protein ribosomal S6, eIF4B dan *eukaryotic elongation factor 2 kinase*). Pada hewan, gangguan pada gen p70S6K1 mengurangi ukuran sel beta pankreas, mengakibatkan insufisiensi insulin dan intoleransi glukosa. Lebih jauh, p70S6K1 memfosforilasi *insulin receptor substrat 1* (IRS-1) pada penghambat residu serin/treonin, menghambat sinyal insulin. Tikus yang mengalami defisiensi p70S6K1 menjadi meningkat sensitivitas insulinnya. Menariknya, tikus dengan defisien p70S6K1 terlindungi dari obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak oleh karena energi ekspenditur yang meningkat. Konsisten dengan hal tersebut, ukuran dan kandungan mitokondria meningkat pada sel lemak putih dan otot skelet pada tikus defisien p70S6K1. Ekspresi molekul-molekul kunci pada pembakaran energi, meliputi *uncoupling protein 1* (UCP1), UCP3, *carnitine palmitoyltransferase 1* dan koaktivator 1 α PPAR γ (PGC1 α) juga meningkat pada tikus defisien p70S6K1. Bagaimana p70S6K1 secara pasti meregulasi program yang mengontrol pembakaran energi masih belum jelas diketahui (Rui, 2007).

Aktivasi mTORC1-p70S6K1 mengintegrasikan beberapa sinyal ekstrinsik yang meregulasi pertumbuhan dan metabolisme sel. Aktivasi *signaling* mTORC1-p70S6K1 oleh nutrisi mendapat perhatian oleh karena implikasinya terhadap obesitas dan resistensi insulin (Dann *et al*, 2007; Krebs *et al*, 2007). Selain itu diketahui pula bahwa kombinasi hiperinsulinemia dan hiperaminoasidemia mengakibatkan overaktivasi p70S6K1, menstimulasi fosforilasi inhibitor IRS-1 pada Ser312 dan Ser636 dan menginduksi resistensi insulin (Krebs *et al*, 2007). Nutrien yang berlebihan oleh karena peningkatan asupan karbohidrat, lemak, atau protein memicu obesitas yang ditandai dengan peningkatan jumlah dan massa lemak. Penelitian-penelitian membuktikan adanya keterkaitan mTORC1-p70S6K1 dan adipogenesis (Dann *et al*, 2007).

PENUTUP

Mekanisme adipogenesis melibatkan banyak jalur dan banyak faktor. Salah satu jalur yang terlibat adalah melalui molekul *mammalian target of Rapamycin* (mTOR). Ada 2 bentuk kompleks mTORC yaitu mTORC1 dan mTORC2. Molekul mTORC1 lebih dominan dalam proses adipogenesis dibandingkan mTORC2.

Beberapa peran mTORC1 yaitu mengintegrasikan informasi metabolik seluler yang diteruskan dari *upstream*, *downstream* dan jalur transduksi sinyal paralel untuk meregulasi beberapa aspek fisiologi seluler. mTOR juga berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi sel yang dimodulasi oleh nutrien dan faktor-faktor pertumbuhan yang ada di lingkungan sel. *Mammalian target of Rapamycin complex 1* (TORC1) diperlukan untuk diferensiasi adiposit. Pada keadaan obes ditemukan aktivitas mTORC1 yang meningkat secara signifikan baik di hepar, otot maupun jaringan adiposa. Jalur mTORC1 yang terlibat dalam proses adipogenesis meliputi protein p70S6K1 yang merupakan *downstream* langsung dari mTORC1. Selanjutnya p70S6K1 akan meregulasi efektor di bawahnya yaitu CREB, kemudian C/EBP δ dan C/EBP β . Molekul mTORC1 dapat dihambat aktivitasnya dengan pemberian rapamycin. Apabila aktivitas mTORC1 dihambat maka proses adipogenesis yang terjadi melalui jalur ini dapat dihambat. Akibatnya maturasi sel preadiposit menjadi adiposit dapat dihambat. Artinya progresivitas obesitas dapat dihambat. Dengan demikian diperlukan upaya penelitian lebih lanjut untuk mencari senyawa atau bahan lain yang dapat menghambat mTORC1 ataupun p70SK1 untuk menghambat proses adipogenesis, sehingga obesitas dapat dicegah atau dikurangi.

BAB 4

PERAN STAT3 DALAM PROSES ADIPOGENESIS

PENDAHULUAN

Salah satu jaringan yang paling berperan dalam patomekanisme obesitas adalah jaringan adiposa terutama yang dibentuk oleh sel-sel lemak putih. Pada obesitas terjadi kelebihan akumulasi jaringan lemak putih akibat peningkatan ukuran sel lemak (hipertrofi) dan peningkatan jumlah sel-sel matang baru dari prekursor yang sebelumnya tidak terdiferensiasi (hiperplasi). Proses diferensiasi dan pematangan sel adiposit (adipogenesis) dapat menjadi salah satu target terapi obesitas. Proses adipogenesis diregulasi oleh banyak faktor ekstraseluler yang kemudian mengaktifkan sejumlah faktor transkripsi intraseluler melalui berbagai jalur (Rosen & MacDouglass, 2006). Tahap ini memerlukan pengaktifan sejumlah kaskade faktor transkripsi yang mampu untuk menginduksi dan menghilangkan secara terkoordinasi peran lebih dari 2000 gen yang terlibat dalam regulasi seluruh aspek morfologi dan fisiologi adiposit (Musri et al 2007; Au et al 2008). Dari banyak penelitian yang telah dilaporkan hasilnya mengenai proses adipogenesis, belum ada yang mengungkapkan jalur mana yang paling dominan. Molekul-molekul yang terlibat dalam proses adipogenesis ini dapat menjadi sasaran target pengobatan obesitas.

Satu dari tahap pertama adipogenesis adalah peningkatan ekspresi dan akumulasi faktor transkripsi *CCAAT/enhancer-binding proteins* C/EBP β dan C/EBP δ . Selanjutnya secara bertahap terjadi pengaktifan transkripsi C/EBP α dan PPAR γ 2 yang merupakan regulator dari proses adipogenesis (Musri et al, 2007; Au et al, 2008). Peningkatan ekspresi C/EBP β dan C/EBP δ diregulasi oleh faktor transkripsi di atasnya yaitu *cAMP respon element binding protein* (CREB) (Zhang et al 2004) dan diduga juga oleh *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) (Bacquer et al, 2007). Aktivasi STAT3 memerlukan faktor transkripsi di atasnya. Pada umumnya, STAT3 difosforilasi oleh jalur

JAK dan Src. Sementara itu belum banyak penelitian yang mengungkap jalur lain yang mungkin turut mengaktivasi STAT3 khususnya pada proses adipogenesis.

Salah satu jalur *upstream* dari STAT3 yang diduga turut teraktivasi pada proses adipogenesis adalah protein mammalian target of rapamycin (mTOR). mTOR adalah suatu serine/threonin protein kinase yang berfungsi sebagai sensor nutrisi intraseluler untuk mengontrol sintesis protein, pertumbuhan sel dan metabolisme (Rui 2007). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mTOR mengintegrasikan input dari banyak jalur *upstream* meliputi insulin, faktor pertumbuhan (misalnya IGF-1 dan IGF-2), dan mitogen, *downstream* dan jalur transduksi sinyal paralel untuk meregulasi beberapa aspek fisiologi seluler (Bacquer *et al*, 2007; Hwang *et al*, 2008).

SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (STAT3)

Signal transducers and activator of transcription (STAT) sering pula disebut *signal transduction and transcription protein* meregulasi berbagai aspek pada proses seluler normal yakni pertumbuhan sel, pertahanan hidup sel, diferensiasi, dan fungsi imun. Jalur sinyal yang melibatkan protein ini diaktivasi sebagai respon terhadap sitokin dan faktor pertumbuhan. Janus kinase (JAKs), Src, dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) adalah beberapa aktivator *upstream* potensial dari STATs (Garcia *et al*, 2001; Chen *et al*, 2007).

Sampai saat ini telah diketahui terdapat tujuh anggota famili STAT pada mamalia yakni STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 (STAT5A dan STAT5B) dan STAT6. Pertumbuhan sejumlah tumor dan keganasan pada manusia dihubungkan dengan tingginya aktivasi STATs, tersering adalah STAT3 dan STAT5. *Signal transducers and activator of transcription 3* (STAT3) sebagai salah satu anggota utama dari protein memegang peranan penting pada diferensiasi sel dan proliferasinya (Chen *et al*, 2007). Ketika pengaktifan reseptor sitokin yang diinduksi ligan, secara langsung meneruskan sinyal ke dalam nukleus. Fosforilasi tirosin yang diinduksi ligan pada reseptor sitokin oleh reseptor terkait JAKs membentuk tempat peletakan reseptor untuk menarik protein STAT sitoplasma. Sejak bergabung dengan reseptor yang terfosforilasi, STATs diaktivasi oleh fosforilasi pada gugus terminal karboksil residu tirosin dan membentuk homo atau hetero-dimer melalui interaksi dengan domain-fosfotirosin SH2. Dimer STAT yang teraktivasi dengan cepat mengalami translokasi ke dalam nukleus, berikatan dengan urutan yang dikenalnya pada promotor gen-gen spesifik seluler dan meregulasi transkripsi mereka (Garcia *et al*, 2001)

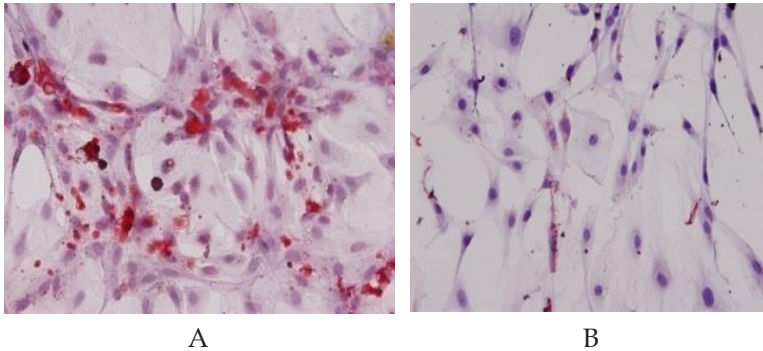
Molekul STAT3 terlibat dalam regulasi berbagai jalur sinyal sistemik dan bekerja sebagai protein multi fungsi. Banyak penelitian yang melaporkan keterlibatan STAT3 dalam proses keganasan. Xie *et al* (2004) melaporkan aktivasi STAT3 dapat meregulasi ekspresi *matrix metalloproteinase-2* serta invasi tumor dan metastasis. Penelitian lain melaporkan keterlibatan STAT3 pada kanker payudara dan ovarium (Burke *et al*, 2001), kanker glioblastoma (Rahaman *et al*, 2002), kanker prostat (Lin *et al*, 2002), dan kanker sel squamous oral (Nikitakis *et al*, 2002). Penelitian Niu *et al* (2002) melaporkan aktivitas STAT3 pada *up*-regulasi ekspresi VEGF dan angiogenesis tumor. Selain itu STAT3 juga dilaporkan memediasi produksi *type inhibitor metalloproteinase-1* (TIMP-1) yang diinduksi oleh angiotensin II pada sel epitel tubular proksimal manusia (Chen *et al*, 2003). Disimpulkan bahwa *signaling* STAT3 berturut-turut berpartisipasi dalam proses onkogenesis melalui stimulasi proliferasi sel, meningkatkan angiogenesis, memediasi elevasi imun, dan menyebabkan resistensi apoptosis terhadap terapi konvensional (Chen *et al*, 2007). Dari banyak penelitian yang telah dilaporkan, ternyata belum banyak yang melaporkan keterlibatan STAT3 dalam proses adipogenesis terlebih pada konsep yang dihubungkan dengan protein mTORC1.

ADIPOGENESIS DAPAT DIHAMBAT MELALUI MOLEKUL STAT3

Adipogenesis melibatkan banyak faktor transkripsi, sehingga untuk menghambat proses adipogenesis adalah dengan menghambat kerja dari faktor transkripsi tersebut. Salah satu faktor yang telah dibuktikan efeknya terhadap adipogenesis adalah STAT3. *Signal transducers and activator of transcription* (STAT) sering pula disebut *signal transduction and transcription protein* meregulasi berbagai aspek pada proses seluler normal yakni pertumbuhan sel, pertahanan hidup sel, diferensiasi, dan fungsi imun. JAKs, Src, dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR), dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) adalah beberapa aktivator *upstream* potensial dari STATs (Garcia *et al*, 2001; Chen *et al*, 2007). STAT3 sebagai salah satu anggota utama dari protein memegang peranan penting pada diferensiasi sel dan proliferasinya (Chen *et al*, 2007). Pada penelitian-penelitian terdahulu melaporkan bahwa aktivator *upstream* dari STAT3 adalah JAKs dan Src. Tidak banyak yang melaporkan p70S6K1 sebagai salah satu *upstream* dari STAT3.

Hasil penelitian Triawanti *et al* (2013) menunjukkan bahwa kultur sel preadiposit yang diberi inhibitor STAT3 tidak dapat mengalami maturitas. Hal ini terbukti dengan gambaran morfologi sel setelah pemberian inhibitor STAT3 selama 6 hari (Gambar 10). Proses akhir maturitas sel adiposit ditandai dengan perubahan morfologi sel. Sel menjadi sferik dan mengakumulasi

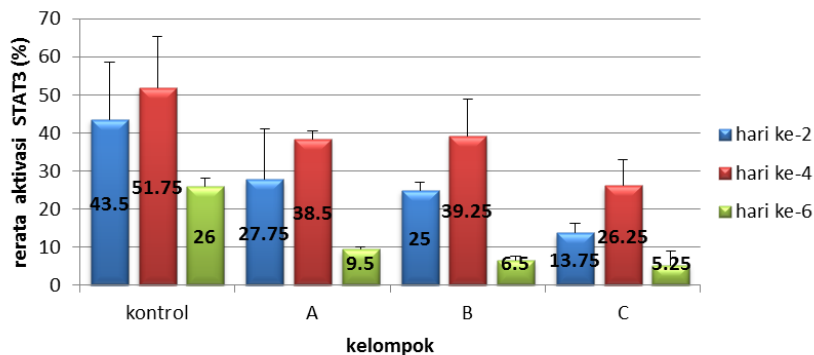
droplet lipid. Pada penelitian ini, perubahan morfologi sel dinilai pada hari keenam yaitu ketika sudah mendekati akhir proses adipogenesis. Pada beberapa penelitian lain, perubahan morfologi sel dinilai pada hari kedelapan. Menurut Kim & Chen (2004) perubahan morfologi sel dan akumulasi droplet lipid mulai terjadi 3-4 hari setelah induksi dan menjadi lengkap diferensiasinya dalam 7-8 hari. Akumulasi droplet lipid dapat dilihat dengan pewarnaan Oil Red O. Dengan pewarnaan Oil Red O sel adiposit dewasa akan lebih banyak menyerap warna merah karena banyak mengandung droplet lipid, sedangkan sel preadiposit tidak menyerap warna merah karena kurang mengandung droplet lipid.



Gambar 10. Sel preadiposit yang mengalami maturasi. (A. tanpa inhibitor STAT3, B. dengan inhibitor STAT3)

Untuk membuktikan keterlibatan jalur STAT3 terhadap proses adipogenesis digunakan molekul inhibitor STAT3. Molekul ini bekerja dengan cara menghambat aktivasi, dimerisasi, dan translokasi nuklear STAT3. Struktur STAT3 diketahui memiliki domain SH2 yang diperlukan untuk fosforilasi tirosin dan dimerisasinya. STAT3 yang terfosforilasi membentuk homo atau heterodimer melalui interaksi fosfotirosin (pTyr)-SH2 dan kemudian bertranslokasi menuju nukleus (Schust J *et al*, 2006; Deng *et al*, 2007). Molekul inhibitor STAT3 akan mengikat domain SH2 secara kovalen sehingga domain ini menjadi inaktif karena tidak dapat terfosforilasi.

