

Hantaran Sinyal Leptin dan Obesitas: Hubungannya dengan Penyakit Kardiovaskuler

David Limanan,¹ Ani Retno Prijanti²

¹ Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² Departemen Biokimia & Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Diperkirakan saat ini jumlah orang dengan obesitas melebihi 250 juta orang, yaitu 7% dari populasi orang dewasa di dunia. Mortalitas obesitas erat hubungannya dengan sindrom metabolik yang merupakan kelainan metabolik meliputi obesitas, resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, abnormalitas trigliserida dan hemostasis, disfungsi endotel dan hipertensi. Leptin dihasilkan adiposit dan merupakan anggota dari adipositokin; berperan dalam hantaran sinyal hormon jaringan adiposa. Kelainan leptin maupun reseptornya dapat menyebabkan seseorang mengalami obesitas, metabolik sindrom, diabetes dan penyakit kardiovaskuler. Kompleks leptin-reseptor mengaktifkan sistem transduksi sinyal, yang paling dominan adalah jalur janus kinase-signal transducer and activator of transcription-3 (JAK-STAT3), kemudian phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K), mitogen-activated protein kinase (MAPK), 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), dan mammalian target of rapamycin (mTOR). Jalur leptin-associated PI3K dengan ERK cascade berperan penting dalam proliferasi kardiomyosit dan melindungi jantung dari ischemia reperfusion injury. ERK1/2 mengaktifkan target gen seperti c-fos dan egr-1 yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi. Nuclear factor κ B diduga sebagai target jalur p38 dan JNK MAPK. Faktor transkripsi ini berperan penting dalam mengatur transkripsi sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF)- α dan interleukin (IL)-1 β . Leptin dapat meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS) sel endotel pembuluh darah dan menstimulasi sekresi TNF- α dan IL-6 yang merupakan promotor hipertensi dan aterosklerosis.

Kata kunci: obesitas, leptin, sistem kardiovaskuler

Signal Delivery Leptin and Obesity: Relation to Cardiovascular Disease

Abstrac

It is estimated that currently the number of obese people are over 250 million, which is 7 % of adult population worldwide. Obesity mortality has a close relation to metabolic syndrome which include some metabolic disorder such as obesity, insulin resistancy, glucose intolerancy, abnormal triglyceride and hemostasis level, endothelial dysfunction and hypertension. Leptin is generated from adipocytes and also a member of adipositokine that has a role in adipose tissue hormone signale delivery. Abnormalities of leptin and its receptor may cause obesity, metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease. Leptin-receptor complex activates the prominent signal transduction system, which is janus kinase-signal transducer and activator of transcription-3 (JAK-STAT3), followed by phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K), mitogen-activated protein kinase (MAPK), 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and mammalian targets of rapamycin (mTOR) pathway. Leptin-associated PI3K and ERK cascade pathway play an important role in cardiomyocytes proliferation and protect the heart from ischemia reperfusion injury. ERK1/2 activates its target genes such as c-fos and erg-1, which plays a role in proliferation and differentiation. It is suspected that Nuclear factor κ B is the target of p38 and JNK MAPK pathway. These transcription factors has an important role in regulating proinflammatory cytokines transcription such as tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-1 β . Leptin can enhance reactive oxygen species (ROS) production from vascular endothelial cells and stimulate the secretion of TNF- α and IL-6, which is the promotor of hypertension and atherosclerosis.

Keywords: obesity, leptin, cardiovascular system

Pendahuluan

Angka kejadian obesitas di dunia masih tinggi, diperkirakan saat ini jumlah orang yang mengalami obesitas di seluruh dunia melebihi 250 juta orang, yaitu sebesar 7% dari populasi orang dewasa di dunia. Hasil survey Amerika Serikat menunjukkan lebih dari 60% penduduk mengalami obesitas. Mortalitas yang berkaitan dengan obesitas sangat erat hubungannya dengan sindrom metabolik yang memiliki manifestasi klinis berupa penyakit jantung.¹

Para peneliti banyak mempelajari berbagai hormon dan sistem neuroendokrin, yang mengatur keseimbangan energi dan lemak tubuh, dengan obesitas sebagai fokus kesehatan masyarakat yang penting. Salah satu hormon yang banyak dipelajari setelah ditemukan pada tahun 1994 dan berkaitan dengan obesitas adalah hormon leptin. Hormon tersebut dihasilkan jaringan adiposa dan merupakan anggota dari adipositokin yang berperan dalam *signaling* hormon jaringan adiposa. Setiap kelainan pada leptin maupun reseptornya dapat menyebabkan seseorang mengalami obesitas.

