

REVIEW ARTIKEL

KETERKAITAN FAKTOR JARINGAN ADIPOSA DAN OBESITAS YANG MENDASARI TERJADINYA SINDROMA METABOLIK

R Kusuma^{1,3*} dan S rimbun²

¹Departemen Biokimia/Biologi-molekuler, Program studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Imelda Medan. Medan, Indonesia.

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia.

^{3*}Corresponding author : ritkus.lit@gmail.com

ABSTRACT

With the increasing prevalence of physical inactivity, particularly in urban areas, and the widespread consumption of unhealthy foods, the prevalence of overweight and obesity (adiposity) has increased. This condition gives rise to a pathophysiological disorder in adipose tissue, an endocrine organ, known as metabolic syndrome.

Atherogenic dyslipidemia significantly contributes to the development of atherosclerosis, which leads to cardiovascular disease. Inflammatory substances released by diseased fat cells also contribute to certain cancers. This review examines obesity and adipose tissue, which are fundamental to the development of metabolic syndrome, to deepen our understanding of metabolic syndrome and encourage further research to develop effective strategies for preventing and managing this complex metabolic disease.

Keywords : *Adipose tissue, OBESITY, METABOLIC SYNDROME*

ABSTRAK

Dengan semakin meningkatnya pola hidup yang kurang aktivitas fisik pada masyarakat terutama di perkotaan, serta banyak mengonsumsi makanan kurang sehat, telah meningkatkan prevalensi *overweight* dan obesitas (*adiposity*). Keadaan ini memunculkan suatu gangguan patofisiologis pada jaringan adiposa sebagai organ endokrin yang dikenal sebagai sindroma metabolik.

Dislipidemia aterogenik berkontribusi signifikan terhadap perkembangan aterosklerosis, yang menyebabkan penyakit kardiovaskular. Zat-zat inflamasi yang dikeluarkan oleh sel lemak yang sakit juga menimbulkan beberapa penyakit kanker tertentu. Tinjauan ini mengulas tentang obesitas dan jaringan adiposa yang merupakan hal mendasar untuk terjadinya sindroma metabolik, untuk memperdalam pemahaman tentang sindroma metabolik dan mendorong penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan strategi yang efektif dalam mencegah dan mengelola penyakit metabolik yang kompleks.

Kata Kunci : Jaringan adiposa, Obesitas, Sindrom Metabolik

PENDAHULUAN

Sindroma metabolik adalah sekumpulan gejala yang ditandai dengan hiperglikemia, hipertensi, obesitas visceral, dislipidemia atherogenik. (Alberti et al, 2009).

Obesitas pada perut, yang terutama mendasari terjadinya sindroma metabolik; Jaringan lemak yang disfungsi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes. Insulin, suatu hormon peptida vital, mengatur metabolisme glukosa ke seluruh tubuh. Ketika sel menjadi resisten terhadap insulin, efek ini mengganggu berbagai jalur molekuler, yang menimbulkan resistensi insulin. Kondisi ini terkait dengan berbagai gangguan, termasuk obesitas, diabetes, penyakit hati berlemak, penyakit kardiovaskular, dan sindrom ovarium polikistik. Dislipidemia aterogenik ditandai oleh tiga faktor: tingginya kadar partikel *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida, *rendahnya kadar high density lipoprotein* (HDL).

Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa (lemak) adalah jaringan yang penyebarannya paling merata pada tubuh manusia. Umumnya jaringan adiposa dijumpai pada jaringan ikat longgar subkutan dan juga di sekeliling organ dalam. Sel-sel yang mayoritas terdapat dalam jaringan adiposa adalah sel adiposit matur. Selain itu juga terdapat sel vaskular stromal/ *stromal-vascular cell* (SVC) (Niemelä, et al. 2008) .

Jaringan adiposa terbagi atas dua sub tipe, yaitu jaringan adiposa putih dan coklat. Jaringan adiposa putih tersebar luas pada tubuh manusia, dan merupakan tempat utama untuk metabolisme dan penyimpanan lemak, sedangkan jaringan adiposa coklat penyebarannya relatif sedikit dengan peran utamanya untuk menyediakan panas pada tubuh dan penting untuk bayi yang baru lahir. Jaringan adiposa berperan penting pada sejumlah proses dalam tubuh melalui produk-produk hasil sekresi dan fungsi endokrinnya. Hormon peptida yang terutama dihasilkan oleh adiposit matur adalah leptin, yang berfungsi untuk pengaturan nafsu makan, asupan makanan serta berat badan, fertilitas, sistem

reproduksi dan hematopoiesis. Jaringan adiposa juga merupakan tempat yang penting untuk biosintesa estrogen dan tempat penyimpanan hormon steroid. Jaringan adiposa juga mensekresikan aneka ragam peptida, sitokin dan faktor komplemen yang dapat bekerja secara *autocrine*, parakrin, untuk mengatur pertumbuhan dan metabolisme adiposit dan juga sinyal endokrin untuk mengatur homeostasis energi (Niemelä, et al. 2008).