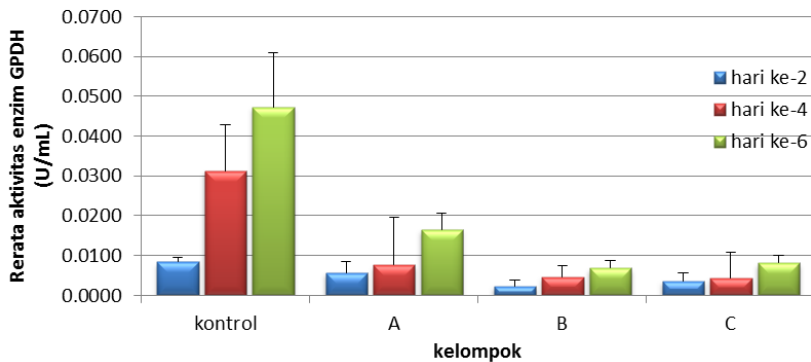
Kultur sel preadiposit yang dihambat dengan molekul inhibitor STAT3 memperlihatkan aktivasi STAT3 yang lebih rendah dibandingkan tanpa hambatan. Pada sel yang tidak dihambat maka aktivasi STAT3 akan meningkat mulai hari ke-2, mencapai puncak pada hari ke-4 dan menurun pada hari ke-6, sedangkan pada sel yang diberi inhibitor STAT3 terlihat peningkatan aktivasi yang lebih sedikit (Gambar 11) (Triawanti *et al*, 2013).



Gambar 11. Rerata aktivasi STAT3 sel preadiposit setelah perlakuan hari ke-2, ke-4 dan ke-6 (K: induksi diferensiasi; A: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM; B: induksi diferensiasi + inhibitor STAT3 100 μ M; C: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM + inhibitor STAT3 100 μ M).

Maturasi sel adiposit juga ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim GPDH. Gliserol fosfodehidrogenase (GPDH) merupakan enzim kunci yang mengontrol kecepatan sintesis lipogenik di dalam sel, terutama pada saat periode diferensiasi adiposit. GPDH sebagai enzim kunci mereduksi dihidroksiaseton fosfat menjadi gliserol-3-fosfat untuk selanjutnya bergabung dengan asam lemak dan membentuk triasilgliserol dengan menggunakan NADH sebagai sumber elektron. Asam lemak dan triasilgliserol kemudian disatukan dalam droplet lipid. Semakin tinggi aktivitas GPDH semakin banyak droplet lipid yang dihasilkan. Penghambatan aktivitas GPDH memengaruhi lipogenesis dan menyebabkan menurunnya sintesis asam lemak *de novo*. Penelitian terdahulu yang mempelajari efek CLAs pada diferensiasi sel 3T3 menemukan ada korelasi positif antara aktivitas GPDH dan asam lemak seluler terutama MUFA C16:1 dan C18:1 (He *et al*, 2009).

Pada penelitian yang menggunakan inhibitor STAT 3 diperoleh hasil aktivitas enzim pada sel preadiposit lebih rendah dibanding kontrol (Gambar 12) (Triawanti *et al*, 2012). Hal ini terjadi karena penghambatan pada jalur upstream dari proses adipogenesis yaitu dengan menghambat molekul STAT3 maka dampaknya adalah terjadi penghambatan pada jalur dibawahnya. Oleh karena aktivitas GPDH terhambat, maka proses maturasi menjadi terhambat (Triawanti *et al*, 2012).

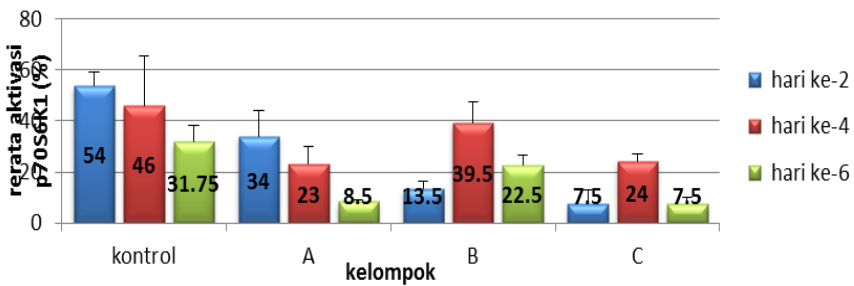


Gambar 12. Rerata aktivitas enzim GPDH sel adiposit setelah perlakuan hari ke-2, ke-4 dan ke-6 (K: induksi diferensiasi; A: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM; B: induksi diferensiasi + inhibitor STAT3 100 μ M; C: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM + inhibitor STAT3 100 μ M)

KORELASI ANTARA mTORC1 DENGAN STAT3 DALAM PROSES ADIPOGENESIS

Berdasarkan hasil penelitian Triawanti *et al* (2013) juga diketahui bahwa penghambatan adipogenesis melalui jalur STAT3 tersebut diperkuat efeknya apabila pada kultur sel juga diberikan Rapamycin. Rapamycin adalah molekul yang dapat menghambat mTORC1. Pada kelompok yang diberi rapamycin (Gambar 13) menunjukkan aktivasi p-p70S6K1 yang lebih rendah dibandingkan kontrol. Hal ini membuktikan bahwa rapamycin dengan dosis 10 nM mampu menghambat kerja mTORC1 sehingga mengurangi efektivitasnya terhadap p70S6K1. Rapamycin bekerja menghambat mTORC1 dengan cara membentuk ikatan dengan protein sitosolik 12 kDa yaitu *FK-506-binding protein 12* (FKBP12) dan menghambat aktivitas isomerasinya (Liu *et al*, 2006). Akan tetapi FKBP12 bukan merupakan target sitostatik dari rapamycin; melainkan menjadi kofaktor penentu yang diperlukan untuk toksisitas rapamycin (De, 2006). Kompleks rapamycin-FKBP12 menghambat jalur mTORC1 dengan secara langsung mengikat mTORC1 pada bagian yang sensitif rapamycin yakni raptor. mTORC1 spesifik memfosforilasi protein S6 kinase ribosomal (S6K) dan 4E-BP pada bagian yang sensitif rapamycin. Delesi S6K1 yaitu substrat fisiologis mTORC1 mengakibatkan defek metabolik yang sangat besar di perifer (Rui, 2007). Pada penelitian El-Chaar *et al* (2004) yang mengukur efek rapamycin terhadap adipogenesis sel 3T3-L1 yang diinduksi insulin dan aktivasi p70S6K1 yang distimulasi insulin diperoleh

hasil bahwa rapamycin secara parsial mengurangi diferensiasi yang ditandai dengan pengurangan akumulasi triasilgliserol (46%) dan ekspresi PPAR γ (50%). Sebaliknya rapamycin secara lengkap menghambat aktivasi p70S6K1. Hambatan terhadap aktivasi p70S6K1 secara langsung akan mempengaruhi faktor lain dibawahnya. Protein STAT3 adalah faktor transkripsi yang diduga dipengaruhi oleh p70S6K1 secara langsung. Berdasarkan uji korelasi Pearson disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara p70S6K1 dengan STAT3 ($r= 0,984$; $p=0,000$). Hal ini membuktikan bahwa p70S6K1 memfosforilasi STAT3. Oleh karena p70S6K1 adalah *downstream* dari mTORC1, maka dapat disimpulkan bahwa mTORC1 ikut mengaktivasi STAT3.



Gambar 13. Rerata aktivasi p70S6K1 sel preadiposit setelah perlakuan hari ke-2, ke-4 dan ke-6 (K: induksi diferensiasi; A: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM; B: induksi diferensiasi + inhibitor STAT3 100 μ M; C: induksi diferensiasi + rapamycin 10 nM + inhibitor STAT3 100 μ M).

PENUTUP

Proses maturasi adiposit melibatkan banyak faktor transkripsi. Salah satunya adalah STAT3 yang telah dibuktikan turut berperan dalam proses tersebut melalui mekanisme pengaktifan STAT3 oleh p70S6K1 yang diaktivasi oleh mTORC1. Dengan memahami berbagai mekanisme yang terlibat dalam adipogenesis maka dapat dilakukan upaya penghambatan terhadap berbagai molekul yang terlibat di dalamnya sehingga proses adipogenesis dapat dihambat. Beberapa senyawa yang mungkin bekerja menyerupai kerja dari inhibitor STAT3 dapat diteliti efektivitasnya terhadap sel adiposit.

BAB 5

DISFUNGSI ADIPOSIT DAN PATOMEKANISME OBESITAS

GANGGUAN FUNGSI ADIPOSIT (ADIPOSOPATI)

Adiposopati didefinisikan sebagai gangguan fungsi adiposit yang disebabkan dan dicetuskan oleh akumulasi jaringan lemak dan pola hidup sedentari pada individu yang suseptibel. Konsekuensi utama adiposopati adalah resisten insulin dan hiperinsulinemia. Adiposopati merupakan akar permasalahan beberapa penyakit metabolik yang sering dijumpai di klinik, antara lain diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dan dislipidemia. Konsekuensi metabolik dari adiposopati dewasa ini sering disebut sindroma metabolik (Indra, 2009).

Adiposit memiliki kapasitas besar secara khusus untuk menyintesis dan menyimpan trigliserida selama dalam keadaan kenyang, sama seperti menghidrolisis dan melepaskan trigliserida sebagai asam lemak bebas dan gliserol pada saat puasa. Dalam keadaan puasa, terdapat keseimbangan dinamik antara pelepasan asam lemak ke dalam sirkulasi dan ambilan serta oksidasinya oleh jaringan perifer, terutama otot skeletal. Berdasarkan penelitian-penelitian terhadap hewan dan manusia dengan asupan kalori tinggi, perubahan pada jaringan adiposa mengubah keseimbangan dinamik antara pelepasan asam lemak dan penggunaannya. Pada keadaan kurus, konsentrasi asam lemak puasa di sirkulasi mendekati 0,4-0,8 mM. Di dalam sel, asam lemak diesterifikasi dengan koenzim A. Selain itu kadar lemak asil-KoA di dalam sel rendah akibat oksidasi yang cepat di mitokondria. Pada individu yang kurus, sensitivitas insulin di otot skelet dan ambilan

glukosa normal. Namun pada individu obes yang diinduksi oleh hiperfagi dimana asupan kalori meningkat, adiposit menjadi lebih besar oleh karena peningkatan deposisi trigliserida di dalam sel. Pada tahap awal asupan tinggi kalori, adiposit terus menerus secara aktif menyimpan trigliserida tambahan dan menjaga mendekati normal kecepatan lipolisis selama puasa. Manusia dan hewan yang berada di bawah kondisi ini menunjukkan peningkatan ekspresi enzim-enzim yang terlibat dalam sintesis trigliserida di adiposit, sesuai dengan kapasitas yang lebih tinggi untuk menyimpan kelebihan trigliserida. Kadar asam lemak dapat naik, tetapi otot skelet memelihara sensitivitas insulin pada tahap awal asupan tinggi kalori (Guilherme *et al*, 2008).

Kemampuan adiposit untuk berfungsi sebagai sel endokrin dan menyekresikan berbagai protein biologis aktif antara lain leptin, adiponektin, dan adipokin yang memediasi respon inflamasi akan dipengaruhi oleh jumlah dan ukuran adiposit yang meningkat (hiperplasi dan hipertrofi). Kebanyakan individu *obese* memiliki kadar leptin di sirkulasi yang meningkat sebagai konsekuensi dari massa lemak yang besar, tetapi tidak adekuat merespon peningkatan kadar leptin tersebut dengan menurunkan nafsu makan. Hipotalamus tidak mampu mentransduksi sinyal leptin tersebut untuk mengurangi berat badan, sehingga dikenal dengan istilah resistensi leptin (Lustig *et al*, 2004; Munzberg & Myers, 2005; Kempf *et al*, 2006). Resistensi leptin mencegah transduksi sinyal leptin yang normal pada ventromedial hypothalamus (VMH), sehingga terjadi asupan kalori terus menerus dan berkembang menjadi obesitas (Lustig *et al*, 2004).

Adiposopati juga ditandai dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Individu *obese* hampir seluruhnya mengalami hiperinsulinemia. Insulin menstimulasi produksi leptin dari adiposit melalui mekanisme yang tergantung pada lipogenesis. Kebanyakan regimen yang menurunkan berat badan melalui restriksi kalori menyebabkan lipolisis, yang memicu penekanan leptin tetapi sangat lambat mereduksi hiperinsulinemia (Lustig *et al*, 2004). Seperti halnya hiperleptinemia yang justru tidak direspon dengan baik, hiperinsulinemia juga tidak memberikan respon yang menguntungkan. Dengan kata lain pada individu *obese* sering disertai dengan resistensi insulin. Walaupun pada obesitas, khususnya lemak viseral dapat berkontribusi terhadap resistensi insulin melalui pelepasan asam lemak bebas nonesterifikasi yang memengaruhi metabolisme insulin hepatic secara langsung, adipokin (terutama leptin) juga ditemukan berkaitan dengan resistensi insulin (Kempft *et al*, 2006).

Banyak penelitian yang telah melaporkan bahwa pada individu *obese* memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dibandingkan orang yang

kurus. Hal ini menunjukkan bahwa telah terjadi perubahan fungsi atau gangguan fungsi adiposit. Bagaimana mekanisme ini terjadi belum banyak penelitian yang dapat menjelaskannya. Adiponektin disekresikan oleh adiposit, seharusnya dalam keadaan adiposit yang berlebihan (hiperplasi) sekresi adiponektin juga lebih banyak, seperti halnya leptin. Akan tetapi, ternyata pada *obese* terjadi sebaliknya. Kadar mRNA adiponektin pada orang *obese* lebih rendah dibandingkan normal dan kurus (Hung *et al*, 2008).

Fenomena adiposopati lainnya adalah inflamasi kronis pada jaringan adiposa pada derajat rendah (*low grade chronic inflammation*). Banyak penelitian melaporkan bahwa ada hubungan antara inflamasi adiposit dengan perkembangan diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Sel-sel adiposit dan jaringan adiposa yang mengalami gangguan fungsi akan menyekresikan adipokin *monocyte chemoattractant protein-1/chemokine* (C-C motif) ligan-2 (MCP-1/CCL2) dan TNF- α , sehingga memodulasi respon inflamasi di jaringan adiposa. Respon inflamasi yang dimediasi oleh adipokin meregulasi metabolisme adiposit dan kemampuan adiposit untuk menyimpan trigliserida. Secara spesifik, adiposit yang hipertropi akan mensekresi sejumlah besar MCP-1 yang berfungsi sebagai senyawa kimia atraksi yang meningkatkan infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa pada individu *obese* (Guillherme *et al*, 2008). Peningkatan produksi MCP-1 oleh adiposit berkontribusi terhadap keadaan pro-inflamasi. Inflamasi ini akan menginduksi kaskade inflamasi di adiposit, antara lain jalur NF κ B, melalui aktivasi bermacam-macam kinase dan ini memodulasi transkripsi faktor adiposit, mengurangi sinyal insulin dan meningkatkan adipositokin pro-inflamasi dan asam lemak bebas. TNF- α menurunkan deposisi trigliserida dan meningkatkan lipolisis sel adiposa (Guillherme *et al*, 2008).

DEFINISI DAN KLASIFIKASI OBESITAS

Obesitas adalah kelebihan berat badan sebagai akibat dari penimbunan lemak tubuh (Haslam & James, 2005). Perbandingan normal antara lemak tubuh dengan berat badan adalah sekitar 25-30% pada wanita dan 18-23% pada pria. Wanita dengan lemak tubuh lebih dari 30% dan pria dengan lemak tubuh lebih dari 25% dianggap mengalami obesitas (Supariasa, 2001).

Pengukuran kelebihan berat badan dan obesitas

Oleh karena simpanan lemak menyebar di seluruh tubuh maka tidak dapat diukur secara langsung. Berat badan sendiri dapat digunakan sebagai indikasi simpanan lemak, tetapi oleh karena pembentuk tubuh dan komposisinya sangat bervariasi, maka berat badan tidak ideal digunakan. Dengan demikian

diperlukan pengukuran lain untuk memperkirakan lemak tubuh dan lebih baik secara kuantitas untuk risiko kesehatan. Pengukuran tersebut meliputi indeks massa tubuh (BMI), lingkar pinggang, rasio pinggang/pinggul, tebal lemak kulit dan analisa tahanan bioelektrik (*bioimpedance*). Meskipun pengukuran ini tidak dapat mencakup seluruh variabel yang berdampak pada risiko, mereka dapat digunakan sebagai alat untuk memperkirakan risiko (Stein & Colditz, 2004).

