OBESITAS DAN PENGEROPOSAN TULANG, BAGAIMANA HUBUNGANNYA?

Legiran[1]

[1]*Bagian Anatomi, FK Unsri*

**Corresponding author: legiran@yahoo.com*

Latar Belakang: Penelitian tentang hubungan obesitas dan pengeroposan tulang telah banyak dilakukan dan secara epidemiologik menunjukkan obesitas berhubungan dengan peningkatan massa tulang. Penelitian lainnya menemukan bahwa obesitas menjadi faktor risiko terjadinya osteoporosis. Berat badan lebih dianggap sebagai faktor protektif bagi terjadinya proses pengeroposan tulang terutama pada wanita pascamenopause akibat dipertahankannya kadar estrogen selama masa menopause. Bagaimana hubungan obesitas dalam menghambat terjadinya proses pengeroposan tulang?
Tujuan: Mendiskusikan hubungan obesitas sebagai faktor protektif proses pengeroposan tulang.
Isi: Tulang sebagai bagian dari rangka tubuh manusia memiliki fungsi utama sebagai kerangka yang keras untuk mendukung, melindungi, dan memudahkan fungsi jaringan lunak. Jika ukuran rangka semua orang sama berapapun berat badannya, pasti beberapa tulang akan kesulitan memenuhi tugasnya dan akan tidak menguntungkan jika rangka yang ada secara signifikan lebih berat dari kebutuhannya. Pada individu yang gemuk maka dibutuhkan rangka yang lebih kuat dibanding kurus. Ini secara sederhana ingin menyebutkan bahwa gemuk memiliki hubungan dengan rangka. Penelitian membuktikan bahwa obesitas berhubungan dengan peningkatan kadar adipokin-adipokin seperti leptin, adinopektin, visfatin, resistin, apelin, dan lainnya yang dapat berpengaruh terhadap makronutrien metabolisme dan selanjutnya adipokin-adipokin tersebut mungkin saja berinteraksi dengan modulator energy jangka panjang seperti insulin. Hal ini masih belum bisa diungkap hubungan erat antara obesitas, hormon-hormon yang dipengaruhinya, dan efek fisiologi yang ditimbulkan. Obesitas dapat menguntungkan bagi kesehatan tulang karena efek mekanik dari berat badan pada pembentukan tulang karena obesitas berkaitan dengan inflamasi kronik dimana terjadi peningkatan sitokin proinflamasi di jaringan dan sirkulasi yang dapat meningkatkan aktivitas osteoklas dan resorpsi tulang melalui modifikasi *receptor activator nuclear kappa B, RANK Ligand,* dan *Osteoprotegerin* (RANK/RANKL/OPG) *pathway*. Obesitas juga dapat menjadi sebuah mekanisme patofisiologi berupa efek metabolic toksik asam lemak bebas dan adipokin yang berpengaruh pada metabolisme tulang.
Kesimpulan: Obesitas mungkin berhubungan dengan penghambatan proses pengeroposan tulang dan sebaliknya obesitas mungkin juga menjadi faktor yang menyebabkan pengeroposan tulang. Nyatanya proses pengeroposan tulang sangat dipengaruhi baik oleh faktor genetik dan faktor lingkungan.

Kata kunci: obesitas, tulang, osteoporosis, adipokin

Latar Belakang

Tulang sebagai bagian dari rangka tubuh manusia memiliki fungsi utama sebagai kerangka yang keras untuk mendukung, melindungi, dan memudah fungsi jaringan lunak. Tulang iga, pinggul, dan tengkorak melindungi isi rongga yang dibentuknya, iga juga penting dalam pernapasan dan tulang-tulang panjang penting dalam fungsi lokomosi. Dari sisi perspektif evolusi, kekuatan rangka akan berhubungan erat dengan massa jaringan lunak yang membutuhkannya untuk mendukung dan

memudahkan fungsinya. Jika ukuran rangka semua orang sama berapapun berat badannya, pasti beberapa tulang akan kesulitan memenuhi tugasnya dan akan tidak menguntungkan jika rangka yang ada signifikan lebih berat dari kebutuhannya. Pada individu yang gemuk maka dibutuhkan rangka yang lebih kuat dibanding kurus. Ini secara sederhana ingin menyebutkan bahwa gemuk (berlemak) memiliki hubungan dengan rangka (tulang).[1]

Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara lemak dan tulang. Ukuran massa tulang digunakan baik dengan mengetahui densitas mineral tulang (*bone mineral density* – BMD) atau isi mineral tulang (*bone mineral content* – BMC). Ukuran massa lemak digunakan ukuran berat badan atau indeks massa tubuh (IMT). Banyak data menunjukkan bahwa berat badan berlebih atau IMT yang tinggi berhubungan dengan BMD atau BMC yang tinggi, sebaliknya badan yang kurus atau berat badan kurang serta IMT yang rendah akan mengalami kehilangan mineral tulang (*bone loss*). Hubungan ini terjadi baik pada pria maupun wanita, sepanjang umur dewasa, dan hampir pada seluruh rangka.[2-4] Hubungan ini juga terjadi pada anak dan remaja, walaupun hubungannya signifikan, masih belum begitu jelas karena proses akuisisi tulang terjadi pada periode ini. Bukti yang cukup mendukung tampak bahwa massa adiposa sebagai salah satu komponen berat badan total dan satu dari indikasi obesitas, memiliki kesamaan keuntungan, yaitu efek peningkatan massa tulang yang berarti pengurangan risiko terkena osteoporosis. Baik pada masa pre dan pascamenopause, total massa adiposa tubuh berhubungan positif dengan BMD di semua rangka, dan ini ditemukan pada semua etnis.[5, 6]

Beberapa bukti dari faktor-faktor lingkungan juga mendukung hubungan terbalik antara massa adiposa dan tulang. Misalnya, olah raga dapat meningkatkan massa tulang dan menurunkan massa adiposa, konsumsi teh dan susu dipercaya dapat mencegah obesitas dan osteoporosis, susu menjadi sumber terbaik kalsium yang dapat diserap. Menopause juga telah diketahui berhubungan dengan peningkatan kehilangan massa tulang, peningkatan massa adiposa, dan penurunan massa otot.[5, 6]

Beberapa mekanisme dapat menjelaskan hubungan yang kompleks antara massa adiposa dan tulang tersebut. Salah satu yang mengemuka dapat dijelaskan adalah faktor stres mekanik. Massa adiposa yang banyak/besar akan memberikan stres mekanik yang lebih besar terhadap tulang sehingga tulang merespons dengan meningkatkan daya akomodasinya. Kenyataannya massa adiposa pada tubuh hanya sekitar 27% pada laki-laki dan 38% pada wanita kulit putih. Karenanya kemudian dijelaskan kembali dengan mekanisme adanya hubungan berat badan karena massa adiposa dengan gaya gravitasi sehingga makin meningkatkan stres mekanik pada tulang.[5-8]

Penelitian tentang fungsi sel adiposa menemukan bahwa jaringan adiposa tidak hanya merupakan organ “malas” dan penyimpan energi saja. Sel adiposa berekspresi dan mensekresi molekul-molekul biologi aktif seperti estrogen, resistin, leptin, adinopektin dan interleukin-6 (IL-6). Molekul-molekul ini berdampak pada homeostasis energi manusia dan terlibat dalam metabolisme tulang yang dapat menyumbang hubungan kompleks massa adiposa dengan tulang.[6]

Pada tulang terdapat sel progenitor umum merupakan sel stem mesenkim sumsum tulang pluripoten yang dapat berdiferensiasi menjadi adiposit dan osteoblas.

Diferensiasi kedua sel stem ini berlangsung secara seimbang diatur oleh berbagai jalur interaksi yang mungkin berkontribusi pada efek akhir massa adiposa pada tulang. Salah satu yang berperan dalam mempengaruhi perkembangan sel progenitor untuk berkembang menjadi osteoblas adalah leptin.[6] Gambar 2.3 menunjukkan kemungkinan fungsi faktor-faktor yang berpengaruh pada keseimbangan diferensiasi osteoblas dan adiposit.

