

BUKU REFERENSI KEDOKTERAN

CHRONIC LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION dan METAFLAMASI OBESITAS

Patofisiologi Obesitas dan Penyakit Tidak Menular

dr. Christina JRE Lumbantobing, Sp.PD

Dosen dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS PRIMA INDONESIA

Chronic Low-Grade Systemic Inflammation dan Metaflamasi Obesitas

PENULIS

dr. Christina JRE Lumbantobing, Sp.PD

EDITOR

Yonat Laia, M.Kom

*Hak Cipta dilindungi undang-undang Dilarang memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini dalam bentuk dan cara apapun tanpa
izin tertulis dari penerbit.*

Chronic Low-Grade Systemic Inflammation dan Metaflamasi Obesitas

Penulis : dr. Christina JRE Lumbantobing, Sp.PD
Editor : Yonata Laia, M.Kom

Desain Isi : dr. Christina JRE Lumbantobing, Sp.PD

Desain Cover : dr. Christina JRE Lumbantobing, Sp.PD

PENERBIT :

Unpri press

(Anggota IKAPI)

Isbn :

Copyright © 2026

Kampus 2 Universitas Prima Indonesia

Jl. Sampul No. 4, Medan

E-mail: unpripress@unprimdn.ac.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga buku ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Buku ini hadir sebagai salah satu upaya untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai epidemiologi penyakit tidak menular (PTM), khususnya obesitas sebagai salah satu faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap meningkatnya kejadian penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, kanker, serta berbagai penyakit kronis lainnya. Dalam beberapa dekade terakhir, dunia menghadapi perubahan pola penyakit yang ditandai dengan meningkatnya prevalensi penyakit tidak menular. Di sisi lain, prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas terus mengalami peningkatan pada semua kelompok usia, menjadikan obesitas sebagai salah satu tantangan kesehatan masyarakat terbesar pada abad ke-21. Kondisi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, mulai dari perubahan gaya hidup, urbanisasi, pola konsumsi makanan, aktivitas fisik, hingga kondisi sosial ekonomi masyarakat.

Setiap kalimat dalam buku ini dirangkai dengan penuh sukacita, puji syukur dan hormat kepada Tuhan Allah yang Maha Esa, Maha Kuasa, Maha Besa, Maha Mulia yang menganugerahkan karunia berkat kesempatan dan kekuatan, sehingga penulis dapat menyelesaikan buku ini dalam waktu yang indah. Buku ini ditulis sebagai ikhtiar penulis untuk ikut menyebarluaskan penemuan penelitian terkait imunologi kedokteran, khususnya chronic low-grade systemic inflammation. Proses inflamasi kronis tingkat rendah ini menjembatani masalah manusia dari obesitas hingga mengalami penyakit tidak menular yang sekarang dikenal juga sebagai adiposity-based chronic disease. Diharapkan buku ini nantinya dapat digunakan sebagai referensi bagi penulis selanjutnya.

Medan, 2026,

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	10
PRAKATA	11
BAB I OBESITAS & MASALAH KESEHATAN	12
Epidemiologi	12
Obesitas Sebagai Kontributor Penyakit Kardiometabolik.....	17
BAB II GAYA HIDUP DAN CHRONIC LOW GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION	20
Pendahuluan	20
Diet Tinggi Lemak.....	21
Western Diet	22
Aktivitas Fisik	23
Kondisi Pendorong Terjadinya Komplikasi Pada Obesitas	24
BAB III SKRINING OBESITAS DI PRAKTIK KLINIS	26
Pendahuluan	26
Adiposity-Based Chronic Disease (ABCD)	26
Skrining dan Kriteria Antropometrik Kelebihan BB dan Obesitas di Setting Klinis	27
Rekomendasi Untuk Pasien Dengan Kelebihan BB atau Obesitas dan Pasien Yang Mengalami Peningkatan Progresif BB.....	28
Rekomendasi untuk Pasien dengan Dislipidemia.....	28
Rekomendasi untuk Pasien dengan Kelebihan BB, Obesitas, DMT2, atau Sindroma Metabolik	28
The Edmonton Obesity Staging System	30
BAB IV SEL ADIPOSIT DAN JARINGAN ADIPOSITA.....	32
Adiposit	32

Pink Adipocyte	34
Lokasi Anatomis dan Bentuk Adiposit	36
Keterkaitan Jaringan Lemak Area Tertentu dengan Patofisiologi Penyakit	37
BAB V PERUBAHAN ADIPOCYTE, ADIPOSE TISSUE, DAN KONSEKUENSINYA PADA OBESITAS	39
Pendahuluan	39
Perubahan Adipocyte dan Adipose Tissue Pada Obesitas	40
Pengaruh Diet Tinggi Lemak.....	42
Perubahan Polarisasi Macrophage Jaringan Adiposa Akibat Obesitas	42
Polarisasi Macrophage di Jaringan Adiposa Pada Keadaan Kurus	42
Polarisasi Macrophage di Jaringan Adiposa Pada Obesitas	42
Ekspansi Visceral Adipose Tissue	49
Perbedaan Ekspansi Lemak Sehat dan Patologis	50
Lipolisis Yang Diinduksi Puasa	51
BAB VI OXIDATIVE STRESS.....	54
Pendahuluan	54
BAB VII STRES ENDOPLASMIC RETICULUM	60
Pendahuluan	60
Endoplasmic Reticulum.....	60
Proses Terjadinya Stres Endoplasmic Reticulum	61
Stres ER Mempengaruhi Adiposit	67
Penyakit Tidak Menular Yang Didorong Stres Endoplasmic Reticulum	72
BAB VIII STRES MITOCHONDRIA.....	74

Pendahuluan	74
Mitochondria	75
Krista Mitochondria.....	76
Penyebab Stres Mitochondria.....	77
Oxidative Stress dan Disfungsi Mitochondria WAT pada Obesitas	77
Konsekuensi Stres Mitochondria.....	78
Inflamasi Lokal Dalam Adipose Tissue.....	84
Inflamasi Sistemik	85
BAB IX DISBIOSIS MIKROBIOTA PADA OBESITAS	86
Pendahuluan	86
Mikrobiota Usus	86
Fungsi Mikrobiota Usus	88
Permeabilitas Intestine.....	94
Konsekuensi Dysbiosis Terhadap Kesehatan	96
BAB X PERAN MOLEKUL BIOAKTIF ALAMI	97
Pendahuluan	97
Stres ER, Glukolipotoksisitas dan Produksi ROS	97
Peran Small Bioactive Natural Molecules.....	98
Flavonoid dan Polifenol	99
Alkaloid dan Saponin	99
Terpenoid dan Senyawa Lainnya.....	100
Tantangan Penelitian Terkait Manfaat Terapeutik Senyawa Alami ...	100
BAB XI KEMATIAN SEL PADA ADIPOSITAS DAN METAFLAMASI.....	102
Pendahuluan	102

Chronic Low-Grade Systemic Inflammation dan Metaflammation, Persamaan dan Perbedaannya.....	102
Kematian Sel pada Chronic Low-Grade Systemic Inflammation dan Metaflammation	103
Dampak Kematian Sel Pada Chronic Low-Grade Systemic Inflammation dan Metaflammation	105
BAB XII TOKSIKAN LINGKUNGAN (EXPOSOME).....	106
Pendahuluan	106
Relasi Antara Exposome, Obesitas dan Chronic Low-Grade Systemic Inflammation	106
BAB XIII PENELITIAN TERKAIT CHRONIC LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION & ADIPOSITY-BASED CHRONIC DISEASE	108
Strategi Potensial Terapeutik	108
Modifikasi Gaya Hidup	108
Diet	108
Tidur Berkualitas	110
Manajemen Stres	110
Berhenti Merokok.....	111
Nutrisi Anti-Inflamasi.....	111
Intervensi Kombinasi Aktivitas Jalan Kaki, Teh Garcinia, dan Edukasi Diet: Kajian Hasil Penelitian Penulis	114
Awal Penelitian. Pengukuran Antropometrik dan Uji Laboratorium	115
Intervensi	115
Pasca Intervensi. Pengukuran Antropometrik dan Uji Laboratorium	116
BAB XIV TRANSLATIONAL MEDICAL RESEARCH FOR OBESITY	118

Pendahuluan	118
BIOGRAFI	120
DAFTAR REFERENSI	121

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perbedaan Jenis Makanan pada Diet Mediterrania dan Diet Barat	22
Tabel 3.1 Komponen Penilaian The Edmonton Obesity Staging System .	31
Tabel 4.1 Distribusi Brown Adipose Tissue Manusia.....	36
Tabel 4.2 Distribusi White Adipose Tissue Manusia.....	36
Tabel 7.1 Fungsi ER di dalam Sel-Sel Normal dan Efek Stres ER	71
Tabel 7.2 Faktor-Faktor yang Menginduksi Stres ER	72
Tabel 8.1 Ciri Adipocyte dan Mitochondria di Dalamnya.....	77

FTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Tren Kronologis dan Beban Penyakit Kardiometabolik.....	16
Gambar 3.1 Spektrum Klinis Adiposity-Based Chronic Disease	32
Gambar 5.1 Perbedaan Ekspansi Jaringan Adiposa yang Sehat dan Tidak Sehat	47
Gambar 5.2 Toksisitas Nutrien dalam Patologi Adipositas	48
Gambar 5.3 Switching Fenotipik Macrophage M1 Menjadi M2 pada Obesitas	52
Gambar 7.1 Gangguan yang Dialami Endoplasmic Reticulum Akibat Stres	72
Gambar 8.1 Dinamika Adiposa dan Organel dalam Keadaan Kurus, Obes, dan Oxidative Stress	83
Gambar 9.1 Multifungsionalitas Mikrobioma Usus	92
Gambar 9.2 Microbiota Dysbiosis.....	93
Gambar 14.1 Penelitian Translasional Sebagai Peluang untuk Mencapai Presisi Terapeutik.....	119

BAB I

OBESITAS & MASALAH KESEHATAN

Epidemiologi

Penyakit tidak menular (PTM) merupakan masalah kesehatan dunia yang menewaskan setidaknya 4 juta orang pada tahun 2021, yang ekuivalen dengan 75% kematian non-pandemik secara global. Pada tahun 2021 saja, sebanyak 18 juta meninggal akibat PTM sebelum mencapai usia 70 tahun, sebanyak 82% dari antara kematian prematur tersebut terjadi di negara-negara *low to middle income*. Dari seluruh kematian PTM 73% terjadi di *low to middle income countries*.

Data World Health Organization (WHO) menunjukkan bahwa penyebab terbanyak kematian PTM adalah penyakit kardiovaskuler (KV) sebanyak 19 juta kematian pada 2021, diikuti oleh kanker (10 juta kematian), penyakit respiratorik kronis (4 juta), dan diabetes (lebih dari 2 juta kematian, termasuk kematian penyakit ginjal akibat diabetes). Keempat kelompok penyakit tersebut berkontribusi pada 80% kematian prematur PTM. Pemakaian tembakau, ketidak-aktifan fisik, konsumsi alkohol, diet tidak sehat dan polusi udara, seluruhnya itu meningkatkan risiko kematian karena PTM (World Health Organization, 2025a).

Global Burden of Disease Study 2015 yang dikoordinasi oleh The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) menemukan bahwa indeks massa tubuh (IMT) tinggi menyumbang 4,0 juta kematian di seluruh dunia dan hampir 40% di antaranya terjadi pada orang non-obes. Lebih dari 2/3 kematian terkait IMT tinggi disebabkan oleh penyakit KV (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Pada tahun 2022, satu dari 8 orang penduduk dunia mengalami obesitas. Obesitas dewasa meningkat dua kali lipat sejak 1990, pada dewasa muda peningkatannya sampai empat kali lipat. Pada tahun 2022, 43% dewasa berusia 18 tahun atau lebih mengalami kelebihan BB dan 16% di antaranya digolongkan obesitas (World Health Organization, 2025b).

Angka statistik menunjukkan bahwa indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi menjadi pandemi dan pemicu lonjakan kasus kematian akibat penyakit tidak menular (PTM) kardiovaskuler (KV) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) di ratusan negara.

Studi yang menganalisis data 68,5 juta orang untuk memperkirakan tren prevalensi kelebihan BB (*overweight*) dan obesitas di antara anak dan dewasa mulai dari tahun 1980 hingga 2015 menemukan bahwa dalam tahun 2015, sebanyak total 107,7 juta anak-anak dan 603,7 juta orang dewasa mengalami obesitas. Sejak tahun 1980, prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat di lebih dari 70 negara, dan masih terus mengalami peningkatan di sebagian besar negara lainnya. Prevalensi obesitas anak lebih rendah daripada dewasa, namun di banyak negara, tingkat peningkatan obesitas anak lebih tinggi dari pada tingkat peningkatan obesitas dewasa (Banerjee & Mani, 2025; The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Prevalensi kelebihan BB dan obesitas yang masih terus meningkat di seluruh dunia sampai sekarang diamati juga oleh studi epidemiologi yang mengidentifikasi kedua kondisi tersebut sebagai faktor risiko sejumlah penyakit. Studi prevalensi obesitas periode 1980-2015 berdasarkan tingkat *sociodemography index* (SDI) global ataupun nasional menunjukkan (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017):

- Menurut perkiraan, pada tahun 2015 terdapat sebanyak 603,7 juta orang dewasa yang mengalami obesitas di seluruh dunia. Prevalensi obesitas keseluruhan mencapai 12,0% pada orang dewasa. Prevalensi obesitas umumnya lebih tinggi di antara perempuan daripada di antara laki-laki. Puncak prevalensi pada perempuan berada di antara usia 60-64 tahun, pada laki-laki di antara usia 50-54 tahun.
- Untuk semua tingkat SDI dan semua kelompok umur pada tahun 2015, ditemukan bahwa prevalensi obesitas perempuan lebih tinggi daripada laki-laki, prevalensi tertingginya ditemukan di antara perempuan dengan usia 60-64 tahun di negara SDI tinggi. Pengecualian ditemukan pada prevalensi obesitas perempuan yang tinggal di negara-negara dengan SDI rendah, prevalensinya lebih tinggi sesudah usia 55 tahun daripada yang diamati pada perempuan

di negara dengan SDI rendah-menengah. Dari tahun 1980-2015, prevalensi obesitas meningkat sebesar 1,7 kali pada laki-laki maupun perempuan di negara-negara dengan SDI rendah hingga menengah.

- Dalam level nasional 73 negara, ditemukan peningkatan dua kali lipat prevalensi obesitas anak dan dewasa sejak tahun 1980. Pada tahun 2015, dari antara 20 negara dengan penduduk terpadat, Mesir menunjukkan *age-standardized adult obesity* tertinggi. Prevalensi obesitas dewasa terendah ditemukan di Vietnam.

Peneliti lain yang mengamati data sejak dari tahun 1970-an, menemukan bahwa tingkat obesitas global mengalami peningkatan hampir tiga kali lipat, dan menyebabkan obesitas menjadi epidemi abad 21. Pada tahun 2016 saja, 39% populasi dewasa global yang setara dengan 1,9 miliar orang, mengalami kelebihan berat badan (BB) dan lebih 650 juta dikategorikan sebagai obes (Banerjee & Mani, 2025).

Sepanjang sejarah, prevalensi obesitas tertinggi ditemukan di negara dengan SDI tinggi. Laju peningkatan prevalensi obesitas populasi anak-anak dan remaja di negara maju mulai menunjukkan tanda-tanda stabilisasi atau *plateau* pada meskipun tingkat obesitas masih tetap tinggi. Ditemukan juga transisi yang relatif cepat dari *underweight* menjadi *overweight* dan obes di *low-income* dan *middle-income countries* (Bentham et al., 2017).

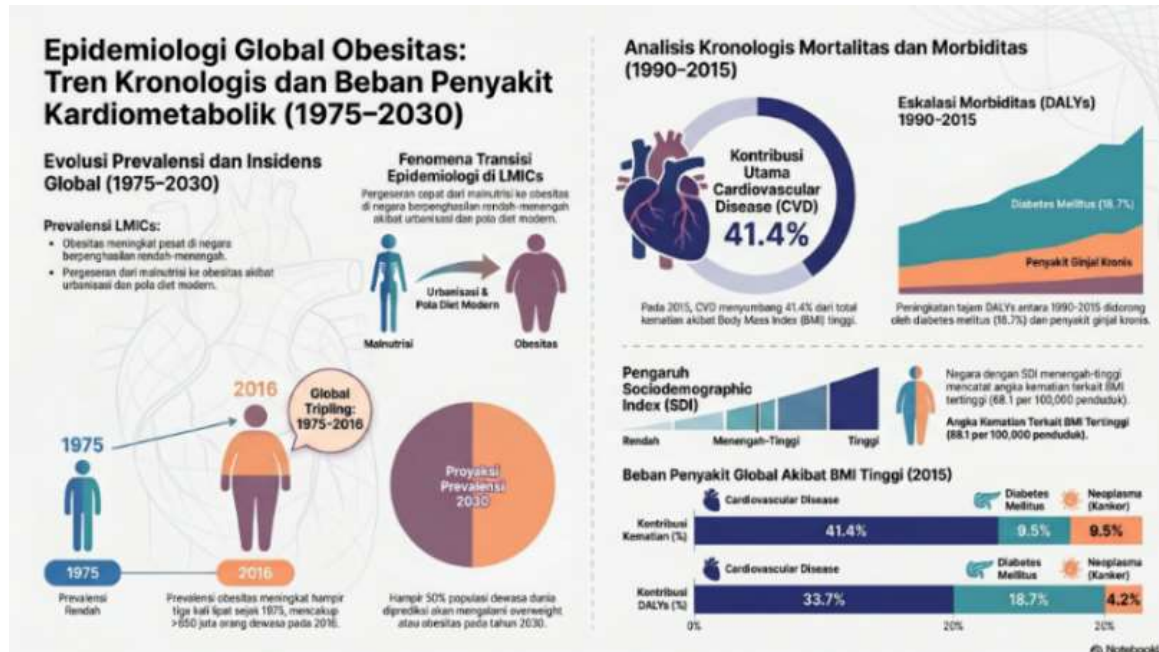
Analisis menunjukkan bahwa risiko obesitas tidak hanya dipengaruhi oleh tingkat kemakmuran suatu negara, tetapi juga oleh dinamika gender, usia, tingkat urbanisasi, dan transisi epidemiologi yang sedang berlangsung. Status sosiodemografi sering diukur dengan SDI. Status sosiodemografi berpengaruh signifikan dan kompleks terhadap risiko dan prevalensi obesitas di tingkat global (Banerjee & Mani, 2025).

Status sosiodemografi wilayah seringkali menentukan tingkat paparan lingkungan yang obesogenik (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). Urbanisasi cepat berkontribusi pada penurunan aktivitas fisik dan perubahan gaya hidup sedentari terutama di negara-negara berpenghasilan rendah (*low- and middle-income countries*, LMICs) (Fatoye et al., 2025).

Aksesibilitas terhadap bahan pangan mengikuti pergeseran sosiodemografi. Makanan padat energi dan murah tersedia lebih banyak dan dipasarkan secara intensif, sehingga menyebabkan negara-negara dengan SDI rendah sering menghadapi “beban ganda” (*double burden*); malnutrisi, masalah kekurangan gizi berdampingan dengan kasus obesitas yang meningkat pesat (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Pengaruh status ekonomi dan pendidikan di suatu negara terhadap risiko obesitas sangat bergantung pada pembangunan negara. (Tremmel et al., 2017)

- Dalam konteks negara maju, dengan banyak negara memiliki tingkat penghasilan tinggi; status sosioekonomi berbanding terbalik dengan obesitas. Individu yang tingkat pendidikan dan pendapatannya lebih rendah sering kali lebih tinggi risikonya mengalami obesitas. Kondisi ini sering dikaitkan dengan keterbatasan terhadap makanan sehat dan fasilitas olahraga (Bentham et al., 2017; Zhou et al., 2024).
- Dalam konteks negara berkembang, di negara dengan SDI rendah, pada awalnya obesitas lebih sering ditemukan dalam kelompok berstatus sosioekonomi lebih tinggi yang memiliki akses lebih besar ke asupan kalori berlebih. Seiring dengan kemajuan pembangunan dan transisi SDI, beban obesitas cenderung bergeser ke kelompok masyarakat berstatus ekonomi menengah ke bawah (Fatoye et al., 2025; The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).