Pengukuran yang sering digunakan adalah BMI yang dihitung berdasarkan rumus: berat badan (kg)/tinggi badan (m)². Menurut WHO, BMI ≥ 25 termasuk berat badan berlebih sedangkan BMI ≥ 30 termasuk kategori obesitas (Tabel 2). Indeks massa tubuh bukan merupakan ukuran yang sempurna oleh karena tidak dapat membedakan antara massa lemak dan massa bebas lemak, sehingga tidak dapat menyajikan indikasi akurat lemak tubuh (Stein & Colditz, 2004). BMI juga tidak dapat merefleksikan perubahan lemak tubuh seseorang dengan baik ketika seseorang mengalami perubahan tinggi. Konsekuensinya, BMI tidak dapat dipakai untuk mengukur lemak tubuh anak-anak. Selain itu pada atlet dan binaragawan yang memiliki jaringan otot dalam jumlah besar, serta pada ibu hamil, BMI dapat membuat kesalahan klasifikasi *obese* (Speakman, 2004).

Oleh karena BMI kurang sensitif sebagai indikator risiko kesehatan yang dihubungkan dengan penambahan berat badan yang moderat (10-20 lb) pada individu-individu yang termasuk dalam kategori BMI normal, maka perlu dilakukan pengukuran lingkar pinggang dan rasio pinggul: pinggang (WHR). Rasio pinggul: pinggang adalah rasio antara lingkar pinggang (diukur melingkar melewati iga terbawah dan iliaca) terhadap lingkar paha yang diukur pada trochanter mayor. Normal WHR adalah $< 0,95$ untuk laki-laki dan $< 0,80$ untuk perempuan. Lingkar pinggang berkorelasi dengan risiko jantung koroner dan diabetes. Lingkar pinggang >94 cm pada laki-laki dan >88 cm pada perempuan memprediksi BMI > 25 dan meningkatkan risiko komplikasi metabolik (Dewan & Wilding, 2003).

Tabel 2. Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO 1998

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)
Berat badan kurang	$<18,5$
Kisaran normal	18,5-24,9
Berat badan lebih (overweight)	25,0-29,9
Obes tingkat I	30,0-34,9
Obes tingkat II	35,0-39,9
Obes tingkat III	>40

Sumber: (Berdanier, 2002)

Tabel 3. Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT dan lingkar perut menurut kriteria Asia-Pasifik

	IMT (kg/m ²)	Risiko Ko-Morbiditas	
		Lingkar Perut	
		<90cm (laki-laki) <80cm(perempuan)	≥90cm(laki-laki) ≥80cm(perempuan)
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (risiko ↑ pada masalah klinis lain)	Sedang
Kisaran normal	18,5-22,9	Sedang	Meningkat
Berat badan lebih	≥23,0		
Berisiko	23,0-24,9	Meningkat	Moderat
Obes tingkat I	25,0-29,9	Moderat	Berat
Obes tingkat II	≥30,0	Berat	Sangat berat

Sumber: (IOTF, WHO 2000)

Ada 3 tipe fenotip obesitas berbeda dalam faktor metabolik dan komposisi tubuh. Pertama, obes metabolik dengan berat badan normal (MONW) yang terjadi pada 13-18% wanita dan laki-laki pada usia 20-40 tahun. Orang dengan MONW memiliki berat badan dan BMI normal, tetapi menampakkan abnormalitas yang berkaitan dengan obesitas. MONW ditandai dengan lemak viseral tinggi (>110 cm²) pada *computed tomography* (CT), massa lemak tubuh >30% pada wanita, BMI normal atau rendah, hiperinsulinemia ringan dan resistensi insulin (hiperglikemik/euglikemik <8,0 mg/min per kg massa bebas lemak, nilai indeks resistensi insulin yang tinggi dengan *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), dihitung sebagai produk kadar insulin serum puasa dan kadar glukosa serum puasa dibagi 22,5 dalam batas normal (0,91 ± 0,38), cadangan lemak di hepar, trigliserida serum >150 mg/dl (>1,7 mmol/L) dan kecenderungan untuk hipertensi (>130/85 mmHg) (Milewicz & Jedrzejuk, 2006).

Tipe kedua adalah kelompok obesitas yang tergolong *metabolically healthy obese persons* yang mencakup sekitar 20% kasus *obese*. Kelompok ini ditandai dengan deposit lemak viseral yang normal atau rendah, BMI tinggi (>30,0 kg/m²), massa lemak tubuh >30% pada wanita, sensitivitas insulin tinggi (hiperinsulinemik/euglikemik >8,0 mg/min per kg atau HOMA-IR dibawah 0,91±0,38), kolesterol HDL >50 mg/dl (>1,1 mmol/l) pada wanita, dan trigliserida serum >150 mg/dl (Milewicz & Jedrzejuk, 2006).

Sub grup ketiga adalah *at risk obese*, yang ditandai oleh lemak viseral tinggi (>130 cm²) pada CT, lingkar pinggang >80 cm pada wanita Eropa, lemak massa tinggi, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin (hiperinsulinemik/euglikemik <8,0 mg/min per kg atau HOMA-IR di atas 0,91±0,38), kolesterol HDL rendah dan peningkatan trigliserida. Obesitas dengan fenotip seperti ini memicu peningkatan hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung

koroner ,dan kematian akibat semua penyakit, sehingga harus dilakukan penanganan. Suatu survey dengan jumlah populasi besar menunjukkan peningkatan prevalensi tipe ini pada wanita *post*-menopause. Hal ini diyakini bahwa perubahan distribusi tubuh berhubungan dengan berkurangnya fungsi ovarium yang mungkin berkontribusi pada peningkatan penyakit kardiovaskuler setelah menopause (Milewicz & Jedrzejuk, 2006).

Obesitas visceral

Perhatian terhadap obesitas tidak hanya ditujukan kepada jumlah lemak yang ditimbun, tetapi juga kepada lokasi penimbunan lemak tubuh. Akumulasi lemak pada tubuh bagian atas yang sering ditemukan pada kebanyakan laki-laki disebut sebagai "*android obesity*". Tipe ini lebih sering dihubungkan dengan diabetes, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler. Sementara itu, istilah "*gynoid obesity*" digunakan untuk mendeskripsikan kondisi dimana akumulasi lemak lebih banyak di regio gluteal-femoral. Pola ini lebih banyak ditemukan pada perempuan dan tidak dihubungkan dengan komplikasi obesitas (Tchernof, 2007; Dewan & Wilding, 2003). Oleh karena penumpukan lemak pada tipe gynoid terjadi di bagian pinggul dan bokong, maka memberikan gambaran seperti buah pir. Sebaliknya pada tipe android, penumpukan lemak terjadi di daerah sekitar perut sehingga memberikan gambaran seperti buah apel. Untuk membedakan kedua tipe itu maka digunakan pengukuran rasio pinggang: pinggul (WHR). Obesitas tipe android sekarang dikenal dengan istilah abdominal obesitas atau visceral obesitas (Tchernof, 2007). Normal WHR adalah < 0,95 untuk laki-laki dan < 0,80 untuk perempuan (Dewan & Wilding, 2003).

Pola distribusi simpanan lemak ditentukan oleh jenis kelamin yaitu melibatkan hormon sex. Sebelum pubertas, anak laki-laki dan perempuan tidak memiliki perbedaan terlalu banyak dalam jumlah dan distribusi lemak tubuh. Ketika masa pubertas mulai terjadilah perbedaan. Produksi estrogen dan progesteron oleh ovarium menginduksi peningkatan total lemak tubuh bersamaan dengan deposisi lemak pada regio mammae dan gluteofemoral. Sementara itu, pada anak laki-laki menunjukkan peningkatan massa tubuh bebas lemak yang lebih tajam, sehingga jumlah total lemak tubuh tidak terlalu berubah banyak. Tidak hanya distribusi lemak yang berbeda tetapi dinamika ukuran dan metabolismenya juga berbeda. Jumlah lemak di depot tertentu bergantung pada jumlah dan ukuran sel lemak. Sel lemak di bagian gluteal dan femoral lebih besar daripada di bagian abdomen. Aktivitas lipoprotein lipase, yaitu enzim yang merespon akumulasi trigliserida di sel lemak, lebih tinggi di regio gluteal femoral dibandingkan di daerah abdominal (Gooren, 2006).

Aktivitas lipolisis pada lemak visceral lebih tinggi oleh karena pengaruh hormon testosteron yang menstimulasi reseptor β -adrenergik yaitu suatu reseptor untuk katekolamin. Dengan demikian terjadi peningkatan sejumlah besar asam lemak bebas secara akut, kemudian dibawa ke vena porta, lalu ke hepar dan digunakan untuk menghasilkan energi secara cepat. Oleh karena itu penyediaan energi pada laki-laki dapat dimobilisasi dengan cepat dan selalu siap untuk metabolisme. Sementara pada perempuan, penyimpanan lemak di gluteal-femoral diperuntukan bagi keadaan hamil dan menyusui yang memerlukan energi lebih namun secara perlahan-lahan dikeluarkan dan diubah menjadi energy (Gooren, 2006).

Pada laki-laki dan perempuan akumulasi lemak di bagian abdomen berhubungan positif dengan kadar insulin puasa dan peptida C, dan juga respon insulin terhadap perubahan glukosa per oral. Banyak penelitian membuktikan adanya hubungan antara komponen-komponen sindrom metabolik dengan visceral obesitas, antara lain peningkatan protein C-reaktif, TNF- α , interleukin-6 dan beberapa faktor yang terlibat dalam hemostatis dan fibrinolitik (Tchernof, 2007). Selain itu penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara lemak visceral dengan kadar testosteron plasma dan *sex hormone-binding globulin* (SHBG) (Gooren, 2006). Oleh karena banyak penelitian yang membuktikan hubungan antara visceral obesitas dengan berbagai penyakit (sindrom metabolik), maka klasifikasi obesitas yang paling tepat digunakan untuk kepentingan klinis dan terapeutik adalah dengan menggunakan rasio lingkaran pinggang dan pinggul (WHR).

FAKTOR GENETIK OBESITAS

Mengapa seseorang kurus sementara yang lain mengalami *obese*? Identifikasi sejumlah gen yang berkaitan dengan obesitas pada hewan dan manusia memberikan jawaban atas pertanyaan tersebut. Lebih dari 100 gen telah diimplikasikan dalam determinasi berat badan. Gen-gen tersebut, bekerja secara primer atau melalui sistem saraf pusat (terutama hipotalamus dan batang otak), memengaruhi secara sadar ataupun tidak sadar berbagai aspek asupan makanan dan energi *expenditure*. Gen-gen tersebut meliputi gen yang memediasi otak untuk mengatur simpanan lemak, *calorie flux* di usus, respon hedonik terhadap makanan tertentu, kecepatan energi *expenditure* dan kecenderungan aktivitas fisik (Leibel, 2008).

Penelitian pada individu kembar menunjukkan peran penting gen dalam menentukan indeks massa tubuh. Kesamaan massa lemak pada saudara kembar antara 40 - 70% dengan urutan 0,7- 0,9 di antara kembar monozigot dibandingkan kembar dizigot yang hanya 0,35-0,45 (Dewan & Wilding, 2003). Di samping mengendalikan massa lemak, gen juga mengatur

distribusi jaringan lemak tubuh. Peran gen dalam pemunculan sifat yang berkaitan dengan obesitas mencapai 50% bahkan lebih. Banyak gen yang telah diketahui menentukan terjadinya obesitas. Evolusi temuan gen dan *marker* yang berkaitan dengan obesitas sangat cepat, dari hanya 24 pada tahun 1994 menjadi 384 pada tahun 2002 (Indra, 2006). Pada awalnya lima mutasi gen yang berhasil diidentifikasi pada tikus yakni *agouti*, *fat*, *tubby*, *obese*, dan *diabetes*. Kloning dan karakterisasi gen-gen mutan ini selanjutnya memicu penemuan leptin, yaitu hormon kunci pada adiposit yang dikode oleh gen *obese*. Selanjutnya ditemukan reseptor leptin yang dikode oleh gen *diabetes* dan penemuan produk gen *agouti* yang menyebabkan obesitas melalui antagonis melanocortin-4 receptor (MC4-R) mengawali identifikasi sirkuit neural kunci yang terlibat pada pengaturan homeostasis energi (Robinson *et al*, 2000). Beberapa gen yang telah dikenali disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Mutasi gen yang menyebabkan fenotip obesitas

Genotype	Species	Phenotype
Estrogen receptor β		
Codon 238-244 – 21 bp deletion	Human	Obesity
846G to A	Human	Obesity
1421T to C	Human	Obesity
1730A to G	Human	Obesity
POMC (Proopiomelanocortin gene)		
Codon 73074 (btwn. 6997 and 6998)	Human	Extreme childhood and adolescent obesity
Within codon 176 (btwn. 7304 and 7305)	Human	Extreme childhood and adolescent obesity
G7316T	Human	Extreme childhood and adolescent obesity
G7341G	Human	Extreme childhood and adolescent obesity
C6982T	Human	Extreme childhood and adolescent obesity
C7111G	Human	Extreme childhood and adolescent obesity
LEP (Leptin gene)		
G144A substitution in codon 48	Human	Extreme obesity and very low serum leptin levels
G328A substitution in codon 110	Human	Extreme obesity and very low serum leptin levels
C'some 6-10.5	Mouse	Obesity
C'some 7-q32	Mouse	Obesity
LEPR (Leptin receptor)		
C'some 4-46.7	Mouse	Obesity

Genotype	Species	Phenotype
C'some 1-p31	Human	Obesity
UCP1 (Uncoupling protein)		
Arg/Trp 40	Human	Juvenile onset obesity
Ala/Thr 64	Human	Juvenile onset obesity
Val/Met 137	Human	Juvenile onset obesity
Met/Leu 229	Human	Juvenile onset obesity
Lys/Asn 257	Human	Juvenile onset obesity
UCP2 (11q13)	Human	Obesity
UCP3 (11q13)	Human	Obesity
MC3R (20q13)	Human	Obesity
NPYR5 (4q31-q32)	Human	Obesity
MSTN (2q32.1)	Human	Obesity
Chromosome 2p12-13	Human	Alstrom Syndrome (retinal pigment degeneration, neurogenic deafness, infantile obesity, hyperlipidemia, NIDDM)
fa mutation		
269Gln to Pro	Zucker rat	Obesity : severe insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypercortisolemia
Ob-Rb (269Gln-Pro)	Zucker rat	Obesity : Decreased cell-surface expression and decreased leptin binding affinity
C57 BLKS/J-Lepr^{db}/Lepr^{db}	Mouse	Hyperphagia, obesity, hyperinsulinemia, hyperglycemia
Gsalpha		
R258W	Human	Albright hereditary osteodystrophy: skeletal abnormalities and obesity
R258A	Human	Albright hereditary osteodystrophy: skeletal abnormalities and obesity
PPARRg2		
Pro115Gln	Human	Extreme obesity
CPE (carboxypeptidase E)	Mouse	Hyperproinsulinemia, late onset obesity, diabetes
IRS 1 (insulin receptor substrate) S13 and 972	Human	NIDDM and obesity
Beta3 AR 64 (Beta 3 adrenergic receptor)	Human	NIDDM and obesity
OB D75514 – D75530	Human	NIDDM, obesity hypertension, and insulin resistance
Insulin receptor gene		
Ile153Met	Human	Obesity, insulin resistance, hypoandrogenism, acanthosis nigricans
ASIP (agouti signaling protein)		
2-88.8	Human	Obesity

