

LEPTIN SEBAGAI INDIKATOR OBESITAS

Aladhiana Cahyaningrum

Abstract: Background: Obesity is a condition in which there is an excessive accumulation of body fat. Cases of obesity will continue to increase and an estimated 1.12 billion people in the world will be obese by 2030 (Meydani and Hasan, 2010; Derdemezis et al., 2011). In Indonesia, the lifestyle changes that lead to Westernization causes changes in diet refers to a diet high in calories, fat and cholesterol that have an impact on the increased risk of obesity (Dir.Kes, 2009). Leptin is a protein derived from the 167 amino acids and the product of the obese gene (*ob*) with a molecular weight of 16 kDa that is synthesized mainly by adipose tissue. Leptin serves to regulate the metabolism of energy balance and body weight. In general, leptin plays a role in inhibiting hunger and increase energy metabolism. In individuals with large fat tissue contains more leptin than smaller fat tissue, whereas obesity is often found leptin resistance. Some researchers have found that higher leptin levels in obese people compared to people with normal weight (Considine, 1996). Circulating leptin levels in the blood of normal individuals known of 1-3 ng / mL, whereas circulating leptin levels in the blood of obese at 100 ng / mL (Hoda et al., 2012).

Kata Kunci : Leptin, Obesity.

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan suatu kondisi dimana terdapat penimbunan lemak tubuh yang berlebihan. Menurut standar indeks massa tubuh (IMT), IMT >25 kg/m² dikategorikan obesitas (Asia Pasifik, 2000).

Prevalensi obesitas meningkat pada beberapa tahun terakhir dan telah menimbulkan masalah kesehatan yang serius. Kasus obesitas akan terus mengalami peningkatan dan diperkirakan sekitar 1,12 miliar orang di dunia akan mengalami obesitas pada tahun 2030 (Meydani dan Hasan, 2010; Derdemezis et al., 2011). Obesitas ditandai dengan peningkatan massa jaringan adiposa yang disebabkan oleh energi yang masuk melebihi energi yang dikeluarkan, sehingga terjadi akumulasi dalam bentuk lemak. Akumulasi dalam bentuk lemak akan mengakibatkan hipertrofi dan hiperplasia pada

jaringan adiposa (Derdemezis et al., 2011; Enns et al., 2011). Berdasarkan data dari *Noncommunicable Disease in South-East Asia Region* tahun 2008 prevalensi individu dengan IMT \geq 25 kg/m² mengalami peningkatan dari 2.7% menjadi 8.9% di Bangladesh, 1.6% menjadi 10% di Nepal dan 11% menjadi 15% di India sedangkan di Indonesia persentasinya mencapai 16% pada laki-laki dan 25% pada wanita (WHO/SEARO, 2011).

Di Indonesia, perubahan gaya hidup yang menjurus ke westernisasi menyebabkan berubahnya pola makan yang merujuk pada diet tinggi kalori, lemak dan kolesterol yang menimbulkan dampak terhadap peningkatan resiko obesitas (Dir.Kes,2009). Dewasa ini telah banyak diteliti hal-hal yang berkaitan dengan obesitas termasuk penyebab obesitas dan resiko yang ditimbulkannya.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa obesitas dapat menginduksi

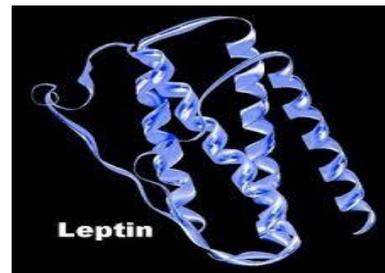
stres oksidatif dan menimbulkan gangguan pada produksi adipokin. Salah satu adipokin yang memiliki peran dalam menjaga homeostasis energi dalam tubuh adalah leptin (Wellen dan Thompson, 2010; Sanchez *et al.*, 2011). Leptin merupakan hormon yang disintesis oleh sel adiposa. Leptin berfungsi untuk menurunkan jumlah makanan yang masuk, meningkatkan energi yang dikeluarkan melalui sinyal spesifik pada hipotalamus, dan memelihara homeostasis berat badan (Rodrigues, 2009; Sahu). Beberapa peneliti telah menemukan bahwa kadar leptin lebih tinggi pada orang yang obesitas dibanding orang dengan berat badan normal (Considine, 1996).

