

STUDI LITERATUR

Peran Leptin Dalam Metabolisme

Rahmi¹, Sharlini Desfika Nasution²

Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
Gedung Kampus 1 UMSU, Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, Sumatera Utara

Email korespondensi: rahmi@umsu.ac.id

Abstrak: Jaringan adiposa, yang sering disebut sebagai “lemak”, merupakan organ yang dulunya dianggap hanya sebagai penyimpan lipid, ternyata dapat menghasilkan berbagai substansi, seperti hormon, *sitokin*, dan *peptide* lainnya. Oleh karena itu, jaringan adiposa memiliki fungsi yang sangat banyak dalam fisiologi tubuh. Salah satu hormon yang dihasilkan adalah leptin. Secara umum leptin merupakan hormon pengatur nafsu makan, tetapi ternyata leptin dapat berperan dalam metabolisme tubuh. Studi ini bertujuan untuk membahas peran leptin dalam metabolisme tubuh. Leptin merupakan salah satu hormon utama yang dihasilkan oleh jaringan adiposa. Leptin bekerja mengatur keseimbangan energi tubuh dengan menekan rasa lapar dan menstimulasi rasa kenyang. Selain itu, leptin juga dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan lipid secara sentral dan perifer melalui berbagai mekanisme.

Kata Kunci: Jaringan adiposa, leptin, metabolisme.

PENDAHULUAN

Mahluk hidup butuh mengonsumsi energi yang berasal dari lingkungannya. Penyimpanan energi tambahan yang diperoleh dari makanan yang berlebih penting untuk aktivitas fisiologi pada saat terjadi kelaparan.¹ Pada manusia, penyimpanan nutrisi dan akumulasi lemak berada di jaringan adiposa. Jaringan adiposa merupakan organ metabolik sentral yang berperan dalam regulasi homeostasis energi tubuh. Jaringan adiposa didistribusikan di seluruh tubuh dan bersifat dinamis. Jaringan tersebut mampu membesar hingga lima belas kali lipat untuk mengakomodasi kelebihan energi

dalam bentuk lipid. Selain itu, ia juga dapat berespons terhadap homeostasis energi tubuh.^{1,2}

Pada awalnya, jaringan adiposa dianggap sebagai organ pasif yang menyimpan lemak. Hal ini menjadi berubah ketika leptin diidentifikasi sebagai hormon yang dihasilkan dari jaringan adiposa. Penemuan tersebut mengubah pandangan jaringan adiposa dari depot energi sederhana menjadi organ endokrin yang aktif.^{1,3,4} Setelah penemuan ini, berbagai sitokin, hormon, dan peptida yang sekresikan oleh jaringan adiposa disebut sebagai adipokin.¹ Oleh karena itu, jaringan adiposa memiliki peran yang sangat

banyak, seperti sebagai penghubung sentral dari komunikasi metabolisme, termoregulasi, penahan trauma dan dingin, dan mengontrol nafsu makan.²

Leptin berperan penting dalam mengontrol asupan makanan dan metabolisme untuk mempertahankan homeostasis keseimbangan energi. Leptin disekresikan sebagai respons dari makanan masuk dan kemudian meng-inhibisi rasa lapar dan menstimulasi rasa kenyang dengan mengatur sirkuit neuron di otak. Selain itu, leptin juga mempengaruhi metabolisme tubuh dengan meningkatkan oksidasi lipid dan *biogenesis* mitokondria, serta mempercepat pengeluaran energi di jaringan perifer.^{1,3}

Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa didefinisikan sebagai adanya sel khusus yang menangani, lipid, yang disebut sebagai adiposit, yang menjadi sumber energi utama tubuh.⁵ Secara histologi terdapat tiga jenis jaringan adiposa, jaringan adiposa putih mencapai 95% dari massa jaringan adiposa; jaringan adiposa coklat yang mewakili 1% hingga 2% jaringan adiposa, terutama terdapat di daerah *servikal*, aksila, dan *para-spinal*; dan jaringan adiposa *beige* yang jumlahnya sulit dihitung tetapi terdapat di antara jaringan adiposa coklat, dan mampu untuk berubah menjadi jaringan adiposa coklat akibat paparan dingin atau stimulasi adrenergik.⁶ Jaringan adiposa putih berfungsi sebagai penyimpanan energi untuk organ lain, sedangkan jaringan adiposa coklat merupakan akumulasi lipid untuk *thermogenesis* terhadap dingin. Jaringan adiposa juga dapat menyekresikan berbagai hormon, *sitokin*, dan metabolit

yang mengontrol aktivitas metabolik di organ perifer.¹

Secara anatomi, jaringan adiposa putih terbagi menjadi dua depot, di subkutan dan di *visceral*. Di *visceral*, jaringan adiposa tersebut terkonsentrasi di rongga abdomen, seperti di *omentum*, *mesenterium*, *peritoneum*, dan *peri-renal*. Jaringan adiposa sub-kutan penting untuk penahan panas dan penyimpanan energi. Jaringan adiposa yang berada di *omentum* dan *mesentrium* berperan dalam resistensi insulin hepar dan steatosis, sebab hati secara langsung terpapar dengan faktor-faktor yang dikeluarkan oleh jaringan adiposa melalui vena porta.¹

Jaringan adiposa putih terdiri dari *droplet lipid* yang besar dalam selnya dan memiliki sedikit mitokondria. Fungsi utama dari sel ini adalah untuk menyimpan dan mengeluarkan energi sebagai respons terhadap perubahan status energi tubuh. Proses ini terjadi terus menerus secara berulang antara *lipolisis* (pengeluaran asam lemak) dan *lipo-genesis* (pengambilan/sintesis asam lemak). Jaringan adiposa putih juga mengeluarkan berbagai hormon dan faktor lainnya seperti *adiponectin*, *leptin*, *resistin*, *TNF alpha*, *IL-6*, *IL-1beta*, *IL-8*, dan *IL-18*.⁵

Leptin

Leptin merupakan hormon peptida yang disekresikan terutama oleh jaringan adiposa, merupakan hormon yang pertama kali yang diketahui dan berperan penting dalam menekan nafsu makan. Gen Leptin terletak di kromosom 7 pada manusia, leptin terdiri dari 167 asam amino. Reseptor leptin berada di kromosom 1 pada manusia.^{7,8} Selain jaringan adiposa, leptin

juga terdapat di berbagai jaringan seperti plasenta, kelenjar *mamae*, ovarium, otot rangka, lambung, kelenjar hipofisis, dan jaringan limfoid.⁴

Kadar leptin meningkat sejalan dengan massa jaringan adiposa, oleh karena itu merefleksikan status energi tubuh jangka Panjang. Leptin dikeluarkan secara *pulsatil*, peningkatan sekresi terjadi secara akut setelah makan, dan sekresinya ditekan saat kelaparan. Konsentrasi leptin juga disesuaikan dengan irama diurnal. Kadarnya mencapai puncak pada Tengah malam dan dini hari, dan sangat rendah pada Tengah hari. Pola sekresi *pulsatil* leptin mirip antara individu yang *obese* dan tidak, tetapi amplitudo-nya lebih tinggi pada individu yang *obese*. Meskipun kadar leptin menurun secara signifikan setelah menopause, Wanita cenderung memiliki kadar leptin lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hal ini menunjukkan pengaruh dari hormon seks. Kadar leptin menurun seiring bertambahnya usia baik pada laki-laki maupun Perempuan. Jaringan *adiposa subkutan* memproduksi lebih banyak leptin dibandingkan jaringan *adiposa visceral*. Mekanisme regulasi sekresi leptin masih belum banyak diketahui. Namun, kadar leptin dapat juga dipengaruhi oleh insulin, *katekolamin*, dan *sitokin* (4,7,8).