Genotype	Species	Phenotype
20q11.2-q12	Human	Obesity
TUB (tubby)		
C'some 7-51.45	Mouse	Obesity
C'some 11p15.4-p15.5	Human	Obesity
TNFA (Tumor necrosis factor)		
C'some 17-19.1	Mouse	Obesity
C'some 6p21.3	Human	Obesity
4p16.3 (autosomal dominant)	Human	Obesity – Achondroplasia
20q11 (autosomal dominant)	Human	Obesity – Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy
15q11.2-q12 (autosomal dominant)	Human	Obesity – Prader-Willi Syndrome
12q23-q24.1 (autosomal dominant)	Human	Obesity – Schinzel Syndrome
11q13 (autosomal recessive)	Human	Obesity – BBS 1(Bardet-Biedl Syn)
16q21 (Autosomal recessive)	Human	Obesity – BBS2
3p13-p12 (autosomal recessive)	Human	Obesity – BBS3
15q22-q23 (Autosomal recessive)	Human	Obesity – BBS4
8q22-q23 (autosomal recessive)	Human	Obesity – Cohen Syndrome (CHS1)
Xq26-q27 9 (X linked)	Human	Obesity – Borjeson-Forssman-Lehman
Xq21 (X linked)	Human	Obesity – Wilson-turner Syndrome
Xq21.1-q22 (X linked)	Human	Obesity – Simpson-Golabi Behmel
HSD3B1 (1p13.1)	Human	Obesity
ATP1A2 (1q21-q23)	Human	Obesity
ACP1 (2p25)	Human	Obesity
APOB (2p24-p23)	Human	Obesity
APOD (3q27-qter)	Human	Obesity
UCP (4q28-q31)	Human	Obesity
TNFir24 (6p21.3)	Human	Obesity
LPL (8p22)	Human	Obesity
ADRB3 (8p12-p11.1)	Human	Obesity
SUR (11p15.1)	Human	Obesity
DRD2 (11q22.2-q22.3)	Human	Obesity
APOA4 (11q23-qter)	Human	Obesity
LDLR (19p13.2)	Human	Obesity

Sumber: (Berdanier, 2002)

Paracchini *et al* (2005) melakukan studi meta-analisis terhadap frekuensi polimorfisme beberapa gen yang terlibat dalam kejadian obesitas pada populasi umum. Dari hasil studinya tersebut diketahui bahwa:

- a. Gen *LEP* A19G lebih banyak pada etnis Caucasian,
- b. Gen *LEPR* Q223R lebih banyak pada etnis Asians (Mongoloid) dibandingkan etnis lain,

- c. Gen *LEPR* K109R lebih banyak pada etnis Asians dibandingkan etnis Caucasian,
- d. Gen *PPARG* C161T lebih banyak pada etnis Pima Indians. Etnis Asians dan Caucasian memiliki frekuensi yang sama,
- e. Gen *PPARG* P12A lebih banyak pada etnis Caucasian.

Monogenic disorders (Obesitas monogenik)

Obesitas monogenik adalah obesitas yang disebabkan oleh gangguan hanya pada satu gen. Kandidat gen yang terlibat adalah gen-gen yang berefek pada homeostasis energi. Hal ini dapat menjelaskan mengapa pada seseorang yang mengaku makan sedikit dapat menjadi gemuk sementara pada individu lain yang memiliki nafsu makan berlebih mampu memelihara berat badannya (Dewan & Wilding, 2003).

Obesitas monogenik terjadi pada *Prader-Willi syndrome* yang disebabkan oleh delesi pada segmen kromosom 15 dan ditandai dengan obesitas tubuh bagian atas, tubuh pendek, mental retardasi, dan hipogonadisme. Demikian juga pada *Bardet-Biedl syndrome* yang memiliki karakteristik hampir sama dengan *Prader-Willi syndrome*, namun gen yang mengalami defek adalah pada kromosom 16, 11, 13, dan 15 (Prentice, 2001; Dewan & Wilding, 2003). Penelitian lain telah mendeskripsikan adanya leptin defisiensi, defek pada reseptor melanocortin-4 (MC-4R) yang mengakibatkan hambatan sinyal dan memicu obesitas dini, serta mutasi pada pro-opiomelanocortin yaitu prekursor pada hormon α -melanocyt-stimulating (α -MSH), yang semuanya ini dihubungkan dengan obesitas pada masa kanak-kanak (Dewan & Wilding, 2003).

Tabel 5. Seleksi mutasi genetik yang menyebabkan obesitas homolog pada tikus dan manusia

Mutasi	Mekanisme
<i>Obes (Ob)</i>	Hilangnya fungsi leptin sirkulasi menyebabkan hilangnya sinyal umpan balik dari simpanan jaringan adiposa
<i>Diabetes (db)</i>	Hilangnya fungsi reseptor leptin di hipotalamus
<i>fat</i>	Hilangnya fungsi respon karboksipeptidase E untuk prosesi reseptor hormon-hormon endokrin dan neuroendokrin
<i>MC4R</i>	Hilangnya fungsi reseptor otak untuk α -MSH dan AgRP
<i>POMC</i>	Hilangnya fungsi prekursor otak untuk α -MSH dan β -endorphin
<i>A^y</i>	Ekspresi ektopik AgP ; antagonis reseptor melanocortin

Sumber: (Prentice, 2001)

Gen obesitas yang pertama kali ditemukan adalah Ob-gen yang mengekspresikan protein leptin. Defek pada sinyal leptin mengakibatkan onset sindrome obesitas yang lebih awal. Pada tikus *Ob/ob* ditandai dengan peningkatan berat badan akibat penambahan massa lemak secara eksklusif, hiperfagi, penurunan energi expenditure, hiperglikemia, hiperinsulinemia, peningkatan kadar kortikosteroid, hipotiroidisme, dislipidemia, penurunan suhu tubuh dan defektif termogenesis, serta infertilitas akibat hipogonadotropis hipogonadisme. Hal ini kemudian dapat ditangani dengan pemberian leptin eksogen (Robinson *et al*, 2000). Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, leptin berperan dalam pengendalian asupan makan atau sistem regulasi energi.

Multigenic disorders (Obesitas poligenik)

Obesitas poligenik merupakan jenis obesitas oleh karena genetik yang banyak terjadi pada manusia. Fenomena ini merupakan interaksi beberapa gen berbeda yang masing-masing merupakan faktor risiko terjadinya obesitas (Indra, 2006). Sebagai contoh varian gen untuk protein *uncoupling* dan β -adrenoceptor telah dilaporkan memiliki efek aditif dalam menyebabkan obesitas (Prentice, 2001). Bertolak dari konsep obesitas poligenik, beberapa laboratorium menggunakan teknik *quantitative-trait loci* (QTL) (Indra, 2006). The Human Obesity Gene Map meringkas keberadaan obesitas poligenik di lapangan. Terdapat 253 QTLs yang telah diidentifikasi dalam pemindaian 61genom, dan 52 regio genom mengandung QTLs ditunjang oleh 2 atau lebih penelitian (Walley *et al*, 2006).

Ada 2 pendekatan yang dilakukan untuk mendeteksi gen-gen yang mendasari patogenesis obesitas pada manusia (Indra, 2006):

1. Pendekatan pertama difokuskan pada kandidat gen yang diduga berperan pada patogenesis obesitas berdasarkan pengetahuan tentang peran gen tersebut dalam homeostatis energi. Pendekatan ini menghasilkan temuan kandidat gen baru melengkapi temuan dari pendekatan monogenik, antara lain gen penyandi *receptor β -adrenoceptor*, *uncoupling protein* (UCP), *lipoprotein lipase* (LPL), *protein kinase A* (PKA), dan *tumor necrotic factor alpha* (TNF- α).
2. Penyisiran genomik yang luas pada kumpulan keluarga-keluarga etnis dan ras tertentu untuk mendeteksi regio kromosom yang menunjukkan keterkaitan dengan obesitas.

Diantara kompleks pembawa sifat (*traits*) pada individu manusia, adipositas merupakan salah satu sifat yang paling mudah terwariskan. Beberapa lokus utama saja sudah cukup memberi risiko genetik obesitas (Indra, 2006).

Pengaruh epigenetik pada obesitas

Diantara kedua bentuk obesitas yang jarang maupun umum, pengaruh epigenetik, yang didefinisikan sebagai beberapa pengaruh yang diturunkan pada gen terjadi tanpa perubahan pada DNA *sequence*, juga menjadi penting. Hal ini telah diketahui untuk *Prader-Willi syndrome* dan *Angelman syndrome* yang terjadi pada variasi genom yang tidak tercetak di bagian proksimal lengan panjang kromosom 15. Hal ini juga menjadi laporan awal pada *genomic imprinting*, berperan dalam *common obesity* pada 3 lokus genom yang berbeda. Jika kita mempertimbangkan kombinasi metilasi DNA dan pola modifikasi histon dengan kemungkinan paramutasi juga, hal ini akan menjadi sangat mengherankan jika epigenetik tidak berkontribusi secara signifikan terhadap kompleksitas genetik pada *common obesity* (Walley *et al*, 2006).

FAKTOR PENGATURAN ASUPAN MAKANAN, METABOLISME ENERGI, ADIPOGENESIS

Faktor lingkungan dan asupan makanan juga memiliki peranan penting pada kejadian obesitas. Mekanisme terjadinya obesitas pada dasarnya merupakan akibat interaksi faktor genetik dengan lingkungan (Speakman, 2004; Wardle, 2005; Procter, 2007). Interaksi ini terutama dalam hal pengaturan nafsu makan, pengaturan efisiensi energi, dan pengaturan adipogenesis (Indra, 2006). Dengan demikian dapat dipahami jika gen-gen yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan, efisiensi energi, dan adipogenesis berperan penting pada keterjadian obesitas.

Pengaturan asupan makanan

Meskipun terjadi fluktuasi dalam asupan makanan setiap hari, manusia dan hewan dapat memelihara berat badannya tetap stabil oleh karena kalori yang masuk dan keluar selalu sama untuk periode yang panjang melalui homeostasis energi. Otak menerima sinyal hormonal, neural, dan metabolik terkait status energi tubuh dan respon terhadap input, mengoordinasikan perubahan adaptif asupan, dan pengeluaran energi (Cummings & Overduin, 2007). Untuk mengatur konsumsi energi, otak harus memodulasi nafsu makan. Pengaturan nafsu makan sangat terkait dengan aksis usus dan otak (Cummings & Overdein, 2007), neurohormonal (Cone, 2005), dan sel-sel adiposa (Auwerx & Staels, 1998; Kempf *et al*, 2006; Corsonello *et al*, 2003). Ada 4 bagian dasar sistem pengontrol nafsu makan yakni (1) koneksi sistem saraf otonom otak, usus dan sel-sel lemak; (2) hormon-hormon metabolik dan molekul-molekul yang dihasilkan oleh sel adiposa; (3) neuropeptida

otak (*messenger*); dan (4) molekul-molekul *messenger* sistem imun terutama adipositokin dengan efek lebih luas (Hyman, 2006).

Salah satu hormon yang berperan dalam pengendalian asupan makanan ini adalah leptin. Tampaknya alur leptin merupakan regulator terpenting dalam keseimbangan energi tubuh. Mutasi gen-gen penyandi leptin dan sinyal transduksinya akan memengaruhi pengendalian asupan makanan dan menjurus pada timbulnya obesitas (Indra, 2006).

Leptin diproduksi secara proporsional untuk menyimpan lemak (Munzberg & Myers, 2005). Leptin merupakan protein dengan 167 asam amino yang ditranskripsikan oleh gen *ob*. Nama leptin diambil dari bahasa Yunani yang artinya kurus. Leptin terutama diproduksi di jaringan lemak putih dan sangat sedikit ditemukan di jaringan lemak coklat (Auwerx & Staels, 1998; Paracchini *et al*, 2005). Ekspresi dan sekresinya sangat erat hubungannya dengan lemak tubuh dan ukuran sel lemak (Paracchini *et al*, 2005).

Leptin yang disekresikan ke dalam sirkulasi diangkut menuju cairan serebrospinal dan menembus sawar darah otak melalui sistem transpor jenuh, kemudian berikatan dengan reseptor spesifik di hipotalamus meliputi arcuata, ventromedial, dan nukleus premmilari (Auwerx & Staels, 1998; Munzberg & Myers, 2005). Di nukleus arcuatus, suatu tempat yang sangat karakteristik bagi kerja leptin, reseptor leptin (LRb) ditemukan dalam 2 populasi berbeda. Satu populasi menyintesis neuropeptida Y (NPY) dan agouti-related peptide (AgRP) dan yang lainnya menyintesis proopiomelanocortin (POMC). Di neuron, POMC memicu proses pembentukan α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH), yakni sinyal anoreksia dengan mengaktivasi "downstream" reseptor melanocortin-3 dan -4. LRb menstimulasi sintesis POMC dan meningkatkan "the firing of these neurons". NPY adalah suatu hormon orexigenic dan AgRP adalah inhibitor reseptor melanocortin-3 dan melanocortin-4 (Munzberg & Myers, 2005).

Ketika leptin berikatan dengan reseptor pada neuron NPY/AgRP di arcuatus, maka terjadi penekanan pelepasan NPY dan mereduksi pelepasan asam γ -aminobutirat (GABA) pada sinaps dimana neuron NPY/AgRP bertemu dengan neuron POMC/CART. Dibawah dis-inhibisi yang dimediasi GABA dan dikombinasi dengan rangsangan leptin secara langsung, neuron POMC/CART melepaskan α -MSH pada reseptor MC-4 di neuron paraventrikuler. Di saat yang bersamaan antagonis AgRP yang diturunkan dari stimulasi leptin terhadap NPY/AgRP direduksi. Sekresi α -MSH bergantung pada pemecahan molekul POMC oleh enzim proconvertase-1. Peningkatan α -MSH dan penurunan kadar AgRP merangsang MC4-R dengan 2 efek *downstream*. Pertama, sistem simpatis distimulasi dan melepaskan noradrenalin pada sel perifer yang mengekspresikan reseptor β -adrenergik dan pada saat yang sama

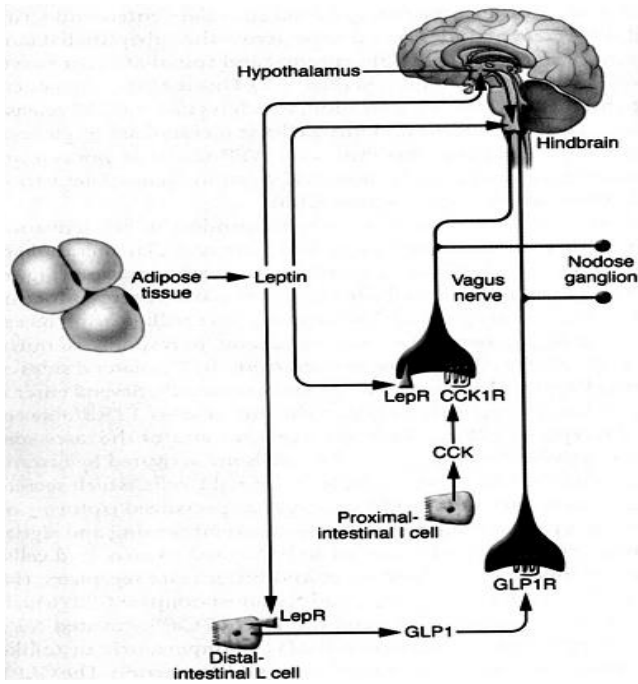
asupan makan dihambat. Resultan keseimbangan energi negatif menyebabkan kadar leptin diturunkan. Hal ini mereduksi sinyal yang memiliki efek berlawanan di nukleus arcuatus: sel NPY/AgRP dirangsang untuk melepaskan NPY; sel POMC/CART dihambat baik secara langsung maupun tidak langsung, dan pada MC4-R di PVN, pelepasan AgRP ditingkatkan, sedangkan kadar α -MSH diturunkan. Hal ini memicu penurunan aktivitas simpatis, mereduksi energi expenditure, dan menstimulasi keinginan makan (Speakman, 2004).

Gen leptin (*LEP*) pada manusia terletak di kromosom 7 α 31.3; DNA-nya memiliki lebih dari 15.000 pasang basa dan ada 3 ekson yang merupakan tempat utama pengkodean sintesis protein yang dipisahkan oleh 2 intron. Telah diyakini bahwa *promoter obese* adalah target alamiah CCAAT/enhancer-binding protein-alpha, suatu faktor transkripsi yang berimplikasi pada perkembangan dan regulasi metabolik dari adiposit. Overekspresi gen *LEP* manusia ditemukan pada jaringan lemak subkutaneus dan omental pada individu *obese* masif. Mutasi gen ini dapat menjadi predisposisi bentuk tertentu *obese* (Paracchini *et al*, 2005).