Menopause berhubungan dengan ketidakseimbangan metabolisme tulang. Pada lima sampai sepuluh tahun pertama setelah menopause adalah periode tertinggi pergantian tulang (*bone turnover*) dan kehilangan massa tulang (*bone loss*). Kira-kira 35% wanita pascamenopause secara signifikan kehilangan mineral tulang pada periode ini dan menjadi masa risiko tertinggi untuk mengalami fraktur. Penurunan produksi estrogen dari ovarium adalah determinan utama dari ketidakseimbangan ini. Tetapi ada faktor lain yang terlibat misalnya umur, massa otot, massa adiposa, olah raga, ras, merokok, dan faktor-faktor genetik.[5]

Penelitian terdahulu menjelaskan bahwa wanita dengan obesitas memiliki massa tulang yang lebih tinggi setelah menopause dibandingkan dengan wanita umur yang sama dengan berat badan normal, khususnya pada tulang vertebra lumbalis dan kolum femoris.[2, 9] Sebaliknya juga, wanita pascamenopause dengan obesitas dimana massa adiposanya tinggi juga dapat memiliki BMD yang rendah serta fraktur vertebra.[3]

Pengaruh Obesitas pada Tulang

Sejak diidentifikasi pada tahun 1994, leptin yang diproduksi oleh jaringan adiposa dan dikode dengan *obese* (ob) *gene* telah banyak diteliti untuk mengetahui peran fisiologisnya pada manusia. Leptin yang dalam bahasa Yunani *leptos* berarti "kurus" sebagai protein sitokin yang disekresi sel adiposa (*adipocyte-secreted protein cytokine*). Ketika jumlah leptin berkurang akan bermanifestasi dalam bentuk gejala hiperfagia, obesitas ekstrem, diabetes, abnormalitas neuroendokrin, dan infertilitas.[10-12]

Leptin merupakan proteohormon telah diketahui berperan pada pengaturan berat badan. Walaupun sekuens proteinnya menunjukkan tidak ada homolog mayor dengan protein lain, diprediksi struktur tersiernya mirip dengan sitokin kelas I, hal ini tidak mengejutkan karena reseptor-reseptor leptin yang ada di seluruh tubuh memiliki memiliki famili reseptor sitokin kelas I.[10, 11]

Leptin diproduksi oleh sel lemak dan bekerja pada hipotalamus dengan cara menekan asupan makanan dan menstimulasi pemakaian energi. Kerja ini dapat dijelaskan melalui mekanisme supresi leptin pada ekspresi neuropeptida Y (NPY) dan sekresi neuron pada nukleus arkuata. Selanjutnya terdapat bukti bahwa leptin juga secara fungsional bekerja sebagai antagonis kerja NPY. Neuropeptida Y sendiri merupakan stimulator nafsu makan kuat dan diketahui terlibat dalam regulasi beberapa hormon pituitari misalnya menekan *growth hormone* (GH) melalui stimulasi somatostatin, menekan gonadotropin, atau stimulasi aksis pituitary-adrenal.[11, 12]

Variabel penting utama yang menentukan jumlah leptin dalam sirkulasi adalah massa lemak tubuh. Secara jelas pada kondisi siklus makan reguler, leptin merefleksikan proporsi jaringan adiposa, hal ini menggambarkan bahwa sintesis leptin dipengaruhi oleh sejumlah hormon. Stimulator kuat baik pada manusia atau hewan pengerat adalah insulin dan glukokortikoid. Dari temuan-temuan ini semakin jelas bahwa leptin adalah komponen integral berbagai siklus metabolik dan umpan balik endokrin (*metabolic and endocrine feedback loops*).[11]

Penelitian terakhir tentang obesitas pada manusia menunjukkan bahwa secara umum konsentrasi *mesangerRNA* (mRNA) leptin pada jaringan adiposa dan konsentrasi leptin serum berhubungan positif dan erat dengan massa lemak tubuh. Leptin dalam sirkulasi terdapat dalam dua bentuk, bentuk bebas (bentuk biologis aktif) dan bentuk terikat, yaitu *leptin-binding proteins*. Leptin disekresi secara pulsatile dengan variasi diurnal-nocturnal yang signifikan. Karakteristik pulsasi leptin mirip pada individu normal dan obes dengan pengecualian hanya pada amplitudo pulsasi yang menunjukkan pada individu obes lebih tinggi (Gambar 2.4).[10]

Walaupun ukuran antropometrik dan faktor lain (jenis kelamin, massa lemak dan distribusi lemak, hormonal, dan sitokin) mungkin mempengaruhi pola sekresi leptin, faktor krusial dalam pengaturan konsentrasi leptin serum adalah asupan kalori jangka pendek dan jumlah energi yang disimpan dalam sel adiposa. Konsentrasi leptin secara positif berhubungan dengan jumlah lemak tubuh dan pada individu obes menunjukkan adanya hiperleptinemik dibandingkan dengan individu normal, tetapi ada resistensi atau toleransi efek leptin pada hipotalamus. Resistensi leptin juga dapat terjadi ketika adanya penurunan sensitivitas leptin eksogenus maupun endogenus.[10-12]

