

PERAN LATIHAN FISIK DALAM PENANGANAN OBESITAS: AKSI IRISIN PADA PROSES PENCOKELATAN

Dewi Irawati Soeria Santoso¹, Rabia², Imelda Rosalyn Sianipar¹, Neng Tine Kartinah¹

¹Departemen Fisiologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

²Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Abstract

In recent years, the prevalence of obesity continues to increase, leading to a public health problem. Therefore, the obesity problem needs serious attention and treatment approaches. Exercise is one of the treatment approach to combat obesity because exercise plays a role in beiging/browning process. Beiging is a differentiation process from white adipocyte to beige adipocyte, which has similar characteristics to brown adipocyte and is marked with an increase of UCP-1 expression. Irisin plays a role in increasing UCP-1 expression by activating p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and extracellular-signal regulated kinase (ERK) signaling. Muscle contraction during exercise can activate PGC-1 α , which leads to the synthesis of irisin. Exercise may increase irisin levels in skeletal muscle and consequently, play as a mediator of beiging process in adipose tissue.

Keywords: *beiging of adipose, exercise, irisin, UCP-1*

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan prevalensinya yang terus meningkat. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) angka prevalensi obesitas meningkat lebih dari dua kali lipat sejak tahun 1980. Prevalensi obesitas di dunia di tahun 2014 mencapai lebih dari 600 juta orang dewasa dan 41 juta anak-anak di bawah usia 5 tahun. Demikian pula di Indonesia, prevalensi obesitas di tahun 2014 terus meningkat dibandingkan tahun 2007. Prevalensi obesitas pada perempuan dewasa (>18 tahun) 32,9 persen, naik 18,1 persen dari tahun 2007, sedangkan prevalensi obesitas pada laki-laki dewasa sebanyak 19,7 persen, lebih tinggi dari tahun 2007. Peningkatan prevalensi obesitas perlu mendapat perhatian serius dan penanganan yang tepat, oleh karena dapat menyebabkan berbagai penyakit metabolik seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskuler, dan kanker.^[1-3]

Latihan fisik merupakan pendekatan penting dalam pencegahan dan penanganan obesitas.^[4] Latihan fisik melibatkan kontraksi otot rangka, dan dapat merangsang sekresi protein (miokinin) yang memediasi komunikasi antara otot rangka dan jaringan lain melalui mekanisme endokrin. Miokinin yang dilepaskan melalui kontraksi otot rangka inilah yang memediasi efek perbaikan metabolisme tubuh secara keseluruhan, termasuk pada kondisi obesitas.^[5]

Miokinin baru yang memiliki potensi terapeutik dalam penanganan obesitas disebut irisin.^[6] Irisin dilepaskan oleh otot ke dalam darah melalui proses pemecahan (proteolisis) protein transmembran FNDC5.^[7] Irisin berpotensi dalam memediasi efek pencokelatan pada jaringan adiposa putih.^[8] Proses pencokelatan merupakan proses diferensiasi adiposit putih menjadi adiposit *beige* yang memiliki karakteristik seperti adiposa coklat. Jaringan adiposa putih berperan untuk menyimpan energi dalam bentuk trigliserida, yang selanjutnya akan dilepaskan sewaktu asupan energi rendah, sedangkan jaringan adiposa coklat berperan pada produksi energi dalam bentuk panas/termogenesis. Proses pencokelatan dicirikan dengan peningkatan ekspresi gen UCP-1 (*Uncoupling Protein-1*). Salah satu regulator yang meningkatkan ekspresi gen UCP-1 adalah irisin.^[9-11] Artikel ini akan membahas mekanisme irisin dalam proses pencokelatan melalui latihan fisik.

Aksi irisin pada Proses Pencokelatan

Proses pencokelatan jaringan adiposa putih adalah proses perubahan adiposit putih menjadi

adiposa yang memiliki karakteristik seperti adiposa coklat (yang mengekspresikan UCP-1, multilokular). Meskipun memiliki karakteristik sama seperti adiposa coklat, namun terdapat perbedaan pada garis keturunannya. Adiposa coklat klasik memiliki *precursor* garis keturunan miogenik yakni *Myf5*. Sebaliknya, adiposit coklat yang berkembang dari jaringan adiposa putih melalui proses pencokelatan ditemukan berasal dari sel negatif *Myf5* yang lebih menyerupai prekursor adiposa putih.^[12] Oleh karenanya perubahan sel adiposa pada proses pencokelatan tersebut dikenal dengan *beige* (krem) atau *brite* (*brown in white*).