Leptin bersirkulasi dalam darah dalam dua bentuk, terikat dan bebas. Leptin merupakan hormon *pleiotropic* yang fungsinya tidak hanya menekan nafsu makan dan meningkatkan energi *expenditure*. Leptin juga berperan sebagai sinyal keadaan status nutrisi kepada sistem reproduksi, sistem imun, sistem kardiovaskular, sistem *skeletal*, dan aksis hormon tiroid. Selain itu, leptin juga dapat

mengatur kadar gula darah melalui efeknya pada hati dan pankreas.⁷

Leptin dapat memberikan efek setelah berikatan dengan reseptornya, yaitu reseptor Leptin (LepR) yang berada terutama di sistem saraf pusat. Terdapat enam *isoform* dari LepR. LepRa, b, c, d, dan f merupakan reseptor trans-membran dan harus berikatan dengan *janus kinase-2* (JAK2) untuk transduksi sinyal. *LepRe* merupakan *isoform* yang *soluble*, sehingga dapat berikatan dengan leptin yang bersirkulasi dan menghambat transpor sentral leptin (7,8).

Tempat utama kerja dari leptin adalah di *nucleus arkuata* hipotalamus. *Nucleus arkuata* hipotalamus memiliki peran penting dalam mengontrol keseimbangan energi dan berat badan tubuh. Lapar merupakan sinyal yang menyebabkan kita memiliki keinginan untuk makan, sebaliknya kenyang, merupakan perasaan cukup atau penuh yang menekan keinginan untuk makan. *Nucleus arkuata* memiliki dua bagian neuron yang fungsinya saling bertolak belakang. Satu bagian mengeluarkan *agouti-related protein/neuropeptide Y-containing* (AgRP/NPY) dan neuron lainnya mengeluarkan *melanocortin* yang berasal dari *pro-opiomelanocortin* (POMC). NPY merupakan salah satu stimulan kuat untuk meningkatkan keinginan untuk makan, sedangkan *melanocortin* berperan sebaliknya, menekan keinginan untuk makan. Di hipotalamus, leptin bekerja dimediasi oleh sinyal *downstream* berupa JAK2/STAT3. Dengan berikatan dengan reseptornya, Leptin menurunkan mRNA dari NPY dan meningkatkan ekspresi POMC. A.⁷⁻¹⁰

Leptin Dan Metabolisme

Walaupun sistem saraf pusat dianggap sebagai tempat utama kerja leptin, terdapat beberapa mekanisme sentral leptin dapat mempengaruhi metabolisme di perifer. Leptin dapat bekerja di neuron *nestin* yang mengakibatkan penurunan akumulasi lipid di hati. Aktivitas leptin di neuron POMC dan AgRP di *nucleus arkuata* ternyata juga dapat menurunkan produksi glukosa hati dengan menurunkan produksi glukagon. Leptin dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara meningkatkan fosforilasi AMPK dan aktivasi PI3K di hipotalamus.^{11, 7,4}

Leptin juga memiliki efek metabolik langsung di jaringan perifer.¹¹ Di perifer, leptin mengubah metabolisme glukosa dan lemak melalui sistem saraf simpatik dan pengaktifan jalur AMPK. Di hati, leptin memiliki beberapa efek terhadap glukosa. Leptin menghambat *gluconeogenesis* yang dimediasi insulin, menurunkan produksi glukosa, meningkatkan pengambilan glukosa, dan menurunkan produksi asam lemak bebas. Selain efek langsung leptin di hati, hal tersebut juga dapat disebabkan oleh kerja leptin di hipotalamus melalui persarafan *vagus* di hati.^{7,8,11}

