PERAN MULTIFUNGSI DAN CARA KERJA HORMON LEPTIN

Legiran
Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya Palembang Sumatera Selatan
legiran@yahoo.com

Latar Belakang. Sejak diidentifikasi oleh Friedman et al tahun 1994, leptin yang diproduksi oleh jaringan adiposa dan dikode dengan obese (ob) gene telah banyak diteliti untuk mengetahui peran fisiologisnya pada manusia. Mekanisme kerja leptin pada berbagai fungsi terus didalami.
Tujuan. Mengetahui berbagai peran leptin dan cara kerja leptin yang telah ditemukan dari berbagai publikasi laporan penelitian.
Tinjauan Pustaka. Leptin saat ini diketahui tidak hanya berperan dalam *food intake and energy expenditure*, pengaturan neuroendokrin, fungsi imun, seperti mengatur metabolisme glukosa dan lemak. Leptin juga berperan penting dalan angiogenesis, fertilitas, dan pembentukan tulang. Pada tikus ob/ob dengan mutasi gen leptin akan mengalami obesitas, infertil, hiperfagi, hipotermi, dan diabetes. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa mutasi gen leptin pada manusia juga akan mengalami obesitas dan menerima respon dengan terapi leptin. Leptin bekerja dengan menyampaikan sinyal melalui reseptor trans membran (OB-R), merupakan bagian dari keluarga reseptor cytokine kelas I. Leptin memiliki efek *pleiotropic* alami yang didukung oleh distribusi reseptor leptin yang universal hampir diseluruh tubuh. Melalui reseptor-reseptor inilah peran leptin ditentukan. Kegagalan pada reseptor leptin akan menyebabkan kelainan pada tempat dimana reseptor tersebut bekerja. Kerja leptin melalui reseptor melalui jalur sinyal sentral melalui hipothalamus maupun perifer dimana dijumpai reseptor leptin. Dengan mengetahui cara kerja hormon leptin diharapkan dapat berguna dalam pengobatan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan leptin.
Kesimpulan. Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang peran leptin beserta cara kerjanya agar bermanfaat untuk mendiagnosa maupun melakukan terapi penyakit-penyakit yang berhubungan.

Kata kunci: *leptin, gen leptin, reseptor leptin.*

Latar Belakang

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[1-3].

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 [1, 2].

Tujuan

Mengetahui berbagai peran leptin dan cara kerja leptin yang telah ditemukan dari berbagai publikasi laporan penelitian.

Tinjauan Pustaka

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 [1, 3].

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*) [1].

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 2.2) [2].

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 [1-3].

Struktur reseptor leptin mirip pada reseptor sitokin heliks (kelas I). Reseptor leptin bentuk homodimers yang mampu mengaktivasi janus kinase (JAK), lalu janus

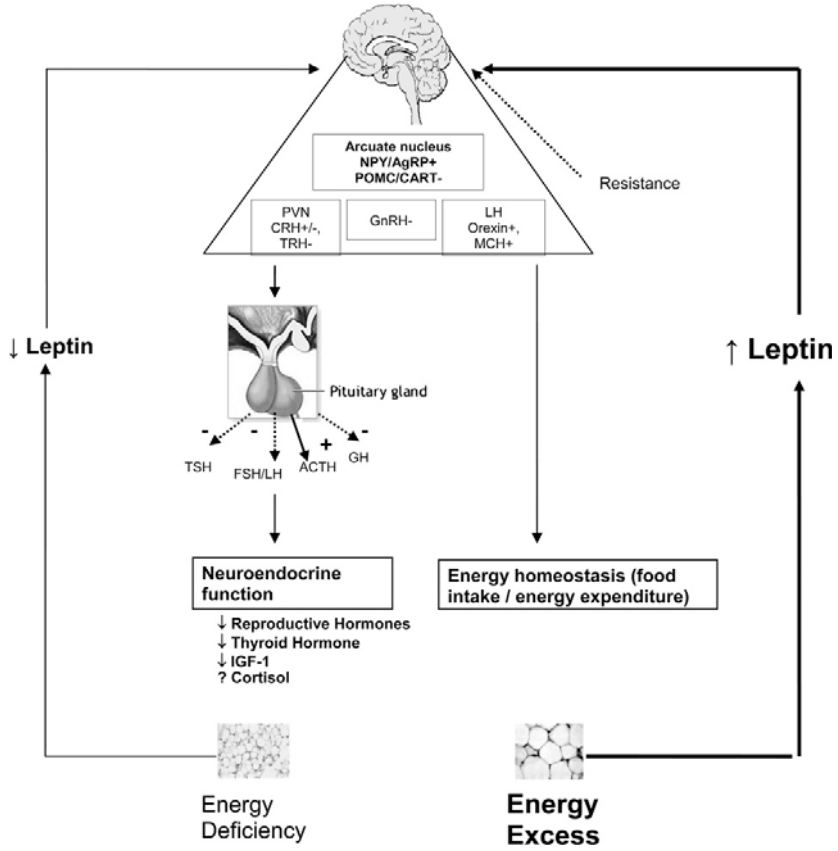
kinase mampu memulai sebagai aktivator terjadinya transkripsi (STAT – *signal transducer and activator of transcription*). Sinyal leptin melalui sistem aktivator transkripsi janus kinase berhubungan dengan bentuk ObRb (isoform bentuk panjang) yang akan mengubah ekspresi neuropeptida hipotalamus [4-7].

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 [1, 6, 7].

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 [1, 6, 7].

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) [2, 3].



Gambar 2.2 Defisiensi Energi Berhubungan dengan Hipoleptinemia, Sementara Energi yang Berlebihan Menyebabkan Hiperleptinemia (Dikutip dari: Bluher dan Mantzoros [2]).

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* [8]. 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 [8-10].

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 *osteoprotegerine* (OPG) [10, 11].

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 [12].

Kesimpulan

Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang peran leptin beserta cara kerjanya agar bermanfaat untuk mendiagnosa maupun melakukan terapi penyakit-penyakit yang berhubungan.

Daftar Pustaka

1. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. Cell Res. 2000 Jun;10(2):81-92.
2. Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2009 Mar;89(3):991S-7S.
3. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. Am J Clin Nutr. 2009 Mar;89(3):980S-4S.
4. 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.
5. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2005 Jul 15;162(2):101-14.
6. Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. Biochem J. 2006 Jan 1;393(Pt 1):7-20.
7. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. Recent Prog Horm Res. 2004;59:305-31.
8. 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.
9. 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.
10. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. Osteoporos Int. 2008 Jul;19(7):905-12.
11. 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.
12. 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.