KAJIAN PUSTAKA

Leptin

Leptin berasal dari bahasa Yunani "*leptos*" yang berarti kurus. (Poeggeler, *et al.*, 2010). Leptin merupakan suatu protein produk dari gen obesitas (*ob*) dengan berat molekul 16 kDa yang disintesis terutama oleh jaringan adiposa dan diidentifikasi pertamakali pada tahun 1994 oleh Friedman sebagai gen yang berperan dalam terjadinya obesitas pada tikus percobaan (Zhang, *et al.*, 1994). Leptin adalah suatu protein yang berasal dari 167 asam amino, merupakan hormon yang diproduksi oleh jaringan adiposa. *Leptin bekerja pada susunan saraf pusat (SSP) untuk menurunkan berat badan, dengan cara menurunkan asupan makanan dan meningkatkan metabolisme dengan meningkatkan thermogenesis dan peningkatan pemakaian energy expenditure.* Leptin merupakan molekul yang bersifat *pleiotropik* yaitu berperan

sebagai regulator energi, mengatur fungsi endokrin dan imunitas. Struktur leptin memiliki kesamaan dengan rantai panjang bentuk helik dari kelompok sitokin seperti pada interleukin-6 (IL-6) dan IL-11 (Faggioni, *et al.*, 2001).



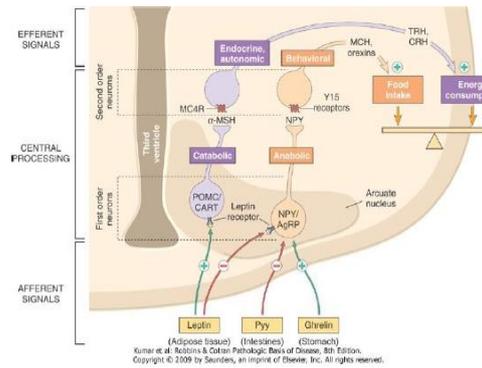
Gambar 1. Leptin

Fungsi utama leptin adalah menyediakan sinyal simpanan energi yang ada dalam tubuh pada sistem saraf pusat sehingga otak dapat melakukan penyesuaian yang dibutuhkan untuk menyeimbangkan asupan energi dan pengeluaran (Friedman & Halaas, 1998; Enriori, 2006). Leptin berfungsi mengatur metabolisme untuk keseimbangan energi dan berat badan. Secara umum leptin berperan dalam menghambat rasa lapar dan meningkatkan metabolisme energi. Pada individu dengan jaringan lemak yang berukuran besar mengandung lebih banyak leptin dibandingkan dengan jaringan lemak yang lebih kecil, sedangkan pada obesitas sering dijumpai adanya resistensi leptin. Keadaan ini terjadi akibat gangguan transportasi leptin pada otak sehingga Hipotalamus pada individu dengan obesitas menjadi kekurangan leptin.1,5

Leptin yang diikat oleh reseptor neural di hipotalamus akan menurunkan kadar *neuropeptide Y*, yang menimbulkan turunnya *appetite* dan signal

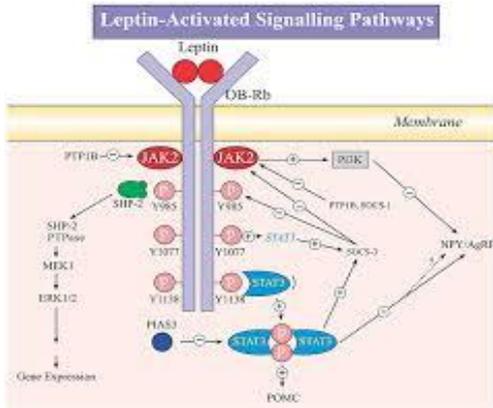
sel adiposa untuk penghancuran trigleserida sebagai upaya melepaskan asam lemak bebas kemudian digunakan untuk proses oksidasi, yang dipengaruhi insulin dan beberapa sitokin. Selain diikat oleh neuro reseptor leptin di hypothalamus, juga oleh reseptor di sel T. Diduga hal ini dihubungkan dengan kaitan antara sel adipose dengan sistem imunitas.

