



Literature Review

Pengaruh Irisin pada Pencoklatan Lemak Putih**Natalia Danayati¹**¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung**Article Info****Abstract****Article History:**Received
2021-06-01Accepted
2021-08-31Published
2021-12-31**Key words:**Iris;
Lemak Coklat;
Lemak Putih.

Pendahuluan: Irisin merupakan miokin baru yang menghubungkan aktivitas fisik yang berhubungan dengan peningkatan kinerja metabolisme dan berkaitan dengan pencoklatan jaringan adiposa putih menjadi coklat. Tujuan: Mengetahui pengaruh irisin pada pencoklatan lemak putih. Metode: Menggunakan studi literatur dari sumber ilmiah dengan meringkas dari publikasi dan membandingkan hasil yang disajikan. Hasil: Irisin yang disekresikan dari otot, akan menstimulasi ekspresi dari *uncoupling protein 1* (UCP1) dalam adiposit yang menyebabkan pencoklatan jaringan adiposa putih melalui *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan melalui *extracellular-signal regulated kinase* (ERK). Kesimpulan: Irisin yang disekresikan otot rangka akan mengekspresikan UCP-1 di jaringan adiposa yang menyebabkan jaringan adiposa putih menjadi coklat dan peningkatan aktivitas thermogenesis.

Introduction: Irisin is a new myokine that links physical activity to increased metabolic performance and is associated with the browning of white adipose tissue to brown. Objective: To determine the effect of irisin on the browning of white fat. Methods: Using literature studies from scientific sources by summarizing publications and comparing the results presented. Results: Irisin, which is secreted from muscle, stimulates the expression of uncoupling protein 1 (UCP1) in adipocytes that causes browning of white adipose tissue via p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and via extracellular-signal-regulated kinase (ERK). Conclusion: Irisin secreted by skeletal muscle will express UCP-1 in adipose tissue which causes white adipose tissue to brown and increase thermogenesis activity.

Corresponding author**Email**

: Natalia Danayati

: nataliadananayati27@gmail.com*This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License*

Pendahuluan

Obesitas menjadi masalah kesehatan masyarakat yang mengkhawatirkan baik di negara maju maupun berkembang (Arhire et al., 2019; Munoz et al., 2018). Kejadian obesitas di Indonesia terus meningkat (Paleva, 2019). Obesitas merupakan penyakit kronis yang dapat terjadi pada anak-anak maupun dewasa yang dapat mengancam kesehatan penduduk terutama di Indonesia (Paleva, 2019). Obesitas atau berat badan yang berlebih merupakan kelebihan lemak tubuh atau adipositas (Mukhtar, 2013). Lemak dianggap memiliki peran pasif dalam perkembangan obesitas, dengan adiposit dianggap sebagai sel penyimpanan untuk trigliserida (Arhire et al., 2019). Jaringan adiposa, usus, kulit, dan otot merupakan organ endokrin dinamis yang mengeluarkan serangkaian hormon atau *hormone-like substances* yang berperan dalam memelihara homeostasis energi seluler dan pengaturan fungsi metabolism (Arhire et al., 2019). Obesitas meningkatkan risiko kondisi kronis, seperti sindrom metabolik dan komplikasinya, resistensi insulin, diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskular, stroke, serta beberapa jenis kanker (Arhire et al., 2019; Panati et al., 2016). Diabetes, penyakit kardiovaskular, dan kanker merupakan penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama kematian secara global dengan angka kematian yang terus meningkat terutama di negara-negara berkembang (Rusdiansyah, 2019). Diabetes sebagai risiko kondisi kronis obesitas, merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia atau tingginya kadar glukosa darah yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Saputra et al., 2020; Syahid, 2021). Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Saputra et al., 2020).