Leptin bekerja melalui pengikatan dengan reseptor leptin (*LEPR*). Gen *LEPR* manusia terletak di kromosom 1p31 dan sedikitnya memiliki lima bentuk isoform. Domain ekstraseluler dan transmembran identik antara isoform pendek dan panjang, perbedaan terjadi pada perubahan panjang domain sitoplasma. Isoform reseptor ini telah diidentifikasi di berbagai jaringan meliputi kelenjar hipofisis, organ reproduksi laki-laki dan perempuan, kelenjar mammae, sistem imun, usus, ginjal dan paru-paru. Penelitian menunjukkan bahwa bentuk panjang yang merupakan transmitter paling penting sinyal leptin ke sel, lokasinya hanya di hipotalamus, sedangkan bentuk pendek diekspresikan hampir diseluruh organ terutama ginjal, paru-paru, dan pleksus koroid (Paracchini *et al*, 2005). Pada manusia, mutasi gen *LEP* dan *LEPR* walau jarang ditemukan, berhubungan dengan onset dini obesitas berat dan resistensi insulin (Robinson *et al*, 2000).

Sejumlah kecil individu juga telah diidentifikasi mengalami mutasi gen POMC yang membuatnya tidak mampu menyekresikan α -MSH. Oleh karena orang tersebut tidak memiliki α -MSH pada MC4-R di PVN, menyebabkan terjadi rangsangan nafsu makan terus menerus dan akhirnya berkembang menjadi obesitas. Konsekuensi kedua pada mutasi ini adalah individu memiliki rambut merah terang oleh karena tidak adanya interaksi α -MSH pada MC1-R di perifer. Beberapa polimorfisme telah diidentifikasi pada gen ini, kebanyakan tidak memiliki fungsi yang signifikan. Beberapa polimorfisme kunci MC4-R dihubungkan dengan obesitas dan pada banyak populasi yang diteliti, mutasi gen ini mencapai 3-5% dari keseluruhan obesitas (Speakman, 2004).

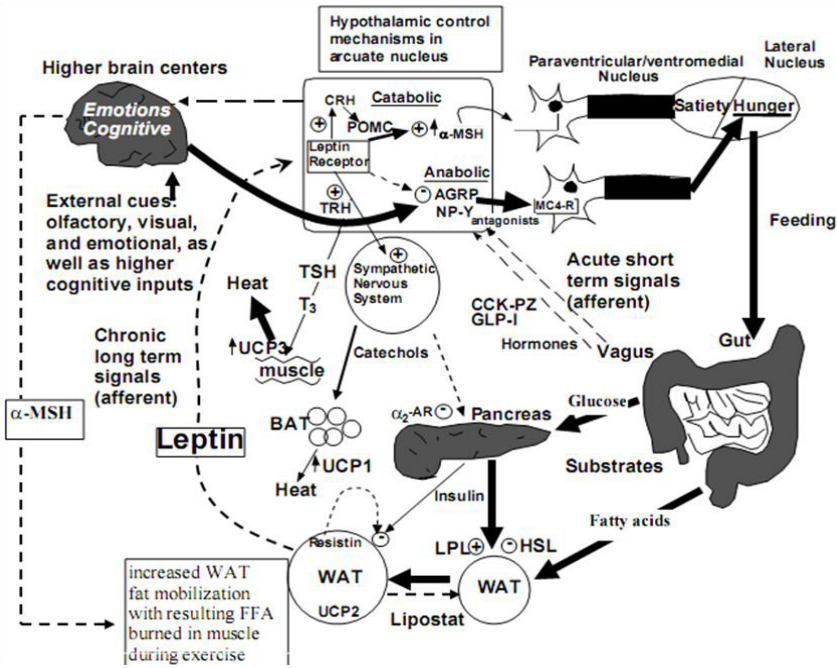
Neuropeptida Y memiliki peran fisiologis dalam mengontrol asupan makanan dan berat badan. Kadar NPY di hipotalamus meningkat pada model obesitas monogenetik dimana terjadi hiperfagi dan *obese*. Penghambatan pada sintesis atau blokade pada target NPY dengan antibodi, antisense oligodeoksinukleotida (ODN), dan *non-selective receptor antagonist* dapat menurunkan asupan makan pada hewan coba (Chamorro *et al*, 2002). Defisiensi NPY pada hewan coba tikus *ob/ob* menghasilkan 20-40% reduksi adiposit, menurunkan konsumsi makanan, meningkatkan konsumsi O₂, meningkatkan suhu tubuh dan meningkatkan aktivitas lokomotor, serta meningkatkan fertilitas (Robinson *et al*, 2000). Gambar 14 menunjukkan pengaturan nafsu makan yang melibatkan leptin dan peptida usus.



Gambar 14. Tempat-tempat sentral dan perifer dimana *long-acting adiposity hormone leptin* memperkuat kerja *short-acting GI satiation factors*
(Sumber: Cummings & Overduin, 2007)

Pada Gambar 14 ditunjukkan bahwa *Signaling* reseptor-leptin di hipotalamus secara langsung memicu respon neuronal batang otak terhadap sinyal kenyang usus, misal CCK, melalui proyeksi hipotalamus-batang otak meliputi oksitosin dan neuropeptida-neuropeptida lain. Respon sentral

terhadap CCK juga dipicu oleh kerja leptin secara langsung pada batang otak. Di perifer, leptin memperkuat sinyal kenyang GI melalui peningkatan sekresi peptida usus (contoh GLP1 dilepas dari sel L distal intestinal) dan dengan meningkatkan responsiv vagal-afferent terhadap peptida-pepetida usus (antara lain CCK dari sel I proksimal intestinal). LepR, *leptin receptor* (Cummings & Overduin, 2007).



Gambar 15. Diagram pengendalian nafsu makan dan berat badan (Sumber: Tischler, 2004)

Mekanisme pengendalian nafsu makan dan berat badan melibatkan berbagai faktor (Gambar 15). Faktor eksternal yang diproses oleh di otak mempengaruhi pusat kontrol di hipotalamus yang selanjutnya menghasilkan sinyal lapar atau kenyang. Jalur lapar (mengikuti panah tebal searah jarum jam), dimulai dari cortex cerebri, kemudian menginisiasi sinyal lapar NP-Y dan AGRP. Pengikatan AGRP pada MC4-R bersifat antagonis sehingga menghambat rasa kenyang dan merangsang nafsu makan. Pusat lapar di hipotalamus secara fisiologis selalu dalam keadaan “on” sampai ada inhibisi dari nukelus arkuatus yang bersinap melalui PVN/VMN. Asumsi makanan memicu nervus vagus dan pelepasan CCK-PZ dan GLP-1 sebagai impuls

kenyang akut ke otak. Sinyal pasca makan yang lebih kuat dan berjangka panjang adalah insulin, yang memicu penyimpanan energi melalui aktivasi LPL dan inhibisi HSL. Faktor kedua adalah leptin yang disintesis oleh jaringan adiposa putih (WAT) sebagai respon atas penimbunan lemak. Leptin mengumpan balik ke hipotalamus dengan menekan sinyal lapar antara lain AGRP, NPY dan galanin, dan sekaligus merangsang sinyal kenyang anatara lain α -MSH dan CART. A-MSH melengkapi umpan balik lapar melalui ikatannya dengan MCR-4. *Corticotropin releasing hormone* (CRH) dari hipotalamus yang ekresinya dipicu oleh leptin, merangsang sintesis POMC dan mencetuskan kaskade katabolik yang diawali dari saraf simpatis dan berakhir pada mobilisasi dan pembakaran lemak, serta penekanan sekresi insulin dari pankreas. Jaringan adiposa cokelat (BAT) adalah sumber panas kedua setelah otot rangka terutama dalam pembakaran asam lemak bebas. Disimpulkan bahwa leptin adalah hormon yang diproduksi jaringan adiposa putih dan merupakan mediator dominan dalam homeostasis penyimpanan lemak melalui sental lipostat di hipotalamus. (Tischler, 2004)

Pengaturan metabolisme energi

Pengendalian efisiensi energi merupakan proses biokimiawi yang mengendalikan tingkat besarnya energi yang digunakan dari makanan. Tinggi rendahnya efisiensi metabolik berbeda antar individu dan komponen pengendalinya. Sifat ini secara genetik diwariskan. Kajian utama dalam pengendalian ini diarahkan pada pemanfaatan nutrisi melalui perubahan termogenesis dengan mediator *uncoupling* protein (UCP) (Indra, 2006).

Uncoupling protein (UCP) diekspresikan oleh gen *UCP* di jaringan lemak cokelat. UCP1 berperan dalam termoregulasi, dan juga sebagai perlindungan melawan obesitas yang diinduksi diet pada rodent. Pada tikus yang dibuat menjadi kekurangan ekspresi UCP1 menjadi lebih cepat obes dengan peningkatan total lipid tubuh. Selain itu tikus juga menjadi sensitif terhadap diet tinggi lemak, dengan peningkatan berat badan yang cepat dan diabetes berat (Robinson *et al*, 2000).

Selain UCP1, beberapa kejadian tertentu yang telah dipetakan menunjukkan bahwa UCP2 dan UCP3 juga terlibat dalam transmisi genetik obesitas (Prentice, 2001). UCP2 merupakan anggota dari superfamili transporter mitokondrial yang memproduksi ATP uncouples dari respirasi mitokondrial, dengan demikian kemungkinan menghabiskan energi sebagai panas dan memengaruhi efisiensi metabolisme energi. UCP2 juga meregulasi secara negatif sekresi insulin dan mungkin menjadi kaitan penting antara obesitas, disfungsi sel β dan diabetes tipe 2. Dengan demikian, *UCP2* merupakan kandidat gen yang masuk akal untuk mempermudah terjadi

obesitas dan DM tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi *UCP2* berperan dalam metabolisme energi (Kovacs *et al*, 2005).

Pengendalian metabolisme energi juga diatur oleh reseptor β 3-adrenoceptor (β 3-AR). Protein ini pada manusia terutama diekspresikan di adiposit sekitar traktus gastrointestinal. Reseptor β 3-adrenoceptor ini berperan dalam pengaturan lipolisis dan termogenesis (Indra, 2006). Pemberian agonis yang secara selektif mengaktifasi β 3-AR, meningkatkan asam lemak bebas serum dan insulin, meningkatkan kecepatan metabolik, dan menurunkan asupan makanan. Pemberian secara kronis pada tikus *obese* dapat menurunkan simpanan lemak (Robinson *et al*, 2000). Mutasi missense Trp64Arg pada gen ini banyak ditemukan pada suku Indian dan berhubungan dengan obesitas, sehingga diduga meningkatkan peluang kegemukan. Interaksi reseptor ini dengan reseptor lain mungkin memengaruhi kemampuan reseptor ini dalam berinteraksi dengan mediatornya yaitu protein G (Indra, 2006).

Pengendalian adipogenesis

Pengendalian adipogenesis menghasilkan variasi karakteristik jaringan lemak antar individu. Variasi tersebut berupa hipertrofi yang umumnya didapatkan pada obesitas ringan, hiperplasi pada obesitas berat, dan campuran keduanya pada obesitas sedang (Indra, 2006). Pada faktanya, distribusi lemak lebih kuat diturunkan daripada massa lemak absolut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah sel lemak dapat meningkat melebihi pada masa bayi, apoptosis adiposit dapat memicu *remodelling* jumlah sel lemak dan didapatkan hubungan yang sangat lemah antara adiposit pada masa bayi dengan kehidupannya kelak. (Prentice, 2001). Dibandingkan sel lemak coklat, sel lemak putih (*white adipose tissue/WAT*) memiliki karakteristik lebih aktif. Selain itu WAT merupakan jaringan adiposa dengan oksigenasi jaringan yang buruk, sehingga mudah terjadi hipoksia kronik dan inflamasi lokal. Salah satu teori tentang terjadinya obesitas adalah hipoksia jaringan adiposa terutama WAT (Trayhurn *et al*, 2008).

Banyak faktor yang berperan dalam pengendalian adipogenesis. Faktor yang dianggap sebagai master regulator adipogenesis dan secara langsung mengontrol ekspresi banyak gen adipogenik adalah PPAR γ dan C/EBP α (Musri *et al*, 2007). Peroxisome proliferasi-activated receptor γ (PPAR γ) adalah reseptor nuklear yang beraksi sebagai regulator transkripsional ekspresi gen spesifik lemak. PPAR γ juga merupakan tempat kerja obat-obatan yang mensensitisasi insulin, yakni thiazolidinedione. Delesi homozigot *PPAR γ* pada hewan coba menyebabkan kematian (Robinson *et al*, 2000). Mutasi Pro12Ala biasa terjadi dan menyebabkan penurunan kemampuan berikatan dengan PPAR γ . Efek mutasi ini terhadap indeks massa tubuh bervariasi,

tetapi tampaknya efek terbesar terjadi pada individu berpredisposisi *obese*. Individu dengan mutasi Trp64Arg pada ADRB3 jauh lebih mudah *obese* bila juga mengalami mutasi Pro12Ala pada reseptor PPAR γ -nya (Indra, 2006).

C/EBP α adalah salah satu protein dari C/EBPs yakni famili *basic leusin Zipper* (bZIP). Peran faktor transkripsi C/EBP pada perkembangan adiposit ditunjang oleh penelitian terhadap tikus transgenik A-ZIP/F. Tikus tersebut tidak dapat mengembangkan jaringan lemak putih dan sangat sedikit lemak cokelat. Selanjutnya hewan menunjukkan gejala-gejala diabetes lipoatropik meliputi hiperglikemia, hiperinsulinemia, hipertrigliseridemia, hiperfagi dan perlemakan hati (Robinson *et al*, 2000).

HUBUNGAN RESISTENSI LEPTIN DAN OBESITAS

Pemberian leptin pada individu obes yang secara genetik kekurangan leptin, dapat menurunkan nafsu makan dan memicu penurunan berat badannya serta memperbaiki hiperfagi dan abnormalitas endokrin yang berhubungan dengan kandungan lemak tubuh yang rendah karena sejumlah lipodistropik dan gangguan makan (Munzberg & Myers, 2005).

Meskipun defisiensi leptin menyebabkan obesitas, dewasa ini diketahui bahwa obesitas pada umumnya ditandai dengan hiperleptinemia yang kemungkinan disebabkan resistensi leptin (Indra, 2006). Kebanyakan individu *obese* memiliki kadar leptin di sirkulasi yang meningkat sebagai konsekuensi dari massa lemak yang besar, tetapi tidak adekuat merespon peningkatan kadar leptin tersebut dengan menurunkan nafsu makan. Hipotalamus tidak mampu untuk mentransduksi sinyal leptin tersebut untuk mengurangi berat badan, sehingga dikenal dengan istilah resistensi leptin (Lustig *et al*, 2004; Munzberg & Myers, 2005; Kempf *et al*, 2006). Resistensi leptin juga mencegah pemberian leptin eksogen untuk meningkatkan pengurangan berat badan. Resistensi leptin mencegah transduksi sinyal leptin yang normal pada ventromedial hypothalamus (VMH), sehingga terjadi asupan kalori terus menerus dan berkembang menjadi obesitas (Lustig *et al*, 2004).

Ada 2 hipotesa yang telah diterima dalam mekanisme yang mendasari resistensi leptin yaitu kegagalan leptin di sirkulasi untuk mencapai targetnya di otak dan penghambatan kaskade *signaling* LRB intraseluler. Leptin mencapai otak melalui sejumlah mekanisme, meliputi mekanisme transpor spesifik menembus sawar darah otak, berdifusi dari organ circumventricular dan langsung menyeberang dari darah ke neuroendokrin. Leptin secara jelas dihantar melintasi sawar darah otak dengan sistem transpor jenuh. Aktivitas transpor ini terlihat menurun pada tikus *obese* akibat induksi makanan. Namun demikian penjelasan terhadap sejauh mana leptin menembus sawar

darah otak berkontribusi terhadap kerja leptin masih belum jelas, khususnya nukleus arcuatus (Munzberg & Myers, 2005).