Selain untuk fisiologi normal tubuh manusia, jaringan adiposa juga berkaitan dengan beberapa penyakit. Obesitas adalah masalah yang ditimbulkan dari penumpukan berlebihan jaringan adiposa di dalam tubuh yang dapat mengganggu kesehatan (Niemelä, et al. 2008).

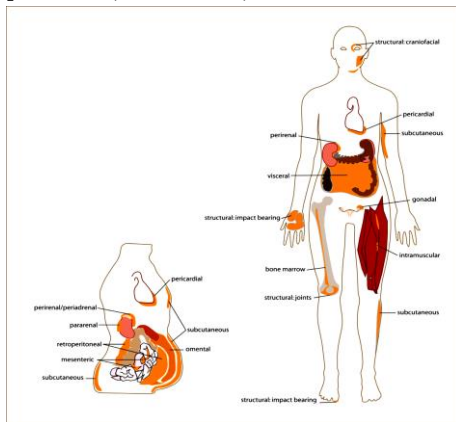
Distribusi jaringan adiposa berperan dalam terjadinya sindroma metabolik. Lemak visceral atau intra abdominal berhubungan dengan inflamasi sedangkan lemak subkutan tidak. Lemak omentum lebih resisten terhadap insulin dan dapat mengakibatkan kadar *toxic free fatty acids* yang lebih tinggi di dalam sirkulasi portal (Després et al. 2008). Lemak abdominal menghasilkan sitokin/kemokin yang berpotensi membahayakan, seperti *tumor necrosis factor α*, leptin, resistin dan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) (Grundy, 2004).

Jaringan Adiposa Putih

Jaringan adiposa putih adalah sub tipe yang terutama terdapat pada jaringan adiposa (lemak), dan tersusun atas adiposit yang melekat pada jaringan ikat longgar dengan vaskularisasi dan innervasi yang tinggi. Selain adiposit, jaringan adiposa putih juga mengandung *stroma vascular fraction*/ fraksi stroma vaskular, yang terdiri dari: makrofag, leukosit, sel otot polos, fibroblas, sel progenitor adipogenik (preadiposit), dan sel endotel. Dengan adanya fibroblas, makrofag, dan leukosit lain beserta dengan adiposit, membuat jaringan adiposa putih mensekresikan sangat banyak susunan protein pada berbagai keadaan (King, 2011).

Akumulasi jaringan adiposa putih paling banyak ditemukan pada regio subkutan dan visceral (organ dalam tubuh; dada dan perut) pada tubuh. Lemak depot subkutan adalah lemak di bawah kulit yang

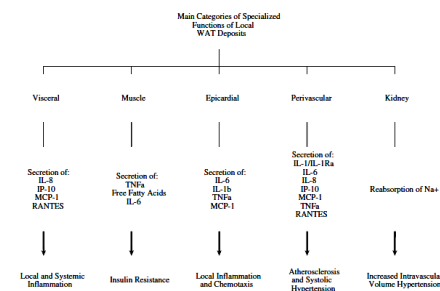
terutama terdapat pada daerah bokong, paha dan abdomen. Lemak intra abdominal/ viseral meliputi tumpukan lemak pada mesenterium, omentum dan perirenal (Gambar 2.5).



Gambar 2.5 Distribusi adiposa putih di viseral dan subkutan tubuh (Cook dan Cowan, 2009).

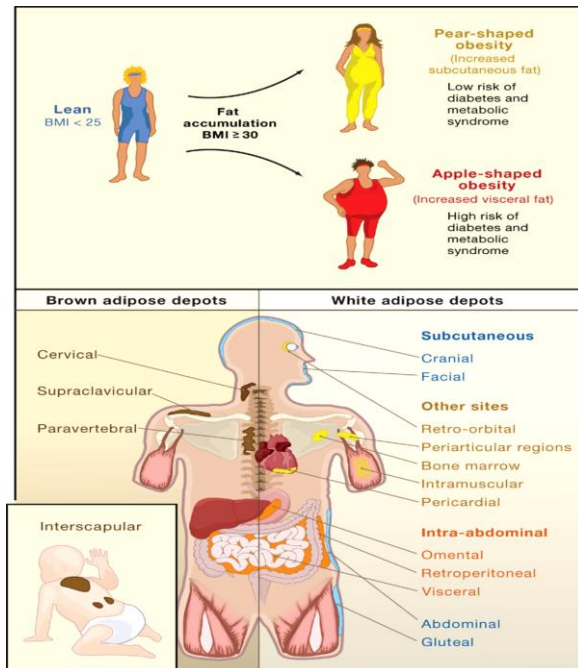
Jaringan adiposa putih adalah cadangan energi yang besar dan fungsi utamanya untuk menyimpan triasilgliserol (TG) pada saat kelebihan energi dan melepaskan energi dalam bentuk asam lemak saat kekurangan energi. Fungsi jaringan adiposa putih tidak hanya sebagai pembungkus organ atau gudang cadangan lemak untuk menghasilkan energi. Jaringan adiposa putih memiliki fungsi khusus tergantung pada lokasinya. Jaringan adiposa putih yang berhubungan dengan organ abdomen dan dada (kecuali jantung), disebut lemak viseral. Lemak viseral mensekresikan beberapa sitokin inflamasi sehingga terlibat dalam proses inflamasi lokal dan sistemik. Jaringan adiposa putih yang berhubungan dengan otot rangka mensekresikan asam lemak bebas, interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α), sehingga berperan dalam perkembangan resistensi insulin. Yang berhubungan dengan jantung mensekresi

sejumlah sitokin yang menyebabkan terjadinya inflamasi lokal dan kemotaksis yang dapat berkembang menjadi aterosklerosis dan hipertensi sistolik. Yang berhubungan dengan ginjal berperan dalam reabsorpsi natrium sehingga mempengaruhi volume intra vaskular dan hipertensi (Gambar 2.6).