Irisin merupakan miokin yang pertama kali dijelaskan pada tahun 2012 oleh Bostrom et al dimana irisin diisolasi dari otot rangka tikus (Boström et al., 2012). Pada penelitian yang dilakukan secara *in vitro* oleh Vaughan dkk, ditemukan adanya fungsi iris pada regulasi thermogenesis (Vaughan et al., 2014). Irisin merupakan miokin baru yang menghubungkan aktivitas fisik dengan peningkatan kinerja metabolisme dan berkaitan dengan pencoklatan jaringan adiposa putih ke coklat (Eckel, 2018). Irisin dikenal sebagai kemokin yang diekspresikan terutama oleh otot otot dan jaringan adiposa, meskipun jaringan lain seperti hati, paru-paru, lidah, ovarium, testis, dan sel saraf telah ditemukan untuk mengekspresikan irisin sebagai respon terhadap olahraga pada manusia dan juga berhubungan dengan penurunan berat badan dan termoregulasi (Arhire et al., 2019; Ohtaki, 2016). Irisin dilepaskan terutama oleh jaringan adiposa subkutan putih (SAT) dan memiliki peran dalam mengatur konversi lemak putih menjadi lemak coklat dan hal ini menunjukkan peran pada akumulasi lemak dan obesitas serta meningkatkan status metabolisme (Arhire et al., 2019). Hormon irisin menjadi perhatian sebagai agen terapeutik potensial pada pengobatan obesitas, diabetes, dan kondisi terkaitnya (Ohtaki, 2016). Tujuan tinjauan literatur ini untuk menyajikan informasi mengenai irisan dan mengetahui bagaimana peran dan efek hormon irisin terhadap pencoklatan lemak putih yang berpotensi sebagai terapeutik obesitas dan diabetes.

Metode

Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu studi tinjauan literatur, dimana peneliti mencari informasi, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa sumber ilmiah yang akurat dan valid baik dari jurnal nasional dan internasional. Tinjauan literatur diambil melalui *digital library* yaitu *google scholar* (<https://scholar.google.com>), www.ncbi.nlm.nih.gov dengan kata kunci *irisin*, *brown fat*, dan *white fat*, dan Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada. Tinjauan literatur memberikan ringkasan dari publikasi terbaik dan relevan, membandingkan hasil yang disajikan, menggabungkan inti sari dan menganalisis fakta. Literatur yang digunakan berjumlah 25 yang diambil dari rentang tahun 2012 sampai 2021 yang terdiri dari 18 jurnal internasional dan 7 jurnal nasional.

Hasil Dan Pembahasan

Laporan pertama mengenai irisin diterbitkan oleh Bostrom (Boström et al., 2012) di Universitas Harvard pada tahun 2012 sebagai hormon yang disekresikan dari sel otot tikus transgenik yang mengekspresikan *Ppargc1a* yang mengkode kofaktor transkripsi *peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α* (PGC1 α) yang tentunya berhubungan dengan metabolisme energi. Irisin digambarkan sebagai *muscle-derived messenger substance* (myokine) (Hecksteden et al., 2013; Munoz et al., 2018). PGC1 α merangsang ekspresi FNDC5 dan sintesis protein transmembrane FNDC5, yang terdiri dari 212 asam amino pada manusia dan 209 asam amino yang terdapat pada tikus (Perakakis et al., 2017). Urutan protein di sitoplasma mencangkap signal peptide, domain fibronectin III, domain hidrofobik transmembrane, dan domain *carboxy-terminal*. Setelah pembelahan proteolitik, glikosilasi dan dimerisasi FNDC5, protein baru yang sebagian besar terdiri dari domain fibronectin III dilepaskan. Protein yang terdiri dari 112 asam amino ini diberi nama irisin dengan urutan asam amino identik pada manusia dan tikus (Boström et al., 2012; Schumacher et al., 2013). Irisin banyak di sintesis di otot rangka dan organ lain yang mengandung otot, seperti jantung, lidah, dan rectum, sedangkan terendah di pankreas dan hati yang merupakan organ yang terlibat dalam homeostasis (Perakakis et al., 2017). Irisin juga mampu bekerja langsung pada hati dan jaringan adiposa (Xin et al., 2016).