Gambar 1.1 Tren kronologis dan beban penyakit kardiometabolik. (Gambar dihasilkan dengan NotebookLM)

Gambar menunjukkan tren epidemiologis global beban penyakit kardiometabolik sejak 1975 tahun 2030. Fenomena *global tripling* berlangsung antara tahun 1975 hingga 2016. Sebanyak hampir 50% populasi dewasa dunia diprediksi akan

mengalami obesitas pada tahun 2030. Analisis kronologis morbiditas dan mortalitas 1990-2015 menunjukkan eskalasi morbiditas DALYs meningkat pesat didorong oleh penyakit DM dan penyakit ginjal kronis.

Obesitas Sebagai Kontributor Penyakit Kardiometabolik

Secara biologis, obesitas merupakan penumpukan lemak yang memicu peradangan sistemik dan gangguan hormonal, yang mempercepat kerusakan sel β pankreas serta menyebabkan perubahan struktur jantung yang berujung pada gagal jantung dan aritmia. Obesitas berdampak buruk terhadap terhadap sistem metabolisme dan kesehatan manusia sehingga telah menjadi perhatian dunia.

Secara klinis, status sosiodemografi berkaitan dengan IMT dan berkontribusi langsung pada peningkatan risiko penyakit tidak menular (PTM) atau *non-communicable disease* (NCD). Kenaikan prevalensi berkontribusi langsung pada peningkatan beban PTM.

Individu obes, terutama yang mengalami penumpukan lemak visceral, secara signifikan lebih mungkin mengembangkan kondisi komorbid berkelompok dan menjadi fenotipe berisiko tinggi yang dikenal sebagai multimorbiditas kardiometabolik (Banerjee & Mani, 2025).

Pada tahun 2015, IMT tinggi berkontribusi pada 4,0 juta kematian global, dengan lebih dari 2/3 akibat penyakit KV. (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017) (Zhou et al., 2024) (Powell-Wiley et al., 2021) Studi epidemiologik mengkonfirmasi bahwa obesitas berkontribusi terhadap sekitar 2,8-3,4 juta kematian setiap tahun, dengan obesitas sebagai pendorong utama konstelasi penyakit kronis, yang termasuk di dalamnya diagnosis seperti (Banerjee & Mani, 2025):

- penyakit kardiovaskuler,
- diabetes melitus tipe 2,
- *non-alcoholic fatty liver disease*.

Risiko meningkat bagi populasi yang menghadapi keterbatasan akses ke layanan kesehatan, yaitu populasi yang tinggal di wilayah SDI rendah atau menengah. Risiko turut meningkat pada situasi dengan manajemen dan diagnosis dini komplikasi obesitas belum optimal. (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017)

Analisis data epidemiologi mengidentifikasi bahwa penyebab utama kematian terkait IMT tinggi didominasi oleh kelompok multimorbiditas kardiometabolik dan keganasan (Powell-Wiley et al., 2021; The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017):

- Penyakit Kardiovaskuler.

Pada tahun 2015, penyakit KV menyumbang sekitar 207 juta kematian global yang berhubungan dengan kelebihan BB. Penyakit KV merupakan kontributor terbesar kematian, dengan lebih dari 2/3 (sekitar 70%) dari total kematian terkait dengan IMT tinggi.

- Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2.

Diagnosis DM T2 menempati peringkat kedua penyebab kematian dan menyumbang sekitar 0,6 juta kematian pada tahun 2015.

- Penyakit Ginjal Kronis (PGK).

Diagnosis PGK berperan signifikan dalam beban mortalitas meskipun persentase kematian langsungnya lebih rendah daripada penyakit KV, yaitu kurang dari 10% dari total kematian terkait IMT tinggi.

- Kanker.

Terdapat bukti kuat hubungan kausal antara IMT tinggi dengan berbagai jenis kanker, termasuk kanker esofagus, kolon, hati, pankreas, payudara (pasca menopause), uterus, ginjal, tiroid, dan leukemia. Kanker secara kolektif menyumbang kurang dari 10% kematian terkait IMT tinggi.

Dampak obesitas terhadap mortalitas sangat bervariasi dan bergantung pada tingkat pembangunan suatu negara. Negara dengan SDI tinggi dan menengah-tinggi menunjukkan penurunan angka kematian terstandarisasi usia sejak 1990-2015 yang mencerminkan kemampuan sistem kesehatan negara maju untuk mengelola komplikasi obesitas secara lebih efektif melalui intervensi medis (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Negara dengan SDI rendah justru mengalami peningkatan angka kematian terkait IMT tinggi yang terstandarisasi usia. Misalnya Bangladesh yang mencatat peningkatan beban kematian terstandarisasi usia tertinggi sebesar 133,6% (1990-2015) (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Data menunjukkan bahwa sekitar 77% dari 5 juta kematian tahunan akibat PTM terkait obesitas terjadi di LMICs (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Meskipun ditemukan fenomena paradoks unik obesitas, intervensi medis yang ditargetkan tetap diperlukan untuk mengatasi komplikasi multifaktorial. Satu tinjauan sistematis (*systematic review*) menemukan fenomena paradoks obesitas dalam 7 dari 9 studi yang meneliti mortalitas jangka pendek (mortalitas kurang dari 12 bulan, mortalitas ICU, mortalitas rumah sakit (RS)) (Dramé & Godaert, 2023). Jika tren prevalensi obesitas saat ini terus berlanjut tanpa intervensi yang efektif, beban ekonomi dan kesehatan global diproyeksikan akan melonjak secara drastis hingga tahun 2060, dengan estimasi kerugian ekonomi mencapai 3,29% dari PDB global. (Banerjee & Mani, 2025)

Obesitas sebagai salah satu tantangan kesehatan masyarakat yang paling krusial abad ke-21. Observasi terhadap dampak obesitas bagi masyarakat menunjukkan masih diperlukan banyak upaya berbagai disiplin ilmu untuk berkontribusi mengatasi permasalahan obesitas dan konsekuensinya. Secara medis dan dalam ilmu kedokteran, pemahaman mengenai obesitas, jalur molekuler lemak dan mekanisme terjadinya penyakit tidak menular yang terkait dengan obesitas menjadi sangat krusial.

BAB II

GAYA HIDUP DAN *CHRONIC LOW GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION*

Pendahuluan

Pembahasan, penelitian dan publikasi terkait imunometabolisme telah dimulai sejak abad lalu. Untuk mempertahankan homeostasis imun dan metabolisme manusia dibutuhkan interaksi dan komunikasi silang yang sangat teratur. Kondisi obesitas menyebabkan aktivasi sel imun di dalam jaringan metabolik dan aktivasi kronis jalur inflamasi di komponen stroma, memicu aktivasi kinase stres yang memengaruhi pensinyalan hormon metabolik seperti insulin sehingga menimbulkan gangguan homeostasis glukosa dan lipid.

Proses transisi dari keadaan imunometabolik adaptif menjadi maladaptif berlangsung di dalam *framework* yang meliputi *pathogen sensing*, pensinyalan imun, dan respon metabolik, diberi sinyal melalui *Toll-like receptor* (TLR), *tumor necrosis factor* (TNF), dan insulin. Pada manusia, setiap komponen pensinyalan yang menyusun *framework* metaflamasi ini dapat ditingkatkan oleh lebih banyak molekul dan jaringan pensinyalan (Hotamisligil, 2017).

Dalam perspektif imunometabolisme sistemik, transisi menuju gaya hidup modern di era industrialisasi menimbulkan ketidaksesuaian evolusioner. Lingkungan pada saat ini sangat berbeda dengan kondisi ekologi yang membentuk fisiologi manusia selama berjuta tahun. Perubahan radikal telah memicu kondisi yang dikenal sebagai peradangan sistemik yang berlangsung secara kronis, sehingga disebut sebagai *chronic systemic inflammation*.

Chronic low grade systemic inflammation (CLGSI) merupakan inflamasi derajat rendah yang berlangsung secara persisten, tidak kunjung mereda, dan pada akhirnya menyebabkan kerusakan kolateral berbagai jaringan organ. Meta-inflamasi atau metaflamasi, merupakan jembatan biologis di antara obesitas dengan penyakit kronis. *Chronic low grade systemic inflammation* pada metaflamasi dipicu oleh ekspansi disfungsional jaringan adiposa yang disertai karakteristik tertentu seperti jalur NF- κ B, aktivasi inflamasi NLRP3 dan infiltrasi sel imun secara meluas (Crasan et al., 2025).

Gaya hidup modern memicu *chronic low grade systemic inflammation* melalui berbagai mekanisme, diantaranya sebagai berikut:

1. Diet Barat dan Disfungsi Metabolik
2. Ekspansi Jaringan Adiposa Visceral (*Visceral Adipose Tissue*, VAT)
3. Inaktivitas Fisik dan kehilangan Miokin
4. Disbiosis Mikrobiota dan Hiperpermeabilitas Usus
5. Gangguan Ritme Sirkadian dan Stres Psikososial
6. Toksin Lingkungan (Exposome).

Aksesibilitas terhadap bahan pangan yang mengikuti pergeseran sosiodemografi menyebabkan makanan padat energi dan murah tersedia lebih banyak, dipasarkan secara intensif dan mudah diperoleh. Banyak negara menghadapi masalah ganda malnutrisi, yaitu masalah kekurangan gizi dan obesitas (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak (DTL) berperan dalam perubahan sel-sel adiposa *turnover* lipid (Jo et al., 2009). *Lipid rich diet* dapat menimbulkan ROS karena dapat mengubah metabolisme oksigen. Peningkatan *adipose tissue* menyebabkan penurunan signifikan peran aktivitas enzim-enzim antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GPx). Produksi ROS yang tinggi dan penurunan kapasitas antioksidan mendorong berbagai abnormalitas, seperti disfungsi endotel dengan karakteristik penurunan bioavailabilitas vasodilator, terutama *nitric oxide*

(NO) dan peningkatan *endothelium-derived contractile factors*, yang memicu penyakit aterosklerosis. (Fernández-Sánchez et al., 2011)

Western Diet

Makanan manusia modern biasanya tinggi gula rafinasi, biji-bijian olahan, lemak trans, dan garam, namun rendah serat. Pola makan modern tersebut secara langsung berkontribusi pada CLGSI. Hal-hal yang menjadi perhatian terkait diet modern antara lain sebagai berikut:

- **Indeks glikemik tinggi.** Makanan dengan beban glikemik tinggi meningkatkan stres oksidatif yang mengaktifkan gen inflamasi melalui jalur NF- κ B.
- **Ketidakseimbangan asam lemak.** Rendahnya asupan Omega-3 (prekursor molekul resolusi inflamasi seperti resolvin dan prolektin) serta tingginya lemak trans menghambat fase resolusi peradangan normal.
- **AGEs (Advance Glycation End-Products).** AGEs merupakan produk akhir glikasi yang terbentuk selama pemrosesan makanan suhu tinggi. AGEs berperan sebagai *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) metabolik kronis yang mengunci sistem imun inat ke dalam keadaan inflamasi. Perubahan ini terjadi dalam jaringan adiposa yang membesar, di mana siklus berkelanjutan antara pembentukan *reactive oxygen species* dan aktivasi inflammasome NLRP3 mendorong resistensi insulin sistemik dan sindroma metabolik. (Fuster et al., 2016)

Tabel 2.1 Perbedaan jenis makanan pada Diet Mediterranean dan Diet Barat

Makanan	Tingkat konsumsi	
	Diet Mediterranean	Diet Barat
Buah dan sayuran segar	Tinggi	Rendah
<i>Whole grains</i> (biji-bijian utuh)	Tinggi	Rendah
Refined grains (biji-bijian olahan)	Rendah	Tinggi
<i>Legumes</i> (kacang-kacangan)	Tinggi	Rendah
<i>Nuts</i>	Tinggi	Tanpa spesifikasi
<i>Seafood</i>	Sedang	Tanpa spesifikasi
Daging merah dan olahan	Rendah	Tinggi
Minuman dengan pemanis	Rendah	Tinggi

<i>Red wine</i>	Sedang	Tanpa spesifikasi
-----------------	--------	-------------------

Sumber: (Bailey & Holscher, 2018)

Legumes berasal dari keluarga *Fabaceae* (kacang-kacangan), cirinya banyak biji yang menempel di dinding dalam pod, cangkang lunak, terbuka sendiri saat matang. Yang termasuk *legumes* antara lain; kacang hijau, kacang merah, kedelai, kacang tanah (*peanuts*). *Nuts* adalah buah kering dengan cangkang keras yang melindungi satu biji, cangkangnya harus dipecahkan karena tidak terbuka sendiri saat matang. Yang termasuk kelompok *nuts* adalah almond, walnut, macadamia, pistachio (Garce, 2020).

Aktivitas Fisik

Otot skeletal bertindak sebagai organ endokrin yang merilis myokine pada saat berkontraksi dan berfungsi meredam inflamasi secara sistemik. Ketidakaktifan fisik yang umum terjadi di era modern menyebabkan hilangnya efek protektif dari myokine, meningkatkan resistensi anabolik, dan menaikkan kadar *C-reactive protein* (CRP) dan cytokine pro-inflamasi.

Irisin termasuk myokine yang diinduksi oleh aktifitas fisik. Irisin terpecah dari fibronectin type III domain- containing protein 5 (FNDC1) di otot skeletal. (Boström et al., 2012) Gen FNDC5 mengkode protein membran (fibronectin type III domain-containing protein 5) diproses secara proteolitik untuk membentuk hormon baru yang disekresikan ke dalam darah, yaitu irisin. Penelitian terkait irisin mengungkapkan perannya bagi kondisi kesehatan manusia:

- Selain sebagai myokine, irisin/FNDC5 dikenal juga sebagai adipokine karena diproduksi di jaringan adiposa. (Roca-Rivada et al., 2013)
- Irisin diinduksi oleh aktifitas manusia dan mencit. Peningkatan ringan level irisin di dalam darah dapat meningkatkan *energy expenditure* tanpa perubahan pada pergerakan dan asupan makanan, sehingga memperbaiki obesitas dan homeostasis. (Boström et al., 2012)

- Irisin merupakan stimulator poten yang memfasilitasi konversi *white adipose tissue* (WAT) menjadi *beige AT*, dan mendorong thermogenesis dengan cara meningkatkan ekspresi UCP1. (Y. Zhang et al., 2014), selanjutnya menyebabkan peningkatan signifikan *total energy expenditure* dan meningkatkan ketahanan terhadap *obesity-linked insulin-resistance* ..
- Selain mendorong proses *browning*, irisin mendorong thermogenesis pada adiposit matur manusia yang berasal dari WAT subkutaneus via induksi ekspresi UCP-1 melalui p38 dan gen ERK. (Y. Zhang et al., 2014)

Temuan di atas menunjukkan bahwa irisin merupakan mediator komunikasi silang otot dengan adiposa, yang berpotensi terapeutik besar untuk pengobatan obesitas.

Kondisi Pendorong Terjadinya Komplikasi Pada Obesitas.

Sebagai kondisi multifaktorial dan kompleks, pada obesitas berlangsung berbagai kondisi pendorong komplikasi, yaitu:

- Keseimbangan energi yang positif dalam jangka panjang
- Stres mekanik (di tingkat seluler)
- Disfungsi jaringan adiposa dan disregulasi sekresi adipokin
- Kondisi inflamasi kronik dan disregulasi sistem imunitas
- Lipotoksitas dan resistensi insulin
- Disfungsi endotel dan *hypercoagulable state*
- Gangguan aksis hormonal
- Gangguan neurotransmitter dan neuroinflamasi
- Gangguan psikologis terhadap citra dan fungsi tubuh

Peningkatan marker-marker inflamasi sangat berkorelasi dengan perkembangan DM2, resistensi insulin, dan NAFLD. Dengan pemahaman tentang akar permasalahan penyebab inflamasi dalam obesitas, profesional

medis dan peneliti dapat menetapkan target strategi untuk meningkatkan kesehatan metabolik dan kesejahteraan individu secara menyeluruh, mencegah dan mengelola komplikasi yang terkait obesitas (Gkrinia & Belančić, 2025).

BAB III

SKRINING OBESITAS DI PRAKTIK KLINIS

Pendahuluan

Obesitas adalah penyakit metabolik kronis dan kompleks yang ditandai dengan penumpukan AT berlebihan sehingga dapat menimbulkan berbagai komplikasi kesehatan. (Sukrisman et al., 2016) Definisi ini telah disepakati bersama oleh *World Health Organization* (WHO), *World Obesity Federation* (WOF), serta Pedoman Nasional Pelayanan Klinis (PNPK) Tata Laksana Obesitas Dewasa Indonesia 2025 (Sukrisman et al., 2016). Sebelumnya, *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) telah memperkenalkan istilah *Adiposity-Based Chronic Disease* (ABCD) yang menegaskan obesitas sebagai penyakit kronis, yang dibuktikan secara ilmiah bahwa obesitas merupakan penyakit kronis dengan dasar patofisiologi yang jelas, dan bukan sekadar faktor risiko penyakit lain (Mechanick et al., 2017; Sukrisman et al., 2016).

Adiposity-Based Chronic Disease (ABCD)

Penggunaan istilah ABCD ini menyebabkan obesitas dipandang sebagai penyakit neuroendokrin kronis yang progresif, bukan hanya sekedar masalah BB berdasarkan IMT. *Framework* AACE mendefinisikan ulang pendekatan klinisi terhadap kesehatan metabolik melalui sejumlah komponen penting yang meliputi:

- Pergeseran pendekatan dari IMT. ABCD menekankan bahwa penyakit ini disebabkan oleh AT abnormal atau berlebihan yang mengganggu kesehatan metabolik dan menyebabkan komplikasi yang terkait dengan obesitas, terlepas dari IMT pasien.
- Destigmatisasi. Kehadiran istilah ABCD menyebabkan pergeseran dari istilah “obesitas” untuk mengurangi stigma dan kebingungan,

dan secara eksplisit mengakui patofisiologi yang mendasari patofisiologinya.

- Pengobatan berpusat pada komplikasi. Keputusan terapeutik memperhatikan BB pasien, dan berdasarkan pada adanya komplikasi, stadium dan keparahan komplikasi (seperti diabetes, hipertensi, *fatty liver*).
- Pendekatan holistik. Perawatan holistik fokus pada perbaikan menyeluruh kesehatan, kualitas hidup, mengatasi komplikasi dengan modifikasi gaya hidup, farmakoterapi, dan intervensi lain yang penting.

Skrining dan Kriteria Antropometrik Kelebihan BB dan Obesitas di Setting Klinis

Cara terbaik untuk menskrining secara optimal atau mencari kasus secara agresif terhadap kelebihan BB dan obesitas dilakukan melalui (menurut rekomendasi Pedoman AACE, Grade A, BEL 2, ditingkatkan karena relevansi yang tinggi) (Mechanick et al., 2017):

- Pemeriksaan semua orang dewasa setiap tahun
- Pengukuran IMT dan harus menggunakan titik batas $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ untuk memulai evaluasi lebih lanjut terhadap kelebihan BB dan obesitas.