Gambar 2.6 Pengaruh lokal dari sekresi jaringan adiposa putih (Wozniak et.al. 2009).

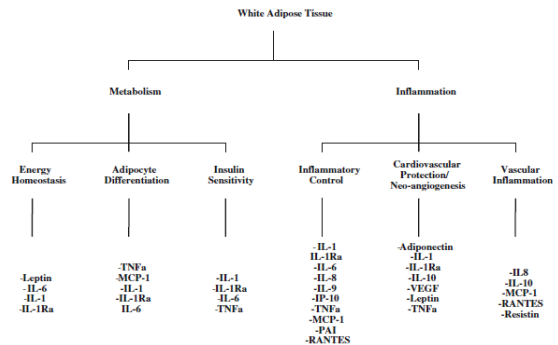
Akumulasi berlebihan jaringan adiposa putih menimbulkan obesitas (*adiposity*) dan penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Penumpukan adiposa putih pada bagian atas tubuh disebut obesitas android atau obesitas sentral yang merupakan suatu faktor risiko yang kuat untuk menimbulkan inflamasi patologis. Penumpukan pada bagian bawah tubuh disebut obesitas gynoid, yang tidak memiliki komplikasi metabolik (Gambar 2.7).



Gambar 2.7 Distribusi lemak pada tubuh manusia (Gesta, et al. 2007)

Distribusi jaringan adiposa putih pada lokasi tubuh yang berbeda memberikan pengaruh metabolisme dan inflamasi yang berbeda. Hal ini disebabkan oleh posisi anatominya, yang memungkinkan aliran darah vena lemak visceral mengalirkan asam lemak bebas dan bermacam-macam adipokin secara langsung ke dalam sirkulasi portal, sehingga mempengaruhi metabolisme dan reaksi inflamasi di hati. Aliran darah vena lemak subkutan dialirkan melalui vena sistemik. Selain itu ciri biologik sel lemak pada depot yang berbeda memiliki sifat dan fungsi yang berbeda sehingga mempengaruhi metabolisme tubuh (Gesta, et.al. 2007). Pada rodens maupun manusia, telah ditemukan perbedaan yang bermakna pada ekspresi beberapa gen, mediator yang dikeluarkan, dan kemungkinan sumber asal dari sel-sel lemak di antara depot jaringan adiposa putih yang berbeda (Gesta, et al. 2006). Perbedaan ini menjelaskan hubungan antara perbedaan depot lemak dengan perkembangan komplikasi metabolik. Dengan adanya aneka-ragam kandungan di dalam jaringan adiposa putih, menjadikannya suatu organ yang penting dalam proses metabolisme dan inflamasi. Mediator-mediator

yang dihasilkan dari jaringan adiposa dapat bekerja secara parakrin, autokrin dan endokrin. Perannya secara umum diringkas dalam bagan berikut ini (Gambar 2.8). Makrofag di dalam jaringan adiposa putih yang menyebabkan keadaan inflamasi kronik derajat rendah yang berhubungan dengan obesitas (Cancello dan Clément, 2006).



Gambar 2.8 Pengaruh jaringan adiposa putih pada metabolisme dan inflamasi (Wozniak et.al. 2009)

Jaringan Adiposa Coklat

Jaringan adiposa coklat berperan aktif dalam pengeluaran energi melalui oksidasi asam lemak yang dihasilkan dari hidrolisis trigliserida untuk memproduksi panas saat adaptasi terhadap dingin. Oksidasi thermogenik asam lemak difasilitasi oleh *uncoupling protein-1* (ucp1) yang khas diekspresikan di jaringan adiposa coklat. Translokasi proton yang menuju ke dalam melintasi membran sisi dalam mitokondria oleh ucp1 adalah suatu lintasan transpor proton yang akan menghasilkan panas dan bukan ATP, dikenal sebagai thermogenesis adaptif atau fakultatif. Mekanisme ini penting untuk mengatur suhu tubuh dan juga berat badan. Berdasarkan namanya, jaringan adiposa coklat terlihat berbeda dari jaringan adiposa putih, karena jaringan adiposa coklat banyak mengandung mitokondria dan sitokrom di dalam mitokondria yang menyebabkan warnanya coklat dan berfungsi dalam metabolisme oksidatif. Jaringan adiposa coklat mengandung banyak butiran lemak kecil sedangkan adiposa putih mengandung butiran lemak tunggal yang besar. Jaringan adiposa coklat yang kaya akan vaskularisasi menanggapi dengan cepat stimulasi