Pada tubuh terdapat dua jenis jaringan adiposa: yaitu jaringan adiposa putih (WAT) dan jaringan adiposa coklat (BAT) yang berbeda dalam hal lokalisasi, warna, vaskularisasi, dan aktivitas metabolisme (Karundeng et al., 2014). Jaringan adiposa berfungsi sebagai penyimpanan adiposa yang dapat menekan kenaikan berat badan dan penyakit metabolisme (Meiliana & Wijaya, 2014). Pada manusia, lemak terutama terdiri dari jaringan adiposa putih (WAT), yang sangat terlibat dalam homeostasis dan mampu membentuk cara-cara autokrin, parakrin, dan endokrin untuk berkomunikasi dengan jaringan dan organ lain (Arhire et al., 2019). WAT berperan dalam menyimpan trigliserida dan asam lemak (cadangan energi terbesar) dan tersusun dari sel-sel dengan satu tetesan lipid (unilocular) serta sedikit pembuluh darah, sehingga menghasilkan penampakan putih-kuning (Arhire et al., 2019; Karundeng et al., 2014). BAT memiliki pengaruh positif pada proses metabolisme dan meningkatkan pengeluaran energi total, sehingga terjadi pengurangan massa tubuh, selain itu BAT dapat meningkatkan pengambilan glukosa darah dan lipid serta meningkatkan metabolisme terlepas dari penurunan berat badan (Arhire et al., 2019). Irisin yang bersirkulasi akan menurun seiring dengan menurunnya massa otot yang berhubungan dengan usia, serta adanya hubungan antara iris dengan lingkar biceps, dimana massa otot menandakan sebagai penentu tingkat sirkulasi pada manusia (Huh et al., 2013). Berdasarkan Boström et al. irisin memicu pencoklatan jaringan adiposa putih (WAT) yang di stimulasi dari ekspresi *uncoupling protein 1* (UCP1) dimana menurunkan karakteristik regulasi gen sehingga memicu termogenesis dan pengeluaran energi (Boström et al., 2012). Pada adiposit manusia, kemampuan untuk menginduksi pencoklatan jaringan adiposa putih masih diperdebatkan (Marrano et al., 2021). Zhang et menemukan bahwa efek irisin pada manusia tergantung pada tahap diferensiasi karena irisin menginduksi pencoklatan jaringan adiposa putih pada adiposit matang dengan meningkatkan termogenesis seluler dan irisin menghambat adipogenesis (Zhang et al., 2016).

Peran fisiologis utama irisin adalah melakukan perjalanan ke jaringan adiposa putih melalui aliran darah, dan menyebabkan kerusakan lemak melalui pengubahan jaringan adiposa putih menjadi jaringan adiposa coklat (Ohtaki, 2016). Irisin yang diidentifikasi sebagai miskin diatur oleh olahraga/exercise berperan dalam menarik sel lemak putih ke dalam sel brite dengan fenotipe seperti lemak coklat (Legård & Pedersen, 2018). Olahraga akan memicu pelepasan PPAR γ coactivator-1 α (PGC1 α) dari otot rangka dan meningkatkan ekspresi irisin (Panati et al., 2016). Setelah irisin disekresi dari otot, irisin akan menstimulasi ekspresi dari *uncoupling protein 1* (UCP1) dalam adiposit yang menyebabkan pencoklatan WAT melalui p38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan melalui *extracellular-signal regulated kinase* (ERK) (Grygiel-Górniak & Puszczewicz, 2017; Perakakis et al., 2017). UCP1 merupakan *uncoupling agent* (Ohtaki, 2016). Peningkatan ekspresi *uncoupling protein 1* (UCP1) menyebabkan peningkatan

termogenesis dengan oksidasi asam lemak (Panati et al., 2016). Irisin menstimulasi pengambilan glukosa dalam sel otot rangka dengan meningkatkan fosforilasi AMPK α 2 dan dengan mengaktifkan p38 MAPK yang mengarah pada translokasi GLUT4 dari daerah perinuklear ke membran plasma (Legård & Pedersen, 2018). Penghancuran lemak di jaringan adiposa coklat bukanlah sintesis ATP, tetapi pembentukan panas. Peristiwa biokimia yang tidak termasuk sintesis ATP ini adalah hasil dari peningkatan jumlah UCP1 yang merupakan *uncoupling agent* pada jaringan adiposa coklat oleh irisin (Ohtaki, 2016).