Dalam *setting* klinis praktik kedokteran diperlukan kriteria untuk mendefinisikan adipositas. Kriteria antropometrik yang terbaik adalah sebagai berikut (Mechanick et al., 2017):

- *Indeks Massa Tubuh* harus digunakan dalam mengkonfirmasi tingkat obesitas berlebihan, untuk mengklasifikasi individu dengan BB berlebihan atau *overweight* ($IMT 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) atau obesitas ($IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$), setelah memperhitungkan usia, gender, etnis, status cairan, dan muskularitas. Evaluasi dan penilaian klinis harus dikerjakan jika menggunakan IMT sebagai indikator antropometrik

kelebihan adipositas, terutama pada atlet dan individu dengan sarkopenia (Grade A; BEL 2, ditingkatkan karena relevansi yang tinggi).

- Jika IMT dan hasil pemeriksaan fisik masih meragukan atau memerlukan evaluasi lebih lanjut, pengukuran lain terhadap adipositas dapat dipertimbangkan berdasarkan kebijakan klinisi. Pengukuran tersebut meliputi antara lain; *bioelectric impedance*, *air/water displacement plethysmography*, *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA). (Grade C, BEL 2, diturunkan peringkatnya karena *evidence gap*). Manfaat klinis pemeriksaan ini masih dibatasi oleh ketersediaan, biaya, dan kurangnya *cutoff points* yang tervalidasi (Grade B, BEL 2).
- Keakuratan perhitungan dan pengukuran IMT dan *waist circumference* (WC) dapat mencerminkan risiko adipositas pada semua level IMT, etnis, gender, dan usia. *Cutoffpoint* IMT dipakai dalam menskrining dan mengkonfirmasi adipositas berlebih dengan ketentuan sebagai berikut (Mechanick et al., 2017):
- *Cutoffpoint* IMT $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ harus digunakan dalam skrining dan konfirmasi adipositas berlebih pada individu dewasa Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Asia Timur (Grade B, BEL 2) (Mechanick et al., 2017).
- Nilai *cutoff point waist circumference* yang spesifik untuk wilayah dan etnis harus digunakan dalam pengukuran adipositas abdomen dan risiko penyakit. Untuk etnis yang berasal dari Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Asia Timur, laki-laki dengan *waist circumference* ≥ 85 cm, dan perempuan dengan *waist circumference* ≥ 74 -80 cm harus dianggap berisiko dan konsisten dengan obesitas abdomen (Grade B, BEL 2).

Rekomendasi Untuk Pasien Dengan Kelebihan BB atau Obesitas dan Pasien Yang Mengalami Peningkatan Progresif BB

Risiko diabetes, sindroma metabolik, dan prediabetes termasuk di antara komplikasi terkait BB yang disebabkan atau diperburuk oleh kelebihan adipositas atau lemak tubuh, sehingga pasien dengan kelebihan BB atau obesitas dan yang mengalami peningkatan progresif BB harus diskriminasi terhadap prediabetes, DMT2 dan dievaluasi terhadap sindroma metabolik dengan pemeriksaan *waist circumference*, glukosa puasa, A1C, tekanan darah, dan panel lipid, termasuk trigliserida dan HDLc (Grade A, BEL 2, ditingkatkan karena relevansi klinis tinggi) (Mechanick et al., 2017).

Karena variasi risiko diabetes di antara individu dengan kelebihan BB atau obes di masa depan, kelompok ini harus dievaluasi risikonya, diestimasi atau distratifikasi dengan indeks atau sistem *staging* yang menggunakan data klinis, uji toleransi glukosa, dan/atau ciri-ciri sindroma metabolik (Grade B, BEL 2) (Mechanick et al., 2017).

Rekomendasi untuk Pasien dengan dislipidemia

Seluruh pasien yang mengalami kelebihan BB atau obesitas dan individu yang mengalami peningkatan progresif BB harus diskriminasi terhadap dislipidemia. Skrining dilakukan dengan memeriksakan panel lipid yang mencakup trigliserida, HDLc, *calculated* LDL-c, kolesterol total, dan kolesterol non-HDL. Selain itu, semua pasien yang mengalami dislipidemia harus dievaluasi apakah mengalami kelebihan BB atau obesitas (Grade A, BEL 2, ditingkatkan karena relevansinya tinggi) (Mechanick et al., 2017).

Rekomendasi untuk Pasien dengan Kelebihan BB , Obesitas, DMT2, atau Sindroma Metabolik

Semua pasien dengan kelebihan BB atau obesitas, DMT2, atau sindroma metabolik, harus diskriminasi terhadap *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dengan pemeriksaan fungsi hati. Jika hasil pemeriksaan menunjukkan peningkatan transaminase, pemeriksaan dilanjutkan dengan pemeriksaan ultrasound atau modalitas pencitraan lainnya. Seluruh pasien

dengan NAFLD harus dievaluasi apakah mengalami kelebihan BB atau obesitas. (Grade B, BEL 2) (Mechanick et al., 2017).

Dokter dan dokter spesialis penyakit dalam menegakkan diagnosis obesitas melalui serangkaian pemeriksaan yang mencakup anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik, pemeriksaan antropometri, dan pemeriksaan penunjang (Sukrisman et al., 2016). World Health Organization merekomendasikan pemeriksaan IMT dan lingkaran pinggang untuk menstratifikasi obesitas. Selain itu ada juga *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) yang sering digunakan sebagai alat bantu klinis (Sukrisman et al., 2016).

The Edmonton Obesity Staging System

The Edmonton Obesity Staging System (EOSS) mengklasifikasi keparahan obesitas atas 5 tingkatan yang dinilai berdasarkan parameter fisik, metabolik, dan psikologis setiap pasien. Penentuan stadium EOSS dapat dikombinasi dengan klasifikasi IMT (WHO) untuk stratifikasi risiko yang lebih komprehensif pada pasien dengan obesitas (Sukrisman et al., 2016).

The Edmonton Obesity Staging System ditentukan berdasarkan komplikasi medis, fungsional dan psikologis, daripada hanya menghitung IMT (White & Stamilio, 2026). Sekarang ini sudah tersedia kalkulator *Edmonton Obesity Staging System* untuk mempermudah dalam praktik klinis (A. M. Sharma, n.d.). Intervensi yang dianjurkan menurut stage EOSS dimulai dari intervensi terhadap gaya hidup, farmakoterapi, hingga *bariatric surgery/ metabolic evaluation* sesuai dengan *stage* yang ditemukan pada pasien.

American Association of Clinical Endocrinology mengusulkan pengelompokan obesitas atas obesitas praklinis dan obesitas klinis, (Sukrisman et al., 2016):

- Obesitas praklinis ditandai oleh adanya alterasi struktur organ akibat akumulasi jaringan adiposa, namun tanpa gangguan fungsi organ.

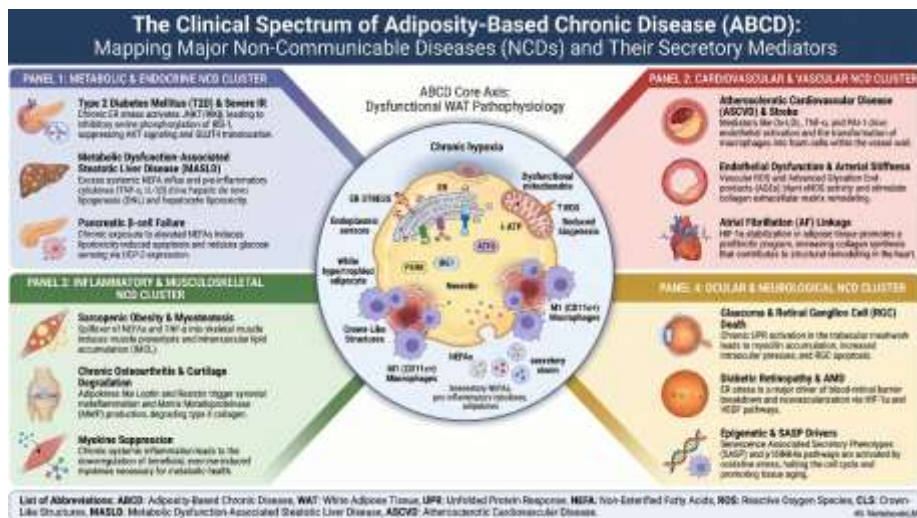
- Obesitas klinis ditandai oleh munculnya tanda dan gejala penurunan fungsi organ tubuh akibat obesitas, dengan atau tanpa keterbatasan aktivitas hidup sehari-hari.

Tabel 3.1 Komponen penilaian The Edmonton Obesity Staging System

<i>Obesity-related risk factors</i>	<i>None</i>
	<i>Subclinical</i>
	<i>Established</i>
	<i>Significant</i>
	<i>Severe</i>
<i>Physical symptoms or functional limitations</i>	<i>None</i>
	<i>Mild</i>
	<i>Moderate</i>
	<i>Significant</i>
	<i>Severe</i>
<i>Psychological symptoms</i>	<i>None</i>
	<i>Mild</i>
	<i>Moderate</i>
	<i>Significant</i>
	<i>Severe</i>

Skrining obesitas dan berat badan berlebihan sangat penting mengingat luas dan dampak spektrum *adiposity-based chronic disease* terhadap kesehatan manusia.

Stabilo yellow. Gambar belum dimasukkan ke Bab 1 Buku judul baru



Gambar. Spektrum klinis *adiposity-based chronic disease* (gambar dihasilkan dengan NotebookLM)

BAB IV

SEL ADIPOSIT DAN JARINGAN ADIPOSIT

Adiposit

Pada masa lalu istilah adiposit digunakan untuk mengklasifikasikan sel yang mengandung banyak lemak sitoplasma. Pemeriksaan dengan *light microscope* dapat membedakan adiposit dengan lipid droplet sitoplasma yang unilokuler dan lipid droplet sitoplasma yang multilokuler. Sel adiposit menunjukkan ciri khas sebagai berikut (Cinti, 2019; Giordano et al., 2014):

- Adiposit unilokuler
 - Bentuk: biasanya bulat.
 - Diameter: bervariasi, pada tikus diameter minimalnya 10-20 μm sampai maksimum 70-80 μm , pada manusia lebih besar sekitar 30%.
 - Ciri khas: vakuola lipid unilokuler, dengan nukleus yang terdesak ke perifer. Sitoplasma membentuk lapisan tipis yang mengelilingi *lipid droplet* dan mengandung organel-organel. Organel yang paling menonjol adalah mitokondria kecil, memanjang dan memiliki *cristae*.
 - Adiposit unilokuler membentuk jaringan yang tampak putih sehingga disebut juga sebagai *white adipocyte* (adiposit putih).
 - *White adipocyte* menyimpan energi di dalam satu vakuola lipid tunggal sebagai persediaan molekul energi pada interval antara waktu makan. Selama periode puasa *white adipocyte* melepaskan simpanan lipid dalam bentuk *free fatty acids* (FFA).

- *White adipocyte* menyimpan energi untuk interval di antara waktu makan, sedangkan energi lipid dalam *brown adipocyte* digunakan untuk thermogenesis. (Cinti, 2019)
- Adiposit multilokuler
 - Bentuk: adiposit multilokuler lebih kecil daripada adiposit unilokuler (kira-kira 1/3 ukurannya).
 - Ciri khas: nukleus sentral yang agak bulat. Adiposit multilokuler memiliki banyak mitochondria yang besar dan penuh cristae.
 - *Brown adipocyte* menggunakan energi lipid yang disimpan di dalam banyak vakuola kecil untuk thermogenesis. *Brown adipocyte* membakar glukosa dan lipid untuk mempertahankan homeostasis thermal.
 - Adiposit multilokuler membentuk jaringan yang tampak berwarna coklat, sehingga jaringan disebut *brown adipose tissue*.

Pink adipocyte

Pada mamalia, adiposit adalah sel-sel yang mengandung lipid yang membentuk parenkim organ adiposa multidepot. Selain *white adipocyte*, *brown adipocyte*, *beige adipocyte*, dikenal juga *pink adipocyte*.

Pink adipocyte merupakan sel epitel alveolar glandula mammae yang berperan dalam memproduksi dan mengeluarkan susu. Bukti menunjukkan bahwa sel-sel ini mengalami transdiferensiasi dari *white adipocyte* subkutan (Giordano et al., 2014).

Organ adiposa memiliki plastisitas sehingga secara fungsional mampu menghadapi tantangan metabolik dan lingkungan. Paparan dingin menginduksi peningkatan komponen coklat organ (untuk memenuhi kebutuhan termal), sedangkan dalam kondisi balans energi positif, komponen putih meluas untuk menyimpan kelebihan nutrisi. Komponen

pink berkembang di depot subkutan selama kehamilan dan laktasi untuk memastikan ketersediaan susu untuk anak, fenomena ini bersifat reversibel, sehingga *pink adipocyte* kembali ke fenotip *white adipocyte* pada masa pasca-laktasi (Fève et al., 2024).

Pada tingkat seluler, plastisitas berasal dari proliferasi dan diferensiasi sel punca dan dari transdiferensiasi direk adiposit-adiposit yang sudah berdiferensiasi penuh karena stimulus yang menginduksi *reprogramming* ekspresi genetik yang menyebabkan perubahan fenotip dan fungsi. Mekanisme transdiferensiasi adiposit ini berpotensi dan menginspirasi penemuan strategi terapeutik terhadap sindroma metabolik (*browning*) dan kanker payudara (*pinking*) (Giordano et al., 2014).

Brown adipose tissue disusun oleh *brown adipocytes*. Adiposit-adiposit ini multilokuler dan memiliki banyak *lipid droplets* di dalam sitoplasmanya. Adiposit tersusun dalam kelompok-kelompok atau klaster dan dipisahkan oleh stroma jaringan ikat dalam lobul-lobul. Sel *brown adipocyte* mengandung banyak mitokondria, *small Golgi apparatus*, dan sedikit *rough endoplasmic reticulum* (ER). Sejumlah besar mitokondria mengandung cytochrome oxidase di dalam BAT memberikan warna coklat kepada jaringannya. Banyaknya kapiler turut berkontribusi pada warna coklatnya. Sebagian besar BAT ditemukan pada bayi baru lahir, metabolisme BAT menghasilkan panas dalam proses termogenesis. Seiring pertumbuhan tubuh, jumlah BAT berkurang namun masih ditemukan di bagian tertentu tubuh.

White adipocyte dan *brown adipocyte* terdapat secara bersamaan di dalam organ adiposa dan mampu saling berkonversi satu sama lain secara timbal balik. Selama proses konversi, terjadi penambahan jumlah adiposit bentuk antara (*beige adipocyte* atau adiposit krem) di organ adiposa (Cinti, 2019).

Pada rodentia, WAT subkutan dibagi atas *subcutaneous anterior fat* (SAF) dan *subcutaneous posterior fat* (SPF). *Subcutaneous anterior fat* WAT dibedakan atas cervical, axillary, interscapular, dan subscapular. SPF dibagi atas dorsolumbar, inguinal dan gluteal (Cinti, 2012).

Pada manusia, dikenali dua area *subcutaneous fat*, yaitu;

- *upper body subcutaneous fat*
- *lower body subcutaneous fat.*

Upper subcutaneous body fat terdiri atas *superficial* dan *deep layer* yang dipisahkan oleh fascia Scarpa. Karakteristik *upper subcutaneous body fat* adalah sebagai berikut:

- Lemak superfisial bersifat padat, konsisten dengan ketebalannya, dan kurang aktif secara metabolik dibandingkan *deep layer fat* (Misra et al., 1997).
- Lemak subkutan tubuh bagian bawah (*lower body subcutaneous fat*) terutama terdiri dari jaringan adiposa di sekitar daerah gluteal dan femoral (gluteofemoral) (Chusyd et al., 2016; Kelley et al., 2000).

Viscus BAT didefinisikan sebagai BAT yang mengelilingi *hollow muscular organ* selain pembuluh darah, terletak dalam jumlah yang bervariasi di epikardium di sekitar jantung dan di alur esophago-tracheal, omentum mayor dan transverse mesocolon (Sacks & Symonds, 2013).

Tabel 4.1 Distribusi *Brown Adipose Tissue* manusia (Sacks & Symonds, 2013)

Visceral Brown Fat		Lokasi
- Perivaskuler	:	Aorta, <i>common carotid artery</i> , <i>brachiocephalic artery</i> , <i>paracardial mediastinal fat</i> , <i>epicardial coronary artery & cardiac veins</i> , <i>internal mammary artery</i> , <i>intercostal artery & vein</i> .
- Periviscus	:	Jantung, trachea dan <i>major bronchi</i> pada hilum paru, <i>esophagus</i> , <i>greater omentum</i> , <i>transverse mesocolon</i> .
- Sekitar organ padat	:	<i>Thoracic paravertebral</i> , pancreas, ginjal, adrenal, hati, hilum spleen.
Subcutaneous Brown Fat		Di antara <i>anterior neck muscles</i> dan fossa supraclavicularis, di bawah clavicula, di axilla, <i>anterior abdominal wall</i> inguinal fossa

Tabel 4.2 Distribusi *White Adipose Tissue* manusia

	<i>Subcutaneous</i>		<i>Visceral</i>	<i>Lainnya</i>
	<i>Upper body</i>	<i>Lower body</i>		
<i>Superficial</i>	<i>Deep abdominal</i>	<i>Gluteofemoral</i>	Omental, retroperitoneal, perirenal, mesenteric, pericardial	Bone marrow, dermal WAT

Lokasi Anatomis dan Bentuk Adiposit

Adiposit yang terdapat di jaringan adiposa yang berbeda lokasi anatomisnya memiliki sifat yang berbeda juga.

Adiposit di jaringan lemak visceral lebih kecil dari pada adiposit jaringan adiposit subkutan, sedangkan densitas vaskuler dan sel-sel endotelnya lebih tinggi daripada di dalam adiposit subkutan, dan juga menunjukkan ekspresi *hypoxia-related genes* lebih tinggi. Sel endotel jaringan adiposa visceral menunjukkan status angiogenik dan proinflamasi yang nyata dibandingkan dengan sel endotel jaringan adiposa subkutan. Sel endotel jaringan adiposa visceral memberikan kontribusi terhadap hipoksia dan inflamasi di dalam jaringan adiposa (Villaret et al., 2010).

Ukuran adiposit sangat bervariasi, dengan diameter 20 - 200 μm . Adiposit menginfiltrasi matrix jaringan ikat, dan beradaptasi untuk menyimpan dan merilis energi. Kelebihan energi diasimilasi oleh sel-sel lemak dan disimpan dalam bentuk triglyceride (TG) di dalam droplet-droplet lipid. Diameter adiposit mampu berubah 20-kali lipat dan volumenya berubah sampai beberapa ribu kali lipat untuk dapat menampung lipid. Karena ~90% dari volume sel merupakan *droplet* lipid, menyebabkan nukleus dan cytoplasmic rim yang tipis terdorong ke perifer adiposit (Frühbeck et al., 2001).