Hipotesa kedua yaitu penghambatan kaskade *signaling* LRb intraseluler. Tidak aktifnya transpor leptin berkontribusi terhadap resistensi leptin. Hal ini jelas ditunjukkan bahwa kemampuan leptin untuk mengaktifasi *signaling* hipotalamus menurun pada obesitas yang diinduksi diet. Sejumlah penelitian mendukung peran potensial 2 molekul inhibitor yakni SOCS 3 dan protein tyrosine phosphatase PTP1B dalam regulasi LRb *signaling in vitro* dan *in vivo* (Munzberg & Myers, 2005). Pada tikus *obese* yang diinduksi oleh diet tinggi lemak menunjukkan respon STAT 3 terhadap pemberian leptin intracerebrovascular dilemahkan, meyakinkan adanya defek pada transduksi sinyal leptin neuronal (Lustig *et al*, 2004).

FAKTOR LINGKUNGAN DAN PERILAKU

Banyak penelitian epidemiologi dan metabolik yang telah dilakukan mengindikasikan adanya peran genetik dan faktor lingkungan untuk terjadinya hiperinsulinemia, intoleransi glukosa, obesitas, tekanan darah dan dislipidemia (Poulsen, 2001). Kecepatan peningkatan obesitas pada masyarakat meyakinkan bahwa pengaruh perilaku dan lingkungan lebih dari perubahan biologik. Peningkatan konsumsi energi, penurunan energi *expenditure*, atau kombinasi keduanya memicu keseimbangan energi positif dan ditandai meningkatnya berat badan di masyarakat (Stein & Colditz, 2004).

Peranan faktor lingkungan pada perkembangan obesitas berasal dari “westernisation diet” dan gaya hidup pada negara-negara berkembang (Dewan & Wilding, 2003). Sejumlah kecenderungan yang dapat berkontribusi pada peningkatan keseimbangan energi telah digambarkan dan diamati meningkat pada obesitas, misalnya availabilitas energi per kapita yang lebih tinggi, persentase mengonsumsi makanan diluar rumah termasuk makanan cepat saji, konsumsi minuman ringan yang lebih besar, dan ukuran porsi makan yang lebih besar (Stein & Colditz, 2004). Pada populasi terjadi pergeseran pola diet, dari diet tinggi karbohidrat kompleks dan serat beralih ke diet dengan proporsi lemak yang tinggi, lemak jenuh, dan gula (Dewan & Wilding, 2003).

Peningkatan prevalensi obesitas pada anak-anak di USA menjadi permasalahan kesehatan anak dan sangat mendapat perhatian dari pemerintah (Procter, 2007; Wardle, 2005). Proporsi anak-anak usia 6-11 tahun dengan BMI > 95th centil meningkat dari 4,0% pada tahun 1971-1974 menjadi 18,8% pada tahun 2003-2004. Sementara itu proporsi remaja *obese* (usia 12-19

tahun) meningkat dari 4,6% pada tahun 1966-1970 menjadi 17,4% pada tahun 2003-2004. Kecenderungan serupa juga terjadi di Kanada, Inggris, dan Eropa (Harris *et al*, 2009). Hal ini berkaitan dengan perubahan lingkungan yang membuat makanan lebih lezat, mudah diperoleh dan berlimpah, dikombinasi dengan perubahan teknologi yang mengurangi aktivitas fisik. Diet yang tidak tepat pada masa kanak-kanak dapat menjadi penyebab obesitas, meliputi pola makan, komposisi diet, dan konsumsi makanan yang tidak sehat (Procter, 2007). Jutaan anak di seluruh dunia akan memiliki kesempatan yang membahayakan hidup mereka oleh karena kelebihan lemak tubuh dan jumlah ini akan terus meningkat sampai dapat ditemukan suatu kebijakan politik untuk memodifikasi lingkungan (Wardle, 2005).

Bukti yang mendukung bahwa lingkungan harus, paling tidak sebagian, bertanggung jawab terhadap peningkatan obesitas yang cepat, dibuktikan oleh beberapa fakta (Procter, 2007):

1. Fakta bahwa peningkatan obesitas pada anak-anak yang cepat menegaskan bahwa faktor lingkungan melebihi defek gen tunggal sebagai penyebab primer (jika penyebabnya adalah genetik, maka peningkatan prevalensi memerlukan waktu yang lama, juga perlu waktu untuk terjadi defek gen melewati beberapa generasi).
2. Penelitian pada migran mempertegas pengaruh faktor lingkungan yang kuat terhadap angka obesitas, juga imigran memiliki BMI yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang tetap tinggal di daerah asal. Keturunan imigran tersebut memiliki angka obesitas yang lebih tinggi dibandingkan orang tua mereka dan anak-anak generasi kedua memiliki angka obesitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak pada generasi pertama.
3. Negara-negara berkembang yang beralih ke diet "Western" dan mengurangi tingkat aktivitas fisik, prevalensi obesitas pada anak-anak meningkat. Di negara berkembang juga menunjukkan adanya anak-anak yang mengalami kelebihan dan kekurangan berat badan dalam satu keluarga yang sama. Keduanya mengimplikasikan bahwa bukan faktor genetik yang berpengaruh terhadap obesitas tetapi faktor lingkungan.

Model ekologi obesitas menjelaskan dua perilaku primer yang berkontribusi pada obesitas yakni (a) konsumsi makanan yang mewakili asupan energi dan (b) aktivitas fisik yang mewakili energi *expenditure*. Suatu penelitian mengenai kontribusi kecenderungan sosial pada obesitas yang dilakukan di Australia menyimpulkan ada 3 kecenderungan sosial yang menempati urutan teratas yaitu (1) peningkatan ketergantungan pada mobil (*car-reliance*), (2) peningkatan kesibukan dan kekurangan waktu, (3) peningkatan penggunaan makanan cepat saji (Banwell *et al*, 2005).

Kecenderungan tersebut merupakan sebagian dari pola hidup sedentari yang memiliki hubungan erat dengan obesitas. Hasil penelitian Harris *et al* (2009) pada anak-anak TK selama 6 bulan sampai 3 tahun menyimpulkan bahwa intervensi aktivitas fisik berbasis sekolah tidak meningkatkan BMI, meskipun ada efek kesehatan yang menguntungkan. Kebijakan yang berbasis pada populasi zaman sekarang yang memandatkan peningkatan aktivitas fisik di sekolah tidak memiliki efek signifikan pada peningkatan prevalensi obesitas pada masa kanak-kanak.

Kondisi lingkungan lain yang juga memengaruhi obesitas adalah polusi udara. Suadicani *et al* (2005) melaporkan bahwa terjadi hubungan saling memengaruhi antara polusi udara, ABO fenotip, dan risiko obesitas. Gambaran interaksi gen-lingkungan ini, sebagai contoh, membuka kemungkinan baru untuk mengklarifikasi mekanisme yang mendasari epidemik global obesitas.

PENUTUP

Adiposopati merupakan gangguan fungsi adiposit yang memiliki konsekuensi metabolik yaitu berupa sindroma metabolik. Adiposit secara fisiologis berfungsi sebagai penyimpan energi, mengatur keseimbangan energi pada saat kenyang dan pada saat puasa. Pada obesitas, adiposit mengalami hiperplasi dan hipertrofi. Hal ini mempengaruhi kemampuan adiposit untuk berfungsi sebagai sel endokrin dan menyekresikan berbagai protein biologis aktif antara lain leptin, adiponektin, dan adipokin yang memediasi respon inflamasi. Adiposopati juga ditandai dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Individu *obese* hampir seluruhnya mengalami hiperinsulinemia oleh karena terjadi resistensi insulin. Fenomena adiposopati lainnya adalah inflamasi kronis pada jaringan adiposa pada derajat rendah (*low grade chronic inflammation*).

Obesitas merupakan salah satu bentuk adiposopati. Kriteria obesitas ditentukan berdasarkan berbagai parameter, yang umum digunakan adalah indeks massa tubuh dan rasio lingkar pinggang-panggul (WHR). Obesitas viseral merupakan bentuk obesitas dimana akumulasi jaringan lemak lebih banyak di abdomen sehingga membentuk gambaran seperti buah apel dan disebut tipe android. Etiologi obesitas meliputi faktor genetik yaitu terkait gen-gen yang mempengaruhi asupan makanan dan penggunaan energi, gen yang mengatur distribusi jaringan lemak tubuh dan gen yang berperan dalam adipogenesis. Ada 2 bentuk obesitas yang disebabkan oleh genetik yaitu obesitas monogenik dan obesitas poligenik.

Mekanisme terjadinya obesitas pada dasarnya merupakan akibat interaksi faktor genetik dengan lingkungan. Interaksi ini terutama dalam

hal pengaturan nafsu makan, pengaturan efisiensi energi, dan pengaturan adipogenesis. Faktor perilaku dan lingkungan juga meningkatkan kejadian obesitas. Peningkatan konsumsi energi, penurunan energi *expenditure*, atau kombinasi keduanya memicu keseimbangan energi positif dan ditandai meningkatnya berat badan di masyarakat. Pada masyarakat telah terjadi pergeseran pola diet, dari diet tinggi karbohidrat kompleks dan serat beralih ke diet dengan proporsi lemak yang tinggi, lemak jenuh dan gula. Dengan demikian maka upaya pencegahan dan pengobatan obesitas dan sindrom metabolik tidak dapat hanya bertumpu pada satu faktor, tetapi harus ditinjau dari keseluruhan faktor yang saling berinteraksi.

BAB 6

PERAN HORMON SEX PADA DISFUNGSI ADIPOSIT

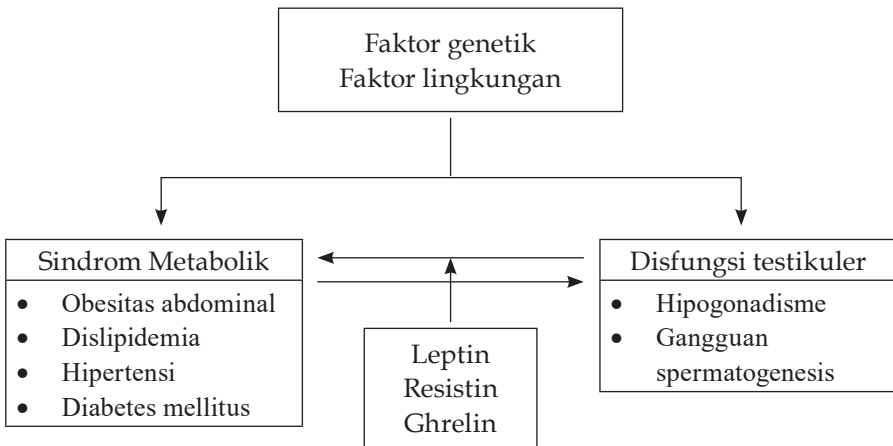
HUBUNGAN FAKTOR HORMON TESTOSTERON DENGAN OBESITAS

Banyak penelitian mengungkap adanya hubungan yang erat antara kadar hormon testosteron dengan kejadian obesitas dan sindrom metabolik. Pada orang *obese* ditemukan kadar testosteron plasma yang rendah (Lima *et al*, 2000; Tsai *et al*, 2000; De Pergola *et al*, 2003; Gooren, 2006; Svatberg, 2007; Goulis & Tarlatzis, 2008). Kadar testosteron serum berkorelasi positif dengan massa bebas lemak dan berkorelasi negatif dengan massa lemak. Hipogonadisme pada laki-laki muda dihubungkan dengan penurunan massa lemak bebas dan otot skelet (Allan *et al*, 2007).

Pada penelitian dengan melibatkan 400 laki-laki usia 40–80 tahun diperoleh hasil adanya hubungan antara kadar testosteron endogen yang tidak bergantung dengan komponen sindrom metabolik. Penelitian ini dilakukan dengan mengikuti responden tersebut selama 11 tahun. Setelah mengikuti selama 11 tahun, diperoleh hasil bahwa pria dengan kadar testosteron lebih rendah memiliki risiko 2 kali terkena sindrom metabolik dibandingkan dengan pria lain. Hasil lain yang juga diperoleh yaitu pria yang mengalami sindrom metabolik pada awalnya ternyata akan memiliki risiko 3 kali mengalami hipogonadisme (Svartberg, 2007).

Segera setelah mencapai usia 40 tahun, pria akan mengalami penurunan kadar testosteron plasma sekitar 0,8-1,6% per tahun. Besarnya penurunan ini dipengaruhi oleh faktor-faktor antara lain penyakit kronis dan obesitas. Pria *obese* memiliki kadar testosteron plasma 25% lebih rendah dibandingkan

kelompok non-*obese*. Obesitas juga memprediksi angka penurunan kadar testosteron serum yang lebih besar seiring dengan proses penuaan (Allan *et al*, 2006). Adanya korelasi antara kadar hormon testosteron plasma yang rendah dengan kejadian obesitas menimbulkan pertanyaan apakah kadar hormon testosteron yang rendah menyebabkan obesitas atau sebaliknya, ataukah ada interaksi timbal balik dari keduanya. Mekanisme yang menjelaskan tentang fenomena ini masih belum terungkap secara jelas. Goulis & Tarlatzis (2008) mengusulkan suatu model interaksi antara metabolik sindrom dengan disfungsi testikuler (Gambar 16).



Gambar 16. Usulan model interaksi antara metabolik sindrom dengan disfungsi testikuler (Sumber: Goulis & Tarlatzis, 2008)

Testosteron merupakan hormon sex steroid yang disekresikan oleh terutama testes, dan sebagian oleh kelenjar adrenal. Sel lemak memiliki reseptor untuk testosteron. Paparan testosteron terhadap sel lemak akan menginduksi peningkatan jumlah reseptor androgen pada jalur yang bergantung dosis. Efek testosteron pada sel lemak adalah meningkatkan lipolisis yang diperantarai oleh peningkatan jumlah β -adrenoceptor, adenilat-siklase, protein-kinase A, dan aktivitas lipase yang sensitif hormon. Satu hal yang menarik untuk dicatat bahwa densitas α_2 -adrenoceptor adiposit subkutaneus abdominal lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita, sehingga meskipun efek androgen adalah lipolisis, hormon ini juga dapat meningkatkan jumlah reseptor adrenergik antilipolitik (De Pergola, 2000).

Testosteron menghambat ekspresi aktivitas lipoprotein lipase yaitu suatu regulator enzimatik utama pada ambilan trigliserida di sel lemak, terutama di lemak abdominal dan sedikit di lemak femoral dan mungkin

memobilisasi lipid dari depot lemak visceral (De Pergola, 2000; Gooren 2006). Hasil penelitian Tsai *et al* (2000) terhadap laki-laki Amerika keturunan Jepang menyimpulkan bahwa kadar testosteron berkorelasi negatif dengan jumlah lemak abdominal 7,5 tahun kemudian. Tanpa memperhatikan efek testosteron terhadap deposisi lemak, Goulis & Tarlatzis (2008) menyimpulkan bahwa keterlibatan testosteron terhadap patogenesis sindrom metabolik terutama obesitas terutama terkait dengan fungsi testosteron yaitu :

1. Menghambat aktivitas lipoprotein lipase pada sel lemak di jaringan adiposa abdominal dengan konskuensi menurunkan deposisi lemak,
2. Menginduksi lipolisis dengan menstimulasi reseptor β -adrenergik,
3. Menurunkan produksi kortisol melalui penekanan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, yang menyebabkan hambatan selanjutnya terhadap aktivitas lipoprotein lipase,
4. Menginduksi sekresi hormon pertumbuhan (GH) dan insulin-like growth factor-1 (IGF-1), yang selanjutnya juga menghambat aktivitas lipoprotein lipase.

Dengan demikian, apabila terjadi disfungsi testikuler yang menyebabkan kadar testosteron rendah, maka beberapa fungsi yang seharusnya dimainkan oleh testosteron menjadi tidak optimal.