Perubahan proses pencokelatan antara lain ditandai dengan peningkatan ekspresi gen UCP-1. UCP-1 merupakan protein membran integral yang ditemukan di membran mitokondria untuk menghasilkan panas melalui fosforilasi oksidatif tidak berpasangan (*uncoupling*).^[13] Pada adiposa coklat, aktivitas UCP-1 diinduksi melalui sistem saraf simpatis, sebagai respon terhadap dingin atau makan berlebihan. Sinyal yang dilepaskan oleh saraf simpatis merangsang pelepasan katekolamin, seperti noradrenalin, yang mengaktifkan reseptor adrenergik pada membran plasma untuk memulai proses intraseluler *cAMP-dependent signaling*. Di samping itu, protein G, terpisah dari reseptor yang terstimulasi, juga mengaktifkan adenilat siklase dan meningkatkan cAMP intraseluler. cAMP tersebut akan mengaktifkan protein kinase A (PKA) yang akan memfosforilasi p38 MAPK dan akan menginduksi transkripsi gen UCP-1.^[2]

Terdapat beberapa regulator transkripsi yang dapat menginduksi proses pencokelatan seperti PPAR γ dan PRDM 16. PRDM 16 atau *PR domain containing 16* merupakan faktor penentu dalam proses pencokelatan, karena PRDM 16 berikatan dan meningkatkan transkripsi PPAR γ fungsional. PPAR γ merupakan faktor transkripsi yang penting dalam diferensiasi adiposa coklat dan putih. Aktivasi PPAR γ akan menginduksi peningkatan ekspresi gen UCP-1 sebesar 10% pada sel adiposa *beige*.^[14]

Selain regulator transkripsi, terdapat regulator non-transkripsi pada proses pencokelatan, seperti irisin. Irisin pertama kali ditemukan pada tahun 2012 sebagai suatu hormon yang disekresi dari sel otot mencit. Regulator utama irisin adalah PGC-1 α . Peran PGC-1 α adalah menstimulasi ekspresi dan sintesis protein transmembran FNDC5, yang tersusun dari 212 asam amino pada manusia dengan sekuens proteinnya terdiri dari *signal peptide*, domain

fibronectin III, domain transmembran hidrofobik, dan domain carboxy-terminal. Kemudian FNDC5 mengalami proses pemecahan (proteolisis), glikosilasi, dan kemungkinan dimerisasi, sehingga tersusun menjadi 112 asam amino dengan sebagian besar domain fibronectin III dilepaskan. Protein baru itu disebut irisin dengan berat molekulnya sekitar 12 kDa yang kemudian akan dilepaskan ke dalam aliran darah.^[7,15,16] Irisin berikatan pada reseptornya di jaringan adiposa dan menstimulasi pensinyalan p38 MAPK dan ERK/MAPK. Jalur pensinyalan tersebut meningkatkan aktivasi PGC-1 α dan kemudian meningkatkan ekspresi FNDC5 di jaringan adipose. Selain itu, pada jaringan adipose, irisin juga akan menstimulasi ekspresi *Uncoupling protein 1* (UCP1) melalui jalur pensinyalan p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan *extracellular-signal regulated kinase* (ERK). Namun, peran irisin dalam meningkatkan ekspresi gen UCP 1 hanya terjadi pada adiposa putih yang matur. Peran irisin pada pre-adiposit adalah untuk menurunkan diferensiasi pre-adiposit menjadi adiposit matur di jaringan adiposa subkutan, namun tidak dapat mempengaruhi ekspresi gen dan/atau protein UCP 1.^[15]