Leptin dapat menurunkan kadar gula darah melalui mekanisme insulin dan non insulin dependen.⁸ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat mekanisme tertentu leptin dapat meningkatkan atau memodifikasi efek metabolik dari insulin. Leptin meregulasi metabolisme lipid. Bersama dengan insulin, namun dengan cara yang berlawanan. Insulin menstimulasi *lipogenesis*, sedangkan leptin menstimulasi oksidasi lipid melalui aktivasi AMPK untuk mencegah akumulasi lipid di

jaringan non adiposa.¹² Leptin juga menghambat pengeluaran glukagon dari pankreas.^{7,8} Selain meregulasi sensitivitas insulin, leptin juga dapat mengubah homeostasis glukosa melalui insulin. Leptin dapat menghambat ekspresi gen insulin dan sekresi insulin yang distimulasi glukosa. Aksi ini merupakan menyesuaikan kadar glukosa darah terhadap penyimpanan lemak. Sebaliknya, insulin menstimulasi sintesis dan sekresi leptin, kedua hal ini membentuk satu jalur, aksis *adipose-islet pancreas*.^{7,4}

Leptin juga meregulasi metabolisme lipid independen terhadap asupan makanan. Leptin menstimulasi oksidasi asam lemak dengan meningkatkan gen *peroxisome proliferator-activated receptor γ -coactivator-1 α* dan menurunkan penyimpanan trigliserida di adiposit dan hati. Leptin juga dapat menstimulasi oksidasi asam lemak di otot rangka dengan mengaktifkan AMPK dan mencegah akumulasi metabolit lipid yang dapat menyebabkan toksisitas lipid.^{7,4} Hal tersebut juga disebabkan oleh leptin dapat mempengaruhi kerja enzim *fatty acid synthase* sehingga dapat menurunkan biosintesis asam lemak di hati, otot rangka dan meningkatkan oksidasi beta di otot rangka dan jantung.¹³

Pada obesitas, kadar leptin meningkat, tetapi terjadi resistensi leptin di hipotalamus.¹ Resistensi leptin merupakan menurunnya kemampuan leptin untuk mentransmisikan sinyal ke hipotalamus dan menginduksi supresor rasa lapar. Resistensi leptin dapat terjadi akibat berbagai defek pada jalurnya, seperti mutasi gen reseptor leptin, gangguan pada transpor leptin ke hipotalamus, gangguan pada transmisi

sinyal, dan akibat *stress reticulum endoplasma*.^{4,7,13}

KESIMPULAN

Leptin merupakan salah satu hormon utama yang dihasilkan oleh jaringan adiposa. Leptin bekerja mengatur keseimbangan energi tubuh dengan menekan rasa lapar dan menstimulasi rasa kenyang. Selain itu, leptin juga dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan lipid secara sentral dan perifer melalui berbagai mekanisme.

DAFTAR PUSTAKA

1. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. Vol. 7, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
2. Berry DC, Stenesen D, Zeev D, Graff JM. The developmental origins of adipose tissue. Vol. 140, *Development (Cambridge)*. 2013. p. 3939–49.
3. Friedman J. Leptin at 20: An overview. Vol. 223, *Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2014. p. T1–8.
4. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Vol. 64, *Metabolism: clinical and experimental*. 2015. p. 24–34.
5. Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. Vol. 185, *Cell*. Elsevier B.V.; 2022. p. 419–46.
6. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. Vol. 129, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2019. p. 3990–4000.
7. Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the Physiology and Pathophysiology of Leptin With Special Emphasis on its Role in the Kidney. *Semin Nephrol*. 2013 Jan;33(1):54–65.
8. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. Vol. 64, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2015. p. 13–23.
9. Allison MB, Myers MG. Connecting leptin signaling to biological function. Vol. 223, *Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2014. p. T25–35.
10. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. Vol. 231, *Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2016. p. R77–99.
11. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. Vol. 42, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2021. p. 1–28.
12. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: Current evidence and therapeutic perspectives. Vol. 18, *Cell Metabolism*. 2013. p. 29–42.

13. Wróblewski A, Strycharz J, Świdarska E, Drewniak K, Drzewoski J, Szemraj J, et al. Molecular insight into the interaction between epigenetics and leptin in metabolic disorders. Vol. 11, Nutrients. MDPI AG; 2019.