Struktur reseptor leptin mirip pada reseptor sitokin heliks (kelas I). Reseptor leptin bentuk homodimers yang mampu mengaktivasi janus kinase (JAK), lalu janus kinase mampu memulai sebagai aktivator terjadinya transkripsi (STAT – *signal transducer and activator of transcription*). Sinyal leptin melalui sistem aktivator transkripsi janus kinase berhubungan dengan bentuk ObRb (isoform bentuk panjang) yang akan mengubah ekspresi neuropeptida hipotalamus.[13-16]

Perubahan sinyal isoform panjang reseptor leptin khususnya pada nukleus arkuata hipotalamus tampaknya memainkan peran krusial dalam terjadinya resitensi leptin. Mekanisme tambahan lainnya yang menyebabkan resistensi adalah perubahan pada transpor leptin melewati sawar darah otak. Konsentrasi leptin di dalam sirkulasi sebagai hasil peningkatan massa lemak tubuh berhubungan dengan perubahan ekpresi beberapa molekul yang merusak sinyal leptin termasuk penurunan *leptin-induced p-signal transducers* dan aktivator transkripsi 3 (p-STAT) sejalan peningkatan ekspresi supresor sitokin sinyal 3 (SOCS-3) yang semuanya menekan sinyal leptin. Mekanisme potensial lainnya yang berpengaruh pada sinyal leptin melalui penghambatan sinyal isoform panjang reseptor leptin adalah protein tirosin fosfatase 1B.[11, 15, 16]

Leptin berefek dengan berikatan pada reseptor leptin spesifik (ObRs) yang terekspresi pada otak dan di jaringan perifer yang menggerakkan beberapa isoform ObRs. Isoform ObRa (isoform pendek reseptor leptin) diduga berperan penting pada transpor leptin melewati sawar darah otak (*blood-brain barrier*). ObRb isoform (isoform panjang reseptor leptin) memediasi transduksi sinyal dan terekspresi kuat di hipotalamus, suatu tempat penting untuk pengaturan homeostasis energi dan fungsi

neuroendokrin. Penelitian-penelitian pada tikus percobaan menunjukkan bahwa isoform bentuk panjang (ObRb) berperan penting pada transmisi sinyal ke sel-sel dan ini terletak dominan di hipotalamus dan tidak banyak di jaringan lainnya, sementara bentuk pendeknya terekspresi di seluruh tubuh terutama pada ginjal, paru-paru, dan pleksus koroideus.[11, 15, 16]

Berkurangnya sinyal leptin karena hiperleptinemia atau karena hipo- atau aleptinemia disebaikan karena mutasi baik gen leptin maupun gen leptin reseptor menyebabkan hiperfagia dan menurunkan pemakaian energi baik pada tikus percobaan maupun pada manusia. Hal ini tidak hanya mengakibatkan peningkatan derajat obesitas sehubungan dengan peningkatan simpanan lipid di otot, hati, dan jaringan lain, tetapi juga menyebabkan disfungsi kerja beberapa neuroendokrin di antaranya reproduksi, tiroid, dan adrenal, juga fungsi abnormal sistem imun dan sistem autonom (misalnya termoregulasi, pemakaian energi, dan sebagainya).[10, 12]

Mekanisme Kerja

Pengaruh pasti leptin terhadap metabolisme tulang belum jelas. Literatur yang ada menunjukkan inkonsistensi dan terdapat perbedaan satu sama lain. Leptin secara sentral mengatur tulang melalui dua mekanisme. Mekanisme pengaturan secara tidak langsung, pertama ditemukan oleh Ducy *et.al* [17] pada tikus mutan yang tidak dapat memproduksi atau merespons leptin. Tikus Ob(Lep) -/- memiliki massa tulang rendah karena kekurangan leptin. Ketika dilakukan injeksi leptin intraserebroventrikular akan menyebabkan penurunan massa tulang karena leptin menstimulasi otak untuk mengeluarkan *hypothalamic osteoblas inhibitory factor* (HOBIF). Aktivasi ObRb

(reseptor leptin isoform panjang) di hipotalamus menstimulasi HOBIF yang jika disekresi akan menurunkan kemampuan pembentukan matriks tulang oleh osteoblas. Mekanisme pengaturan tidak langsung lainnya adalah melalui neuropeptida Y (NPY) dan reseptornya (Y2) yang menstimulasi sekresi HOBIF. Hilangnya reseptor Y2 atau leptin akan mengurangi HOBIF dan meningkatkan produktifitas osteoblas.[17-19]

