

RETINOL BINDING PROTEIN 4 (RBP 4) PADA OBESITAS SENTRAL

Selly Oktaria

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Email: sellyoktaria80@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol12No3.pp221-226>

ABSTRACT

Obesity is currently a problem in the world. Lifestyles such as eating fast food, junk food, lack of activity and exercise which can cause obesity rates to increase every year. Obesity has a negative impact on health. Obesity may causing various diseases and may even causing death. Central obesity is a condition where the waist circumference is above 90 cm in men and above 80 cm in woman. Adipose tissue is also known as an endocrine organ that can release active mediators. One of the active mediators released is Retinol Binding Protein 4 (RBP4). RBP4 is a risk factor for diseases such as insulin resistance, affecting fat metabolisme such as increasing cholesterol, low swnsity lipoprotein (LDL), tryglicerides, apolipoprotein B (apo B), very low density lipoprotein (VLDL), diabetes mellitus type 2, heart disease and metabolic syndrome. RBP4 in subcutaneous adipose tissue is associated with several macrophages and inflammatory markers. RBP4 is known to increase TNF α which can stimulate lipolysis.

Keyword: Central Obesity, Retinol Binding Protein 4 (RBP4).

ABSTRAK

Obesitas saat ini telah menjadi masalah didunia. Gaya hidup yang serba dipermudah seperti makan makanan cepat saji, junk food, kurangnya beraktifitas dan olahraga yang dapat menyebabkan angka obesitas meningkat setiap tahunnya. Obesitas memberikan dampak negative terhadap kesehatan. Obesitas dapat menyebabkan berbagai penyakit bahkan dapat menyebabkan kematian. Obesitas Sentral merupakan suatu keadaan dimana besar lingkaran pinggang diatas 90 cm pada laki-laki dan diatas 80 cm pada perempuan. Jaringan adiposa disebut juga sebagai organ endokrin yang dapat melepaskan mediator aktif. Salah satu mediator aktif yang diepaskannya adalah Retinol Binding Protein 4 (RBP4). RBP4 dapat menjadi faktor resiko dari penyakit seperti resistensi insulin, mempengaruhi metabolisme lemak seperti meningkatkan kolesterol, low density lipoprotein (LDL), Trigliserida, apolipoprotein B (apo B), very low density lipoprotein (VLDL), Diabetes mellitus tipe 2, penyakit jantung dan Sindrom metabolik. Bahkan RBP4 dapat menjadi marker dari sindrom metabolik. RBP4 pada jaringan adiposa subkutan berhubungan dengan beberapa makrofag dan marker inflamasi. RBP4 diketahui dapat meningkatkan TNF α yang selanjutnya dapat merangsang lipolysis.

Kata Kunci: : Obesitas Sentral, Retinol Binding Protein 4 (RBP4).

PENDAHULUAN

Obesitas sentral telah menjadi epidemi didunia. Angka kejadian obesitas sentral semakin tinggi tiap tahunnya. Prevalensi obesitas sentral di dunia sebesar 41,5%, angka tertinggi di Amerika Selatan yaitu 55,1% dan di Amerika Tengah sebesar 52,9% (Wong et al., 2020). Di Indonesia angka kejadian obesitas sentral sebesar 31% dan di Sumatera Utara sebesar 34,9% (Risikesdas, 2018).

Perkembangan teknologi dan peningkatan status ekonomi dapat mengubah gaya hidup yang dapat menyebabkan obesitas. Obesitas dapat diklasifikasikan menjadi obesitas umum dan obesitas sentral (WHO, 2000). Menurut World Health Organization Obesitas Sentral merupakan besar lingkaran pinggang diatas 94 cm pada laki-laki dan diatas 80 cm pada wanita (Wong et al., 2020). Di Indonesia dikatakan Obesitas sentral jika besar lingkaran pinggang diatas 90 cm pada laki-laki dan diatas 80 cm pada perempuan (Risikesdas, 2018). Obesitas sentral dapat meningkatkan resiko penyakit jantung, stroke, diabetes mellitus, hipertensi dan kanker (Wong et al., 2020).

Jaringan adiposa yang merupakan jaringan tempat penyimpanan lemak saat ini tidak hanya sebagai tempat penyimpanan energi, melainkan dianggap sebagai organ endokrin yang dapat melepaskan mediator aktif yang berfungsi untuk homeostasis metabolisme lemak dan glukosa, tekanan darah, inflamasi dan aterosklerosis. Salah satu mediator aktif yang dilepaskan dari jaringan adiposa adalah Retinol Binding Protein 4 (RBP 4) (Rabe, Lehrke, Parhofer, & Broedl, 2008). Beberapa penelitian telah membuktikan RBP4 berhubungan dengan obesitas, trigliserida dan faktor resiko penyakit jantung (Lin et al., 2013; Vergès et al., 2012). RBP4 meningkat pada sindrom

metabolic (Qi et al., 2007), dan berperan dalam metabolisme lemak (von Eynatten et al., 2007).