Dengan mempelajari mekanisme transduksi sinyal leptin dan reseptornya serta respons fisiologis yang dihasilkan jantung dan pembuluh darah, diharapkan memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai hubungan obesitas dengan kesehatan kardiovaskuler. Dengan demikian angka mortalitas yang disebabkan oleh kelainan jantung pada pasien dengan obesitas dapat ditekan.

Obesitas

Obesitas merupakan kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan oleh faktor biologi spesifik. Faktor genetik sangat berpengaruh bagi perkembangan penyakit ini. Secara fisiologis, obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan. *World Health Organization* (WHO) mengeluarkan klasifikasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa menggunakan indeks massa tubuh (IMT) dengan cara berat badan dalam kilogram dibagi tinggi badan dalam meter kuadrat (tabel 1).²

Tabel 1. Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas pada Orang Dewasa Berdasarkan IMT menurut WHO²

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)
Berat Badan Kurang	<18,5
Kisaran Normal	18,5 – 24,9
Berat Badan Lebih	>25
Pra-Obes	25,0 – 29,9
Obes Tingkat I	30,0 – 34,9
Obes Tingkat II	35,0 – 39,9
Obes Tingkat III	>40

Leptin

Leptin berasal dari bahasa Yunani yang berarti kurus. Hormon tersebut pertama kali diidentifikasi pada tahun 1994. Leptin adalah hormon yang dihasilkan jaringan adiposa dan merupakan anggota adipositokin yang berperan dalam *signaling* hormon jaringan adiposa.^{3,4} Leptin memiliki peran penting dalam *signaling* yang mengatur homeostasis energi baik bersifat sentral maupun perifer, mengurangi nafsu makan, massa jaringan adiposa dan berat badan. Leptin juga memiliki peran di jaringan tubuh lain seperti organ reproduksi, kelenjar payudara, sistem imun, ginjal, paru, dan tulang.⁵ Leptin terdiri atas 167 asam amino dengan berat molekul 16kDa dihasilkan oleh jaringan adiposa putih yang berkorelasi dengan jumlah jaringan lemak tubuh. Seperti halnya hormon lain, leptin disekresikan secara berkala

dan memiliki variasi diurnal, konsentrasi leptin tinggi pada sore hari dan pagi hari.⁶ Jumlah leptin yang bersirkulasi dalam darah sekitar 5-15 ng/mL pada orang kurus. Ekspresi leptin meningkat setelah makan dan adanya insulin, glukokortikoid, endotoksin, dan sitokin. Ekspresi leptin menurun pada keadaan lapar dan adanya testosteron, hormon tiroid dan suhu rendah.^{3,4}

Leptin merupakan hasil ekspresi gen LEP yang terletak di kromosom 7, terdiri atas tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron, sedangkan reseptor leptin (LEPR) terletak di kromosom 1p31.^{5,7} Terdapat 6 isoform dari reseptor leptin (Ob-Ra-f) dan memiliki hubungan dengan keluarga reseptor sitokin kelas I. Ob-Ra dan Ob-Rb merupakan bentuk dominan yang terdapat dalam jantung.^{3,4} Pengikatan antara leptin dan reseptornya akan mengaktifkan sistem transduksi sinyal, yang

paling dominan adalah jalur *janus kinase-signal transducer and activator of transcription-3* (JAK-STAT3). Selain itu mengaktifkan *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *5'adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK), dan *mammalian target of rapamycin* (mTOR).⁴ Setiap kelainan di leptin maupun reseptornya dapat menyebabkan seseorang mengalami obesitas. Dengan mempelajari mekanisme leptin dan reseptornya di jantung dan pembuluh darah, diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai hubungan obesitas dengan kesehatan kardiovaskuler.^{3,4}