Jaringan adiposa coklat yang menghasilkan energi melalui termogenesis akan meningkatkan energi homeostasis (Grygiel-Górniak & Puszczewicz, 2017). Irisin yang dilepaskan ke sirkulasi akan menstimulasi ekspresi dari *uncoupling protein-1* (UCP1) dan pencoklatan WAT yang juga mendorong peningkatan dari pengeluaran energi total tubuh dengan meningkatkan termogenesis yang dimediasi oleh UCP1 (Mai et al., 2020). Irisin dalam jaringan adiposa berperan dalam pencoklatan WAT melibatkan peningkatan oksidasi lipid, aktivitas thermogenesis serta *uptake* glukosa dari sirkulasi dapat berpeluang menjadi intervensi terapeutik untuk obesitas (Tine Kartinah et al., 2018). Irisin mengurangi tingkat dan resistensi insulin, sekaligus meningkatkan konsumsi mRNA dan oksigen. Hal ini juga menyebabkan peningkatan ekspresi gen Elov 13, Cox7a, dan Otop1 dan ekspresinya ditingkatkan gen ini adalah molekul yang memediasi pengeluaran energi. Peningkatan ekspresi irisin pada tikus dilaporkan menyebabkan penurunan berat badan dan peningkatan toleransi glukosa. Jaringan adiposa tikus gemuk menghasilkan lebih banyak irisin dibandingkan dengan kelompok control (Ohtaki, 2016). Temuan efek hipoglikemik pada irisin memberikan kesempatan di masa depan dalam pengobatan diabetes (Legård & Pedersen, 2018).

Simpulan Dan Saran

Bawa irisin yang disekresikan otot rangka berperan dalam stimulasi ekspresi *uncoupling protein-1* (UCP-1) di jaringan adiposa yang menyebabkan jaringan adiposa putih menjadi coklat dan menimbulkan efek meningkatkan aktivitas thermogenesis. Irisin sebagai agen termogenik berpotensi sebagai anti-obesitas dan anti-diabetes yang bekerja melalui reseptor permukaan sel.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada kedua orangtua penulis yang telah senantiasa mendukung dalam penulisan tinjauan literatur ini.

Daftar Rujukan

- Arhire, L. I., Mihalache, L., & Covasa, M. (2019). Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10(August), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00524>
- Boström, P., Wu, J., Jędrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Höjlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Eckel, J. (2018). Skeletal Muscle: A Novel Secretory Organ. The Cellular Secretome and Organ Crosstalk, 65–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809518-8.00003-9>
- Grygiel-Górniak, B., & Puszczewicz, M. (2017). A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(20), 4687–4693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131244/>
- Hecksteden, A., Wegmann, M., Steffen, A., Kraushaar, J., Morsch, A., Ruppenthal, S., Kaestner, L., & Meyer, T. (2013). Irisin and exercise training in humans - Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-235>