sistem saraf simpatik sehingga dihasilkan panas dari thermogenesis terhadap adaptasi dingin yang tanpa menggigil. Pada rodens, jaringan adiposa coklat khas dijumpai pada regio interskapular dan sangat penting untuk pengaturan panas selama hidup. Sebaliknya pada manusia, adiposa coklat terdapat lebih banyak saat lahir dibandingkan dengan masa dewasa. Lokasi utama adiposa coklat pada manusia adalah servikal, aksilar, perirenal/adrenal, sepanjang pembuluh darah besar, trakea, dan sepanjang arteri interkostal. Pada bayi, lembaran tipis adiposa coklat berbentuk layangan dijumpai di antara tulang skapula (Gambar 2.7). Dengan meningkatnya usia, jaringan adiposa coklat akan semakin berkurang hingga akhirnya menjadi sukar dibedakan dari adiposa putih (Enerback, 2010).

Jaringan adiposa sebagai kelenjar endokrin

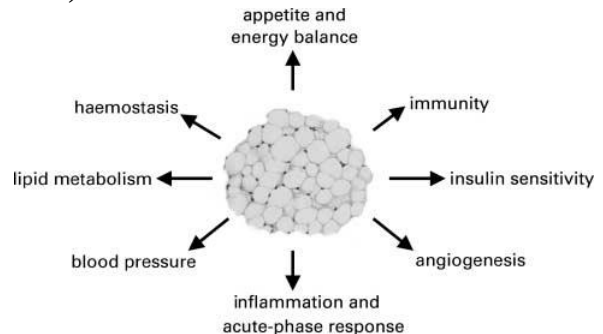
Leptin adalah adipokin yang pertama ditemukan pada tahun 1994, sehingga ditetapkan jaringan adiposa sebagai suatu organ endokrin yang dapat berkomunikasi dengan sistem saraf pusat. Sampai saat ini, telah banyak adipokin yang dikenal (Tabel 2.1).

Tabel 2.1 Pengaruh adipositokin pada metabolisme (Maiorana, *et al.* 2007).

Adipocytokine	Production site	Effect on glucose metabolism	Other effects
Leptin	Adipose tissue, placenta	Insulin sensitivity	↓ Food intake. ↑ Energy expenditure. ↑ Immunosuppression, phagocytic activity, proinflammatory cytokine production by phagocytes. ↑ Platelet aggregation, arterial thrombosis, angiogenesis. ↑ Proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, role in reproductive function.
Adiponectin	Adipose tissue	Insulin sensitivity	Antithrombotic properties, inhibition of adhesion of monocytes to endothelial cells, inhibition of macrophage transformation into foam cells. ↓ Triglycerides and LDL. ↑ HDL.
Vasfatin	Visceral adipose tissue, bone marrow, liver, muscle	Insulin sensitivity	↓ Glycemic levels. Induction of adipocytic differentiation and accumulation of triglycerides in pre-adipocytes. Potentiation of pre-B colony formation.
Omentin	Visceral adipose tissue, stromal vascular fraction*	Insulin sensitivity	↑ Insulin-stimulated glucose uptake.
TNF-α and IL-6	Adipose tissue, stromal vascular fraction*, macrophages	Insulin resistance	↑ Inflammation and atherosclerosis (TNF-α). ↑ Inflammation, ↓ food intake, ↑ hypertriglyceridemia (IL-6).
Resistin	Immune cells, adipose tissue, pre-adipocytes	Hepatic insulin resistance	↑ Inflammation
ASP and adiponin	Adipose tissue	Insulin resistance	↑ Deposition of lipids and triglycerides in adipocytes.
PAI-1	Visceral adipose tissue, stromal vascular fraction*	Insulin resistance	↑ Microthrombogenesis and atherosclerosis.
RELP-4	Adipose tissue	Insulin resistance	

Adipokin-adipokin ini berintegrasi dalam satu jaringan komunikasi dengan jaringan-jaringan dan organ-organ seperti otot rangka, korteks adrenal, otak,

dan sistem saraf simpatik. Adipokin-adipokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa berperan dalam mengatur keseimbangan energi, nafsu makan, reaksi inflamasi, imunitas, sensitivitas insulin, angiogenesis, tekanan darah, metabolisme lemak dan hemostasis (Gambar 2.9) (Trayhurn dan Wood, 2004).



Gambar 2.9 Penggolongan adipokin berdasarkan fungsinya (Trayhurn dan Wood, 2004)

Obesitas

Overweight dan obesitas adalah keadaan penyimpanan lemak berlebihan di dalam tubuh dan merupakan suatu risiko untuk kesehatan dan sering disebut dengan istilah *adiposity* (Heber, 2010; Bays, 2011). Obesitas sering diartikan sebagai kelebihan berat badan, padahal obesitas dapat berkembang tanpa adanya kelebihan berat badan (Parigi, 2010).