Sistem Transduksi Sinyal Leptin

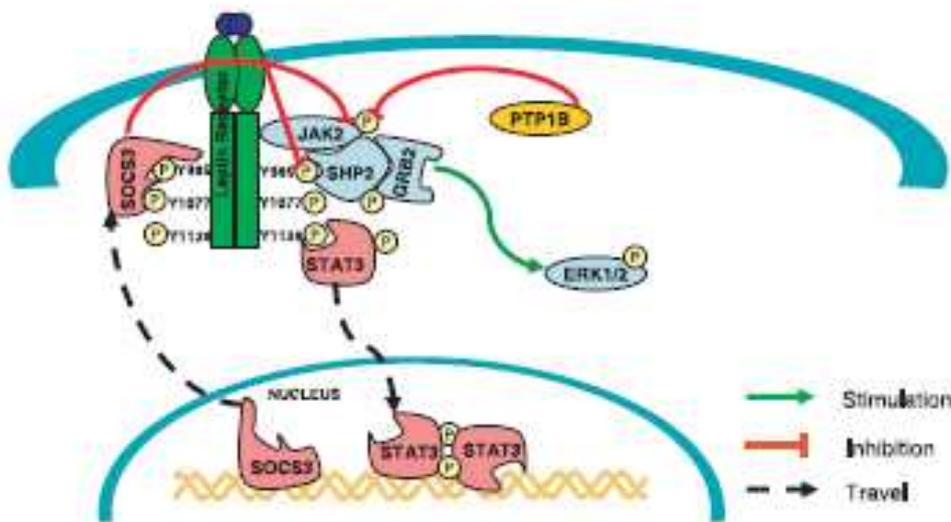
Sistem transduksi sinyal leptin diperantarai oleh JAK-STAT3. Pengikatan ligan oleh reseptor, menyebabkan reseptor tersebut mengalami dimerisasi dan berikatan dengan JAK terutama JAK2. JAK2 akan mengalami autofosforilasi dan fosforilasi dari Tyr985, Tyr1077 dan Tyr1138 yang terdapat di reseptor. Fosforilasi Tyr1138 dan JAK2 akan membentuk kompleks Ob-R/JAK yang akan mengaktifkan protein STAT. Protein STAT3 dan tirosin yang terfosforilasi akan mengalami dimerisasi dan STAT3 akan masuk ke dalam inti sel mengaktifkan transkripsi dari gen sasaran, termasuk gen dari keluarga *suppressors of the cytokine signaling* (SOCS3). Protein SOCS3 akan berikatan dengan Tyr985 di reseptor leptin dan menyebabkan umpan balik negatif sistem transduksi sinyal leptin. Fosforilasi JAK dan Tyr985 juga akan menyebabkan terfosforilasinya SHP2 yang akan mengaktifkan

jalur *extracellular signaling-regulated kinase* (ERK). Ekspresi berlebihan SHP-2 akan menyebabkan berkurangnya kerja SOCS3 dalam menghambat jalur leptin melalui mekanisme kompetitif untuk berikatan dengan Tyr985. (Gambar 1)^{3,4}

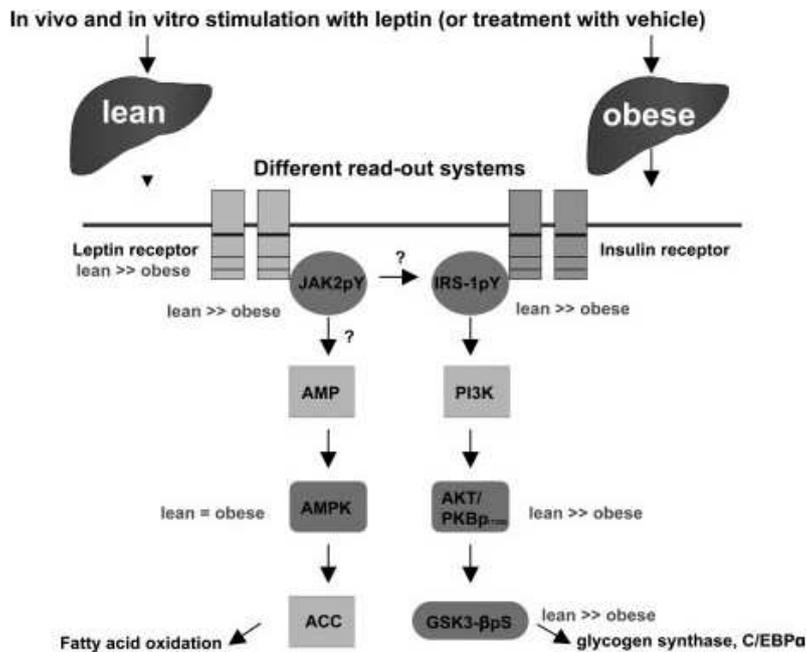
Autofosforilasi dari JAK2 juga akan menyebabkan efek lain, salah satunya adalah fosforilasi insulin reseptor melalui jalur PI3K yang akan mengaktifkan jalur selanjutnya (Gambar 2).⁴ Di jantung, jalur *leptin-associated* PI3K dengan ERK *cascade* memiliki peranan penting dalam proliferasi kardiomyosit dan melindungi jaringan jantung dari *ischemia reperfusion injury*.^{3,4}