Leptin bekerja dengan menghambat aksi *neuropeptide Y* (NPY) dan agouti-related peptide (AgRP) serta meningkatkan aksi α -melanocortin stimulating hormone (α -MSH). Dengan adanya interaksi dengan SSP, leptin harus melewati sawar darah otak. Hal ini terjadi melalui reseptor leptin pada sel endotel yang berfungsi sebagai transporter. Pada saat terjadi ikatan dengan Ob-Rb reseptor, maka menimbulkan dua efek : Reaksi anabolik, menyebabkan penurunan asupan makanan dan ekspenditure energi. Aksi leptin pada hypothalamus menyebabkan down-regulation NPY dan AgRP. Keduanya sangat poten sebagai molekul orixigenic (appetite –Stimulating), yang meningkatkan asupan energi. Aktifasi katabolik, juga disebabkan penurunan asupan makanan dan energi ekspenditur. Leptin pada umumnya diperlukan pemecahan pro-opiomelanocortin (POMC) sebagai molekul prekursor. Hal ini diperbolehkan oleh α -melanocortin stimulating hormone (α -MSH) untuk diproduksi.



Gambar 2. Jalur neurohumoral di hipotalamus yang mengatur keseimbangan energi.

Leptin bekerja melalui ikatan leptin dengan reseptornya akan menginduksi proses *signaling* selanjutnya melalui the *janus kinase* (JAK) kemudian menginduksi *phosphorylation of tyrosine* (Y) pada reseptor yang terletak pada sitoplasma membentuk ikatan *phosphotyrosine* pada protein STAT. Setelah terjadi proses *phosphorylation* dan terbentuk residu *tyrosine* pada protein STAT, ikatan ini akan memisahkan diri dari reseptor dan akan berfungsi sebagai regulator aktif pada proses transkripsi gen. Setelah ditransportasikan ke dalam nukleus akan mengalami ikatan dengan element STAT dan DNA untuk menstimulasi proses transkripsi gen target (Auwerx, *et al.*, 1998). Penjelasan tentang reseptor leptin dapat dilihat pada Gambar berikut.



Gambar 3. Jalur Aktivasi Signal Leptin

Jalur STAT3 tidak diaktivasi pada jaringan lainnya. Signaling STAT3 *leptin-dependent* dan *adenosine monophosphate kinase* (AMPK) dapat menginduksi dan mengorganisasikan *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) serta *gamma coactivator* (PGC) dan mampu mensupport integritas serta fungsi mitokondria (Guo, *et al.*, 2008). Leptin meningkatkan ekspresi *fos* yang merupakan target dari STAT3 serta meningkatkan ekspresi beberapa gen lainnya secara spesifik pada hipotalamus (Woods, *et al.*, 1996).

Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan berat badan yang melebihi batas kebutuhan skeletal dan fisik sebagai akibat dari akumulasi lemak berlebihan dalam tubuh. (Dorland, 2006)

Berdasarkan distribusi jaringan lemak, dibedakan menjadi :

- a. *Apple shape body* (distribusi jaringan lemak lebih banyak dibagian dada dan pinggang)
- b. *Pear shape body/gynecoid* (distribusi jaringan lemak lebih banyak dibagian pinggul dan paha)

- Secara klinis mempunyai ciri-ciri, yaitu
- a. Wajah bulat dengan pipi tembem dan dagu rangkap
 - b. Leher relatif pendek
 - c. Dada membusung dengan payudara membesar
 - d. Perut membuncit (*pendulous abdomen*) dan *striae abdomen* (garis2 putih di perut)
 - e. Pada anak laki-laki : *Burried penis/* penis yang tidak terlihat karena tertutup lemak perut, *gynaecomastia* (tumor kelenjar payudara)
 - f. Pubertas dini
 - g. *Genu valgum* (tungkai berbentuk X) dengan kedua pangkal paha bagian dalam saling menempel dan bergesekan yang dapat menyebabkan *laserasi/lecet* pada kulit.

Metoda yang paling berguna dan banyak digunakan untuk mengukur tingkat obesitas adalah BMI (Body Mass Index) atau indeks massa tubuh (IMT), yang didapat dengan cara membagi berat badan (kg) dengan kuadrat dari tinggi badan (meter).

$$BMI = BB \text{ (kg)} / TB^2 \text{ (m)}$$

Tabel 1. Klasifikasi BB dihubungkan dengan resiko morbiditas berdasarkan lingkaran pinggang untuk populasi penduduk Asia.