- Huh, J. Y., Panagiotous, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Echneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2013). 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. 61(12), 1725–1738. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>
- Karundeng, R., Wangko, S., & Kalangi, S. J. R. (2014). JARINGAN LEMAK PUTIH DAN JARINGAN LEMAK COKLAT Aspek histofisiologi. Jurnal Biomedik (Jbm), 6(3). <https://doi.org/10.35790/jbm.6.3.2014.6328>
- Legård, G. E., & Pedersen, B. K. (2018). Muscle as an Endocrine Organ. Muscle and Exercise Physiology, 285–307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814593-7.00013-X>
- Mai, S., Grugni, G., Mele, C., Vietti, R., Vigna, L., Sartorio, A., Aimaretti, G., Scacchi, M., & Marzullo, P. (2020). Irisin levels in genetic and essential obesity: clues for a potential dual role. Scientific Reports, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57855-5>
- Marrano, N., Biondi, G., Borrelli, A., Cignarelli, A., Perrini, S., Laviola, L., Giorgino, F., & Natalicchio, A. (2021). Irisin and incretin hormones: Similarities, differences, and implications in type 2 diabetes and obesity. Biomolecules, 11(2), 1–23. <https://doi.org/10.3390/biom11020286>
- Meiliana, A., & Wijaya, A. (2014). Brown and Beige Fat: Therapeutic Potential in Obesity. The Indonesian Biomedical Journal, 6(2), 65. <https://doi.org/10.18585/inabj.v6i2.32>
- Mukhtar, D. (2013). Makrofag Pada Jaringan Adiposa Obes Sebagai Penanda Terjadinya Resistensi Insulin. Majalah Ilmiah Widya, 3(317), 30–31. <https://e-journal.jurwidyakop3.com/index.php/majalah-ilmiah/article/view/52>
- Munoz, I. Y. M., Del Socorro Camarillo Romero, E., & De Jesus Garduno Garcia, J. (2018). Irisin a novel metabolic biomarker: Present knowledge and future directions. International Journal of Endocrinology, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7816806>
- Ohtaki, H. (2016). Irisin. In Handbook of Hormones (Vol. 5). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801028-0.00037-4>
- Paleva, R. (2019). Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 10(2), 354–358. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.190>
- Panati, K., Suneetha, Y., & Narala, V. R. (2016). Irisin/FNDC5 - An updated review. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 20(4), 689–697. <https://www.europeanreview.org/article/10350>
- Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M. F.-R., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. Physiology & Behavior, 13(1), 324–337. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- Rusdiansyah, A. H. (2019). Pengaruh Aktivitas Fisik Sedang Terhadap Nilai Mean Arterial Pressure (Map) Pada Mahasiswa Obesitas Grade II. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 10(2), 340–345. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.161>
- Saputra, I., Esfandiari, F., Marhayuni, E., & Nur, M. (2020). Indeks Massa Tubuh dengan Kadar Hba1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 9(2), 597–603. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.360>
- Schumacher, M. A., Chinnam, N., Ohashi, T., Shah, R. S., & Erickson, H. P. (2013). The structure of Irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation. Journal of Biological Chemistry, 288(47), 33738–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.516641>
- Syahid, Z. M. (2021). Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Pengobatan Diabetes Mellitus. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 10(1), 147–155. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i1.546>
- Tine Kartinah, N., Rosalyn Sianipar, I., Nafi'Ah, & Rabia, R. (2018). The Effects of Exercise Regimens on Irisin Levels in Obese Rats Model: Comparing High-Intensity Intermittent with Continuous Moderate-Intensity Training. BioMed Research International, 2018(2012). <https://doi.org/10.1155/2018/4708287>

- Vaughan, R. A., Gannon, N. P., Barberena, M. A., Garcia-Smith, R., Bisoffi, M., Mermier, C. M., Conn, C. A., & Trujillo, K. A. (2014). Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(8), 711–718. <https://doi.org/10.1111/dom.12268>
- Xin, C., Liu, J., Zhang, J., Zhu, D., Wang, H., Xiong, L., Lee, Y., Ye, J., Lian, K., Xu, C., Zhang, L., Wang, Q., Liu, Y., & Tao, L. (2016). Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *International Journal of Obesity*, 40(3), 443–451. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.199>
- Zhang, Y., Xie, C., Wang, H., Foss, R. M., Clare, M., George, E. V., Li, S., Katz, A., Cheng, H., Ding, Y., Tang, D., Reeves, W. H., & Yang, L. J. (2016). Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 311(2), E530–E541. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00094.2016>