Selain jalur JAK-STAT3 ada pula jalur MAPK. Fosforilasi Tyr985 pada Ob-Rb menyebabkan SHP-2 dan GRB-1 akan mengaktifkan ERK1/2 yang merupakan keluarga MAPK. ERK1/2 akan mengaktifkan target gen seperti *c-fos* dan *egr-1* yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi. Selain itu terdapat mekanisme lain berupa fosforilasi p38 MAPK sebagai respons terhadap leptin. Jalur transduksi sinyal itu belum banyak diketahui, diduga berhubungan dengan hipertrofi dan kematian sel terprogram pada *vasculer smooth muscle cells* (VSMCs) dan kardiomyosit.^{3,4}

Seperti sitokin lainnya, leptin memiliki kemampuan untuk mengaktifkan *stress-activated protein kinase c-Jun N-terminal kinase* (JNK). *Nuclear factor κB* telah diduga sebagai target dari jalur p38 dan JNK MAPK, karena faktor transkripsi itu berperan penting dalam mengatur transkripsi faktor-faktor sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-1β.^{3,4}



Gambar 1. Sistem Transduksi Sinyal Leptin³



Gambar 2. Stimulasi Leptin Invivo dan Invitro.⁴

Leptin dan Sistem Kardiovaskuler

Hiperleptinemia berhubungan dengan *obesity-related hypertension* dan gagal jantung kongestif kronis pada manusia. Peranan leptin dan leptin resisten sebagai patogenesis gagal jantung dan pembesaran ventrikel kiri masih kontroversial.^{3,4}

Efek Leptin Terhadap Pembuluh Darah

Penyebab hipertensi

Leptin dapat meningkatkan tekanan darah melalui perangsangan sistem simpatis. Selain itu leptin dapat meningkatkan pembentukan ROS di sel endotel pembuluh darah dan menstimulasi sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6; keduanya merupakan promotor terjadinya hipertensi dan aterosklerosis. Leptin juga meningkatkan pelepasan ET-1 yang merupakan vasokonstriktor yang dilepaskan terutama oleh sel endotel. Selain itu ET-1 juga disekresikan oleh makrofag, fibroblast, dan kardiomyosit, yang berfungsi melawan efek dari NO yang dihasilkan.^{3,4}

Pembentukan arterosklerosis

Efek pro-arterosklerosis dari leptin merupakan gabungan kombinasi efek leptin pada tiap jenis sel. Pada sel endotel leptin menginduksi oksidatif stres, meningkatkan produksi *monocyte chemoattractant protein-1* dan ET-1 serta meningkatkan proliferasi. Pada VSMCs, leptin menginduksi migrasi, proliferasi dan hipertrofi. Leptin juga menginduksi kalsifikasi sel dinding pembuluh darah dan memfasilitasi trombosis dengan meningkatkan agregasi platelet.^{3,4}