Selain fungsi testosteron di atas, testosteron pada jalur yang tergantung dosis dapat menghambat produksi dan sekresi leptin. Testosteron menekan mRNA leptin. Hal ini mungkin dapat menjelaskan mengapa pada perempuan konsentrasi leptin serum lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Mekanisme penekanan ini masih belum jelas benar. Akan tetapi, kemungkinan sebagian disebabkan secara tidak langsung oleh mekanisme aksi peningkatan β -adrenoceptor dan stimulasi lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas. Sebagai tambahan, asam lemak telah dilaporkan menurunkan ekspresi leptin (De Pergola, 2000). Hasil penelitian Söderberg *et al* (2001) pada laki-laki dan perempuan *non-obese* menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara testosteron aktif secara biologis dengan leptin. Hilangnya regulasi leptin oleh testosteron pada laki-laki dan perempuan *obese* dapat menjadi ciri penting sindrom resistensi insulin. Selain itu, testosteron juga memengaruhi pertumbuhan sel lemak. Pemberian testosteron dapat menghambat persentase diferensiasi prekursor adiposit (De Pergola, 2000).

Sementara itu menurut Goulis & Tarlatzis (2008), sindrom metabolik pun berefek terhadap fungsi testikuler. Berdasarkan hasil penelitian terhadap 106 laki-laki sub fertil, diperoleh hasil bahwa 18% mengalami *obese* dan 30% *overweight*. Selain itu yang menderita diabetes mellitus 4,7%, intoleransi glukosa 15%, hipertensi 26% dan hipergonadotropik hipogonadisme 3,8%. Dari total subjek hanya 8,4% yang tidak menunjukkan parameter sindrom

metabolik. Pada laki-laki *obese*, terlepas dari status fertilitas, telah dibuktikan terjadi penurunan kadar total testosteron serum dan *sex hormone-binding globulin* (SHBG).

Sex hormone-binding globulin (SHBG) adalah protein utama pembawa hormon androgen dan estrogen pada plasma. Glikoprotein ini memiliki afinitas tinggi untuk testosteron dan dihidrotestosteron, namun rendah untuk estradiol (E2). SHBG diproduksi di hepar dan kadarnya di plasma penting dalam pengaturan androgen dan estrogen bebas dan yang terikat albumin. Obesitas terutama obesitas viseral berhubungan dengan perubahan pada fungsi hipofisis-adrenal dan hipofisis-gonadal. Akumulasi lemak viseral menurunkan kadar testosteron pada laki-laki dan menurunkan konsentrasi SHBG pada kedua jenis kelamin. Hasil penelitian Hautanen (2000) diperoleh bahwa obesitas viseral berhubungan dengan penurunan produksi kortisol dan androstenedion. Hasil analisis mutipele linear regresi, juga analisis faktor memperkuat bahwa kadar SHBG diregulasi oleh sedikitnya 2 mekanisme yakni (1) efek inhibisi sintesis SHBG oleh insulin dan (2) efek stimulasi kortisol pada produksi SHBG. Regulasi yang benar pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal tampaknya juga turut membantu memelihara kadar normal SHBG (Hautanen, 2000).

Pada obes umumnya disertai dengan hiperinsulinemia. Insulin menghambat produksi SHBG hepatic. Kadar SHBG yang rendah memicu penurunan total testosteron plasma, menginduksi metabolisme testosteron. Kadar insulin plasma berkorelasi positif dengan 3α -diol-G yaitu metabolit testosteron. Secara keseluruhan dibuktikan bahwa derajat adipositas viseral yang tinggi berhubungan dengan kadar insulin yang tinggi dan rendahnya kadar SHBG, total testosteron plasma yang rendah dan peningkatan metabolit testosteron (Gooren, 2006).

Disamping memiliki efek terhadap aksis hipotalamus-hipofisis-testes, obesitas juga tampaknya menunjukkan efek terhadap parameter sperma. Hasil penelitian terhadap 274 laki-laki yang dikelompokkan berdasarkan IMT membuktikan bahwa konsentrasi sperma menurun pada kelompok dengan IMT 30,1-39,0 kg/m². Hal ini membuktikan bahwa obesitas mempengaruhi secara negatif sperma bahkan pada laki-laki dengan konsentrasi sperma normal. Menariknya, berat badan tampaknya mempengaruhi sperma dalam dua kondisi. Pada laki-laki dengan IMT < 20 kg/m² (kurus) pun memiliki konsentrasi sperma yang rendah dibandingkan dengan IMT 20-25 kg/m² (normal) (Goulis & tarlatzis, 2008).

PENGARUH FAKTOR HORMON ESTROGEN TERHADAP OBESITAS

Prevalensi berat badan berlebih dan obesitas sering meningkat pada wanita post-menopause: lebih dari 60% pada populasi ini memiliki BMI >25 kg/m². Rata-rata peningkatan massa tubuh selama periode klimakterium dan post-menopause adalah 2,5-5,0 kg dengan WHR secara konstan meningkat seiring dengan perjalanan menopause. Deposit lemak visceral pada wanita pre-menopause lebih rendah dibandingkan pria. Seiring dengan perjalanan klimakterium, jaringan adiposa mengalami redistribusi dari regio panggul, bokong dan paha (tipe gynoidal) ke regio abdominal, sedangkan jumlah total jaringan adiposa tidak berubah. Hal ini berakibat prevalensi obesitas visceral dan kaitannya dengan hiperinsulinemia serta resistensi insulin menjadi 30-40% pada wanita postmenopause (Milewicz & Jedrzejuk, 2006).

Salah satu faktor yang diyakini berperan dalam kejadian obesitas pada wanita postmenopause adalah hormon estrogen. Secara epidemiologi dan bukti klinis secara kuat membuktikan bahwa estrogen terutama 17 β -estradiol (E2) merupakan estrogen yang paling dominan dan poten pada mamalia, berperan sebagai regulator penting metabolisme dan distribusi jaringan adiposa regional. 17 β -estradiol memicu deposisi lemak subkutaneus pada wanita, sedangkan pada laki-laki lebih banyak terakumulasi di sentral. Lebih jauh, supresi hormon seks ini pada wanita pre-menopause memicu peningkatan adipositas dengan peningkatan disproporsional massa lemak sentral. Demikian juga halnya dengan wanita post-menopause memperlihatkan peningkatan deposisi lemak di regio abdominal dan terapi sulih hormon estrogen secara umum diikuti dengan reduksi lemak di depot tersebut (Pallottini *et al*, 2008).

Estrogen memicu depot lemak subkutaneus hanya setelah maturasi seksual, sebaliknya pada postmenopause terjadi peningkatan depot lemak abdominal. Hal ini menunjukkan bahwa estrogen berperan dalam penetapan jumlah, ukuran, dan lokalisasi lemak pada wanita dewasa. Estrogen bekerja pada lebih dari satu tahap perkembangan adipogenik, menunjukkan efek yang berlawanan selama variasi tahapan adipogenesis (Pallottini *et al*, 2008).

Depot massa lemak tidak hanya bergantung pada ukuran dan jumlah sel lemak tetapi juga pada keseimbangan antara lipogenesis dengan lipolisis. Faktor yang berperan pada lipogenesis adalah lipoprotein lipase. Sementara lipolisis dikontrol oleh β -adrenergic receptors dan anti-lipolytic α 2A-adrenergic receptors. Di jaringan adiposa visceral rasio β -/ α 2A-adrenergic lebih tinggi, epinefrin merangsang lipolisis, sedangkan epinefrin menghambat lipolisis di subkutaneus yang memiliki rasio α 2A/ β -adrenergic lebih tinggi. Estrogen

dapat bekerja secara langsung mempengaruhi metabolisme jaringan adiposa dengan adanya reseptor estrogen (ERs). E2 mampu meng-upregulasi reseptor $\alpha 2A$ -adrenergic melalui pengaktifan ER α secara langsung. E2 meningkatkan ekspresi reseptor *a2A-adrenergic* adiposit subkutaneus, namun tidak berefek pada ekspresi reseptor *a2A-adrenergic* di jaringan lemak visceral. E2 mengontrol distribusi lemak pada wanita dengan mengubah respon lipolitik dalam dua depot lemak yang berbeda, sehingga lemak lebih terakumulasi di depot subkutaneus. Pada manusia dilaporkan terdapat hubungan negatif yang kuat antara aktivitas LPL jaringan adiposa dengan kadar E2 plasma, menunjukkan adanya efek inhibisi E2 terhadap aktivitas LPL di jaringan adiposa (Pallottini *et al*, 2008).

Pada saat menopause terjadi pengurangan jumlah estrogen. Defisiensi estrogen dapat mempengaruhi berat badan dalam beberapa cara yakni: (Ainslie *et al*, 2001).

1. 17β -estradiol meningkatkan ekspresi mRNA ob pada sel adiposit 3T3 dan sekresi leptin pada jaringan lemak omental. Selama fase luteal pada saat siklus menstruasi terjadi peningkatan kadar leptin dibandingkan dengan fase folikuler dimana kadar estrogen lebih rendah. Kondisi ovariectomi memungkinkan mengubah berat badan dengan menurunkan jumlah leptin yang disekresi oleh jaringan adiposa sehingga sinyal kenyang menjadi ditekan.
2. Kekurangan estrogen setelah ovariectomi dapat mempengaruhi regulasi berat badan pada tingkat pusat. Reseptor α dan β estrogen ditemukan di hipotalamus. Tikus yang mengalami defisiensi reseptor- α secara nyata menunjukkan peningkatan massa jaringan lemak. Diduga estradiol mengatur berat badan dengan meningkatkan ambilan glukosa di otak atau dengan meningkatkan jumlah reseptor insulin. Beberapa penelitian membuktikan bahwa ovariectomi meningkatkan ekspresi NPY hipotalamus dan menurunkan imunoreaktivitas hormon *corticotropin releasing hormone* (CRH) hipotalamus, keduanya memicu hiperfagi. Efek NPY dan CRH dapat dikendalikan dengan pemberian estradiol. Defek pada sensitivitas leptin dapat menjelaskan abnormalitas NPY dan CRH.

Pallotini *et al* (2008) dalam tulisannya menyimpulkan bahwa estrogen dapat memiliki efek langsung terhadap adiposit dan konstituen seluler jaringan adiposa, seperti efek sentral terhadap konsumsi makanan dan energi expenditure yang berkontribusi pada seluruh efek deposisi adiposa. Meskipun hubungan antara estradiol (E2) dan obesitas telah diketahui, akan tetapi mekanisme pasti bagaimana E2 mempengaruhi adiposit dan distribusinya belum dipahami sepenuhnya. Kebanyakan aksi estrogen diperantarai oleh 2

tipe estrogen reseptor (ER α dan β), tetapi ekspresi ER berubah pada obesitas, mengindikasikan pentingnya rasio ER- α dan ER- β pada sinyaling E2. Peran yang berbeda ditunjukkan oleh ER- α dan ER- β dalam memediasi efek E2. ER- α merupakan intermediari utama pada pertumbuhan dan proliferasi adiposit yang direduksi E2, sedangkan ER- β penting untuk efek E2 setelah maturasi seksual. Lebih jauh, sejumlah mekanisme molekuler dapat menjelaskan peranan yang berbeda pada ER α dan ER β , meliputi perbedaan dalam afinitas ligan dan transaktivasi, penentuan interaksi kofaktor dan heterodimerisasi putatif dan aktivasi jalur sinyal yang diawali dari membran. Selain itu variasi isoform ER juga penting dalam modulasi respon seluler.

PENUTUP

Obesitas merupakan salah satu bentuk dari disfungsi adiposit. Banyak penelitian yang membuktikan bahwa ada hubungan antara obesitas dengan hormon testosteron dan estrogen. Efek testosteron pada sel lemak adalah (1) meningkatkan lipolisis yang diperantarai oleh peningkatan jumlah β -adrenoceptor, adenilat-siklase, protein-kinase A, dan aktivitas lipase yang sensitif hormon; (2) menghambat ekspresi aktivitas lipoprotein lipase yaitu suatu regulator enzimatik utama pada ambilan trigliserida di sel lemak, terutama di lemak abdominal dan sedikit di lemak femoral dan mungkin memobilisasi lipid dari depot lemak visceral; (3) menekan mRNA leptin; (4) menghambat diferensiasi preadiposit. Testosteron juga menginduksi sekresi hormon pertumbuhan (GH) dan IGF-1, yang selanjutnya juga menghambat aktivitas lipoprotein lipase. Kadar testosteron yang rendah menyebabkan fungsi-fungsi tersebut menurun, sehingga mempermudah terjadi hipertrofi dan hiperplasi adiposit. Sebaliknya akumulasi lemak visceral dapat menurunkan kadar testosteron dan *sex hormone-binding globulin* (SHBG). Pada obes umumnya disertai dengan hiperinsulinemia. Insulin menghambat produksi SHBG hepatic. Kadar SHBG yang rendah memicu penurunan total testosteron plasma, menginduksi metabolisme testosteron.

Peningkatan kejadian obesitas pada wanita postmenopause berhubungan dengan kadar hormon estrogen yang menurun. estrogen terutama 17 β -estradiol (E2) merupakan estrogen yang paling dominan dan poten pada mamalia, berperan sebagai regulator penting metabolisme dan distribusi jaringan adiposa regional. Estrogen memicu depot lemak subkutaneus hanya setelah maturasi seksual, sebaliknya pada postmenopause terjadi peningkatan depot lemak abdominal. Depot massa lemak tidak hanya bergantung pada ukuran dan jumlah sel lemak tetapi juga pada keseimbangan antara lipogenesis dengan lipolisis. Faktor yang berperan pada lipogenesis adalah lipoprotein lipase. Defisiensi estrogen dapat mempengaruhi berat badan

dalam beberapa cara yaitu (1) 17β -estradiol meningkatkan ekspresi mRNA ob pada sel adiposit 3T3 dan sekresi leptin pada jaringan lemak omental; (2) Kekurangan estrogen setelah ovairektomi dapat mempengaruhi regulasi berat badan pada tingkat pusat. Estrogen dapat memiliki efek langsung terhadap adiposit dan konstituen seluler jaringan adiposa, seperti efek sentral terhadap konsumsi makanan dan energi expenditure yang berkontribusi pada seluruh efek deposisi adiposa. Berdasarkan pemahaman di atas, maka perlu diteliti lebih lanjut dan dipertimbangkan terapi hormonal pada kejadian obesitas terutama pada keadaan disfungsi testikularis pada laki-laki dan pada wanita yang mengalami defisiensi estrogen sebelum masa menopause.

DAFTAR PUSTAKA

- Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. 2006. The association between obesity and the diagnosis of androgen deficiency in symptomatic ageing men. *Medical Journal of Australia* 185 (8): 424-427.
- Allan CA, Strauss BJG, McLachlan RI. 2007. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *International Journal of Impotence Research* 19: 448-457.
- Ainslie DA, Morris MJ, Wittert G, Turnbull H, Proietto J, Thorburn AW. 2001. Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y. *International Journal of Obesity* 25: 1680-1688.
- Au W-S, Payne VA, O'rahilly S, and Rochford JJ. 2008. The NR4A family of orphan nuclear receptors are not required for adipogenesis. *Int J Obes* 32: 388-392.
- Auwerx J, Bart S. 1998. Leptin. *The Lancet* 351: 737-742.
- Bacquer OL, Petroulakis E, Paglialunga S, Poulin F, Richard D, Clanflone K, and Sonenberg N. 2007. Elevated sensitivity to diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking 4E-BP1 and 4E-BP2. *J Clin Invest* 117: 387-395.
- Banwell C, Hinde S, Dixon J, Sibthorpe B. 2005. Reflections on expert consensus: a case study of the social trends contributing to obesity. *European Journal of Public Health* 15 (6): 564-568.
- Berdanier CD. 2002. Handbook of Nutrition and Food. CRC Press LLC. New York:1429-1447
- Brandebourg TD and Hu CY. 2005. Regulation of differentiating pig preadipocytes by retinoic acid. *J Anim Sci* 83: 98-107.
- Burke WM, Jin X, Lin H-J, Huang M, Liu R, Reynolds RK, and Lin J. 2001. Inhibition of constitutively active stat3 suppresses growth of human ovarian and breast cancer cells. *Oncogene* 20: 7925-7934.
- Chen C-L, Hsieh F-C, Lieblein JC, Brown J, Chan C, Wallace JA, Cheng G, Hall BM and Lin J. 2007. Stat3 activation in human endometrial and cervical cancers. *Br J Cancer* 96: 591-599.
- Chen X, Wang J, Zhou F, Wang X, and Feng Z. 2003. STAT proteins mediate angiotensin II-induced production of TIMP-1 in human proximal tubular epithelial cells. *Kidney International* 64: 459-467.