Keterkaitan Jaringan Lemak Area Tertentu dengan Patofisiologi Penyakit

- Sudah banyak studi yang dilakukan mengenai kaitan akumulasi lemak di area tertentu tubuh dengan patofisiologi ataupun penyakit tertentu. *Visceral adipose tissue* utama mencakup depot *pericardial*, *retroperitoneal*, *perirenal*, *mesenteric* dan *omental* (Cinti, 2012) (Chusyd et al., 2016). Studi menunjukkan bahwa pembesaran jaringan adiposa visceral sangat merugikan fungsi organ di sekitarnya, dan peningkatan depo visceral fat, (bukan *subcutaneous fat*) berhubungan dengan berbagai penyakit dan gangguan metabolik.
- Hanya *mesenteric* dan *omental adipose tissues* yang secara direk mengalirkan *free fatty acids* dan cytokine pro-inflamasi dari depot tersebut ke sirkulasi portal, langsung dialirkan ke hati dan mendorong berkembangnya steatosis hepatic dan resistensi insulin (Kelley et al., 2000), (Sackmann-Sala et al., 2011).
- Peningkatan mesenteric fat berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, Chron's disease, *resistensi insulin hepatic*, dan *hepatosteatosis* (Wueest et al., 2016).
- Peningkatan ketebalan lemak pericardial dikaitkan dengan peningkatan tekanan diastolik dan insulin puasa, calcium arteri (Fernández Muñoz et al., 2014; Iacobellis et al., 2003; Rosito et al., 2008), dan tingkat keparahan penyakit arteri koroner (Meenakshi et al., 2016)
- Ketebalan lemak perirenal (di antara fascia ginjal dan kapsul) dan lemak pararenal (tepat di luar fascia ginjal) berkorelasi dengan glomerulopati (Cignarelli & Lamacchia, 2007), peningkatan penyakit ginjal kronis pada pasien DMT2 (Lamacchia et al., 2011), dan hipertensi karena kopresi struktur bertekanan rendah di sinus renalis, seperti vena-vena, lymphatic vessles, dan ureter (Chughtai et al., 2010; Ritz & Koleganova, 2009).
- Akumulasi lemak gluteofemoral dikaitkan dengan peningkatan toleransi glukosa (Snijder et al., 2003) , berkorelasi negatif dengan resistensi insulin (M. Zhang et al., 2015) , dikaitkan dengan

penurunan kalsifikasi aorta yang berhubungan dengan penyakit KV (Tankó et al., 2003).

- Efek proteksi lemak *abdominal subcutaneous fat* masih diperdebatkan, kemungkinan memiliki kesamaan dengan *visceral fat* yang terkait dengan parameter metabolik seperti *insulin-stimulated glucose utilization*.

Organ adiposa individu obes diinfiltrasi oleh *macrophage* yang menginduksi peradangan kronis secara sistemik. *Macrophage* yang menginfiltrasi organ obes sebagian besar tersusun di sekitar adiposit mati, membentuk susunan khas seperti mahkota yang dikenal sebagai *crown-like structure* (CLS). Lemak visceral lebih banyak diinfiltrasi *macrophage* daripada lemak subkutan, meskipun ukuran sel adiposit visceral lebih kecil. Penemuan Cinti ini mengesankan perbedaan kerentanan adiposit visceral dan subkutan terhadap kematian adiposit, dan mencuatkan konsep *critical death size* yang lebih kecil kemungkinan penting untuk menerangkan peran penting lemak visceral dalam gangguan metabolik yang berhubungan dengan obesitas (Cinti, 2009).

Adipocyte merupakan sel yang dinamis dan responsif, penting untuk homeostasis energi, komunikasi antar organ, termasuk otak. Pada saat ini penelitian terkait *adipose tissue* sudah didukung teknologi yang semakin maju. Teknologi seperti *single-cell RNA sequencing* digunakan untuk mengungkapkan mekanisme spesifik depot, dan berpotensi mengidentifikasi target baru untuk terapi (Corvera et al., 2026).

Adipokine yang berlimpah, seperti leptin, adiponectin, RBP4, dan *fatty acid binding protein ap2*, banyak yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam serum (Tilg & Moschen, 2006).

BAB V

PERUBAHAN ADIPOCYTE, *ADIPOSE TISSUE*, DAN KONSEKUENSINYA PADA OBESITAS

Pendahuluan

Obesitas merupakan suatu keadaan yang ditandai oleh kelebihan lemak tubuh. Obesitas dan kelebihan BB didefinisikan juga sebagai akumulasi lemak berlebihan atau abnormal yang menimbulkan risiko bagi kesehatan (Lim & Meigs, 2014).

Penyebab obesitas adalah kelebihan asupan energi secara kronis dibandingkan energi keluar, yang menyebabkan trigliserida (TG) disimpan dalam jumlah berlebihan di jaringan adiposa (Herrera & Lindgren, 2010).

Dinamika *turnover* adiposit pada individu dewasa yang obes sejak masa kecil sangat penting dipahami. Jumlah adiposit merupakan penentu utama massa lemak orang dewasa. Jumlah sel-sel lemak tetap konstan pada masa usia dewasa individu kurus dan obes, bahkan setelah mengalami penurunan BB yang nyata, hal ini mengindikasikan adanya *setting* jumlah adiposit semasa kecil dan masa remaja. Ternyata kebanyakan orang dewasa obes mengalami obesitas sejak masa kecil, selain itu, sebanyak <10% anak dengan BB normal berkembang menjadi dewasa obes. Lebih dari $\frac{3}{4}$ anak obes menjadi dewasa obes (Freedman et al., 2005).

Perubahan Adipocyte dan Adipose Tissue Pada Obesitas

Massa lemak diregulasi dengan dua cara; pertama, perubahan lipid yang mengisi sel-sel lipid yang sudah ada, dan perubahan jumlah sel lemak oleh karena pembentukan baru sel-sel lipid atau matinya sel lipid yang sudah menua (*adipocyte turnover*) (Arner & Spalding, 2010).

Sekitar 10% sel lemak mengalami pembaharuan setiap tahun pada usia dewasa dan seluruh kelompok IMT. Kematian adiposit maupun *generation rate* tidak berubah selama onset dini obesitas sehingga mengesankan

adanya regulasi ketat jumlah sel lemak dalam kondisi tersebut semasa usia dewasa, dengan demikian jumlah adiposit tetap statis pada orang dewasa, dan jumlah adiposit ini dikendalikan secara ketat dan tidak dipengaruhi oleh balans energi. *Turnover* tinggi adiposit berpotensi menjadi target intervensi farmakologis untuk obesitas (Ducharme & Bickel, 2008).

Individu yang mengalami peningkatan BB signifikan secara bertahap selama bertahun-tahun pada awalnya mengalami peningkatan ukuran adiposit sampai mencapai ambang, kemudian terjadi *recruitment* sel-sel lemak baru dari *committed precursor cells* atau *mesenchymal stem cells* (Arner & Spalding, 2010).

Jaringan adiposa manusia terdiri atas jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*, WAT) dan jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*, BAT);

- *Brown adipose tissue* memiliki adiposit-adiposit multilokuler, banyak mitochondria, dan memiliki ekspresi uncoupling protein1 (UCP1) yang tinggi, yang mencerminkan aktivitas termogenik BAT.
- *White adipocyte tissue*, bertanggungjawab sebagai tempat penyimpanan lemak, jaringan ini mengandung berbagai tipe sel, seperti fibroblast, preadiposit, adiposit matur, dan makrofag-makrofag. Jaringan WAT sangat heterogen dan bisa ditemukan di daerah visceral dan subkutan.

Obesitas menimbulkan *oxidative stress* (OS) melalui mekanisme di bawah ini; (Fernandez-Sanchez et al, 2011);

- Oksidasi *fatty acids* oleh mitochondria dan peroxisome yang menghasilkan ROS dalam reaksi oksidasi
- Konsumsi oksigen secara berlebihan menghasilkan *free radicals* di dalam rantai respiratorik mitochondria dan fosforilasi oksidatif dalam mitochondria.

Lipid rich diet dapat menimbulkan ROS karena dapat mengubah metabolisme oksigen. Dengan terjadinya peningkatan AT, aktivitas enzim-enzim antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GPx) mengalami penurunan signifikan. Pada

akhirnya, produksi ROS yang tinggi dan penurunan kapasitas antioksidan menyebabkan timbulnya berbagai abnormalitas, di antaranya adalah disfungsi endotel dengan karakteristik penurunan bioavailabilitas vasodilator, terutama *nitric oxide* (NO) dan peningkatan *endothelium-derived contractile factors*, yang memicu penyakit aterosklerosis. (Fernández-Sánchez et al., 2011)

White adipose tissue secara aktif terlibat dalam regulasi fungsi sel melalui jaringan kompleks signal-signal endokrine, parakrine, autocrine yang mempengaruhi respons berbagai jaringan, termasuk hypothalamus, pancreas, hati, otot skeletal, ginjal, endothelium, sistem imun, dan lainnya (Frühbeck et al., 2001).

Pertumbuhan jaringan adiposa (*adipose tissue*, AT) terjadi melalui mekanisme hiperplasia (pertambahan jumlah sel) dan hipertrofi (pertambahan ukuran sel). Dalam keadaan obesitas, faktor genetik dan diet turut mempengaruhi kontribusi kedua mekanisme pertumbuhan jaringan adiposa (Jo et al., 2009).

Pengaruh Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak (DTL) berperan dalam perubahan sel-sel adiposa, dengan mekanisme sebagai berikut (Jo et al., 2009), (Lorenja Ambarita et al., 2023)

- Diet tinggi lemak meningkatkan hiperplasia dalam *strain-dependent pathway* yang mengesankan intraksi sinergis antara genetik dan diet.
- Diet tinggi lemak meningkatkan hipertrofi sel-sel adiposa yang merefleksikan kenaikan penyimpanan kalori.
- Diet tinggi lemak menyebabkan penyebaran dramatis distribusi ukuran sel-sel adiposa pada mencit strain-resisten obesitas dan mencit strain-cenderung obesitas, yang mengimplikasikan bahwa fluktuasi ukuran sel-sel adiposa meningkat melalui *turnover* lipid.

Perubahan Polarisasi *Macrophage* Jaringan Adiposa Akibat Obesitas

Polarisasi *Macrophage* di Jaringan Adiposa Pada Keadaan Kurus

Pada keadaan kurus atau status sensitif insulin, *adipose tissue macrophages* (ATMs) terpolarisasi ke arah status M2 dengan ekspresi IL-10 dan arginase. Segera setelah pemberian DTL, adiposit-adiposit mengalami hipertrofi, melepaskan chemokines yang menginduksi rekrutment ATM terpolarisasi pada M1, dengan ekspresi rendah IL-10, dan peningkatan produksi iNOS serta TNF- α . Pada tahap awal obesitas ringan yang masih sensitif insulin, ATM residen yang terpolarisasi pada M2 secara parsial mampu memproteksi adiposit-adiposit dari faktor-faktor inflamasi tersebut dan dapat memblokir polarisasi M2. Jika adipositas meningkat, ATM CCR2+ yang direkrut membentuk struktur-struktur seperti mahkota (CLS, *crownlike structures*) dan melampaui efek-efek protektif makrofag M2, menyebabkan peran dominan TNF- α dan iNOS. Faktor-faktor tersebut menimbulkan resistensi insulin pada adiposit-adiposit, mengaktifkan JNK dan NF- κ B, mengubah sekresi adipokine, dan menyebabkan kelebihan level FFA sirkulasi yang diakibatkan oleh lipolisis adiposit dan kegagalan lipogenesis. (Lumeng et al, 2007)

Polarisasi *Macrophage* di Jaringan Adiposa Pada Obesitas. *Macrophage Switching* dari M2 ke M1

Pada kondisi obes, ditemukan infiltrasi makrofag -makrofag dalam jaringan adiposa. Infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa dimulai dengan 4 mekanisme yang berbeda, yaitu; kematian adiposit, regulasi *chemotactic*, hipoksia, dan *fatty acid flux* (Cinti et al., 2005):

- Pada mencit dan manusia obes, seluruh makrofag AT terlokalisir secara selektif pada adiposit-adiposit mati
- Pada obesitas, tingkat kematian adiposit meningkat drastis dan potensial merefleksikan efek sitotoksik hipertrofi adiposit
- *Obesity-associated adipocyte death* yang melibatkan jalur alternatif kematian adiposit dan menunjukkan ciri fitur nekrosis dan profil apoptosis yang memicu leukosit.

- *Free lipid droplet* dari adiposit mati berperan sebagai lokasi tetap fusi *macrophage*, *uptake lipid*, dan formasi *multinucleate giant cells* (MGC).

MGC Macrophage adalah *macrophage* yang tetap aktif dan berfusi membentuk sel-sel raksasa multinuklear di lokasi agen infeksi yang resisten, atau iritan jaringan yang sulit terurai secara hayati (*poorly biodegradable*), misalnya benda asing. MGC ditemukan di sekitar adiposit Adiposit-adiposit di dalam WAT mencit dan manusia obes menjadi situs terlokalisasi aktivasi *macrophage* secara persisten (Cinti et al., 2005).

Stres sel mengakibatkan kondisi di mana hipertrofi mendorong kematian adiposit. Adiposit yang mengalami hipertrofi terpapar berbagai *stressor* sitotoksik, termasuk stres *endoplasmic reticulum*, hipoksia, peningkatan TNF- α , *reactive oxygen species* (ROS), dan *free fatty acids* (FFA) (Bennett et al., 2003; Clement et al., 2004; Y. Lin et al., 2005; Skurk et al., 2005; Trayhurn & Wood, 2004).

- **Hipoksia.** Menurut penelitian, pada baseline, tekanan oksigen intraoperatif lebih rendah di jaringan subkutan pasien obes. Jaringan adiposa mencit obes yang juga menunjukkan adanya hipoperfusi jaringan lokal, hipoksia jaringan adiposa lokal menyebabkan disregulasi produksi adipocytokines, ekspresi mRNA adiponectin berkurang, ER- *stress-mediated protein* meningkat signifikan di. Hipoksia di dalam adipocyte menimbulkan disregulasi ekspresi adipocytokines, seperti adiponectin dan plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), serta peningkatan mRNA ER *stress marker genes*, CHOP dan GRP78 (glucose-regulated protein, 78 kD). Hipoksia meningkatkan ketidakstabilan mRNA adiponectin. Jadi, hipoperfusi dan hipoksia jaringan adiposa merupakan dasar disregulasi produksi adipocytokines dan sindroma metabolik pada obesitas (Hosogai et al., 2007).
- *Fatty Acid Flux.* Proses lipolisis adiposit mencakup proses menghidrolisis triacylglycerol (TAG) dan merilis *fatty acid* (FA) untuk digunakan sebagai sumber energi jaringan lain, misalnya jantung dan otot skeletal. Pada obesitas, gangguan terhadap regulasi

lipolisis dan keseimbangan kaskade pensinyalan akan menyebabkan resistensi insulin. Regulasi lipolisis berlangsung terutama di level hidrolisis, dan sedikit regulasi efflux FA begitu terjadi hidrolisis. Hidrolisis lengkap TAG menghasilkan tiga molekul FA dan satu molekul glycerol

Jaringan adiposa pada subjek obes menunjukkan peningkatan makrofag, terutama dalam depot visceral yang lebih resisten insulin. Infiltrasi ini bersifat reversibel karena pemberian regimen penurunan BB diikuti oleh penurunan marker inflamasi. Pada mencit model genetik dan obesitas-diinduksi diet tinggi lemak (ODTL), ditemukan sejumlah gene inflamasi dan gen khas makrofag yang mengalami upregulasi dramatis di dalam WAT. Upregulasi gen dan peningkatan progresif di dalam jaringan adiposa mencit ODTL mendahului peningkatan dramatis kadar insulin sirkulasi. Pemberian rosiglitazone (*insulin-sensitizing drug*) diikuti oleh *down-regulasi* gen yang berasal dari makrofag. Makrofag secara signifikan menginfiltrasi WAT mencit obes, disertai dengan tanda-tanda lipolisis adiposit dan formasi *multinucleate giant cells* (MGCs). Makrofag-makrofag WAT berperan aktif dalam obesitas morbid, dan aktivitas inflamasi yang berhubungan dengan makrofag berkontribusi dalam patogenesis *obesity-induced insulin resistance*. Penelitian menunjukkan bahwa resistensi insulin yang berhubungan dengan obesitas merupakan penyakit inflamasi kronis yang permulaannya dimulai di jaringan adiposa (Xu et al., 2003).

Polarisasi *macrophage* M1/M2 merupakan proses di mana *macrophage* menunjukkan fenotipe fungsional yang berbeda yang didorong oleh stimulasi lingkungan mikro dalam kondisi tertentu. Terdapat dua jenis *macrophage* di jaringan adiposa; *Macrophage* M1 dan M2. *Macrophage* M1 dihasilkan jika distimulasi dengan lipopolysaccharide (LPS) atau cytokine proinflamasi Th1 seperti IFN- γ , sedangkan *macrophage* M2 diinduksi oleh cytokine Th2 seperti IL-4 dan IL-13. *Macrophage* M1 biasanya ditandai dengan peningkatan aktivitas fagositik dan peningkatan cytokine pro-inflamasi (Murray et al., 2014).

Secara fenotipikal, *macrophage* M1 menunjukkan peningkatan ekspresi major histocompatibility complex-II (MHC-II), CD68, CD80, dan CD86, baik pada mencit maupun manusia (Biswas & Mantovani, 2010). *Adipose*

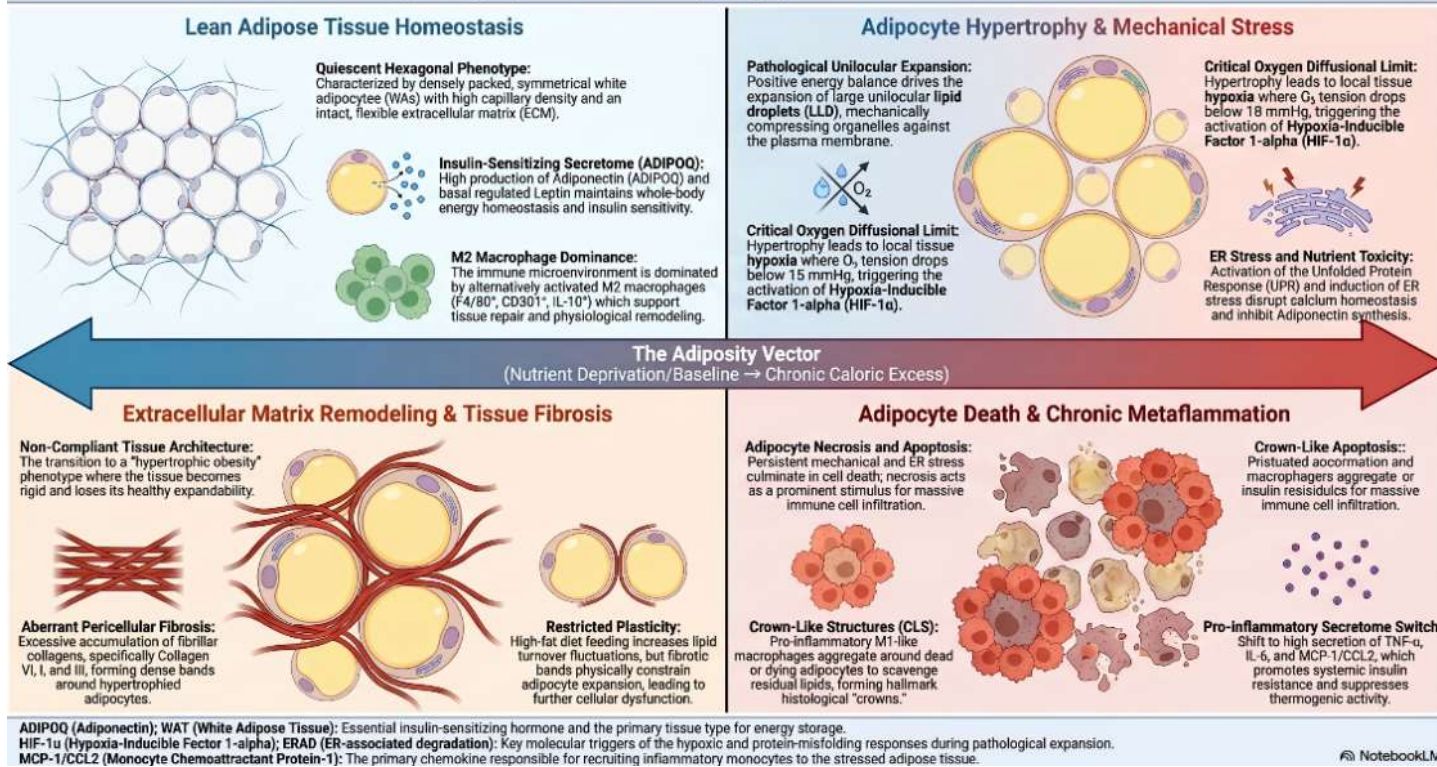
tissue sehat didominasi oleh *macrophage* M2 anti inflamasi yang berasal dari yolk sac. Dalam AT obes, *adipose tissue macrophage* (ATM) cenderung berpolarisasi menjadi *macrophage* M1 yang sebagian besar diatur oleh adiposit. Adiposit kurus biasanya mengeluarkan adiponectin yang merangsang polarisasi ATM M2 (Daemen & Schilling, 2019).