Leptin Menurunkan Efek Kontraksi Kardiomyosit

Peningkatan produksi NO

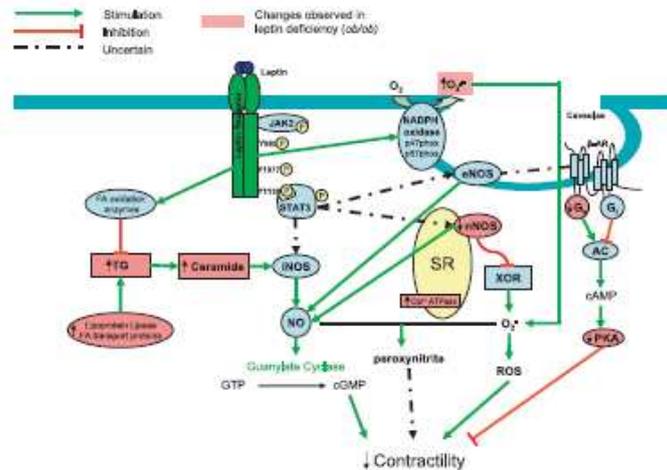
Leptin meningkatkan aktivitas NO pada kardiomyosit ventrikel, yang menyebabkan menurunnya kontraksi jantung (Gambar 3). Pengikatan leptin dengan reseptor akan menyebabkan dimerisasi reseptor dan pengaktifan kompleks JAK2/STAT3. STAT3 dapat mengaktifkan *inducible NO synthase* (iNOS) yang akan meningkatkan NO dalam sel. NO yang meningkat akan mengaktifkan *guanylate cyclase* dan mengubah GTP menjadi cGMP sehingga kontraksi akan menurun. Selain itu STAT3 akan mengaktifkan *endothelial NO synthase* (eNOS) dan *neuronal NO synthase* (nNOS) yang juga akan meningkatkan jumlah NO dalam sel. eNOS dan nNOS secara independen ikut berperan dalam terjadinya hipertrofi jantung, akan tetapi efek depresi terhadap kontraksi ini berlaku bila dikaitkan dengan obesitas.^{3,4}

Leptin defisiensi menyebabkan penekanan terhadap stimulasi β -adrenergik

Pada percobaan dengan sel miofibril mencit *ob/ob* yang berusia 10 minggu didapatkan penurunan fungsi pemendekan sarkomer dan Ca^{2+} transien serta menurunkan penyimpanan kalsium di retikulum endoplasma sebagai respons dari stimulasi isoproterenol terhadap reseptor β -adrenergik. Dengan pemberian leptin dari luar, keadaan abnormal tersebut kembali normal tanpa perubahan dari jantung. Pemberian leptin

diduga akan menekan kerja protein G-stimulator, meningkatkan Ca^{2+} -ATPase retikulum sarkoplasmik dan menekan aktifitas protein kinase-A (PKA)

kembali ke keadaan basal. Hal itu membuktikan bahwa defisiensi leptin menurunkan respons terhadap β -adrenergik dan pemberian leptin dapat memperbaiki kontraksi.^{3,4}



Gambar 3. Aktivitas NO Menyebabkan Penurunan Kontraksi Jantung

Jalur ROS

Jalur ROS mitokondria meningkat pada obesitas. *Xanthine oxidoreductase* dan *nicotinamide adenin dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase* merupakan sumber superoksida (O_2^-) yang diproduksi jantung. O_2^- mampu mengaktifkan berbagai famili dari ROS dengan cara berinteraksi dengan komponen molekuler lain. Di jantung mencit *ob/ob*, gangguan fungsi kontraksi terjadi akibat meningkatnya stres oksidatif, peroksida lipid, protein *carbonyl formation*, redistribusi dari rantai berat isoenzim miosin. Penelitian lain menyebutkan bahwa ET-1 meningkatkan NADPH oksidase pada kontraksi jantung yang dirangsang oleh leptin. Terdapat 2 reseptor ET-1 pada jantung, yaitu ET_A dan ET_B . Keduanya memiliki efek inotropik terhadap kardiomyosit dan reseptor ET_A juga mempengaruhi hipertrofi. Pada percobaan pemberian leptin di kardiomyosit neonatus tikus, akan menginduksi O_2^- intrasel dan ekspresi protein p67phox dan p47phox yang merupakan subunit NADPH. Efek tersebut akan dilemahkan oleh antagonis reseptor ET_A dan ET_B , yang mengindikasikan bahwa reseptor ET-1 akan meningkatkan NADPH oksidase pada kontraksi jantung yang dirangsang leptin.^{3,4}