Prevalensi obesitas sangat meningkat dan menjadi perhatian di seluruh dunia karena berhubungan dengan mortalitas serta merupakan faktor risiko utama berbagai penyakit kronis (Lee *et al.* 2009). Prevalensi obesitas pada pria dewasa adalah 33,3% pada 2005-2006 di Amerika Serikat. Obesitas berhubungan dengan beberapa risiko kesehatan, seperti: diabetes tipe 2, hipertensi, penyakit aterosklerotik, penyakit jantung koroner, berbagai macam tipe kanker (van Kruijsdijk *et al.* 2009). Kira-kira 90% penderita diabetes adalah *overweight* atau obesitas (Hossain, *et al.* 2007).

Obesitas digolongkan menjadi dua jenis yaitu, hipertrofi dan hiperplasia. Obesitas hipertrofi terjadi dengan meningkatnya volume sel adiposit. Pasien *overweight* dan obesitas ditandai dengan jaringan adiposa yang hipertrofi hingga tingkat tertentu.

Sedangkan obesitas hiperplasia terjadi dengan meningkatnya jumlah sel adiposit. Obesitas hiperplasia berkorelasi dengan beratnya derajat obesitas, dan sangat nyata pada pasien obesitas berat. Semakin lama terjadinya kenaikan berat badan pada seorang dewasa akan mengakibatkan peningkatan jumlah sel adiposit. Penelitian pada hewan mengesankan hipertrofi adiposit mendahului terjadinya hiperplasia adiposit. Penelitian menggunakan Carbon-14 menyatakan bahwa sel adiposit dibentuk terus menerus sepanjang hidup, dengan sel adiposit yang baru menggantikan sel adiposit yang hilang. Adiposit yang hipertrofi lebih bersifat merusak karena berhubungan dengan sindroma metabolik, risiko penyakit kardiovaskular, dan diabetes tipe 2 (Moreno-Navarrete dan Fernández-Real, 2012).

Obesitas telah disamakan dengan jaringan adiposa yang dipercepat penuaannya. Obesitas menyebabkan kematian prematur seperti yang umumnya dijumpai pada lansia yang kurus dengan diabetes, serangan jantung, stroke, kanker dan demensia. Obesitas dan penuaan berhubungan dengan inflamasi kronik derajat rendah dan resistensi insulin, meningkatkan protein proinflamasi, kemotaktik, dan prokoagulan, serta penimbunan lemak ektopik yang lipotoksik (Tchkonia, *et al.* 2010).

Obesitas dan Sindroma Metabolik

Patofisiologi sindroma metabolik sebagian besar diakibatkan dari resistensi insulin. *Overweight* dan obesitas, terutama obesitas sentralis berhubungan dengan resistensi insulin (Gambar 2.3). Adipokin-adipokin dari jaringan adiposa dan asam lemak bebas yang berlebihan adalah bagian utama dalam perkembangan sindroma metabolik. Asam lemak bebas dilepaskan dari trigliserida jaringan adiposa melalui aksi hormon sensitif lipase dan lipolisis pada lipoprotein yang kaya akan trigliserida oleh lipoprotein lipase yang diatur oleh insulin. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa dan gangguan pembersihan lipoprotein yang kaya trigliserida. Peningkatan kadar plasma asam lemak bebas yang disebabkan oleh tingginya tingkat resistensi insulin

mengakibatkan gangguan efek penghambatan insulin terhadap produksi glukosa hepatic dan lipogenesis. Sebagai akibatnya terjadi penumpukan lemak di tempat ektopik seperti, hati, otot rangka dan *pancreatic-islet* dan menimbulkan gangguan fungsi organ tersebut (lipotoksisitas) serta resistensi insulin (Lechleitner, 2008).

Obesitas juga berhubungan dengan kadar testosteron yang rendah dan penurunan kadar *sex hormone binding globuline* (SHBG). Kadar serum total testosteron dan *free testosterone* adalah berbanding terbalik dengan massa lemak visceral. Sehingga, tingkat hipogonadisme berkorelasi positif dengan tingkat obesitas pada pria (Gambar 2.4) (Dandona dan Rosenberg, 2010).

Diagnosa Obesitas

Obesitas ditetapkan dengan menilai lemak di dalam tubuh. Untuk mengukur lemak total dan regional tubuh dapat dilakukan secara tidak langsung dengan berbagai cara yaitu, *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA) (Parigi, 2010), *magnetic resonance image* (MRI) dan *computerized axial tomography* (CT). Namun cara demikian tidak praktis dilakukan di klinik selain biayanya yang tinggi (Shen, *et al.* 2004).

Menurut NHLBI (2000), metode pengukuran praktis dan penting untuk menilai obesitas yang dilakukan di klinik adalah dengan mengukur IMT dan lingkar pinggang. Pengukuran IMT sangat direkomendasikan karena mampu mengukur total lemak tubuh yang lebih akurat dibandingkan pengukuran berat badan saja. Namun IMT juga memiliki keterbatasan, terutama saat mengukur orang yang sangat berotot. Mengukur lingkar pinggang merupakan alat yang sangat praktis bagi klinisi untuk mengevaluasi lemak abdominal. Lingkar pinggang dapat memprediksi massa jaringan adiposa intra peritoneal lebih baik dibandingkan IMT dan mampu memprediksi massa jaringan adiposa subkutan posterior lebih baik dibandingkan *waist to hip ratio* (WHR) (Klein, *et al.* 2007; Chan, *et al.* 2003).