Hiperplasia dan hipertrofi adiposit berperan dalam proses ekspansi jaringan adiposa. Fat pad yang mengalami ekspansi patologis menunjukkan pertumbuhan cepat melalui pembesaran sel-sel lemak, infiltrasi tingkat tinggi makrofag, perkembangan pembuluh darah terbatas, dan fibrosis masif (Sun et al, 2011) Proses fibrosis ini merupakan ciri utama AT yang disfungsional (Sun et al., 2013; Yao et al., 2022).

Pertambahan ukuran adipocyte secara ekstrim menyebabkan suplai oksigen untuk AT yang mengalami ekspansi tersebut menjadi tidak adekuat, sehingga terjadi peningkatan kematian adipocyte serta rekrutmen *macrophage* (Cinti et al., 2005; Patel et al., 2013). Lebih dari 90% *macrophage* yang direkrut membentuk susunan atau struktur unik yang disebut *crown-like structure* (CLS) (Cinti et al., 2005; Murano et al., 2008). *Macrophage* yang direkrut ini berfungsi untuk membersihkan adipocyte mati. *Macrophage* di CLS menyimpan dan mem-buffer kelebihan lipid yang dilepaskan dari adiposit mati, sehingga disebut *lipid-laden macrophages* (X. Xu et al., 2013). Jumlah CLS berkorelasi sangat positif dengan inflamasi AT dan gangguan metabolik pada subjek obes. Interaksi antara adipocyte dengan *macrophages* di dalam AT menimbulkan *viscious cycle* dalam AT obes dan rekrutmen *macrophage* dari sirkulasi secara terus-menerus (Bremer et al., 2011).

Pada ekspansi sehat jaringan adiposa secara sehat, pembesaran jaringan adiposa berlangsung melalui rekrutmen efektif sel-sel prekursor adipogenik ke dalam program adipogenik, bersamaan dengan respons angiogenik adekuat dan remodeling ECM yang tepat. Pada ekspansi patologis jaringan adiposa adiposit-adiposit yang telah ada mengalami pembesaran masif, pembatasan angiogenesis, dan hipoksia. Akibatnya terjadi induksi HIF-1 α , yang kemudian menginduksi program fibrotik. Makrofag M1 mendominasi dan menunjukkan fenotipe inflamasi yang berhubungan kuat dengan resistensi insulin sistemik (Sun et al., 2011).

The Cellular and Structural Remodeling of Adipocytes Across the Adiposity Spectrum: From Lean Homeostasis to Obese Necrosis and Fibrosis



Gambar 5.2 Toksisitas nutrisi dalam patologi adipositas. (Gambar dihasilkan dengan NotebookLM) .

Lipotoxicity, glucotoxicity, proteotoxicity mendorong proses patologi yang berhubungan dengan adipositas. Rangkaian proses patologi yang tidak berhasil diatasi dapat menyebabkan kegagalan fungsi organ.

Ekspansi Visceral Adipose Tissue

Ketidakeimbangan energi yang berlangsung secara kronis menimbulkan obesitas visceral. Selama perkembangan obesitas, terjadi peningkatan ekspresi mRNA *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) di AT berkontribusi pada infiltrasi makrofag ke dalam AT. (Kanda et al., 2006) Pada tahap selanjutnya, ditemukan pertambahan infiltrasi makrofag di AT (*adipose tissue macrophage*, ATM). (Weisberg et al., 2003) Pada subjek obes, ATM yang bertambah dominan M1 pro-inflamasi, berbeda dengan pada subjek kurus yang lebih banyak menunjukkan fenotipe M2. (Lumeng et al., 2007) Peningkatan ekspresi mRNA MCP-1 ini turut berperan pada berkembangnya resistensi insulin dan steatosis hepatic terkait obesitas pada mencit. (Kanda et al., 2006) ATM pada mencit kurus menunjukkan overexpression cytokine IL-10 anti-inflamatorik yang melindungi adiposit terhadap resistensi insulin yang diinduksi TNF- α . Obesitas yang diinduksi oleh diet (misalnya dengan *high fat diet*) dapat mendorong pergeseran aktivasi ATM dari polarisasi M2 (pada subjek kurus) menjadi terpolarisasi ke M1 (pro-inflamasi) pada subjek obes. (Lumeng et al., 2007)

Makrofag-makrofag M1 mensekresi cytokines pro-inflamasi dalam level tinggi yang menyebabkan timbulnya *obesity-associated chronic low-grade inflammation* (meta-inflammation) dan gangguan pensinyalan insulin. (Gao et al., 2014) Pemicu akumulasi makrofag pada AT selama obesitas masih belum diketahui sepenuhnya, meski adiposit yang mati dan hipoksia berpotensi berkontribusi dalam proses tersebut.

Inflamasi dalam AT menunjukkan adanya infiltrasi makrofag, aktivasi jalur inflamasi via NF- κ B, JNK, dan inflammasome NLRP3. Adipokines (disekresi oleh AT), hepatokines (dari hati) dan myokines (dari otot skeletal) berperan dalam inflamasi AT melalui jalur endokrin, parakrin, dan autokrin. Contohnya, obesitas dikaitkan dengan peningkatan level adipokine pro-inflamasi (misalnya, leptin, resistin, chemerin, progranulin, RBP4, WISP1, FABP4, PAI-1, Follistatin-like 1, MCP-1, SPARC, SPARCL1, dan SAA), dan penurunan level adipokine anti-inflamasi (adiponectin, omentin, ZAG, SFRP5, CTRP3, vaspin, IL-10). Sejumlah hepatokine (fetuin A, DPP4, FGF21, GDF15, MANF) dan myokine (irisin, IL-6, DEL-1) turut berperan

secara pro-inflamasi atau anti-inflamasi dalam proses inflamasi AT. (Ren et al., 2022)

Obesitas visceral memicu SCI dengan mekanisme;

- **Hipertrofi dan hipoksia.** Pada saat VAT berekspansi melalui hipertrofi adiposit, muncul area hipoksia (kekurangan oksigen) yang memicu kematian sel adiposit.
- **Pelepasan DAMPs.** Sel adiposit yang mati melepaskan DAMPs, seperti DNA bebas, yang menginduksi sekresi molekul pro-inflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6) dan chemokine MCP-1.
- **Infiltrasi Sel Imun.** Peristiwa selanjutnya adalah menarik infiltrasi makrofag pro-inflamasi (yang berpolaritas pada M1), neutrofil, dan sel T efektor ke dalam jaringan lemak, yang memperkuat peradangan sistemik dan diikuti oleh *spillover* lipid ke organ lain (seperti hati, otot) dan menimbulkan efek lipotoksitasnya.

Perbedaan Ekspansi Lemak Sehat dan Patologis

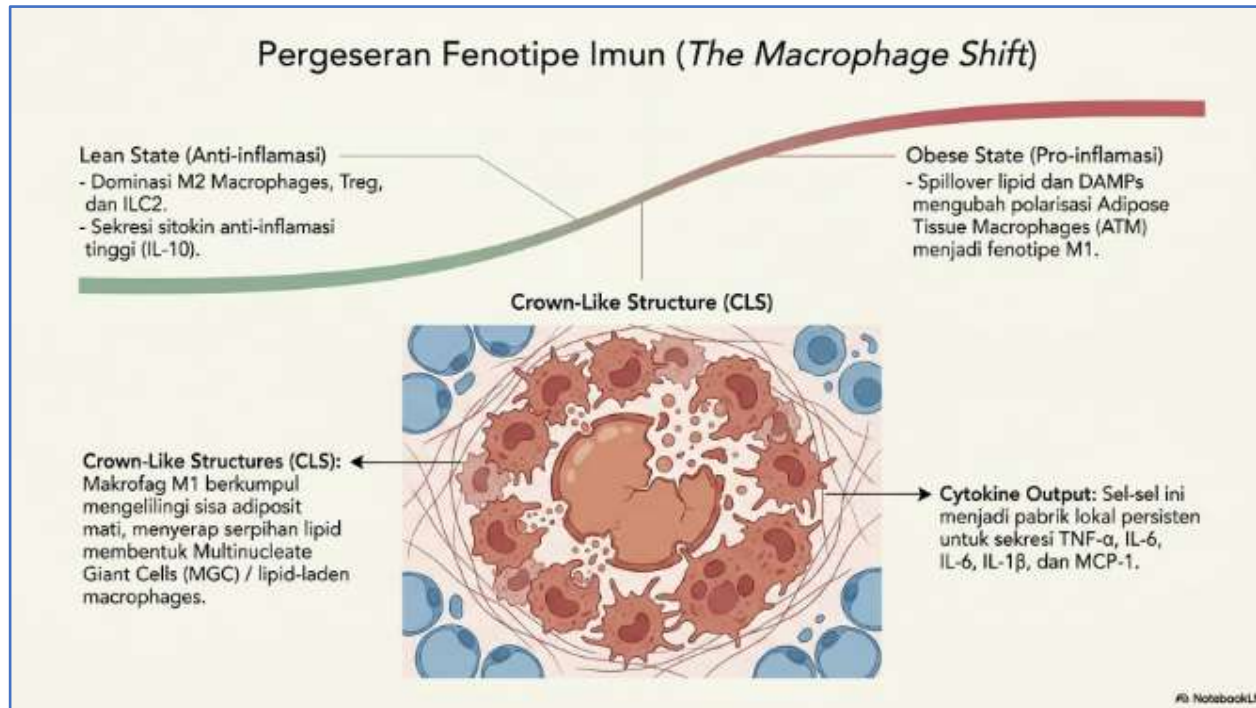
- Pada ekspansi sehat ditemukan pembesaran massa *fat pad* dengan cara meningkatkan rekrutmen sel-sel prekursor adiposit yang berdiferensiasi menjadi adiposit - adiposit kecil, bersamaan dengan rekrutmen tipe sel stroma lainnya dalam ratio yang tepat, disertai vaskularisasi, induksi minimal ECM dan inflamasi minimal.
- Pada ekspansi patologis ditemukan pertumbuhan cepat *fat pad* melalui pembesaran sel-sel lemak, infiltrasi tingkat tinggi makrofag, perkembangan pembuluh (vessels) terbatas, dan fibrosis masif (Sun et al, 2011)

Jaringan adiposa (*adipose tissue*, AT) berfungsi untuk meregulasi homeostasis energi, sebagai organ endokrin, dan merilis berbagai molekul bioaktif yang disebut *adipokines*. Molekul-molekul yang dirilis AT ikut terlibat dalam regulasi berbagai proses biologis, seperti inflamasi, resistensi insulin, dan metabolisme glukosa dan lipid (Romacho et al., 2014).

Lipolisis Yang Diinduksi Puasa.

Lipolisis yang diinduksi oleh puasa ataupun farmakologis dengan cepat meningkatkan akumulasi makrofag jaringan adiposa, aktivitas *chemoattractant* jaringan adiposa, dan uptake lipid oleh makrofag jaringan adiposa. Manipulasi genetik dan diet yang mereduksi lipolisis menyebabkan penurunan akumulasi makrofag jaringan adiposa. Deplesi makrofag di dalam kultur jaringan adiposa meningkatkan ekspresi lipase TG adiposa dan gene-gene yang diregulasi oleh FFA, dan meningkatkan lipolisis. Flux lipid lokal merupakan regulator sentral recruitment makrofag jaringan adiposa dan kalau sudah direcruit, makrofag membentuk *lipid-laden macrophages* yang dapat menyangga peningkatan lokal konsentrasi lipid (Kosteli et al, 2010)

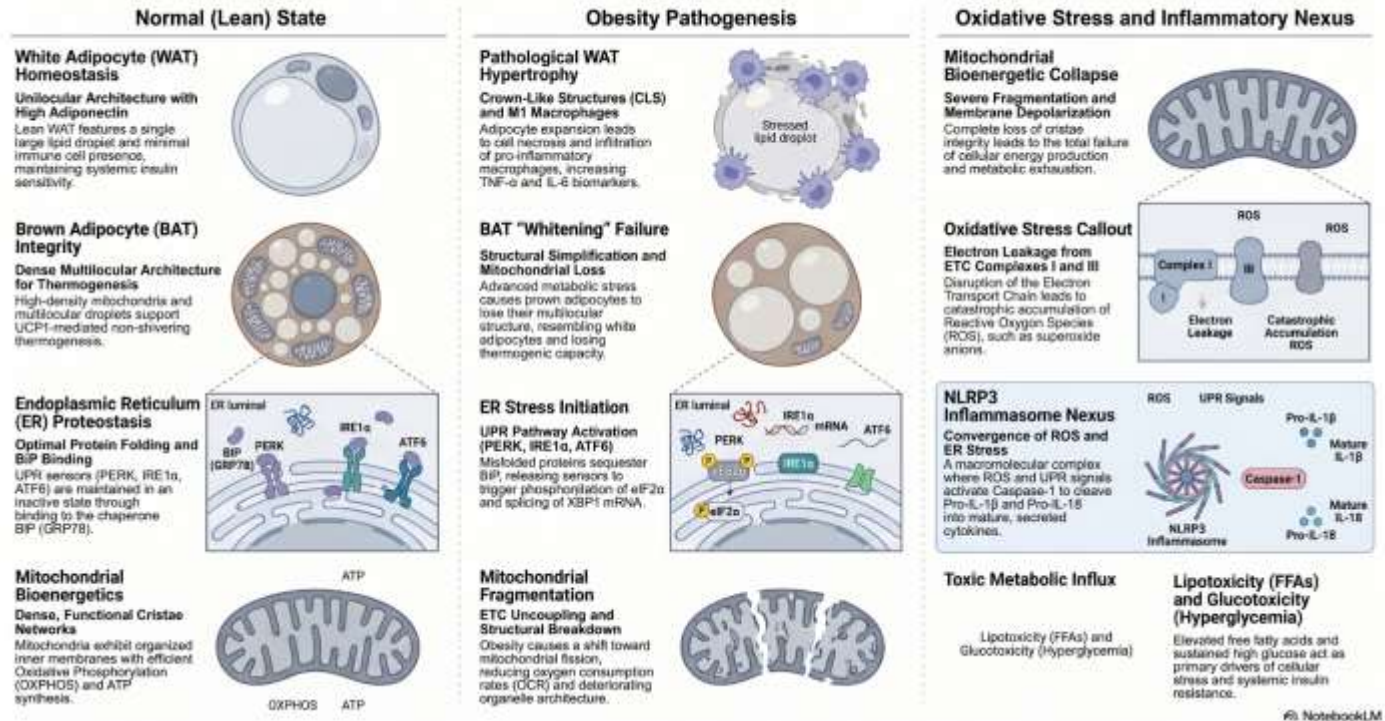
Penelitian menunjukkan adanya keseimbangan antara polarisasi populasi makrofag yang penting untuk mempertahankan fungsi adekuat sel adipocytet. Faktor-faktor yang memberikan signal inflamasi di dalam jaringan adiposa melalui modifikasi makrofag jaringan adiposa untuk mempertahankan polarisasi M2, atau dengan memicu *phenotypic switch* dari M1 menjadi M2, bisa bermanfaat untuk mempertahankan fungsi adiposit yang adekuat, dan aksi insulin dalam *setting* obesitas (Sun et al, 2011).



Gambar . *Switching* fenotipik *Macrophage* M1 menjadi M2 pada obesitas. (Gambar dihasilkan dengan NotebookLM)

Macrophage switching menyebabkan perubahan polarisasi *Macrophage* Adipose Tissue (MAT). Pada obesitas, fenotipe MAT M2 digantikan oleh dominasi MAT M1. *Macrophage* M1 bersusun dengan formasi seperti mahkot (*crown-like structure*) di sekitar adipocyte.

Adipocyte Pathophysiology: From Metabolic Homeostasis to Oxidative Collapse



© NotebookLM

BAB VI

OXIDATIVE STRESS

Pendahuluan

Oxidative stress (OS) merupakan gangguan homeostasis redox seluler yang ditandai dengan produksi *reactive oxygen species* (ROS) berlebihan. (Reddy, 2023).

Oksigen sangat penting untuk kehidupan, namun oksigen dalam bentuk *free radicals* (atau radikal bebas) dan ROS dapat membahayakan biomolekul. Radikal bebas yang dihasilkan ROS menyebabkan fragmentasi dan kerusakan DNA, perubahan struktur protein dan membran, dan kematian sel. *Oxidative stress* ini terlibat dalam berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskuler, inflamasi, sepsis, dan kanker.

Dalam kondisi fisiologis, ROS berperan penting dalam pensinyalan intraseluler dan berpartisipasi dalam respons imun bawaan dan adaptif. Gangguan keseimbangan redox mengakibatkan modifikasi oksidatif biomolekul, termasuk protein, lipid, dan DNA, yang mengakibatkan modifikasi disregulasi jalur pensinyalan seluler. Proses ini merupakan komponen mekanisme penting dari karsinogenesis, penuaan, dan *regulated cell death*.

Reactive oxygen species diproduksi selama proses fungsi fisiologis sel, seperti respirasi aerobik dan respons inflamasi. Peran *reactive oxygen species* antara lain meliputi;

- memberi sinyal pendorong ekspresi gen, diferensiasi sel,
- peran proses penuaan alami,
- menentukan aktivitas bakterisida dan bakteriostatik.

Reactive oxygen species terdiri dari spesies oksigen reaktif radikal dan non-radikal yang terbentuk melalui reduksi parsial oksigen. ROS seluler dapat

diproduksi secara endogen dan eksogen. Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan *oxidative stress* yang disebabkan oleh ketidakseimbangan dalam sistem biologis antara oksidan dan antioksidan. ROS terdiri dari sekelompok molekul yang sangat reaktif, yang mencakup *oxygen-centered free radicals* (*radikal bebas yang berpusat pada oksigen*) dan spesies non-radikal seperti hidrogen peroksida (Sikder et al., 2025).

Terdapat berbagai jenis *reactive oxygen species*, di antaranya sebagai berikut (Sikder et al., 2025):

- superoxide anion ($O_2^{\bullet-}$),
- radical hydroxyl hydroperoxyl radical ($HO_2^{\bullet}$),
- hydrogen peroxide (H_2O_2),
- singlet oxygen (1O_2),
- peroxynitrite ($ONOO^-$),
- alkoxyl radical ($RO^{\bullet}$),
- peroxy radical ($ROO^{\bullet}$),
- hypochlorous acid ($HOCl$),

Selain ROS ada juga *reactive nitrogen species* (RNS). RNS merupakan kelas utama molekul *redox-active* yang berkontribusi pada pensinyalan intraseluler dan stres nitrosatif dalam kondisi patologis. RNS merupakan komponen komplementer penting dalam biologi redox seluler. RNS terutama dihasilkan dari nitric oxide (NO) yang disintesis oleh NO synthase, turunan RNS sangat reaktif, seperti peroxynitrite, nitrogen oxide, dan dinitrogen trioxide.