Mekanisme lain yang mempengaruhi kontraktilitas

Seramida mampu mengamplifikasi efek penurunan kontraktilitas yang dipicu oleh leptin pada miosit ventrikel kiri jantung tikus dewasa.³ Selain itu meningkatnya jumlah adiposa meningkatkan sekresi faktor proinflamasi lain termasuk TNF- α ,

IL-6, dan Ang-II. TNF- α dan leptin menurunkan kontraksi kardiomyosit ventrikel tikus.^{3,4}

Ada sesuatu yang menarik, bahwa hipertensi memiliki efek melemahkan mekanisme penurunan kontraksi kardiomyosit yang diinduksi oleh leptin. Pada percobaan isolasi kardiomyosit ventrikel jantung tikus yang mengalami hipertensi spontan, menunjukkan penurunan induksi leptin terhadap kontraksi dan aktifitas NOS, bila dibandingkan dengan tikus yang tensinya normal. Jalur JAK/STAT melemahkan mekanisme disfungsi kardiomyosit yang diinduksi leptin; kemungkinan sebagai mekanisme kompensasi untuk mencegah gangguan lebih besar terhadap fungsi ventrikel karena hipertensi atau hiperleptinemia.^{3,4}

Pengaruh Leptin Terhadap Jantung

Hipertrofi kardiomyosit dapat diinduksi oleh leptin melalui mekanisme ET-1 dan ROS. ET-1 memberikan efek meningkatkan area permukaan kardiomyosit tanpa meningkatkan proliferasi sel. Penghambatan reseptor ET_A menurunkan hipertrofi yang diinduksi leptin walaupun tidak secara signifikan. Leptin dapat menyebabkan stres oksidatif kronis dan inflamasi miokardium, mirip induksi oleh TNF- α , norepinefrin, dan angiotensin II, yang semuanya dapat menginduksi hipertrofi melalui ROS *upregulation*. Leptin memiliki peran autokrin dalam memediasi ET-1 dan angiotensin II yang menginduksi hipertrofi kardiomyosit.^{3,4}

Penyebab gagal jantung adalah apoptosis kardiomyosit dan nekrosis. Defisiensi atau resistensi

leptin meningkatkan apoptosis dari kardiomiosit yang terlihat dengan pewarnaan TUNEL dan kadar caspase-3. Percobaan pada mencit yang mengalami defisiensi leptin dan gangguan reseptor leptin menunjukkan peningkatan kerusakan DNA dibanding mencit yang *wild type*. Hasil percobaan tersebut menunjukkan jalur *signaling* leptin sangat diperlukan untuk menjaga jumlah kematian sel berada dalam level yang normal dan leptin memberikan perlindungan terhadap *lipotoxicity* yang diinduksi apoptosis. Di lain pihak, JAK2 diduga merupakan mediator apoptosis pada kardiomiosit. JAK2 meregulasi sistem renin-angiotensin dan angiotensin II pada kultur kardiomiosit tikus dewasa menyebabkan peningkatan apoptosis.^{3,4}

Percobaan menggunakan leptin dengan kadar mirip kadar plasma orang obesitas menunjukan peningkatan HL-1 sel otot jantung dan *human pediatric ventricular myocytes*. Proliferasi diikuti peningkatan sintesis DNA yang berhubungan dengan peningkatan ERK 1/2 fosforilasi dan peningkatan subunit p85 regulator dari PI3K. Jalur lain yang diduga berhubungan dengan hipertrofi yang diinduksi oleh leptin adalah aktifitas adenilat siklase, *peroxisome proliferator-activated receptor- α* , jalur JAK/STAT melalui hsp56 dan angiotensin II. Leptin *signaling* mampu mengaktifasi jalur lain yang berhubungan dengan hipertrofi, seperti PI3K dan protein kinase C. Jalur tersebut masih perlu penelitian lebih lanjut apakah merupakan respons terhadap leptin dan spesifik isoformnya.^{3,4} Leptin meningkatkan ekspresi metalloproteinase-2 dan mRNA kolagen tipe III dan IV serta menurunkan mRNA kolagen tipe I pada *human pediatric ventricular myocytes*. Penelitian tersebut perlu dikembangkan lebih dalam bagaimana leptin mempengaruhi regulasi dari kolagen sintesis.^{3,4}