Mekanisme pengaturan langsung leptin perifer terhadap tulang adalah melalui efek osteotrofik dengan meningkatkan diferensiasi sel-sel stroma sumsum tulang (*bone marrow stromal cells* – BMSC) di osteoblas dan menghambat pertumbuhan osteoklas. Leptin sirkulasi melakukan penetrasi ke sumsum tulang dan bergabung dengan leptin autokrin/parakrin dari fase awal dan fase akhir pertumbuhan osteoblas, dari mineralisasi matriks oleh osteoblas atau dari osteosit awal untuk menstimulasi produksi *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang kemudian IGF-1 akan menstimulasi proliferasi prekursor osteoblas sehingga sel-sel pertumbuhan osteoblastik lebih resisten terhadap apoptosis, selanjutnya meningkatkan pembentukan tulang melalui supresi pertumbuhan osteoklas karena sel-sel stromal osteoblastik membuat *receptor activator for nuclear kappa B ligand* (RANKL) berkurang sehingga pertumbuhan osteoklas menurun, dan menstimulasi produksi supresor osteoklas *osteoprotegerin* (OPG).[19, 20] Sehingga dapat disimpulkan, leptin memiliki kedua peran sentral dan perifer dalam mempengaruhi massa tulang, dengan leptin dalam lingkungan mikro tulang merangsang produksi sel T OPG, umpan disekresikan reseptor untuk RANKL.[21]

Osteoblas yang diisolasi dari manusia memiliki reseptor ObRb. Pada kultur osteoblas manusia menunjukkan bahwa leptin menstimulasi proliferasi osteoblas,

menyebabkan BMSC mengekspresikan alkalin fosfatase, kolagen-I, dan osteokalsin serta mineralisasi matriks. Walaupun demikian, korelasi antara leptin serum dan *bone mineral density* (BMD) pada manusia belum jelas, ada hasil penelitian yang menunjukkan berhubungan positif, berhubungan negatif, atau tidak berhubungan sama sekali. Hal ini terjadi mungkin karena ketidak seimbangan antara stimulasi sitokin langsung oleh leptin dan supresi pada tulang secara tidak langsung melalui hipotalamus.[22]

Daftar Pustaka

1. Reid IR. Relationships between fat and bone. Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA. 2008;19(5):595-606.
2. Silva HG, Mendonca LM, Conceicao FL, Zahar SE, Farias ML. Influence of obesity on bone density in postmenopausal women. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Aug;51(6):943-9.
3. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between Obesity and Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Korean Postmenopausal Women. Yonsei Med J. 2010 Nov 1;51(6):857-63.
4. Reid IR. Obesity and osteoporosis. Ann Endocrinol (Paris). 2006 Apr;67(2):125-9.
5. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. J Bone Miner Res. 2008 Jan;23(1):17-29.
6. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2007 May;92(5):1640-6.
7. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? Nat Clin Pract Rheumatol. 2006 Jan;2(1):35-43.
8. Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective. Am J Clin Nutr. 1996 Mar;63(3 Suppl):433S-6S.
9. Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996 Nov;20(11):1027-32.
10. Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2009 Mar;89(3):991S-7S.

11. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. Cell Res. 2000 Jun;10(2):81-92.
12. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. Am J Clin Nutr. 2009 Mar;89(3):980S-4S.
13. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. Ann Intern Med. 2010 Jan 19;152(2):93-100.
14. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2005 Jul 15;162(2):101-14.
15. Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. Biochem J. 2006 Jan 1;393(Pt 1):7-20.
16. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. Recent Prog Horm Res. 2004;59:305-31.
17. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell. 2000 Jan 21;100(2):197-207.
18. Cirmanova V, Bayer M, Starka L, Zajickova K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. Physiol Res. 2008;57 Suppl 1:S143-51.
19. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. Osteoporos Int. 2008 Jul;19(7):905-12.
20. Petzel M. Action of leptin on bone and its relationship to menopause. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2007 Dec;151(2):195-9.
21. Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. Arthritis Res Ther. 2007;9(2):103.
22. Iwamoto I, Fujino T, Douchi T. The leptin receptor in human osteoblasts and the direct effect of leptin on bone metabolism. Gynecol Endocrinol. 2004 Aug;19(2):97-104.