- Dalam kondisi fisiologis, NO memainkan peran penting dalam vasodilatasi, neurotransmisi, regulasi mitokondria, dan pertahanan imun.
- Produksi secara NO berlebihan, - khususnya melalui *inducible NO synthase* (iNOS) selama peradangan kronis-, akan mendorong pembentukan RNS sekunder melalui reaksi dengan anion

superoksida (O_2), yang mengarah pada pembentukan peroxynitrite. Peroxynitrite adalah agen pengoksidasi dan nitrasi yang kuat yang mampu memodifikasi protein, lipid, dan asam nukleat, sehingga mengganggu aktivitas enzim, integritas membran, dan stabilitas genom.

Stres nitrosatif secara terus-menerus dikaitkan dengan disfungsi endotel, resistensi insulin, neurodegenerasi, dan karsinogenesis. Sel-sel memiliki pertahanan seluler terhadap RNS. Pertahanan seluler ini melibatkan sistem enzimatis dan non-enzimatis, termasuk; superoxide dismutase, *glutathione-dependent pathways*, peroxiredoxins, dan *thioredoxin systems*, yang secara kolektif ditujukan untuk membatasi kerusakan nitratif dan mempertahankan homeostasis redox.

Produksi ROS dapat berlangsung dihasilkan berbagai organel sel seperti mitochondria, peroxisomes, *endoplasmic reticulum* dan enzim-enzim sitosolik. Lokasi utama produksi ROS adalah di mitochondria sebagai produk sampingan fosforilasi oksidatif selama respirasi seluler. ROS merupakan *molecular sparks* yang dihasilkan oleh mesin respirasi mitochondria. Apabila sistem bioenergetik mengalami kelebihan beban atau disfungsi, produksi ROS meningkat, mendorong modifikasi oksidatif makromolekul seluler dan dengan memulai stres oksidatif (Sikder et al., 2025; X. Xu et al., 2025).

Endoplasmic reticulum merupakan salah satu sumber stres seluler yang sangat penting, organel ini berfungsi sebagai pusat sintesis protein, pelipatan, dan kontrol kualitas. Di dalam lumen ER, polipeptida yang baru disintesis mengalami pematangan konformasi untuk mencapai struktur tiga dimensi fungsionalnya dengan tepat (X. Chen et al., 2023; Hetz, 2012).

Kalau terjadi perburukan kondisi intraseluler, seperti yang terjadi selama kelebihan nutrisi, sinyal inflamasi, atau hipoksia, timbul gangguan pada efisiensi pelipatan protein. Beban protein salah lipat atau tidak terlipat yang melebihi kapasitas korektif sistem kontrol kualitas ER mengaktifkan kaskade sinyal yang terkonservasi yang dikenal sebagai *unfolded protein response* (UPR) (Hetz, 2012; Torres et al., 2024). *Unfolded protein response* merupakan jalur transduksi sinyal yang kompleks yang dimulai

oleh aktivasi 3 sensor UPR. Fungsi UPR ini bergantung pada tiga sensor utama ER, yaitu (Rocha & Folco, 2011):

- Inositol-requiring enzyme 1 (IRE1),
- Protein kinase RNA-like ER kinase, atau *PKR-like eukaryotic initiation factor 2 α kinase* (PERK),
- Activating transcription factor 6 (ATF6).

Sensor-sensor tersebut mengendalikan proses adaptif respon transkripsional dan non-transkripsional, mempengaruhi hampir setiap aspek jalur sekretorik, termasuk pelipatan protein, biogenesis ER, *ER-association degradation* (ERAD), protein ke ER, autofagi dan sekresi. Pensinyalan UPR menunjukkan kinetika, intensitas, konsekuensi yang berbeda bergantung pada sifat dan intensitas rangsangan dan jenis sel yang terlibat (Hetz, 2012).

Tujuan utama UPR adalah untuk memulihkan homeostasis dengan melemahkan sementara sintesis protein global, meningkatkan chaperone molekuler, dan meningkatkan jalur degradasi terkait ER (*enhancing ER-associated degradation* (ERAD) *pathways*). Stres ER kronis menyebabkan respons adaptif berubah menjadi maladaptif. Sinyal UPR yang berkelanjutan mendorong jalur pro-inflamasi dan aktivasi mekanisme kematian sel (Matsushima et al., 2025). Respons yang pada mulanya dimaksudkan untuk menjaga integritas sel bisa menjadi faktor penyebab patogenesis penyakit.

Protein salah lipat yang menumpuk di dalam lumen ER mengganggu proteostasis secara efektif. Dalam kondisi fisiologis, chaperone dan jalur degradasi yang terdapat di ER berusaha untuk melipat ulang atau menghilangkan protein abnormal sebelum protein tersebut menimbulkan efek sitotoksik (Koszla et al., 2024).

Kerusakan DNA merupakan sumber stres seluler utama lainnya. Respons kerusakan DNA (*DNA damage response*, DDR) melibatkan jaringan jalur sinyal terkoordinasi yang diaktifkan setelah mendeteksi lesi genomik. Aktivasi DDR menyebabkan siklus sel berhenti, memfasilitasi proses

perbaikan DNA, atau justru mendorong apoptosis atau penuaan seluler kalau kerusakan tidak dapat diperbaiki (R. Lin et al., 2025).

Penuaan seluler merupakan keadaan penghentian ireversibel siklus sel yang dipicu oleh berbagai stresor. Yang termasuk stresor penuaan sel antara lain adalah;

- kerusakan DNA,
- ketidakseimbangan redox,
- pensinyalan onkogenik.

Sel-sel senesen atau menua menunjukkan karakteristik berhenti berproliferasi secara ireversibel, sedangkan sel masih aktif secara metabolik dan mensekresi faktor-faktor pro-inflamasi dan proteolitik. Sel senesen tidak memiliki kemampuan proliferasi, dan menunjukkan sekretori terkait fenotipe penuaan (*senescence-associated secretory phenotype*, SASP) (L. Roger et al., 2021) yang memberikan efek parakrin sekresi sitokin pro-inflamasi, chemokine, *growth factor*, dan *matrix-remodelling proteases*, sehingga membentuk kembali lingkungan mikro jaringan dan memengaruhi homeostasis sistemik. Dalam konteks kemampuan metabolik, sel-sel senesen menunjukkan perubahan metabolisme dengan ciri-ciri penuaan seluler terdiri atas perubahan fungsi mitokondria dan produksi faktor-faktor SASP yang dapat mempengaruhi sifat-sifat sel lain di dalam lingkungan mikro (L. Roger et al., 2021).

Serine/threonine kinases *ataxia-telangiectasia mutated*/ ATM, ATM-Rad3-related (ATR), bersama dengan efektor hilirnya *checkpoint kinase 1* (Chk1) dan *checkpoint kinase 2* (Chk2), mewakili *central regulatory nodes* di dalam kaskade pensinyalan DDR (Fernandez et al., 2025). Kinase ini mengatur perbaikan DNA, menentukan *checkpoint* siklus sel, dan memodulasi jalur apoptosis. Inhibisi farmakologis sinyal ATM/ATR terbukti meningkatkan sensitivitas tumor terhadap kemoterapi dan radioterapi sehingga menekankan relevansi terapeutiknya dalam onkologi.

Strategi terapi baru intervensi *senolytic* secara selektif ditujukan untuk menghilangkan sel-sel senesen, menyelaraskan peran protektif dan merusak yang bergantung pada konteks, dan menawarkan jalan translasional untuk

memperbaiki patologi terkait usia (Gorgoulis et al., 2019; Klepacki et al., 2025).

BAB VII

STRES *ENDOPLASMIC RETICULUM*

Pendahuluan

Setiap sel dalam tubuh manusia beroperasi di dalam lingkungan yang menghadapi tantangan kontinu. Sel harus mempertahankan produksi ATP, mensintesis dan melipat ribuan protein dengan benar, menjaga integritas genom, dan secara dinamis menyesuaikan diri dengan fluktuasi ketersediaan nutrisi dan oksigen. Proses tersebut dijalankan dengan presisi luar biasa, namun secara intrinsik rentan terhadap kesalahan (*intrinsically error prone*). Diperkirakan puluhan ribu lesi DNA muncul setiap hari dalam satu sel manusia (Milano et al., 2024), sementara itu sebagian besar polipeptida yang baru disintesis memerlukan pelipatan ulang atau degradasi proteasomal sebelum mencapai konformasi aslinya (Ruggiano et al., 2014). Secara kolektif, homeostasis seluler bergantung pada jaringan pengawasan dan perbaikan yang terkoordinasi ketat.

Endoplasmic Reticulum

Endoplasmic reticulum (ER) adalah organel sitosolik khusus, di dalam ER terdapat berbagai sinyal metabolik dan *pathway* yang terintegrasi untuk meregulasi metabolisme lipid, glukosa, kolesterol, dan protein. Sebagai organel yang sangat plastis dan dinamis, ER dapat berubah ukuran dan bentuk secara drastis untuk memenuhi kebutuhan akan fungsi-fungsi yang berhubungan dengan ER, atau sebagai respons terhadap obat atau patogen (Federovitch et al., 2005).

Endoplasmic reticulum merupakan lokasi utama untuk sintesis protein. ER bersama-sama dengan Golgi apparatus memfasilitasi transpor dan rilis protein-protein yang sudah terlipat benar. Ribosom melekat pada membran ER dan mentranslasi peptida-peptida *de novo* ke dalam *luminal space*. Di dalam lumen ER, protein chaperone seperti BiP (GRP78), calnexin, dan

calreticulin membantu pelipatan peptida-peptida *de novo* dan mencegah agregasi prekursor-prekursor yang tidak terlipat (*unfolded*) atau salah lipat (*misfolded*). Protein-protein yang sudah terkonformasi dirilis ke Golgi untuk dimodifikasi (seperti *oligosaccharide processing*) dan ditranspor ke tujuan selulernya. Sel-sel dengan kapasitas sekretorik khusus (seperti sel-sel plasma, sel hati, sel β pankreas), mengembangkan dan mengadopsi kemampuan ER-nya untuk memenuhi peningkatan kebutuhan sintesis protein (Gregor & Hotamisligil, 2007).

Proses Terjadinya Stres *Endoplasmic Reticulum*

Stres seluler merupakan suatu kondisi di mana sel mengalami gangguan kemampuan untuk mempertahankan homeostasis mengalami gangguan. Stres seluler tidak selalu bersifat patologis. Penyimpangan *moderate* (sedang) dan bersifat sementara dari keseimbangan berfungsi sebagai stimulus adaptif, yang mengaktifkan jalur sitoprotektif (*cytoprotective pathway*) yang meningkatkan ketahanan terhadap stres dan mendorong ketahanan seluler (V. Sharma & Mehdi, 2023). Respons adaptif sangat diperlukan untuk menjaga integritas organisme.

Patologi muncul ketika stres menjadi kronis dan bukan episodik. Bilamana kelebihan beban berkelanjutan, sistem perbaikan dan kontrol kualitas seluler secara progresif kehilangan efisiensi. Protein yang salah lipat menumpuk di dalam *endoplasmic reticulum*, kinerja bioenergetik mitokondria menurun, dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan menyebabkan kerusakan oksidatif pada lipid, protein, dan nucleic acid (Suzuki et al., 2015). Pada tingkat organisme, proses-proses ini bertemu/berkonversi sebagai *shared molecular denominator* berbagai penyakit tidak menular (PTM, atau *non-communicable disease* / NCD).

Obesitas merupakan penyakit inflamasi kronis dengan karakteristik abnormal akumulasi lemak berlebihan (Weisberg et al., 2003). Pada *adipose tissue* obes ditemukan peningkatan hipertrofi, hiperplasia adiposit, dan inflamasi kronis yang melibatkan infiltrasi sel inflamasi dan aktivasi

jaringan sitokin. (Hotamisligil, 2006; Maloy & Powrie, 2011; Nishimura et al., 2008; Wellen & Hotamisligil, 2003)

Inflamasi merupakan reaksi jaringan host terhadap kerusakan yang disebabkan oleh stimuli seperti infeksi, bahan kimia, atau trauma fisik. Inflamasi merupakan upaya tubuh untuk mengeliminasi faktor-faktor kausal dan mempertahankan homeostasis. Inflamasi akut berbeda dari inflamasi kronis. Jika inflamasi akut merupakan respons temporer yang diaktifkan untuk menghilangkan stimulus dan memperbaiki jaringan, maka inflamasi kronis merupakan respons berkepanjangan yang bertujuan untuk mengeliminasi faktor-faktor kausal dan/atau memperbaiki jaringan yang rusak. Misalnya, banyak kanker yang muncul dari lokasi proses infeksi, iritasi kronis dan inflamasi. (Coussens & Werb, 2002) .

Respons imun dan regulasi metabolik bisa berintegrasi, fungsinya saling bergantung satu sama lain dan dipandang sebagai mekanisme homeostatik sentral. Disfungsi dapat menyebabkan gangguan metabolik kronis, terutama obesitas, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit KV (Hotamisligil, 2006).

Obesitas menimbulkan gangguan terhadap metabolisme lipid dan karbohidrat.

Glukolipotoksitas menyebabkan disfungsi *endoplasmic reticulum* (ER), memicu akumulasi protein yang belum matang, yang kemudian memicu *unfolded protein reaction* (UPR) sebagai upaya pemulihan homeostasis ER. Stres ER terjadi jika ketiga cabang UPR gagal mengoreksi protein yang tidak terlipat atau salah lipat. Asam lemak jenuh atau fruktosa berlebihan dari makanan, akumulasi lemak ektopik berlebihan, atau peningkatan kadar glukosa darah dapat menimbulkan dampak stres ER yang sama (Fernandes-da-Silva et al., 2021).

Stres seluler bisa disebabkan oleh (Aranda-Rivera et al., 2022; Kurhaluk et al., 2025; J. Wu et al., 2024) :

- faktor eksogen, seperti; toksin, kekurangan oksigen, radiasi,
- faktor endogen;
 - o hasil aktivitas metabolisme tinggi,

- produksi ROS berlebihan
- kelebihan beban mesin sintesis protein

Penyebab utama stres seluler mencakup *oxidative stress*, *metabolic stress*, *inflammatory stress*, *ER stress*, kerusakan DNA, hipoksia, disfungsi mitokondria, dan stres proteotoksik (Klasic et al., 2024; Zong et al., 2024). Stres yang berasal dari lingkungan mikro bisa berupa hipoksia, kekurangan nutrisi, stres oksidatif, dan asidosis, yang mengganggu pelipatan protein ER, semuanya itu dapat menyebabkan akumulasi protein salah lipat di UPR.

Homeostasis intraseluler yang terganggu selanjutnya memicu aktivasi program seluler adaptif atau, alternatifnya, inisiasi jalur kematian sel yang diatur (Brandl et al., 2025; Rossin et al., 2025).

Sumber utama stres seluler meliputi stres oksidatif, stres ER, kerusakan DNA, hipoksia, disfungsi mitokondria, stres proteosoksik, stres metabolik dan inflamasi (Klasic et al., 2024; Zong et al., 2024).

Stres ER mengacu pada kondisi di mana ER mengalami kewalahan akibat akumulasi protein salah lipat atau tidak terlipat (*misfolded protein* atau *unfolded protein*), yang menyebabkan disrupsi fungsi seluler.

Selama ER mengalami stres, banyak jalur yang terganggu di jaringan adiposa, hati, dan pankreas, mengganggu proses *browning* dan termogenesis, mendukung lipogenesis hepatic, dan mengganggu sekresi insulin yang dirangsang glukosa di dalam sel β pankreas. Akibatnya, stres ER berperan dalam patogenesis obesitas, steatosis hepatic, dan diabetes, sehingga menjadi target potensial untuk pengobatan dan pencegahan penyakit metabolik (Fernandes-da-Silva et al., 2021).

Dalam upaya untuk mengurangi stres ER, telah banyak penelitian yang ditujukan untuk mencari strategi menghindarkan peradangan, apoptosis, penekanan lipogenesis, dan peningkatan sensitivitas insulin melalui intervensi farmakologis dan non-farmakologis (Fernandes-da-Silva et al., 2021).

Homeostasis ER mengalami banyak gangguan yang berasal dari lingkungan, proses fisiologis, dan patologis yang disebut sebagai stres ER. Demi kelangsungan hidup sel di bawah kondisi stres ER, jalur UPR

mengalami aktivasi untuk mempertahankan fungsi ER. Namun, aktivasi UPR secara berlebihan dan/atau berkepanjangan menyebabkan inisiasi penghancuran diri melalui apoptosis.

Endoplasmic reticulum, merupakan organel khusus untuk melipat protein (*protein folding*), maturasi, *storage*, transpor, serta *sensing* level nutrisi di dalam sel. Dalam kondisi stres seluler yang diinduksi oleh kelebihan nutrisi, *misfolded* dan/atau *unfolded protein* berakumulasi di dalam ER dan mengaktifkan *unfolded protein response (UPR) pathway* (Rocha & Folco, 2011). UPR yang telah diaktifkan menyebabkan peningkatan aktivitas kinase JNK dan IKK- β , serine-phosphorylation IRS-1, dan aktivasi jalur NF- κ B, menyebabkan peningkatan ekspresi sitokine proinflamasi, dan gangguan (*impaired*) pensinyalan insulin (Rocha & Folco, 2011).

Lipid memasuki sitoplasma sebagai *acids (free fatty acids, FFA)* atau alkohol (mis. *free cholesterol*). Konsentrasi tinggi FFA dan sterol bersifat merusak terhadap sel, sedangkan alkohol (seperti diacylglycerol) bersifat bioaktif pada konsentrasi rendah sebagai molekul pensinyalan. Sistem yang efisien berevolusi untuk membatasi konsentrasinya, namun tetap mempertahankan ketersediaannya dengan ko-esterifikasi asam dan alkohol menjadi lipid netral. Lipid netral memberikan keuntungan pada sel dan organisme karena menyediakan saluran detoksifikasi FFA dan *reservoir* utama komponen membran dan energi. Esterifikasi sterol dengan FA untuk membentuk sterol esters (SE) (mis. *cholesteryl ester (CE)*) disediakan untuk rebuilding dan remodeling membran di masa yang akan datang. Triacylglycerol (TG, suatu derivat *fatty acyl ester* dari glycerol) menyediakan persediaan utama energi untuk semua sel eukaryot dan sejumlah bakteri. Energi dari oksidasi lengkap rantai alkyl TG dua kali lebih besar dari energi karbohidrat atau protein dengan jumlah yang sama. Tidak seperti polysaccharide, TG tidak membawa bobot ekstra dari air solvasi (Sturley & Hussain, 2012).

Mayoritas sintesis lipid netral berlangsung di ER, namun sintesis lipid netral menimbulkan dua masalah, yaitu;

- Lipid netral menunjukkan keterbatasan solubilitas (kelarutan) dalam membran ganda (*bilayer membrane*) ER,

- Lipid netral tidak bercampur dengan lingkungan intraseluler hidrofilik.

Dilema ini diselesaikan dengan penyerapan lipid ke dalam *cytoplasm lipid droplets* (Sturley & Hussain, 2012).

Droplet-droplet lipid (*lipid droplets*, LDs) merupakan organel-organel dinamis penyimpan lipid netral untuk kebutuhan metabolik sel, dan menyerap lipid yang mencegah lipotoksisitas dan kerusakan membran (Mathiowetz & Olzmann, 2024). Lokasi utama pembentukan LDs adalah di area tubular ER, di mana lipid netral seperti triglyceride berakumulasi dalam semacam *blister*. Bilamana LD yang baru bertumbuh sudah melampaui ambang batas tertentu, LD akan menonjol seperti tunas (*budd off*) dari membran ER menuju sitosol.