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Risiko ko-morbiditas	
		Lingkar pinggang	
		<90 cm (♂) <80 cm (♀)	>90 cm (♂) >80 cm (♀)
BB kurang	< 18,5	Rendah (risiko ↑pd masalah klinis lain)	sedang
Kisaran normal	18,5 - 22,9	sedang	meningkat
BB lebih :	≥ 23,0		
- Pre Obes	23,0 – 24,9	meningkat	sedang
- Obes I	25,0 – 29,9	sedang	berat
- Obes II	≥ 30,0	berat	sangat berat

Penyebab kegemukan sangat bervariasi, faktor yang berperan adalah (1) gangguan emosi yang disertai konsumsi makanan secara berlebihan,

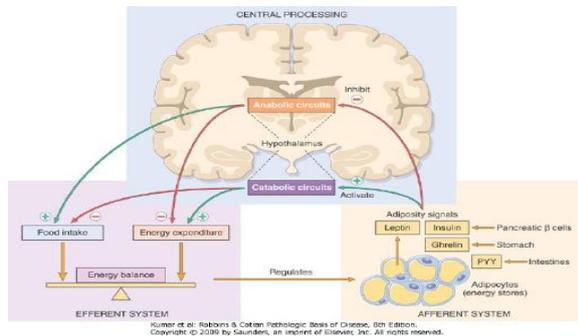
(2) pembentukan sel-sel lemak dalam jumlah berlebihan akibat konsumsi makanan yang berlebihan, (3) gangguan fungsi endokrin tertentu, (4) gangguan pada pusat pengatur kenyang dan selera makan di hipotalamus, (5) kecenderungan herediter, (6) faktor eksternal, seperti kelezatan makanan yang tersedia, serta (7) kurang berolahraga (Sherwood, 2001).

Patofisiologi Obesitas

Obesitas terjadi karena adanya kelebihan energi yang disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Gangguan keseimbangan energi ini dapat disebabkan oleh faktor eksogen (obesitas primer) sebagai akibat nutrisi (90%) dan faktor endogen (obesitas sekunder) akibat adanya kelainan hormonal, sindrom atau defek genetik (meliputi 10%).

Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu: pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi, dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adipose, usus dan jaringan otot). Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK) sebagai

stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi. Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Leptin kemudian merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi *Neuro Peptide Y* (NPY), sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan. Pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang diatur oleh mekanisme neural dan humoral (neurohumoral) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis. Mekanisme ini dirangsang oleh respon metabolic yang berpusat pada hipotalamus. Seperti yang tampak pada gambar berikut:



Gambar 4. pengaturan keseimbangan energi. Jaringan lemak menghasilkan sinyal aferen yang mengaktifkan hipotalamus untuk mengatur nafsu makan dan kenyangan. Sinyal ini menurunkan intake makanan dan menghambat siklus anabolik, dan mengaktifkan pemakaian energi dan mengaktifkan siklus katabolic

Leptin Sebagai Indikator Obesitas

Leptin berfungsi sebagai suatu duta (*massanger*) dari jaringan adiposa yang memberikan informasi ke otak mengenai ukuran massa lemak. Salah satu efek utamanya adalah sebagai penghambat sintesa dan pelepasan *neuropeptida Y*, dengan cara meningkatkan asupan makanan, menurunkan *thermogenesis* dan meningkatkan kadar insulin.

Kadar leptin menurun dalam 12 jam setelah kelaparan atau selama puasa dan meningkat setelah beberapa hari mengkonsumsi banyak makanan (Klein & Romijn, 2008). Sebagai kontrol terhadap keseimbangan energi pada manusia, leptin merupakan hormon anti obesitas yang didasarkan pada hipotesis bahwa kadar leptin yang tinggi akan mencegah terjadinya obesitas (Bravoet al, 2006).

Beberapa peneliti telah menemukan bahwa kadar leptin lebih tinggi pada orang yang obesitas dibanding orang dengan berat badan normal (Considine, 1996). Kadar leptin yang bersirkulasi

dalam darah orang normal diketahui sebesar 1-3 ng/mL, sedangkan kadar leptin yang bersirkulasi dalam darah penderita obesitas sebesar 100 ng/mL (Hoda *et al.*, 2012).