- Cone RD, 2005. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience* 8, 5: 571-578
- Corsonello A, Perticone F, Malara A, De Domenico D, Loddo S, Buemi M, Lentile R and Corica F. 2003. Leptin-dependent platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects. *Int J Obes* 27: 566-573.
- Cummings DE, Joost O, 2007. Gastrointestinal regulation of food intake. *Journal of Clinical Investigation* 117: 13-23.
- Dann Sg, Selveraj A, and Thomas G. 2007. mTOR complex1-S6K1 signaling: at the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trend in Molecular Medicine* XXX: 8-15.
- Deng J, Grande F, and Neamati N. 2007. Small Molecule Inhibitors of Stat3 Signaling Pathway. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 91-107.
- Dewan S and Wilding JPH. 2003. Obesity and type-2 diabetes in the elderly. *Gerontology* 49: 137-145.
- De Pergola G. 2000. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes* 24 (suppl. 2): S59-S63 .
- De Virgilio C and Loewith R. 2006. Cell growth control: little eukaryotes make big contributions. *Oncogene* 25: 6392-6415.
- El-Chaar D, Gagnon A, and Sorisky A. 2004. Inhibition of insulin signaling and adipogenesis by rapamycin : effect on phosphorylation of p70 S6 kinase vs eIF4E-BP1. *Int J Obes* 28: 191-198.
- El Haschimi K, Plerroz DD, Hileman SM, Bjorback C, and Filler JS. 2000. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induce obesity. *J Clin Invest* 105: 1827-1832.
- Fraenkel M, Ketzine-Gillad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, Berthault M, Magnan C, Cerasi E, Kaiser N, and Leibowitz G. 2008. mTOR inhibition by rapamycin prevents β -cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 57: 945-957.
- Garcia R, Bowman TL, Niu G, Yu H, Minton S, and Muro-Cacho CA. 2001. Constitutive activation of Stat3 by the Src and JAK tyrosine kinases participates in growth regulation of human breast carcinoma cells. *Oncogene* 20: 2499-2513.
- Ge'raud A and Hans H. 2004. Development of White Adipose Tissue. *In the Handbook of Obesity, Etiology and Pathophysiology 2nd edition*. TLF eBook
- Gooren L. 2006. Visceral obesity, the metabolic syndrome, androgens and estrogens. *The Aging Male* 9(2): 75-79.
- Goulis DG, Tarlatzis BC. 2008. Metabolic syndrome and reproduction: I. Testicular function. *Gynecological Endocrinology* 24(1): 33-39.
- Gregoire FM, Cynthia M, Smas, and Sul HS. 1998. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 78:783-809.

- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, and Czech MP. 2008. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews* 9: 367-377.
- Harris TE, Chi A, Shabanowitz J, Hunt DF, Rhoads RE, and Lawrence C Jr. 2006. mTOR-dependent stimulation of the association of eIF4G and eIF3 by insulin. *The EMBO Journal* 25:1659-1668.
- Harris KC, Kuramoto LK, Schulzer M, Retallack JE. 2009. Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *CMAJ*: 719-726.
- Haslam DW, James WP 2005. Obesity. *Lancet* 366 (9492): 1197-209.
- Hautanen A. 2000. Synthesis and regulation of sex hormone binding globulin in obesity. *International Journal of Obesity Suppl* 2: S64-S70
- He ML, Wang Y, You JS, Mir PS, and McAllister TA. 2009. Effect of Seaweed Extract on Fatty Acid Accumulation and Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase Activity in 3T3-L1-Adipocytes. *Lipids* 44: 125-132.
- Hung J, McQuillan BM, Thompson PL, and Beilby JP. 2008. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *Int J Obes* 32: 772-779.
- Hwang M, Perez CA, Moretti L, and Lu B. 2008. The mTOR signaling network: insights from its role during embryonic development. *Current Medicinal Chemistry* 15:1192-1208.
- Hyman MA, 2006. Systems biology: the gut-brain-fat cell connection and obesity. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 12: 1
- Indra MR, 2006. Dasar Genetik Obesitas Viseral. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* XXII: 11-17.
- Indra MR. 2009. *Adiposopati*. Malang: Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Junqueira LC and Carneiro J. 2005. *Basic Histology: Text and Atlas*, 11th edition. New York: McGraw-Hill. p. 123-128.
- Kahn BB and Myers MG Jr. 2006. mTOR tells the brain that the body is hungry. *Nat Med* 12: 615-617.
- Kempft AM, Myra LS, Chaoying Li, Harsohana K, Terry TK, and Huang. 2006. Leptin as a marker of body fat and hyperinsulinemia in college students. *J of ACH* 55: 175-180.
- Kim JE and Chen J. 2004. Regulation of peroxisome proliferation-activated receptor- gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes* 53: 2748-2756.
- Kim S and Naima MM. 2000. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 130: 3110S-3115S.

- Krebs M, Brunmair B, Brehm A, Artwohl M, Szendroedi J, Nowotny P, Roth E, Furnsinn C, Promintzer M, Anderwald C, Bischof M, and Roden M. 2007. The mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes* 56: 1600-1607.
- Korshennikova E, van der Zon GCM, Voshol PJ, Janssen GM, Havekes LM, Grefhorst A, Kuipers F, Reijngoud DJ, Romijn JA, Ouwens DM, and Maassen JA. 2006. Sustained activation of the mammalian target of rapamycin nutrient sensing pathway is associated with hepatic insulin resistance, but not with steatosis, in mice. *Diabetologia* 49: 3049-3057.
- Kovacs P, Ma L, Hanson RL, Franks P, Stumvoll M, Bogardus C, Baier LJ. 2005. Genetic variation in UCP2 (uncoupling protein-2) is associated with energy metabolism in Pima Indians. *Diabetologia* 48 : 2292-2295
- Kuminski CM, McTernan PG, and Kumar S. 2005. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 109: 243-256.
- Lau C and Muniandy S. 2011. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IR_{AR}) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovascular Diabetology* 10: 1-18.
- Leibel RL. 2008. Energy in, energy out, and the effects of obesity-related genes. *N English Journal of Medicine*: 2603-2604.
- Leibowitz G, Cerasi E, and Ketzinel-Gilad M. 2008. The role of mTOR in the adaptation and failure of β -cells in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10: 157-169.
- Lichtenbelt WDM, Joost WV, Nanda MS, Jamie MAFL, Kemmerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, and Teule GJJ . 2009. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl J Med* 360: 1500-1508.
- Lima N, Cavaleire H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. 2000. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *International Journal of Obesity* 4: 1433-1437.
- Lin J, Tang H, Jin X, Jia G, and Hsieh J-T. 2002. p53 regulates Stat3 phosphorylation and DNA binding activity in human prostate cancer cells expressing constitutively active Stat3. *Oncogene* 21: 3082-3088.
- Liu L, Li F, Cardelli JA, Martin KA, Blenis J, and Huang S. 2006. Rapamycin inhibits cell motility by suppression of mTOR-mediated S6K1 and 4E-BP1 pathways. *Oncogene* 25: 7029-7040.
- Liu F, Fan H, Qiu J, Wang B, Zhang M, Gu N, Zhang C, Fei L, Pan X, Guo M, Chen R, and Guo X. 2008. A paradox: Insulin inhibits expression and secretion of resistin which induces insulin resistance. *World J Gastroenterol* 14: 95-100.

- Lustig RH, Sen, Soberman JE, and Velasquez-Mieyer, 2004. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. *Int J of Obes* 28: 1344-1348.
- Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Zamora-Valdes D, Uribe M, 2006. Adiponectin, structure, function and pathophysiological implications in non-alcoholic fatty liver disease. *Mini-Reviews in Medical Chemistry* 6:651-656.
- Milewicz A, Jedrzejuk D. 2006. Climacteric obesity: from genesis to clinic. *Gynecological Endocrinology* 22(1): 18-24.
- Morrison RF and Farmer SR. 2000. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J Nutr* 130: 3116S-3121S.
- Musri MM, Gomis R, and Parrizas M. 2007. Chromatin and chromatin-modifying proteins in adipogenesis. *Biochem Cell Biol* 85: 397- 410.
- Munzberg H and Martin GM. 2005. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 8: 566-570.
- Nikitakis NG, Siavash H, Hebert C, Reynolds MA, Hamburger AW, and Sauk JJ. 2002. 15-PGJ₂, but not thiazolidinediones, inhibits cell growth, induces apoptosis, and causes downregulation of Stat3 in human oral SCCa cells. *Br J Cancer* 87: 1396-1403.
- Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, Zhang S, Wang T, Sinibaldi D, Coppola D, Heller C, Ellis LM, Karras J, Bromberg J, Pardoll D, Jove R, and Yu H. 2002. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 21: 2000-2008.
- Pallottini V, Bulzomi P, Galluzzo P, Martini C, Marino M. 2008. Estrogen regulation of adipose tissue functions: involvement of estrogen receptor isoforms⁸. *Infectious Disorders-Drugs Targets* 8: 52-60.
- Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. 2005. Genetics of leptin and obesity : A HuGe review. *American Journal of Epidemiology* 162: 101-114.
- Prada PO, Hirabara SM, deSouza CT, Schenka AA, Zecchin HG, Vassallo J, Velloso LA, Carneiro E, Carvaihela JBC, Curi R and Saad MJ. 2007. L-glutamine supplementation induces insulin resistance in adipose tissue and improve insulin signalling in liver and muscle of rats with diet-induced obesity. *Diabetologia* 50: 1949-1059.
- Prentice AM, 2001. Obesity and its potential mechanistic basis. *British Medical Bulletin* 60: 51-67
- Procter KL. 2007. The aetiology of childhood obesity: a review. *Nutrition Research Review* 20: 29-45.
- Puri V and Czech MP. 2008. Lipid droplets: FSP27 knockout enhances their sizzle. *J Clin Invest* 118: 2693-2696.

- Rahaman SO, Harbor PC, Chernova O, Barnett GH, Vogelbaum MA, and Haque SJ. 2002. Inhibition of constitutively active Stat3 suppresses proliferation and induces apoptosis in glioblastoma multiforme cells. *Oncogene* 21: 8404-8413.
- Rajala MW, Obici S, Scherer PhE, and Rosseth L. 2003. Adipose derived resistin and gut-derived resistin like molecule β selectively impair insulin action on glucose protection. *J Clin Invest* 111: 225-230.
- Robinson SW, Dinulesco DM, Cone RD. 2000. Genetic models of obesity and energy balance in the mouse. *Annu. Rev. Genet* 34:687-745
- Rosen ED and MacDouglaod OA. 2006. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7: 885-896.
- Rui L. 2007. A link between protein translation and body weight. *J Clin Invest* 117: 310-313.
- Rosner M and Hengstschlager M. 2008. Cytoplasmic and nuclear distribution of the protein complexes mTORC1 and mTORC2: rapamycin triggers dephosphorylation and delocalization of the mTORC2 component rictor and sin1. *Hum Mol Genet* 17: 2934-2948.
- Rosen ED. 2002. The molecular control of adipogenesis, with special reference to lymphatic pathology. *Ann N Y Acad Sci* 979: 143-58.
- Schust J, Sperl B, Hollis A, Mayer TU, and Berg T. 2006. Stattic: A Small-Molecule Inhibitor of STAT3 Activation and Dimerization. *Chem Biol* 13: 1235-1242.
- Sethi JK and Puig AJV. 2007. Thematic review series on adipocyte biology: Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *Journal of Lipid Research* 48: 1253-1262.
- Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, and Dunn SR, Ouedraogo R, Hough K, McCue P, Chan L, Falkner B, and Goldstein BJ. 2008. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 118: 1645-1656.
- Soderberg S, Olsson T, Elisson M, Johnson O, Brismar K, Carlstrom K, and Ahren B. 2001. A strong association between biologically active testosterone and leptin in non-obese men and women is lost with increasing (central) adiposity. *Int J Obes* 25: 98-105.
- Speakman JR. 2004. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 134 : 2090S.
- Stein CJ and Colditz. 2004. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2522-2525.
- Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR and Dai CY. 2001. A family of tissue specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 502-506.

- Stryer L, Berg JM, and Tymoczko JL. 2002. Chapter 18.5: Glycerol 3-Phosphate Shuttle. *Biochemistry*. San Francisco: W.H. Freeman.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. 2005. Airborne occupational exposure, ABO phenotype, and the risk of obesity. *International Journal of Obesity* 29: 689-696.
- Sul HS, Smas C, Mei B, and Zhou L. 2000. Function of pref-1 as an inhibitor of adipocyte differentiation. *Int J Obes* 24 (Suppl 4): S15-S19.
- Supriasa IDN, Bakri B, Ibnu F. 2001. Penilaian Status Gizi. EGC, Jakarta:191-209
- Svartberg J. 2007. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. *International Journal of Impotence Research* 19: 124-128.
- Swierczynski J, Zabrocka L, Goyke E, Raczynska S, Adamonis W, and Sledzinski Z. 2003. Enhanced glycerol 3-phosphate dehydrogenase activity in adipose tissue of obese humans. *Mol Cell Biochem* 254: 55-59.
- Tischler, 2004. Neuroendocrinology: Obesity. *Lecture* 52:1-12
- Töre F, Tonchev AB, Fiore M, Tuncel N, Atanassova P, Aloe L, and Chaldakov GN. 2007. From adipose tissue protein secretion to adipopharmacology of disease. *Immun Endoc Metab Agent in Med Chem* 7: 149-155.
- Tchernof A, 2007. Visceral adipocytes and metabolic syndrome. *Nutr Rev* 65: S24-S30.
- Tong Q and Hotamisligil GS. 2001. Molecular mechanism of adipocyte differentiation. *Endocrine* 2: 349-355.
- Torigoe M, Matsui H, Ogawa Y, Murakami H, Murakami R, Cheng XW, Numaguchi Y, Murohara T, and Okumura K. 2007. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men. *Clinical Endocrinology* 67: 276-281.
- Triawanti, Indra MR, Prawiro AT, Sujuti H. 2013. Regulasi Adipogenesis oleh mTORC1 melalui jalur STAT3. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 27 (3):
- Triawanti, Indra MR, Prawiro AT, Sujuti H. 2012. The Inhibition of Maturation of adipocytes through mammalian target of rapamycin of complex1 (mTORC1) and STAT3 pathway. 7th Symposium on Nutri Indonesia in conjunction with 1st International Symposium on Nutrition, Jakarta 5-8 July 2012
- Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. 2000. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *International Journal of Obesity* 24: 485-491.
- Unger RH and Orci L. 2000. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes* 24 (Suppl 2): S28-S32.
- Van Beek EA, Bakker AH, Kruyt PM, Vink C, Saris WH, Fransen-vanHal NLW, and Keijer J, 2008. Comparative expression analysis of isolated

- human adipocytes and the human adipose cell lines LiSa-2 and PAZ6. *Int J Obes* 32: 912-921.
- Walley AJ, Alexandra IF, and Philippe F. 2006. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet* 15 (Review Issue No. 2): R124-R130.
- Wang Q, Heimberg H, Pipeleers, and Ling Z. 2008. Glibenclamide activates translation in rat pancreatic beta cells through calcium-dependent mTOR, PKA and MEK signalling pathways. *Diabetologia* 51: 1202-1212.
- Wang D, Zhou Y, Lei W, Zhang K, Shi J, Hu Y, Shu G, and Song J. 2010. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) regulates adipocyte differentiation via peroxisome-proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). *Biol Cell* 102: 1-12.
- Wardle J. 2005. Understanding the aetiology of childhood obesity: implications for treatment. *Proceedings of the Nutrition Society* 64; 73-79.
- Zhang JW, Klemm DJ, Vinson C, and Lane D. 2004. Role of CREB in Transcriptional Regulation of CCAAT/Enhancer-binding Protein β Gene during Adipogenesis. *J Biol Chem* 279: 4471-4478.