Pada kondisi obes kadar irisin akan mengalami penurunan. Hal ini ditunjukkan oleh penelitian de Macedo et al (2017) yang memperlihatkan bahwa keadaan obes menyebabkan penurunan bermakna FNDC5 dan irisin pada otot rangka mencit.^[17] Hal ini disebabkan karena pada keadaan obes akan terjadi peningkatan ekspresi *myostatin* (MSTN) di otot rangka. Apabila *myostatin* berikatan dengan reseptornya, akan terjadi pengaktifan jalur pensinyalan sehingga terjadi peningkatan ekspresi miR-34a. Peran miR-34a adalah untuk mendegradasi dan menghambat proses translasi mRNA FNDC5. Selain itu, *myostatin* juga berperan untuk memfosforilasi dan mengaktifasi SMAD3. Protein SMAD3 berperan untuk menghambat produksi irisin. Hal ini didukung dari hasil kultur sel otot rangka, yang memperlihatkan bahwa SMAD3 akan berikatan pada regio promotor gen *Fndc5* dan *Pparg1a* dan mengurangi ekspresi gen tersebut.^[15] Namun, menurut Kartinah (2018), kadar irisin di otot pada keadaan obes atau metabolik abnormal dapat dipertahankan dengan melakukan latihan fisik.^[18]

Peran Latihan Fisik pada irisin

Proses pencokelatan ini dapat diinduksi oleh beberapa stimulus, seperti latihan fisik. Kontraksi otot rangka saat melakukan latihan fisik memberi

manfaat dengan teraktivasinya serangkaian jalur pensinyalan. PGC-1 α merupakan regulator utama adaptasi fenotip yang diinduksi melalui latihan fisik.^[19] Aktivitas PGC-1 α diregulasi pada tahap transkripsi dan modifikasi pasca translasinya. Aktivasi PGC-1 α melalui latihan fisik memicu jalur transduksi sinyal yang dimediasi oleh sirtuin-1 (SIRT1), protein kinase C, perubahan konsentrasi ion Ca²⁺ intraseluler, p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), nitric oxide (NO), ROS, HIF-1 dan AMPK.^[19]

Aktivasi PGC-1 α diantaranya terjadi melalui jalur AMPK untuk merespon penurunan kadar ATP pada otot rangka saat melakukan latihan fisik. AMPK merupakan enzim dan memiliki peran sebagai sensor metabolik di otot rangka. Kontraksi otot akan meningkatkan rasio AMP/ATP. Peningkatan rasio AMP/ATP tersebut menyebabkan teraktivasinya kaskade pensinyalan AMPK. Salah satu respons kaskade pensinyalan AMPK adalah aktivasi PGC-1 α , yang selanjutnya meningkatkan ekspresi FNDC5/irisin untuk mengembalikan homeostasis ATP melalui induksi lipolisis dan glikolisis. Dengan demikian, PGC-1 α bekerja sebagai koaktivator transkripsi dengan merekrut dan meregulasi beberapa faktor transkripsi yang berperan dalam mengatur regulasi ekspresi gen target pada otot rangka, seperti gen FNDC5 (irisin).^[20-22]

Selain aktivasi PGC 1 α , peningkatan sintesis FNDC5 juga diakibatkan oleh faktor lainnya seperti inhibisi protein SMAD3 yang berperan dalam menekan produksi irisin. Penelitian pada mencit yang gen SMAD3 nya di-*knock out* dan diberi latihan fisik menunjukkan adanya peningkatan pengeluaran energi melalui proses pencokelatan jaringan. Selain itu, ditemukan kadar FNDC5 dan PGC-1 α otot rangka yang lebih tinggi dibandingkan dengan mencit *wild-type*. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa latihan fisik dapat menghambat *myostatin* yang dapat menekan sintesis FNDC5. Penelitian pada hewan coba dan manusia menunjukkan bahwa program latihan fisik *endurance* dan *resistance* menyebabkan penurunan ekspresi *myostatin* yang signifikan.^[23,24] Hal tersebut berperan terhadap peningkatan sekresi irisin akibat latihan fisik.