TINJAUAN PUSTAKA

Obesitas

Obesitas merupakan suatu keadaan akumulasi lemak yang berlebihan di jaringan adiposa (Sugondo, 2006). Obesitas terjadi akibat dari tidak seimbangnya antara energi yang masuk dan energi yang dikeluarkan sehingga energi yang tidak terpakai akan disimpan didalam sel lemak. Hal ini dapat menyebabkan sel lemak membesar dan meningkat jumlahnya (Bray, 2004). Sel yang khusus untuk menyimpan lemak tersebut adalah sel adiposit.

Sel Adiposit berfungsi untuk menyimpan trigliserida dan juga berfungsi mensekresikan adipokine (Nono Nankam & Blüher, 2021). Sel Adiposit ada dua jenis yaitu Brown Adipose Tissue (BAT) dan White Adipose Tissue (WAT) (Fonseca-Alaniz, Takada, Alonso-Vale, & Lima, 2007). BAT berperan dalam bentuk thermogenesis, terutama ditemukan pada bayi dan anak-anak. WAT berfungsi untuk menyimpan energi dan melepaskan hormon dan sitokin. WAT yang berlebihan dapat menyebabkan obesitas (Cypess et al., 2009). WAT terdiri dari adiposit yang matang, preadiposit serta jenis sel lainnya seperti sel imun, sel mesenkim dan sel endotel (Nono Nankam & Blüher, 2021). WAT yang matang dapat menyimpan 85-90% trigliserida (Fonseca-Alaniz et al., 2007).

Jaringan Adiposa dapat dibedakan menjadi jaringan adiposa subkutan dan jaringan adiposa visceral (Ibrahim, 2010). Sekitar 80%-90% dari lemak akan disimpan dalam jaringan adiposa subkutan dan 10%-20%-nya disimpan di jaringan adiposa visceral (Ferrier, 2014).

Adiposit tidak hanya sebagai tempat penyimpanan trigliserida akan tetapi sekarang diketahui dapat mensekresi beberapa peptide yang sebagian mempunyai sifat sebagai endokrin (Sugondo, 2006). Ratusan biomolekul aktif yang disekresikan dari jaringan adiposa disebut adipositokin. Melalui mekanisme endokrin, adipositokin akan mengirimkan informasi ke jaringan aktif metabolik lainnya. Biomolekul yang disekresikan dari jaringan adiposa dapat dibagi menjadi adipokin, sitokin, lipid, prostaglandin dan lainnya. Salah satu adipokin yang disekresikan adalah Retinol Binding Protein 4 (RBP4) (Nono Nankam & Blüher, 2021).

Retinol Binding Protein 4 (RBP4)

RBP4 adalah suatu protein transport retinol (vitamin A) (Newcomer & Ong, 2000). RBP4 merupakan suatu rantai polipeptida yang menyandi 201 asam amino dengan massa molekul 21 kDa (Colantuoni et al., 1983). Gen RBP4 berada di kromosom 10 (10q23-q24) RBP4 berperan dalam mengantarkan retinol dari sirkulasi ke jaringan target

Retinol dan RBP4 membentuk suatu kompleks yang disebut Holo-RBP. Holo-RBP akan berikatan dengan Transthyretin (TTR). Ikatan ini akan meningkatkan berat molekuler sehingga mencegah terjadinya pembuangan oleh ginjal. Reseptor RBP4 ada di membran sel yaitu stimulated by retinoic acid 6 (STRA 6). STRA 6. Setelah Holo-RBP berikatan dengan STRA 6, maka TTR akan memisahkan diri dan STRA 6 akan memisahkan RBP4 dengan retinol. RBP4 yang sudah terpisah dari retinol dan TTR selanjutnya akan di keluarkan melalui ginjal. Sementara retinol akan masuk kedalam sel (Nono Nankam & Blüher, 2021; Zhong & Sun, 2015).

Mutasi gen RBP 4 dapat menurunkan afinitas dari RBP4 terhadap retinol dan sebaliknya dapat meningkatkan afinitasnya terhadap reseptor permukaan sel sehingga dapat memblokir transportasi transmembran retinol (Zhong & Sun, 2015).