Selain sebagai lokasi pembentukan droplet trigliserida (droplet TG sebagai *lipid body* atau *lipid droplet*), ER juga merupakan tempat untuk sintesis protein (Nieto et al., 2024). Tiga *fatty acid* dan satu molekul *glycerol* bergandengan membentuk TG oleh residen enzim di dalam membran ER, molekul-molekul TG (bersama kolesterol) disimpan dalam bentuk droplet yang berbentuk sferis dikelilingi oleh satu lapis *phospholipid membrane layer* dan protein yang terkait. Satu teori tentang formasi droplet TG menyatakan bahwa droplet bersumber dari dua membran ER kemudian menonjol (*buds off*) bersama dengan lapisan terluar sitoplasma membran ER, hal ini menjelaskan tentang satu lapisan yang terbentuk di luar ER, tapi dengan ER memfasilitasi sintesis dan mengelilingi droplet yang baru terbentuk seperti telur dilingkupi cangkang (Gregor & Hotamisligil, 2007).

Akumulasi lipid dan produk antara (*intermediate products*) yang berlebihan menyebabkan kelainan metabolisme dan kematian sel, kondisi ini dikenal sebagai lipotoksisitas pada organ perifer, termasuk pulau pankreas, hati, otot, dan jantung (Han & Kaufman, 2016).

ER dapat juga merespons kondisi hipoksia pada stres seluler (Rocha & Folco, 2011). Dengan terjadinya obesitas dan pembesaran AT, adipocyte yang berekspansi mengalami hipoksia relatif. Daerah mikrohipoksia di dalam AT menunjukkan peningkatan *pathway* inflamasi (Rocha & Folco, 2011).

Nutrien-nutrien kemungkinan dapat secara direk mengaktifkan *immune pathogen-sensors* di dalam sel seperti *toll-like receptors* (TLRs), yang merespons kelebihan *fatty acids* dan turut berkontribusi pada terjadinya resistensi insulin (Rocha & Folco, 2011). Defisiensi TLR4 memperbaiki sensitivitas insulin pada HFD-induced obese mice. (Rocha & Folco, 2011) serta dapat mengaktifkan JNK dan IKK, serta mendisrupsi pensinyalan insulin.

Adiposit mengalami transformasi selama berdiferensiasi dari *fibroblast-like preadipocyte* menjadi sel matur yang mensekresi sejumlah besar mediator-mediator peptida dan lipid (Rosen & Spiegelman, 2006). Adiposit yang terdiferensiasi memiliki ER untuk menghadapi tantangan dan bisa ditingkatkan sesuai kebutuhan, namun adiposit memiliki kapasitas dalam hal proses sintesis protein, lipid dan sekresi, sehingga ER bisa mengalami ekspansi yang dramatis dalam kondisi obesitas, bahkan bisa kewalahan dalam situasi akumulasi protein salah lipat atau tidak terlipat.

Ketidakseimbangan kronis di antara asupan energi dengan *energy expenditure* dapat menyebabkan peningkatan ukuran dan jumlah sel lemak. Salah satu respons utama terhadap kelimpahan nutrisi adalah sekuestrasi kelebihan energi di dalam adiposit (Spiegelman & Flier, 2001). Bagaimana ketidakseimbangan kronis tersebut pada akhirnya memicu hipertrofi dan hiperplasia sel lemak (*fat cell*) menjadi fokus yang penting (Spiegelman & Flier, 2001). *Overload* nutrisi dalam sel-sel metabolik seperti adipocytes menginduksi stres intraseluler yang menimbulkan aktivasi kaskade inflamasi (Rocha & Folco, 2011). Penelitian menunjukkan bahwa stres ER merupakan sentral resistensi insulin perifer, DM2 di level molekuler, seluler, dan organisme (Özcan et al., 2004). Abnormalitas metabolisme lipid dan kalsium merupakan kontributor penting stres ER hati pada obesitas (Fu et al., 2011).

ADD1/SREBP1 merupakan *transcription regulator* yang secara fundamental mengendalikan lipogenesis dan adipogenesis (*fat cell development*). ADD1/SREBP1 (termasuk di antara faktor dalam *helix-loop-helix family*). ADD1/SREBP1 mengkoordinasi metabolisme seluler sebagai respons terhadap sinyal-sinyal nutrisi seperti ketersediaan karbohidrat

tinggi dan insulin. Proses pengendalian proses tersebut oleh ADD1/SREBP1 di level seluler berlangsung melalui;

- mekanisme kerja dalam proses transkripsi,
- regulasi lipogenesis,
- berperan dalam diferensiasi adiposit (adipogenesis), yang mana ADD1/SREBP1 berperan menjadi pendorong transformasi preadiposit menjadi adiposit.

ADD1/SREBP1 merupakan faktor transkripsi penting di hati yang mengatur metabolisme lipid sebagai respons terhadap insulin (J. B. Kim et al., 1998; Shimano et al., 1996; Shimomura et al., 1999). Selain itu, ADD1/SREBP1 mengendalikan sejumlah enzim metabolisme *fatty acid*, dan semua ligan biologis PPAR γ merupakan *fatty acid* atau derivat *fatty acid* (Spiegelman & Flier, 2001).

Stres ER Mempengaruhi Adiposit

Adipogenesis adalah proses pembentukan adiposit-adiposit. Sel-sel dikonversi ke dalam jaringan lemak (*adipose tissue*, AT) diikuti akumulasi lipid di dalam sel, lalu mengalami diferensiasi menjadi adiposit. Pada proses adipogenesis manusia terjadi diferensiasi sel-sel prekursor menjadi adiposit matur, sel-sel lemak khusus ini berperan sebagai penyimpan energi, dan bisa merilis triglyceride selama periode peningkatan kebutuhan energi (Moreno & Martinez, 2002).

Pembentukan (formasi) dan diferensiasi sel-sel lemak atau adiposit selama adipogenesis berlangsung melalui beberapa tahap. Secara teoritis proses adipogenesis ini dimulai pada *mesenchymal stem cells* (MSCs) multipoten yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel, termasuk adiposit (Marquez et al., 2017).

Pada saat diferensiasi dimulai, gen-gen penting seperti C/EBPs dan PPAR γ diaktifkan (Chawla et al., 1994; Farmer, 2006) yang kemudian memulai konversi MSCs menjadi adiposit yang mampu membentuk lemak dan bertransformasi menjadi AT (McKnight et al., 1989; Z. Wu et al., 1996).

Diferensiasi adiposit menginisiasi sintesis triacylglycerol (TAG) yang merupakan lemak netral utama yang tersimpan di dalam sel-sel lemak (Ahmadian et al., 2007; Robert et al., 2020). Sebagai konsekuensinya, ukuran sel-sel adiposit membesar, berbentuk bulat atau sferis, dan mengandung droplet-droplet lemak. Sel-sel adiposit ini merupakan komponen penting AT (Pittenger et al., 1999; Wan et al., 2023).

Dalam pembahasan ini, terapi yang menarget stres ER berpotensi meringankan disfungsi AT dan masalah metabolik. *Endoplasmic reticulum* mengalami stres sewaktu terjadi influx protein-protein ke dalam ER melebihi kapasitas pemrosesannya, atau mengalami deplesi Calcium di dalam ER (Kumar & Maity, 2021). Stres ER yang berkepanjangan akan menyebabkan apoptosis sel, namun untuk mencegah hal ini terjadi, ER meregulasi homeostasis melalui *unfolded protein response* (UPR) (Liang et al., 2021). UPR merespons stres ER dengan cara mengurangi translasi protein (Gardner & Walter, 2011; Yanagitani et al., 2011), upregulasi chaperone, meningkatkan penglipatan (*folding*) (Gardner & Walter, 2011), dan mendegradasi protein-protein yang *misfolding* (Casagrande et al., 2000; Friedlander et al., 2000; Travers et al., 2000). UPR bekerja sebagai penyeimbang antara mekanisme adaptif yang memperbaiki homeostasis dan sebagai respons terminal yang memicu apoptosis sel-sel yang mengalami stres berat (Hetz et al., 2015; Srivastava et al., 1998; Szegezdi et al., 2006).

Terdapat sejumlah protein *chaperones* ER yang ikut berperan dalam mempertahankan homeostasis ER, misalnya *protein disulfide isomerase* (PDI), *Glucose-regulated protein* GRP 94, *Glucose-regulated protein* 78 (GRP78), dan calreticulin (Ibrahim et al., 2019; Marzec et al., 2012).

Glucose-regulated protein 78 (GRP78) adalah chaperone *heat shock protein* (HSP) yang dikenal juga sebagai *immunoglobulin heavy chain-binding protein* atau BiP. GRP78 ini termasuk dalam famili *heat shock protein* 70 *kDa* (HSP70) yang dikode oleh gen HSPA5. GRP78 penting untuk penglipatan protein secara tepat, regulasi pensinyalan UPR, mempertahankan balans chaperone, dan mencegah apoptosis. GRP78 memaksa *misfolded* protein supaya melipat kembali (*refold*) di dalam ER atau didegradasi melalui mekanisme degradasi seluler (Ibrahim et al.,

2019), mempertahankan protein dalam kondisi terlipat (*folded state*), mencegah agregasi intermediat pelipatan protein, dan mengarahkan protein-protein yang salah lipat (*misfolded*) ke *ER-associated Degradation pathway* (G. Kim et al., 2023). *ERAD pathway* adalah mekanisme seluler yang bertanggungjawab untuk mengenali, menandai melalui ubiquitinasi, dan mengancurkan protein ER yang salah lipat menggunakan proteasome. *ERAD pathway* mengenali protein yang salah lipat di dalam lumen ER via GRP78 dan memfasilitasi retrotranslokasi ke dalam sitosol. *ERAD pathway* ini diaktifkan oleh UPR. Kalau *ERAD* mengalami kegagalan, stres ER dan sinyal UPR meningkat (Hwang & Qi, 2018).

Chaperones bersama dengan enzim oxidoreductase dan enzim glycosylating memastikan bahwa protein-protein yang akan disekresi sudah dalam kondisi dilipat, dimodifikasi dan dirakit menjadi kompleks multiprotein di dalam ER sebelum bergerak lebih jauh ke hilir jalur sekresi (Hetz et al., 2015).

Respons UPR dilakukan oleh tiga protein transmembran yang terdapat di membran ER, yaitu IRE1, PERK, dan ATF6, (Read & Schröder, 2021) ketiganya dapat berperan sebagai sensor yang mendeteksi stres ER dan mengaktifkan jalur pensinyalan adaptif yang bertujuan untuk merestorasi homeostasis ER (Sicari et al., 2020).

Aktivasi UPR yang terdapat di dalam adiposit-adiposit pada kondisi obesitas pada akhirnya menimbulkan dampak ganda, yaitu;

- 1) Sebagai upaya pemulihan/ restorasi homeostasis ER melalui peningkatan ekspresi protein-protein chaperone, dan penibgkatan kapasitas pelipatan oleh ER (Adams et al., 2019),
- 2) Disrupsi pensinyalan UPR akibat stres ER secara terus-menerus menimbulkan disfungsi seluler dan resistensi insulin (Jung & Choi, 2014).

Peran UPR, *glucose regulated protein* (GRP) dan chaperones ER ditemukan juga dalam tumorigenesis dan terapi anti kanker (Luo & Lee, 2012).

- Progresi kanker membutuhkan *glucose regulated protein* (GRP)78 untuk *cancer survival*, proliferasi dan angiogenesis di lingkungan mikronya.
- *Tumor secreted* GRP94 dapat memicu respons imun anti-tumor. GRP94 menjalankan peran penting dalam respon stres ER. GRP94 dipicu oleh berbagai faktor selama perkembangan dan progresi tumor. GRP94 terlibat dalam maintainans balans antara kelangsungan hidup dan kematian sel kanker dengan mempertahankan kapasitas lipat protein ER, mempertahankan sensor stres ER, dan menekan mesin pro-apoptosis terkait ER. GRP94 diatur dalam banyak kondisi stres yang mengganggu homeostasis ER, seperti hipoksia, disregulasi homeostasis redoks, metabolisme sel yang berubah, asidosis, dan genetik lesih yang mengarah pada produksi protein yang bermutasi. Upregulasi ini berkorelasi dengan fenotipe agresif dan *outcome* klinis yang buruk pada berbagai kanker termasuk kanker payudara, dan menjadikan GRP94 sebagai penanda molekuler potensial dan target terapeutik kanker (Duan et al., 2021).
- Calreticulin, merupakan *ER-associated chaperone* yang menjalankan peran penting dalam proses *immunogenic cell death* (ICD) sel kanker (misalnya *human ovarian cancer*) (Abdullah et al., 2021). Bilamana sel kanker mengalami stres (akibat kemoterapi atau radiasi), calreticulin bertranslokasi ke permukaan sel kanker dan menyediakan sinyal untuk ditangkap oleh *antigen-presenting cell* (APC). Translokasi ini sangat esensial untuk presentasi antigen tumor kepada *cytotoxic* T-cells, yang mengaktifkan sistem imun dan destruksi sel kanker. Kehadiran calreticulin di permukaan sel tumor yang mati merupakan penanda ICD dan diyakini penting dalam eradikasi efektif residu-residu sel kanker (Wiersma et al., 2015). Pada obesitas, calreticulin turut berperan dalam perkembangan resistensi insulin dan DM2 (Antoniotti et al., 2022).
- Perubahan intrinsik metabolisme seluler dan faktor-faktor ekstraseluler di lingkungan mikro tumor, sel-sel kanker mengalami

stres ER merespons stres melalui aktivasi UPR. Cabang-cabang persinyalan UPR dapat mengaktifkan sinyal adaptif dan pro-survival, atau menginduksi kematian apoptotik sel, tergantung pada keparahan dan durasi stres ER.

Meskipun *adipose tissue* berfungsi sebagai tempat penyimpanan, akumulasi berlebihan pada akhirnya sering menyebabkan penyakit karena keterbatasan AT dalam mengatasi kebutuhan fungsi penyimpanan dan pemrosesan lipid secara kontinu. Adiposit yang melewati ambang batas kritis mulai menunjukkan tanda-tanda stres, termasuk hipertrofi dan stres mekanis terkait, perubahan komposisi lipid dan nutrisi lain, hipoksia, gangguan mitokondria, produksi *reactive oxygen species* (ROS), sinyal apoptosis, peningkatan *fatty acid*, perubahan sinyal adipokin, peradangan, dan stres ER. Banyak dari proses tersebut saling terkait (Hummasti & Hotamisligil, 2010)(Hummasti & Hotamisligil, 2010).

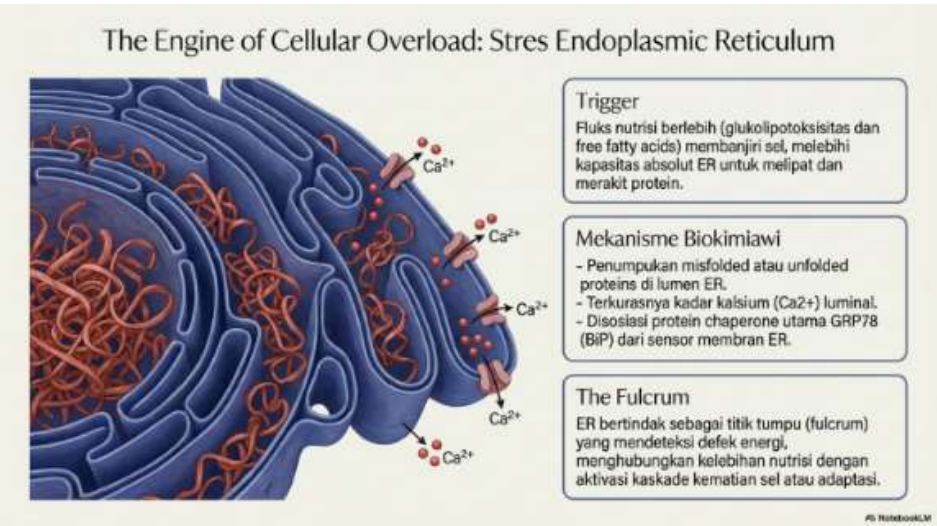
Penelitian menunjukkan bahwa obesitas yang diinduksi oleh *high-fat diet* (HFD) menyebabkan stres ER dan inflamasi kronis dalam AT, dan bahwa stres ER yang diinduksi FFA dalam adiposit 3T3-L1 dapat ditekan dengan inhibitor ROS (Kawasaki et al., 2012).

Untuk mempertahankan homeostasis seluler, sel-sel kanker mengaktifkan respons stres yang adaptif, yang melibatkan UPR, *the ubiquitin-proteasome system* (UPS), dan autofagi. UPR, UPS dan autofagi secara bersama-sama membentuk jaringan proteostasis yang terintegrasi yang mengkoordinasi pelipatan protein, degradasi dan *recycle* dengan metabolisme sel. (W. Xu et al., 2025)

Tabel Fungsi ER di dalam sel-sel normal dan efek stres ER (AlBashtawi et al., 2024).

Fungsi ER normal	Molekul yang diproduksi	Akibat stres ER terhadap fungsi normal sel
------------------	-------------------------	--

Biosintesis lipid	Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylinositol, struktur-struktur sphingolipid dasar	Overproduksi lipid sering menimbulkan lipotoksitas, menyebabkan resistensi insulin dan dislipidemia
Sintesis dan pelipatan protein	Glycoprotein, protein-protein <i>soluble</i> , membrane <i>bound proteins</i>	ER berhenti mensintesis maupun melipat protein secara tepat, menyebabkan penyakit seperti kanker ovarium.
Metabolisme Calcium	Calcium	Aktivitas anti-apoptosis



Gambar . Gangguan yang dialami *endoplasmic reticulum* akibat stres seluler. (Gambar dihasilkan dengan NotebookLM)

Penyakit Tidak Menular Yang Didorong Stres *Endoplasmic Reticulum*

Tabel. Faktor-faktor yang menginduksi stres ER (AlBashtawi et al., 2024)

<i>ER stress inducers</i>	Mekanisme stimulasi stres ER	Penyakit yang ditimbulkan
Akumulasi <i>misfolded protein</i>	Penumpukan dan agregasi <i>misfolded protein</i> di ER menimbulkan hambatan terhadap fungsi sel normal, dapat bersifat toksik, dapat mengakibatkan kematian sel	Diabetes, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit Huntington
Perubahan homeostasis Calcium	<i>Unfolded protein</i> yang menumpuk akibat perubahan homeostasis Ca^{2+} di ER menjadi pemicu stres ER dan UPR.	DM, gangguan neurologis, kanker, penyakit ginjal, obesitas
Kekurangan nutrisi	Perkembangan <i>respiratory super complexes (SCs)</i> dan bioenergetika mitochondria distimulasi oleh stres ER dan pembatasan glukosa	Malnutrisi energi protein, <i>scurvy</i> , ricketsia, beriberi, hypocalcemia, osteomalacia, defisiensi vitamin K, pellagra, xerophthalmia, defisiensi zat besi
Stres oksidatif	Proses pelipatan protein bergantung pada equilibrium redox. Stres oksidatif dapat mengganggu proses pelipatan protein dan meningkatkan pembentukan protein salah lipat, yang pada gilirannya meningkatkan stres ER	Penyakit Parkinson, asma, artritis reumatoid, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis, depresi
<i>Protein overexpression</i>	Jika jumlah <i>unfolded protein</i> melampaui kemampuan ER untuk melipat (berkombinasi dengan akumulasi protein), sel manusia memicu stres ER sebagai mekanisme pertahanan.	Diabetes, gangguan neurodegeneratif
Infeksi virus	Beberapa infeksi virus menyebabkan <i>ER-stress-mediated apoptosis</i> melalui	Ensefalopati dengan perubahan spongiform,

<i>ER stress inducers</i>	Mekanisme stimulasi stres ER	Penyakit yang ditimbulkan
	infeksi virus pemicu stres ER. Infeksi virus mendorong sintesis protein homolog C/EBP homologous protein, (CHOP).	neurodegenerasi, gliosis, bersamaan dengan efek patogenik virus (hepatitis C, virus influenza, virus herpes simpleks, yang menyebabkan penyakit terkait).