Proteksi terhadap Iskemia/Reperfusi Jantung

Reperfusi diperlukan untuk menjaga miokardium dari infark akut, akan tetapi reperfusi biasanya akan menginduksi cedera tambahan. Laporan terakhir menunjukan pemberian leptin dari luar pada tahap awal reperfusi ke isolat jantung mencit menunjukan pengurangan ukuran infark. Efek kardioprotektif dari leptin berhubungan dengan aktivasi jalur kinase penyelamatan dari cedera reperfusi yang diinduksi PI3K dan ERK1/2, terutama terhadap penghambatan *mitochondrial permeability transition pore opening*. Inhibisi terhadap PI3K dan ERK 1/2 meniadakan efek protektif tersebut. Produksi sintesis ROS dan NO yang distimulasi oleh leptin memberikan efek proteksi terhadap kerusakan akibat reperfusi dari

iskemia pada usus dan ginjal, tetapi di jantung masih perlu penelian lebih lanjut.^{3,4}

Leptin Resisten di Jantung

Central leptin resistance akan mengganggu kerja kontrol dari hipotalamus terhadap keseimbangan energi, yang akan menyebabkan obesitas dan peningkatan produksi lipid. Hal tersebut mungkin menjadi penyebab penimbunan lemak yang tidak normal dan *lipotoxicity* di berbagai organ perifer. Walaupun belum ada laporan mengenai resistensi leptin pada miokardium, telah terbukti bahwa leptin mempengaruhi platelet dan dinding vaskuler. Pada percobaan menggunakan leptin dengan kadar seperti pada keadaan obesitas, secara signifikan menunjukkan penurunan vasodilatasi pembuluh darah jantung dan relaksasi cincin pembuluh darah sirkumfleksa pada kontrol hewan percobaan. Efek itu tidak terlihat pada hewan coba yang diberikan diet tinggi lemak.

Hipotesis terbaru resistensi leptin baik sentral maupun perifer terjadi karena interaksi leptin dengan faktor yang beredar di dalam darah. Terdapat lima macam protein sirkulasi yang dapat berinteraksi dengan leptin, salah satunya adalah *C-reactive protein*. Protein tersebut bekerja langsung menghambat pengikatan leptin dan reseptornya, serta memblokir kemampuan mentransduksi sinyal dalam kultur sel. Kadar leptin dalam jumlah fisiologis menstimulasi ekspresi *C-reactive protein* di sel hepatosit manusia dan *C-reactive protein* berkorelasi dengan peningkatan adiposit dan plasma leptin, sehingga memberi dugaan bahwa umpan balik negatif merupakan penyebab resistensi leptin pada obesitas.^{3,4}

Penutup

Hiperleptinemia, resistensi leptin sentral, dan defisiensi leptin berhubungan dengan gangguan transduksi sinyal postreseptor dan respons terhadap kontraksi. Pemberian leptin jangka pendek memperlihatkan efek yang menguntungkan terhadap miokardium dan proteksi terhadap kerusakan oleh /reperfusi iskemia. Leptin dapat meningkatkan pembentukan ROS sel endotel pembuluh darah dan menstimulasi sekresi TNF- α dan IL-6.² Interaksi leptin dengan jalur ROS pada obesitas dapat menyebabkan *lipotoxicity*, kematian sel dan hipertrofi. Gangguan sinyal leptin dan jalur transduksi sinyal lain yang diatur oleh leptin menjadi dasar patologi terjadinya hipertrofi kardiomiosit pada obesitas. Jalur JAK/STAT, MAPK, NO dan β -adrenergik terlibat dalam respons inotropik negatif dan hipertrofi.

Daftar Pustaka

1. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease cardiovascular disease, and all causes in united states adults. *Circulation*. 2004;110:1245-50.
2. Sugondo S. Obesitas. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi Keempat. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUIndonesia; 2006.h.1941-7.
3. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity cardiovascular consequences. *Circulation Research Journal* of The American Heart Association. 2007;101:545-59.
4. Brabant G, Muller G, Horn R, Anderwald C, Roden M, Nave H. Hepatic leptin signaling in obesity. *The FASEB Journal*.2005;19:48-50.
5. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162(2):101-14.
6. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. The role of leptin in human physiology: emerging clinical application. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):93-100.
7. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Eng J Med*. 2007; 356:237-47.