Namun kadar irisin yang di sekresi oleh otot rangka bergantung pada variasi latihan fisik (intensitas dan tipe latihan fisik) dan waktu pengukurannya (respons akut atau respons kronik/adaptasi pada latihan fisik). Rabia et al (2017) menunjukkan kadar irisin segera setelah latihan fisik lebih tinggi pada kelompok yang diberi latihan intensitas tinggi

intermittent dibandingkan dengan intensitas sedang kontinu.^[25] Hal ini sejalan dengan penelitian Winn et al. (2017) pada perempuan obes muda yang menunjukkan kadar irisin yang lebih tinggi selama dan segera setelah melakukan latihan intensitas tinggi dibandingkan dengan latihan intensitas sedang. Namun kadar irisin ditemukan kembali ke basal setelah 15 menit pasca latihan intensitas tinggi. Sedangkan pada latihan intensitas sedang ditemukan kadarnya yang terus meningkat sampai lebih dari 2 jam.^[26] Penelitian Tsuchiya et al. (2014) menunjukkan bahwa latihan fisik intensitas tinggi meningkatkan kadar irisin sebesar 18% setelah 6 jam dan 23% setelah 23 jam.^[27] Namun menurut Huh et al. (2015) latihan fisik *resistance* menyebabkan peningkatan kadar irisin yang lebih besar dibandingkan latihan fisik intensitas tinggi dan intensitas sedang.^[28]

Peningkatan kadar irisin darah selama dan segera setelah latihan fisik berakhir tersebut disebabkan oleh konsentrasi ATP pada otot rangka. Latihan fisik dengan intensitas tinggi akan menurunkan ATP yang lebih cepat, dibandingkan intensitas sedang. Hal ini selanjutnya menyebabkan peningkatan AMPK dan berujung pada peningkatan *Fndc5*. Namun menurut Eaton et al (2017) respons akut irisin akibat latihan fisik bukan terjadi pada tingkat regulasi transkripsi, oleh karena tidak ditemukan peningkatan ekspresi mRNA *FNDC5* pada otot rangka. Peningkatannya diasumsikan terjadi pada tingkat translasi atau *post* translasi.^[29] Peningkatan aktivitas AMPK dalam hal ini kemungkinan melibatkan regulator lain, selain MEF2. Aktivitas AMPK akan mengaktifasi regulator translasi dan pasca translasi irisin.^[20]

Terkait efek kronik latihan fisik, hasil temuan penelitian hingga saat ini juga masih menunjukkan perbedaan. Penurunan kadar irisin dilaporkan dalam penelitian Norheim et al, sedangkan penelitian Kim et al. dan Zhao et al. melaporkan adanya peningkatan kadar irisin. Perbedaan tersebut dikarenakan adanya perbedaan dalam intensitas, durasi latihan serta kondisi metaboliknya.^[30-32] Penelitian Kartinah (2018) mengukur kadar irisin di serum dan jaringan adiposa. Hasilnya menunjukkan kadar irisin serum lebih rendah pada kelompok metabolik abnormal dibandingkan dengan normal setelah melakukan latihan fisik selama 8 minggu. Namun ditemukan kadar irisin di adiposa lebih tinggi pada kelompok metabolik abnormal terutama pada kelompok yang diberi perlakuan latihan intensitas tinggi intermitten. Mekanisme yang mendasari terjadinya penurunan kadar irisin di serum dan

peningkatan kadar irisin di jaringan adiposa adalah *uptake* irisin dari sirkulasi ke jaringan adiposa. Dengan demikian, diduga terjadi peningkatan *uptake* irisin dari sirkulasi ke jaringan adiposa. Dengan demikian, latihan fisik pada keadaan metabolik abnormal mampu meningkatkan *uptake* irisin dari sirkulasi ke dalam jaringan adiposa.^[18]

KESIMPULAN

Latihan fisik dapat meningkatkan kadar irisin di otot rangka yang dapat memediasi proses pencokelatan di jaringan adiposa.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Priority diseases and reasons for inclusion [Internet]. [cited 2018 Nov 29]; Available from: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/prior_med_ch6_12/en/
2. Liu X, Cervantes C, Liu F. Common and distinct regulation of human and mouse brown and beige adipose tissues: a promising therapeutic target for obesity. *Protein Cell*. 2017;8(6):446–54.
3. Kesehatan BPDP, RI kk. pokok-pokok hasil riset kesehatan dasar provinsi Riau. 2013;
4. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126–31.
5. Rocha-Rodrigues S, Rodríguez A, Gouveia AM, Gonçalves IO, Becerril S, Ramírez B, et al. Effects of physical exercise on myokines expression and brown adipose-like phenotype modulation in rats fed a high-fat diet. *Life Sci*. 2016;165:100–8.
6. Eaton M, Granata C, Barry J, Safdar A, Bishop D, Little JP. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, *FNDC5*, and *METRNL* mRNA expression in human skeletal muscle. *J Sport Health Sci* [Internet] 2017 [cited 2017 Mar 14]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254617300030>
7. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):51–9.

8. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–8.
9. Lizcano F, Vargas D. Biology of Beige Adipocyte and Possible Therapy for Type 2 Diabetes and Obesity. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1–10.
10. Giralt M, Cairó M, Villarroya F. Hormonal and nutritional signalling in the control of brown and beige adipose tissue activation and recruitment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(4):515–25.
11. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans?. *J Endocrinol*. 2014;222(1):R25–38.
12. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: Different adipose cells for different functions?. *Endocrinol*. 2013;154(9):2992–3000.
13. Crichton PG, Lee Y, Kunji ERS. The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism. *Biochimie*. 2017;134:35–50.
14. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252–63.
15. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet] 2017 [cited 2017 Mar 9];advance online publication. Available from: <http://www.nature.com/nrendo/journal/vaop/ncurrent/full/nrendo.2016.221.html>
16. Buscemi S, Corleo D, Buscemi C, Giordano C. Does iris(in) bring bad news or good news?. *Eat Weight Disord*. 2018;23(4):431–442.
17. de Macêdo SM, Lelis D de F, Mendes KL, Fraga CA de C, Brandi IV, Feltenberger JD, et al. Effects of Dietary Macronutrient Composition on FNDC5 and Irisin in Mice Skeletal Muscle. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(4):161–9.
18. Kartinah NT, Rosalyn Sianipar I, Nafi'ah, Rabia. The Effects of Exercise Regimens on Irisin Levels in Obese Rats Model: Comparing High-Intensity Intermittent with Continuous Moderate-Intensity Training. *Bio Med Res Int*. 2018;2018:1–7.
19. Ferraro E, Giammarioli AM, Chiandotto S, Spoletini I, Rosano G. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(1):154–76.
20. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725–38.
21. Jeon S-M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016;48(7):e245–e245.
22. Lally JSV, Ford RJ, Johar J, Crane JD, Kemp BE, Steinberg GR. Skeletal muscle AMPK is essential for the maintenance of FNDC5 expression. *Physiol Rep*. 2015;3(5):e12343.
23. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* [Internet] 2015 [cited 2017 Nov 13];80:115–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328215000459>
24. Ge X, Sathiakumar D, Lua BJB, Kukreti H, Lee M, McFarlane C. Myostatin signals through miR-34a to regulate Fndc5 expression and browning of white adipocytes. *Int J Obes* [Internet] 2017 [cited 2017 Nov 13];41(1):137–48. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ijob.2016.110>
25. Rabia, Neng Tine Kartinah, Nurul Paramita, Nafi'ah, Imelda Rosalyn Sianipar. Exercise Formula to Induce Beiging Process: A Study Based on Acute Response of Irisin. *Proc Surabaya Int Physiol Semin*. 2017;1:248–51.
26. Winn NC, Grunewald ZI, Liu Y, Heden TD, Nyhoff LM, Kanaley JA. Plasma Irisin Modestly Increases during Moderate and High-Intensity Afternoon Exercise in Obese Females. *PloS One*. 2017;12(1):e0170690.
27. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med*. 2014;233(2):135–40.
28. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in Response to Exercise in Humans With and Without

- Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E453–7.
29. Eaton M, Granata C, Barry J, Safdar A, Bishop D, Little JP. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *J Sport Health Sci.* 2018;7(2):191-196.
30. Kim H-J, Lee H-J, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: a pilot study. *Physiol Res.* 2016;65(2):271.
31. Zhao J, Su Z, Qu C, Dong Y. Effects of 12 Weeks Resistance Training on Serum Irisin in Older Male Adults. *Front Physiol* [Internet] 2017 [cited 2019 Jan 21];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00171/full>
32. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 2014;281(3):739–49.