Kadar leptin yang meningkat pada penderita obesitas berhubungan dengan menurunnya kemampuan leptin untuk menekan makanan yang masuk, dan menekan penambahan berat badan, suatu keadaan yang disebut dengan resistensi leptin. Kadar leptin dalam sel adiposa dapat dijadikan sebagai indikator seberapa efisien leptin bekerja dalam menjaga homeostasis energi. Efisiensi leptin merupakan kadar leptin yang diproduksi dalam sel adiposa yang mampu menjaga homeostasis energi melalui regulasi berat badan.

Makanan Menstimulus Leptin

Supaya kadar leptin dalam tubuh terpenuhi, maka dalam menu hendaknya terdapat makanan yang menstimulus leptin, seperti:

- Makanan tinggi protein
- Makanan kaya serat
- Sayur-sayuran berdaun hijau dan merah
- Buah-buahan kaya antioksidan

Adapun, teknik makan yang perlu diperhatikan agar tidak mudah lapar dan nafsu makan tetap terkendali, sebagai berikut :

- Makan perlahan
 Makan dengan perlahan dapat membantu rasa kenyang lebih cepat. Cara ini dapat merangsang tubuh memproduksi hormon leptin dan mengirimkan sinyal kenyang ke otak untuk berhenti makan.

- Konsumsi lebih banyak protein
Protein mempunyai sifat lebih mengenyangkan daripada karbohidrat maupun lemak, sehingga Makanan sumber protein pada setiap menu makanan seperti telur, baik telur rebus atau omelet, ikan, susu dan yoghurt dan lain-lain harus ada
- Konsumsi karbohidrat kompleks
Karbohidrat kompleks memiliki kadar gula yang stabil karena mengandung molekul gula yang kompleks dan tidak dicerna secara cepat. Hal ini membuat tubuh memiliki energi dalam jangka waktu lebih lama karena kadar gula dalam darah tidak berfluktuasi. Karbohidrat kompleks juga memberikan stimulus serotonin pada tubuh, yakni senyawa yang mengendalikan emosi dan juga nafsu makan. Contoh makanan mengandung karbohidrat kompleks di antaranya, beras merah, gandum dan olahannya, ubi.
- Serat
Makanan kaya serat seperti sereal, sayuran, dan buah-buahan segar dapat membantu rasa kenyang lebih cepat, sekaligus membantu memperbaiki kesehatan pencernaan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Obesitas merupakan kelainan metabolisme yang kompleks dan bersifat multifaktorial, memberikan dampak negatif bagi kesehatan karena berbagai komplikasi yang diakibatkannya

Leptin merupakan hormon dengan berat molekul 16 kDa, yang mengandung 167 asam amino yang disekresi pada jaringan adipose. Kadar leptin

lebih tinggi pada orang yang obesitas dibanding orang dengan berat badan normal. Kadar leptin dalam sel adiposa dapat dijadikan sebagai indikator seberapa efisien leptin bekerja dalam menjaga homeostasis energi.

Kadar leptin dalam tubuh dapat terpenuhi dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung leptin, seperti: makanan tinggi protein, makanan tinggi serat, sayur-sayuran berdaun hijau dan merah dan buah-buahan kaya antioksidan.

DAFTAR PUSTAKA

- Friedman JM, Leptin, leptin receptors and the control of body weight, Eur J Med Res. 1997.
- Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal FJ., Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001.
- Kershaw EE., FLIER JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 19 89.
- Kodyat, dkk, Survei Indek Massa Tubuh (IMT) di 12 Kotamadya, Indonesia, Gizi Indonesia. 1996.
- Kratzsch Jet al, Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index during Childhood, Puberty, and Adolescence, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Oktober. 2002.
- Meydani, M. dan Hasan, S. T. Dietary Polyphenols dan Obesity. Nutrients 2010.
- Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. J. Anim. Sci. 2004.
- Morris, D. L., dan Rui, L. Recent Advances in Understanding Leptin Signaling and Leptin Resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009.
- Oswal, A. dan Yeo, G. Leptin and the Control of Body Weight: a Review of Its Diverse

- Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity.2010
- Sahu, A. Intracellular Leptin-Signaling Pathways in Hypothalamic Neurons: The Emerging Role of Phosphatidylinositol-3 Kinase - Phosphodiesterase-3B-cAMP Pathway. *Neuroendocrinology* 2011.
- Wargahadibrata AF. Kelebihan berat dan kegemukan. Jakarta: Familia Medika; 2007
- Waspadji S. Prinsip pengelolaan obesitas pada tingkat pelayanan kesehatan primer. *Mej Kedokt Indon*;2005.