Berdasarkan klasifikasi populasi Asia, seorang dewasa dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) antara 23-

24,9 kg/m² disebut *overweight*, sedangkan yang IMT nya 25 kg/m² atau lebih tinggi disebut obesitas (*The Asia Pacific Perspective*, 2000). IMT tidak secara langsung mengukur lemak tubuh, sehingga pada beberapa keadaan, IMT yang tinggi tidak menyebabkan *overweight* maupun obesitas; Contoh, atlet dengan IMT yang tinggi (Parigi, 2010).

Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh (IMT) adalah parameter antropometrik untuk menilai derajat obesitas berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) yang paling luas digunakan. IMT dikalkulasi dengan berat badan (kg) dibagi kuadrat dari tinggi badan (m²). Berat badan dan tinggi badan subyek diukur dalam keadaan tidak memakai sepatu serta diukur hingga 0,1 kg dan 0,1 cm terdekat berturut-turut. Secara umum WHO telah mendefinisikan IMT ≥ 25 kg/m² sebagai *overweight* dan IMT ≥ 30 kg/m² sebagai obesitas untuk populasi kulit putih (James, *et al.* 2001; Weissel, 2002). Pada tahun 2000, WHO *Western Pacific Region* (WHO-WPR) menganjurkan pedoman yang direvisi di mana IMT ≥ 23 kg/m² didefinisikan sebagai *overweight* dan IMT ≥ 25 kg/m² sebagai obesitas untuk populasi Asia (Low, *et al.* 2009; *TheAsia-Pacific perspective*, 2000 ; Razak, *et al.* 2007).

Lingkar Pinggang/ perut

Lingkar pinggang/ perut adalah indeks antropometrik untuk menilai distribusi lemak pada regio abdominal (Klein, *et al.* 2007) dan berkorelasi dengan semua komponen sindroma metabolik (Shen, *et al.* 2006).

Lingkar pinggang/ perut diukur dengan menggunakan pita pengukur standar yang diletakkan pada titik tengah antara *margin inferior costae* dan *crista iliaca superior* memotong *linea mid axillaris* sejajar lantai. Saat pengukuran, posisi pasien adalah berdiri tegak dan diukur saat akhir ekspirasi normal serta diukur hingga 0,1 cm terdekat (NHANES, 2007).

Menurut WHO, 1997, Ukuran lingkar pinggang yang besar pada pasien berhubungan dengan peningkatan risiko mendapat penyakit diabetes, dislipidemia, hipertensi dan penyakit kardiovaskular. WHO-WPR mendefinisikan obesitas sentral sebagai

lingkar pinggang ≥ 90 cm pada pria dan ≥ 80 cm pada wanita untuk populasi di regio Asia Pasifik (Ko dan Tang, 2007; *TheAsia-Pacific perspective*, 2000).

Sindroma metabolik

Sindroma metabolik adalah sekumpulan faktor risiko yang ditimbulkan dari resistensi insulin disertai penumpukan dan fungsi yang abnormal dari jaringan adiposa . Manifestasi klinisnya ditandai dengan dislipidemia [peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL)], hiperglikemia, hipertensi dan obesitas sentral. Kumpulan faktor risiko ini meningkatkan kecenderungan pasien untuk menderita penyakit jantung koroner, diabetes tipe 2, stroke, dan beberapa kanker (Wang, 2011; Boden-Albala, *et al.* 2008). Sindroma metabolik juga meningkatkan keadaan protrombotik, proinflamasi dan gangguan sistem reproduksi (Cornier, *et al.* 2008).

Prevalensi sindroma metabolik meningkat dengan meningkatnya usia dan lebih dari 40% kejadiannya dijumpai pada usia di atas 60 tahun. Pada usia lebih dari 70 tahun kejadiannya lebih banyak pada pria dibanding wanita (Mazza dan Morley, 2007).

Pada tahun 1923, Kylin yang pertama sekali menggambarkan kumpulan gejala hipertensi, hiperglikemia, dan gout sebagai suatu sindroma. Pada tahun 1940an, Vague menulis tentang obesitas abdominal dan distribusi lemak dalam kaitannya dengan diabetes dan gangguan lainnya. Diikuti pada tahun 1965, Avogaro dan Crepaldi kembali menerangkan suatu sindroma yang terdiri dari hipertensi, hiperglikemia dan obesitas. Pada tahun 1988, Reaven memperkenalkan “Sindroma X” untuk kumpulan dari faktor risiko penyakit kardiovaskular, dan diabetes, dengan memberikan konsep utama resistensi insulin. Pada tahun 1989, Kaplan menamakan sindroma ini sebagai “*The Deadly Quartet*” dan pada 1992 kembali dinamakan “*The Insulin Resistance Syndrome*”. Kemudian ditetapkan istilah *Metabolic Syndrome* yang dipergunakan hingga saat ini untuk menggambarkan kumpulan abnormalitas metabolisme (Alberti, 2005).