Retinol Binding Protein 4 (RBP4) dan Obesitas Sentral

RBP4 berhubungan dengan obesitas sentral, hal ini karena ditemukan peningkatan RBP4 dan berhubungan positif dengan indeks masa tubuh (IMT) (Yang et al., 2005). Lingkar pinggang (Klötting et al., 2007) dan rasio pinggang-panggul (Qi et al., 2007). Jumlah mRNA RBP4 ditemukan lebih tinggi di hati, jaringan adiposa subkutan dan jaringan adiposa visceral pada orang obesitas. (Kilicarslan et al., 2020; Klötting et al., 2007).

Faktor Resiko dari Retinol Binding Protein 4 (RBP4) pada Obesitas

RBP4 yang bersumber dari hati dan jaringan adiposa telah diketahui menjadi faktor resiko dari penyakit seperti resistensi insulin (Graham et al., 2006), metabolisme lemak seperti kolesterol, low density lipoprotein (LDL), Trigliserida, apolipoprotein B (apo B), Very low density lipoprotein (VLDL) (Christou, Tselepis, & Kiortsis, 2012), Diabetes mellitus tipe 2, penyakit jantung (Christou et al., 2012) dan Sindrom metabolik (von Eynatten et al., 2007). bahkan RBP4 dapat menjadi marker dari sindrom metabolik (Shivakumar et al., 2012).

RBP4 dapat menyebabkan resistensi insulin. Di Hati, RBP4 dapat merangsang aktifitas suatu enzim glukoneogenik yaitu Phosphoenol Pyruvate Carboxy Kinase (PEPCK). Hal ini dapat mengakibatkan meningkatnya produksi glukosa (Christou et al., 2012; Wolf, 2008). Di otot skeletal,

RBP4 dapat menurunkan aktofotas Phosphoinositide 3 Kinase (PI3K) dan menghambat fosforilasi Insulin Reseptor Substrat-1 (IRS-1) (Wolf, 2008).

Obesitas dapat meningkatkan sitokin proinflamasi. mRNA RBP4 pada jaringan adiposa subkutan berhubungan dengan beberapa makrofag dan marker inflamasi lainnya. RBP4 dapat mengaktifkan makrofag dan antigen presenting cell (APC) lainnya. RBP4 dapat meningkatkan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1 β dan IL6 dengan mengaktifkan CD4 T Cell. Sitokin-sitokin ini akan merangsang lipolysis yang dapat menyebabkan resistensi insulin (Kilicarslan et al., 2020).

KESIMPULAN

Obesitas Sentral dapat meningkatkan resiko penyakit jantung, stroke, diabetes mellitus, hipertensi dan kanker. Jaringan adiposa dianggap sebagai organ endokrin dapat melepaskan mediator aktif. Salah satu mediator aktif yang dilepaskan adalah Retinol Binding Protein 4 (RBP4). RBP4 merupakan suatu rantai polipeptida yang memiliki massa molekul 21 kDa berada di kromosom 10 (10q23-q24). RBP4 berperan dalam mengantarkan retinol dan mempunyai reseptor di membrane sel target yaitu stimulated by retinoic acid 6 (STRA 6). Setelah mengantarkan retinol untuk masuk kedalam sel, maka RBP4 akan terpisahkan dengan retinol dan akan dikeluarkan melalui ginjal. RBP4 yang meningkat dapat menyebabkan beberapa factor resiko dari penyakit seperti resistensi insulin, metabolisme lemak seperti kolesterol, low density lipoprotein (LDL), Trigliserida, apolipoprotein B (apo B), Very low density lipoprotein (VLDL), Diabetes mellitus tipe 2, penyakit jantung dan Sindrom metabolik. bahkan RBP4 dapat menjadi marker dari sindrom metabolik. RBP4 dapat

menyebabkan resistensi insulin dengan meningkatkan sitokin proinflamasi seperti TNF α .

DAFTAR PUSTAKA

- Bray, G. A. (2004). Medical Consequences of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2583–2589.
<https://doi.org/10.1210/jc.2004-0535>
- Christou, G., Tselepis, A., & Kiortsis, D. (2012). The Metabolic Role of Retinol Binding Protein 4: An Update. *Hormone and Metabolic Research*, 44(01), 6–14.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1295491>
- Colantuoni, V., Romano, V., Bensi, G., Santoro, C., Costanzo, F., Raugei, G., & Cortese, R. (1983). Cloning and sequencing of a full length cDNA coding for human retinol-binding protein. *Nucleic Acids Research*, 11(22), 7769–7776.
<https://doi.org/10.1093/nar/11.22.7769>
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., ... Kahn, C. R. (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1509–1517.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>
- Ferrier, D. R. (2014). *Metabolisme kolesterol, lipoprotein dan sterol dalam lippincott's illustrated reviews biokimia*. Tangerang Selatan: Binarupa Aksara Publisher.
- Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I. C., & Lima, F. B. (2007). O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *Jornal de Pediatria*, 83(5), S192–S203.
<https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000700011>
- Graham, T. E., Yang, Q., Blüher, M., Hammarstedt, A., Ciaraldi, T. P., Henry, R. R., ... Kahn, B. B. (2006). Retinol-Binding Protein 4 and Insulin

- Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *New England Journal of Medicine*, 354(24), 2552–2563.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa054862>
- Ibrahim, M. M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*, 11(1), 11–18.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>
- Kilicarslan, M., de Weijer, B. A., Simonyté Sjödin, K., Aryal, P., ter Horst, K. W., Cakir, H., ... Serlie, M. J. (2020). RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women. *The FASEB Journal*, 34(5), 6099–6110.
<https://doi.org/10.1096/fj.201901979R>
- Klötting, N., Graham, T. E., Berndt, J., Kralisch, S., Kovacs, P., Wason, C. J., ... Kahn, B. B. (2007). Serum Retinol-Binding Protein Is More Highly Expressed in Visceral than in Subcutaneous Adipose Tissue and Is a Marker of Intra-abdominal Fat Mass. *Cell Metabolism*, 6(1), 79–87.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.002>
- Lin, C.-J., Chu, N. F., Hung, Y.-J., Chang, J.-B., He, C.-T., Hsiao, F.-C., & Hsieh, C.-H. (2013). The Association of Retinol-Binding Protein 4 With Metabolic Syndrome and Obesity in Adolescents. *Clinical Pediatrics*, 52(1), 16–23.
<https://doi.org/10.1177/0009922812459948>
- Newcomer, M. E., & Ong, D. E. (2000). Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1482(1–2), 57–64. [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00150-3](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00150-3)
- Nono Nankam, P. A., & Blüher, M. (2021). Retinol-binding protein 4 in obesity and metabolic dysfunctions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 531, 111312.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111312>
- Qi, Q., Yu, Z., Ye, X., Zhao, F., Huang, P., Hu, F. B., ... Lin, X. (2007). Elevated Retinol-Binding Protein 4 Levels Are Associated with Metabolic Syndrome in Chinese People. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(12), 4827–4834.
<https://doi.org/10.1210/jc.2007-1219>
- Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G., & Broedl, U. C. (2008). Adipokines and Insulin Resistance. *Molecular Medicine*, 14(11–12), 741–751.
<https://doi.org/10.2119/2008-00058.Rabe>
- Riskesdas. (2018). *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI*. Jakarta.
- Shivakumar, N., Kumar, M., Aswathanarayan, M., Venkatesh, M., Sheshadri, M., Deshmukh, S., ... Marcus, S. (2012). Role of Retinol-Binding Protein 4 in Obese Asian Indians with Metabolic Syndrome. *Journal of Medical Biochemistry*, 31(1), 40–46.
<https://doi.org/10.2478/v10011-011-0032-4>
- Sugondo, S. (2006). *Obesitas dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Pusat Penerbitan IPD FK UI.
- Vergès, B., Guiu, B., Cercueil, J. P., Duvillard, L., Robin, I., Buffier, P., ... Petit, J. M. (2012). Retinol-Binding Protein 4 Is an Independent Factor Associated With Triglycerides and a Determinant of Very Low-Density Lipoprotein–Apolipoprotein B100 Catabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(12), 3050–3057.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.255190>
- von Eynatten, M., Lepper, P. M., Liu, D., Lang, K., Baumann, M., Nawroth, P. P., ... Humpert, P. M. (2007). Retinol-

binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease.

Diabetologia, 50(9), 1930–1937.

<https://doi.org/10.1007/s00125-007-0743-8>

WHO. (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation.* Geneva.

Wolf, G. (2008). Serum Retinol-Binding Protein: A Link Between Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Nutrition Reviews*, 65(5), 251–256.

<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00302.x>

Wong, M. C. S., Huang, J., Wang, J., Chan, P. S. F., Lok, V., Chen, X., ... Zheng, Z.-J. (2020). Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: a systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. *European Journal of Epidemiology*, 35(7), 673–683.

<https://doi.org/10.1007/s10654-020-00650-3>

Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O. D., Zabolotny, J. M., ... Kahn, B. B. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436(7049), 356–362.

<https://doi.org/10.1038/nature03711>

Zhong, M., & Sun, H. (2015). A Genetic Clog in the Vitamin A Transport Machinery. *Cell*, 161(3), 435–437.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.020>