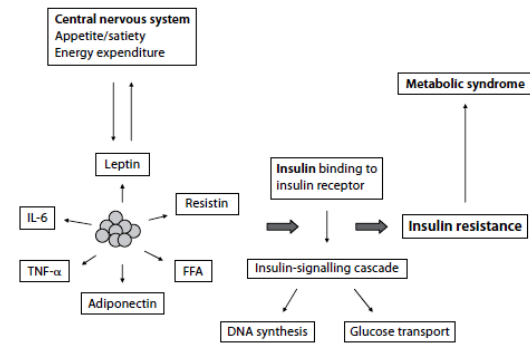
Definisi Sindroma metabolik

Berdasarkan dari gabungan pernyataan tahun 2009 oleh beberapa organisasi ilmiah; *International Diabetes Federation*, *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*, diagnosa sindroma metabolik ditegakkan bila dijumpai sedikitnya 3 di antara 5 faktor risiko sebagai berikut :

1. Kadar gula darah puasa ≥ 100 mg/dl (atau sedang mendapat pengobatan hiperglikemia)
2. Tekanan darah $\geq 130/85$ mm Hg (atau sedang mendapat pengobatan hipertensi)
3. Trigliseride ≥ 150 mg/dl (atau sedang mendapat pengobatan hipertrigliseridemia)
4. Kolesterol HDL < 40 mg/dl pada pria atau < 50 mg/dl pada wanita (atau sedang mendapat pengobatan untuk kolesterol HDL yang rendah)
5. Lingkar pinggang ≥ 90 cm pada pria atau ≥ 80 cm pada wanita; Untuk populasi Asia (Rekomendasi ambang ukuran lingkar pinggang untuk obesitas abdominal adalah sesuai definisi berdasarkan populasi, etnik dan negara spesifik) (Alberti, *et al.* 2009).

Patofisiologi

Sindroma metabolik diperkirakan disebabkan oleh disfungsi jaringan adiposa dan resistensi insulin (Wang, 2011). Jaringan adiposa memainkan peran kunci untuk resistensi insulin dan keadaan disregulasi pada obesitas dan sindroma metabolik. Sel adiposa yang membesar pada obesitas menyebabkan keadaan proinflamasi di dalam jaringan dengan infiltrasi makrofag. Peninggian kadar sitokin-sitokin seperti *tumor necrosis factor α* (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) pada jaringan meningkatkan keadaan proinflamasi, mengganggu diferensiasi normal dari preadiposit, mengubah pola adipokin yang disekresikan jaringan adiposa (cth, mengurangi sekresi adiponektin), dan menyebabkan resistensi insulin lokal dan jaringan perifer lainnya (Gambar 2.1). Resistensi insulin meningkatkan keadaan proinflamasi karena peran insulin adalah mengerahkan anti inflamasi (Gustafson, *et al.* 2007).



Gambar 2.1 Patofisiologi sindroma metabolik (Lechleitner, 2008).

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahima RS. 2006. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity*; 14: 242S-249S
2. Alberti G, 2005. *Introduction to the metabolic syndrome*. European Heart Journal Supplements 7 (Supplement D), D3-D5.
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart Jean-Charles, James WPT, Loria CM and Smith, Jr.SC., 2009. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-1645.
4. Allan CA, Strauss B J G, McLachlan R I. 2007. Body Composition, Metabolic Syndrome and Testosterone in Aging Men. *Int J Impot Res* ;19(5):448-457.
5. BAPPENAS. 2008. *Proyeksi Penduduk Indonesia (Indonesia Population Projection) 2005-2025*. Jakarta. Badan Perencanaan Pembangunan Nasional; Badan Pusat Statistik; United Nations Population Fund: 1-393.
6. Bays HE. 2011. Adiposopathy: Is "Sick

- Fat" a Cardiovascular Disease? J Am Coll Cardiol; 57(25): 2461-2473.
7. Boden-Albala, et al. 2008. *Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke Risk : Northern Manhattan Study*. Stroke; 39: 30-35.
8. Canello R and Clément K. 2006. "Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue," International Journal of Obstetrics & Gynaecology; 113(10): 1141–1147.
9. Carr DB., Utzschneider KM., Hull RL., Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, and Kahn SE. 2004. Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. Diabetes. 53: 2087-2094.
10. Chan DC, Watts GF, Barret PHR, Burke V. 2003. Waist circumference, waist to hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. QJ Med; 96: 441-447. doi:10. 1093/qjmed/hcg069.
11. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez T L, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H and Eckel RH., 2008. The Metabolic Syndrome. Endocrine Reviews 29 (7): 777–822.
12. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF and Poirier P., 2008. *Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk*. Thromb Vasc Biol 28;1039-1049.
13. Dodson MV, Mir PS, Hausman GJ, Guan LL, Du Min, Jiang Z, Fernyhough ME, Bergen WG. 2011. Obesity, Metabolic Syndrome, and Adipocytes. Journal of Lipids; Article ID 721686: 1-5.
14. Enerback S. 2010. Human Brown Adipose Tissue. Cell Metabolism 11: 248-252.
15. Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, Boucher J, Lewis C, and Kahn CR. 2006. "Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution," Proceedings of the National Academy of Sciences of the United Stat of America; 103 (17): 6676– 6681.
16. Gesta S, Tseng Y-H, and Kahn CR. 2007. "Developmental origin of fat: tracking obesity to its source." Cell; 131(2) :242–256.
17. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Nevitt M, Holvoet P, Newman AB. 2005. Obesity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome in Older Men and Women. Arch Intern Med.165:777-783.
18. Grundy SM., 2004. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. J.Clin Endocrinol Metab. June 89(6):2595–2600.
19. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U, 2007. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Nov 27(11):2276-2283.
20. Heber D. 2010. An integrative view of obesity. Am J Clin Nutr; 91(suppl):280S–283S.
21. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. 2007. Age-specific
22. prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes
23. Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. BMC Public Health, 7: 220.
24. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. 2007. Obesity and Diabetes in the Developing
25. World - A Growing Challenge. N Engl J Med; 356 (3): 213-215.
26. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M,. 2001. The worldwide obesity epidemic. Obes Res.; 9(Suppl 4): 228 –233.
27. King MW. 1996-2011. Adipose tissue: Not just fat . themedicalbiochemistrypage.org. Last modified: August 30, 2011.

28. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. 2007. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and
29. Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr*; 85:1197-1202.
30. Ko GT.C, Tang JS.F. 2007. Waist Circumference and BMI Cut-off Based on 10 year Cardiovascular Risk: Evidence for "Central Pre-Obesity".
31. *OBESITY* 15(11): 2832-2839.
32. Lee YS, So JBY, Deurenberg-Yap M, 2009. Confronting the obesity epidemic: call to arms. *Ann Acad Med Singapore*. Jan;38(1):1-2.
34. Low S, Chin MC, Ma S, Heng D, Deurenberg-Yap M. 2009.
35. Rationale for Redefining Obesity in Asians, Review Article. *Ann Acad Med Singapore*; 38:66-74.
36. Maiorana A, Del Bianco C, Cianfarani S. 2007. Adipose Tissue: A Metabolic
37. Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects Born
38. Small for Gestational Age (SGA).
39. The Review of Diabetic Studies; 4 (3): 134- 146.
40. Moreno-Navarrete JM dan Fernández-Real JM. 2012. Adipocyte Differentiation.
41. *Adipose Tissue Biology*. M.E. Symonds (ed.); Chapter 2: 17-38.
42. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). 2007.
43. *Anthropometry Procedures Manual*. p. 3-16. Available at <http://www.cdc.gov/>
- Niemelä S, Miettinen S, Sarkanen JR, Ashammakhi N. 2008.
44. *Adipose Tissue and Adipocyte Differentiation: Molecular and Cellular Aspects and Tissue Engineering Applications*. Topics in Tissue Engineering, Eds. N Ashammakhi, R Reis, & F Chiellini; 4: Chapter 4: 1-26.
45. Parigi AD,. 2010. Chapter 1 - Definitions and Classification of Obesity.
46. Updated: June 1, 2010. <http://www.endotext.org/obesity/obesity1/obesity1.htm>
47. Ramachandran A, Snehalatha C. 2010. Rising Burden of Obesity in Asia.
48. *Journal of Obesity*: 1-8.
49. Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, Teo KK,
50. McQueen M, Yusuf S, and for the SHARE Investigators,. 2007. Defining
51. Obesity Cut Points in a Multiethnic Population. *Circulation* ; 115:2111-2118.
52. Shen W, Punyanitya M, Wang ZM, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J,
53. Heymsfield SB, and Heshka S,. 2004. Visceral adipose tissue: relations
54. between single-slice areas and total volume. *Am J Clin Nutr*; 80:271–278.
55. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, Lewis CE, Grunfeld C, Heshka S, and Heymsfield SB. 2006. Waist Circumference Correlates with Metabolic Syndrome Indicators Better Than Percentage Fat. *Obesity (Silver Spring)* ; 14(4): 727–736.
56. The Asia-Pacific perspective: 2000. Redefining obesity and its treatment. Published by Health Communications Australia Pty Limited on behalf of the Steering Committee. ISBN # 0-9577082-1-1.
57. Trayhurn P dan Wood IS. 2004. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*; 92: 347–355.
58. United Nations System Standing Committee on Nutrition. Late 2004–Early 2005.
59. Overweight and Obesity. A New Nutrition Emergency? No. 29: 1-76.
60. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. 2009. Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ;18(10).
61. Wajchenberg BL. 2000. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their

- Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 21(6): 697–738.
62. Wang SS., 2011. Metabolic Syndrome. *e medicine Cardiology*.
63. Updated: Dec 21, 2011. Available at :<http://emedicine.medscape.com/article/165124-overview>.
64. Weisell RC. 2002. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pacific J Clin Nutr* 11(Suppl): S681–S684.
65. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. 2009. “Adipose tissue: the new endocrine organ? a review article.”
66. *Digestive Diseases and Sciences*; 54(9) : 1847–1856.
67. Zitzmann M. 2009. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, Vol 5 (12): 673-681.