Obesitas merupakan pendorong dalam perkembangan PTM. Misalnya pada kanker, kanker justru memicu stres ER kronis di seluruh jaringan (AlBashtawi et al., 2024), sehingga terbentuk *circulus viscosus*.

BAB VIII

STRES MITOCHONDRIA

Pendahuluan.

Penyakit peradangan metabolik sering disertai dengan disfungsi signifikan mitokondria, menunjukkan bahwa mitokondria berhubungan erat dengan patofisiologi inflamasi metabolik (Diaz-Vegas et al., 2020).

Mitochondria

Mitochondria merupakan pusat metabolisme energi dan disebut juga sebagai pembangkit tenaga sel. Mitochondria memasok energi ke sel melalui produksi ATP dengan fosforilasi oksidatif (OXPHOS). Mitochondria berperan sentral dalam berbagai proses biologi, seperti siklus asam sitrat, β -oksidasi asam lemak, biosintesis beberapa metabolit, transduksi sinyal ion kalsium, regulasi apoptosis, dan terlibat dalam proses perkembangan dan penuaan (Diaz-Vegas et al., 2020).

Mitochondria, merupakan organel yang menghasilkan dan menyimpan sebagian besar energi yang dibutuhkan kehidupan dalam bentuk molekul ATP (Dominiak et al., 2025). Proses ini bergantung pada aliran elektron yang diatur secara tepat, memungkinkan sel memanen energi secara efisien. Tanpa fungsi mitokondria, sel dengan cepat kehilangan kemampuan mempertahankan aktivitas fisiologis normal.

Selain memproduksi energi, mitokondria berpartisipasi dalam pengaturan homeostasis ion, termasuk pensinyalan Kalsium; berkontribusi pada metabolisme lipid, dan menentukan nasib sel dengan memulai kematian sel terprogram ketika kerusakan menjadi ireversibel. Selain itu, mitokondria memiliki materi genetiknya sendiri (mtDNA), yang mengkode komponen penting dari mesin fosforilasi oksidatif (X. Xu et al., 2025; Zong et al., 2024).

Teori endosimbiosis mitokondria menyatakan bahwa mitokondria merupakan organel yang berevolusi dari bakteri primitif yang berpartisipasi dalam proses endosimbiosis dengan protoeukaryote (Archibald, 2015), yang terjadi lebih dari 1 milyar tahun lalu (A. J. Roger et al., 2017).

Struktur mitochondria terdiri dari (dari bagian terluar ke arah dalam);

- *Outer mitochondria membrane* (OMM)
- *Intermembrane space* (IMS)
- *Inner mitochondrial membrane* (IMM)
- *Mitochondrial matrix*

Mitochondria memiliki dua membran; *outer mitochondrial membrane* (OMM) sebagai *envelope* organel, dan *inner mitochondrial membrane* (IMM). IMM terdiri dari dua kompartemen, *inner boundary membrane* (IBM), dan *cristae membrane* (CM), keduanya berisi dua kompartemen aqueous, *intermembrane space* (IMS), dan *mitochondrial matrix*. Krista-krista merupakan invaginasi tubular atau lamelar ke dalam matrix yang dipisahkan dari IMM oleh *cristae junction*. *Cristae junction* berperan sebagai *barrier* difusi sehingga berkontribusi untuk membatasi proses biokimia yang dibatasi cristae (*cristae-bounded*). (Joubert & Puff, 2021)

Krista Mitochondria

Sebagai penghasil energi, mitochondria memiliki ciri struktur membran yang sangat berlipat, sehingga menyediakan area permukaan yang luas untuk menghasilkan energi. Krista-krista mitochondria dibentuk oleh membran dalam (IMM) yang berlipat-lipat dan memiliki fungsi fosforilasi oksidatif (OXPHOS). Rantai transport elektron (*electron transport chain*, ETC) tersebar secara meluas di krista mitochondria. Krista mitochondria memiliki empat kompleks protein transmembran, yaitu; Complex I (NADH-ubiquinone oxidoreductase, atau NADH dehydrogenase), Complex II (succinate dehydrogenase), Complex III (CoQ-cytochrome C reductase), dan Complex IV (cytochrome c oxidase).

Organ jantung dan organ hati memiliki mitochondria dalam jumlah yang tinggi. Kelimpahan mitochondria menentukan tingkat metabolisme organ. Sekitar 95% energi jantung berasal dari mitochondria yang mencakup sepertiga dari volume cardiocyte. Hati memiliki karakteristik zona metabolisme, fungsi metabolisme serta ekspresi gen hepatosit di zona

berbeda akan menunjukkan heterogenitas signifikan. Sebagai sensor metabolisme, morfologi dan fungsi mitochondria bervariasi menurut zonasi hati. Mitochondria dapat mengatur metabolisme sistemik melalui pengiriman antar jaringan dan organ. Penelitian menunjukkan aktivitas transfer mitochondria antar sel sebagai mekanisme komunikasi imunometabolik yang mengatur homeostasis, mekanisme ini mengalami gangguan pada obesitas (Brestoff et al., 2020; Yuan et al., 2022).

Tabel 5. Ciri adipocyte dan mitochondria di dalamnya.

	Adipocyte		
	White	Brown	Beige
Densitas mitochondria	Rendah	Tinggi	Medium
Droplet lipid	Besar	Kecil	Medium
	unilokuler	multilokuler	multilokuler
Fungsi	Depot energi, pensinyalan endokrin	Termogenesis, pensinyalan endokrin	Termogenesis adaptif, pensinyalan endokrin

Sumber: (Das et al., 2024).

Penyebab stres mitochondria

Penyebab stres mitochondria WAT berasal dari beberapa jalur yang saling terkait, yaitu;

- Kelebihan nutrisi (Das et al., 2024)
- Akumulasi lipid ektopik. (Kusminski & Scherer, 2012)
- Stres ER (Kusminski & Scherer, 2012).
- Inflamasi sistemik (Das et al., 2024)

Oxidative Stress dan Disfungsi Mitochondria WAT pada Obesitas

Disfungsi mitochondria didefinisikan sebagai ketidakmampuan mitochondria untuk menghasilkan dan mempertahankan kadar ATP yang

cukup melalui fosforilasi oksidatif sebagai terhadap kebutuhan energi, atau ketidak seimbangan metabolik antara input sinyal nutrisi, produksi energi (Kusminski & Scherer, 2012) (Kusminski & Scherer, 2012).

Dari antara sejumlah penyebab disfungsi mitokondria; produksi ROS, *oxidized lipid species*, ER stress, dan faktor-faktor herediter merupakan penyebab utama disfungsi mitokondria yang dipicu oleh asupan kalori berlebihan (Brookheart et al., 2009).

Selama terpapar *high-fat diet*, penambahan *uptake* lipid ke dalam adiposit meningkatkan beban substrat mitokondria, yang kemudian diikuti peningkatan *electron transport chain* (ETC) *activity* dan produksi ROS (Curtis et al., 2010).

Bilamana kapasitas pertahanan antioksidan sudah kewalahan menghadapi banyaknya pembentukan ROS, *oxidative stress* menyebabkan oksidasi makromolekul. *Mitochondrial-generated ROS* turut mengirimkan sinyal *distress* fisiologis yang terintegrasi ke WAT (Valera-Alberni & Canto, 2018).

Konsekuensi Stres Mitochondria

Begitu mitokondria mengalami stres dan kerusakan, kemampuannya untuk memproduksi ATP, mengelola glukosa, dan mengatur lipid sangat terganggu. dalam upaya mengatasinya, sel mengaktifkan UPR. Stres ringan dapat memicu respons adaptif yang bermanfaat (mitohormesis), sedangkan stres berat dan kronis menyebabkan (Woo et al., 2019):

- Fragmentasi mitokondria. Jaringan mitokondria mengalami kerusakan sehingga mengganggu fleksibilitas metabolisme sel. (Yuan et al., 2022)
- Apoptosis adipocyte. Apoptosis bisa menyebabkan kematian *white adipocyte* secara besar-besaran.

- Disregulasi adipokin. Disregulasi adipokin menyebabkan penurunan sekresi hormon metabolisme adiponektin dan peningkatan faktor pro-inflamasi (Ji et al., 2026).
- Resistensi insulin. Pelepasan pola molekuler terkait kerusakan mitochondria (mtDAMPs) ke jaringan sekitarnya memicu makrofag, yang mempertahankan *chronic low grade systemic inflammation* (Ji et al., 2026).

Dalam kondisi stres seluler, fungsi mitochondria tidak hanya sebagai organel bioenergetik namun juga berperan sebagai pusat pengaturan. Mitochondria termasuk organel pertama yang merespons perubahan pasokan energi, ketersediaan oksigen, dan status nutrisi, menerjemahkan isyarat metabolik menjadi respons biokimia yang terdefinisi (L. Wang et al., 2025). Mitochondria bertindak sebagai sensor kondisi seluler yang secara kontinu mengevaluasi situasi yang mendukung adaptasi atau situasi yang mendekati batas ketahanan seluler. Efisiensi mitochondria sangat bergantung pada keseimbangan antara ketersediaan substrat dan kebutuhan energi seluler.

- Kondisi pasokan glukosa dan *fatty acids* berlebihan secara kronis menyebabkan rantai transpor elektron menjadi sangat tereduksi, sehingga terjadi peningkatan potensial membran mitochondria (Brand, 2010).
- Disfungsi mitochondria turut mengubah metabolisme NO, sehingga memicu stres nitrosatif sekunder.

Reactive oxygen species yang dihasilkan secara berlebihan mengakibatkan kerusakan sekunder pada DNA mitochondria, protein enzimatik, dan lipid yang membentuk membran mitochondria bagian dalam, gangguan struktural tersebut mengganggu fosforilasi oksidatif, yang menurunkan efisiensi bioenergetik sekaligus meningkatkan toksisitas metabolik (Mikhed et al., 2015). Mitochondria yang secara terus-menerus berada di bawah tekanan berhenti berfungsi sebagai penghasil energi yang efisien dan justru

menjadi sumber utama kerusakan intraseluler, situasi ini menjadi mekanisme dasar percepatan penuaan molekuler (X. Xu et al., 2025).

Produksi ATP dalam rantai respirasi terkait erat dengan pembentukan ROS. Dalam jumlah kecil ROS bermanfaat untuk fungsi pensinyalan, namun ketika fungsi mitokondria terganggu, akumulasi molekul ROS dengan cepat lepas kendali. Kelebihan ROS merusak protein, lipid, dan DNA, sehingga memicu stres oksidatif (X. Xu et al., 2025; Zong et al., 2024) akibatnya, sel bukan hanya harus menghasilkan energi tetapi harus juga memantau integritas fungsional mesin bioenergetiknya secara terus-menerus.

DNA mitokondria sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif. DNA mitokondria mengkode komponen penting aparatus produksi energi, sehingga gangguan struktur dan/atau fungsional akan menyebabkan penurunan progresif sintesis ATP yang disertai peningkatan produksi metabolit berbahaya. Kondisi ini membentuk lingkaran umpan balik yang saling memperkuat; penurunan efisiensi energi mengintensifkan stres seluler, sementara akumulasi stres semakin merusak fungsi mitokondria (S. Chen et al., 2024). Mitokondria yang rusak parah dapat melepaskan fragmen DNA ke dalam sitoplasma dan ruang ekstraseluler. Dari perspektif sistem kekebalan tubuh, molekul-molekul tersebut berfungsi sebagai sinyal yang terkait dengan bahaya, analog dengan sinyal yang diamati selama proses infeksi. Pengenalan sinyal-sinyal ini oleh sel memicu jalur inflamasi dan produksi cytokine, yang pada tingkat organisme dapat berkontribusi pada perkembangan peradangan kronis tingkat rendah. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa peradangan sistemik persisten, yang merupakan ciri umum kondisi penyakit kronis tidak menular (seperti gangguan metabolisme, penyakit kardiovaskuler, penyakit neurodegeneratif, autoimun, kanker) sering berasal dari tingkat disfungsi bioenergetik seluler (Algieri et al., 2025; Zong et al., 2024).

Stres metabolik kronis muncul ketika sel terus-menerus terpapar kelebihan pasokan nutrisi, terutama glukosa dan lipid, yang menjadi beban fungsional, dan juga mengakibatkan peningkatan produksi ROS. Molekul-molekul ROS sangat reaktif dan dapat merusak protein, lipid, dan struktur sel, sehingga meningkatkan stres oksidatif (X. Chen et al., 2025). Di samping

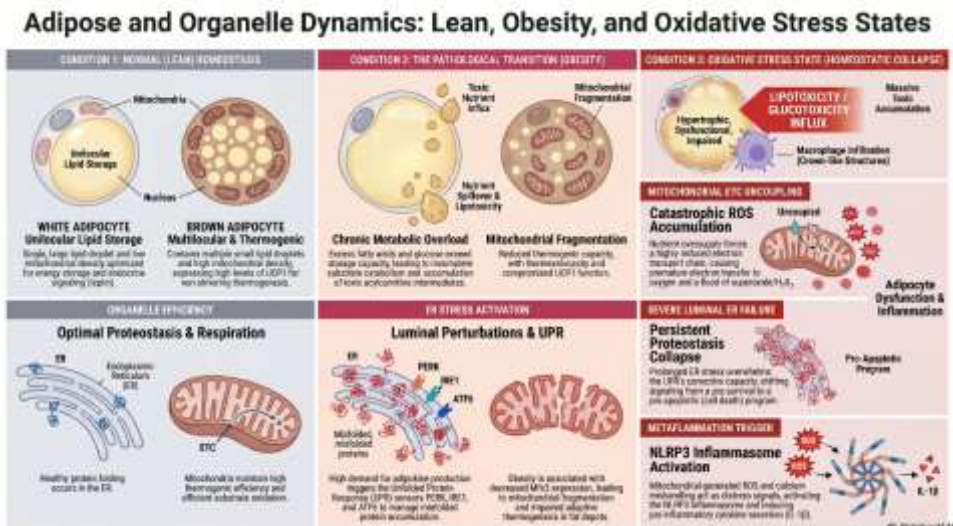
itu, kelebihan glukosa memfasilitasi pembentukan zat antara metabolisme reaktif yang memodifikasi struktur protein, sehingga mengganggu pelipatan yang tepat dan aktivitas fungsional (Meiseles et al., 2025; Xue et al., 2024). Dari perspektif seluler, kelebihan pasokan energi adalah kelebihan beban fisiologis kronis yang secara perlahan mengganggu homeostasis intraseluler dan mendorong perkembangan PTM (Park et al., 2025).

Stres proteotoksik mengacu pada akumulasi protein salah lipat dan agregat protein, suatu proses yang mengganggu jaringan seluler yang bertanggung jawab menjaga ketahanan terhadap stres (W. Xu et al., 2025). Akumulasi tersebut mengganggu fungsi seluler normal dan mengurangi viabilitas sel (Montalesi et al., 2025). Agregat protein memicu respons pertahanan seluler, termasuk aktivasi *heat-shock pathways* (HSP) dan peningkatan kebutuhan akan degradasi proteasomal protein-protein rusak. Ketika beban proteotoksik menjadi parah atau kronis, proses patologis cenderung melebihi mekanisme perbaikan seluler. Modulasi proteostasis yang ditargetkan, misalnya melalui peningkatan aktivitas chaperone molekuler, pemulihan aliran autofagi, atau penghapusan selektif agregat protein, merupakan strategi terapeutik. Intervensi tersebut memerlukan adaptasi yang tepat terhadap karakteristik jaringan yang terkena dan jenis agregat protein spesifik yang terlibat (Sumikama et al., 2026; Y. Wu et al., 2026).

Peradangan kronis bersama-sama dengan berbagai sumber stres menjadi entitas patologis sel. Jika keseimbangan homeostasis terganggu, mekanisme untuk melindungi integritas sel dapat mulai saling memperkuat satu sama lain. Kelebihan ROS merusak DNA inti dan mitokondria, akibatnya fragmen materi genetik muncul di intraseluler dan ekstraseluler di mana biasanya tidak ada. Sel menafsirkan peristiwa tersebut sebagai sinyal bahaya dan mengaktifkan jalur alarm intrinsik yang memulai inflamasi. Pensinyalan inflamasi ini justru dapat lebih meningkatkan stres oksidatif, sehingga menempatkan sel dalam lingkaran umpan balik inflamasi yang berkelanjutan.

Bersamaan dengan itu, kelebihan beban ER mengganggu pelipatan protein dan regulasi metabolisme, yang mengintensifkan sinyal pro-inflamasi. Mitokondria rusak dapat melepaskan DNA mitokondria ke dalam

sitoplasma, yang berfungsi sebagai pola molekuler terkait bahaya yang merangsang aktivasi imun (Garcia-Llorens et al., 2025) Pada akhirnya, berbagai stres seluler secara independen bergabung menjadi satu jaringan patologis gangguan kemudian saling berinteraksi. Sistem stres yang saling berhubungan ini mendasari patogenesis banyak penyakit kronis dan menjadi target penelitian terapi modern (Andrade et al., 2022; M. Wang et al., 2025).



Gambar . Dinamika adiposa dan organel dalam keadaan kurus, obes dan *oxidative stress* (gambar dihasilkan dengan NotebookLM)

Inflamasi Lokal Dalam *Adipose Tissue*

Adiposit merupakan tipe sel utama yang terdapat di dalam AT dan menjadi sumber utama bahan bioaktif yang disekresikan AT. Adiposit bertanggung jawab dalam memproduksi sejumlah adipokine, di antaranya adalah adiponectin dan leptin.

Makrofag di dalam jaringan adiposa subjek kurus berbeda dengan yang terdapat di AT yang mengalami inflamasi, perbedaannya terletak pada pattern fenotip yang berbeda dan reseptor chemokine yang digunakan. *Resident macrophages* merupakan subtype *macrophage* yang dominan ditemukan pada AT subjek kurus, *macrophage* ini secara dominan mengekspresikan marker aktivasi alternatif atau M2 (seperti mannose receptor C type I). *Macrophage* infiltratif yang secara meluas ditemukan di dalam AT obes menunjukkan karakteristik ekspresi yang tinggi aktivasi klasik atau marker M1, seperti TNF- α dan iNOS (Rocha & Folco, 2011).

Sel-sel inflamasi lain yang ditemukan adalah T cell. Meski pun jumlah T cell yang ditemukan lebih sedikit daripada *macrophage*, T cell dapat berakumulasi di dalam AT mencit obes. Penelitian telah menunjukkan kehadiran subpopulasi T cell di dalam AT, yaitu CD4⁺ dan CD8⁺. Penelitian terhadap mencit yang diberi *high fat diet* (HFD) menunjukkan peningkatan sel-sel CD8 di dalam AT dan deplesi sel-sel CD4 diikuti dengan berkurangnya infiltrasi *macrophage*, inflamasi AT, dan memperbaiki resistensi insulin sistemik (Rocha & Folco, 2011).

Selain itu ditemukan juga Th1 cytokine interferon- γ (IFN- γ) klasik di dalam sirkuit inflamasi yang terjadi di dalam AT obes (Rocha & Folco, 2011).

Sementara T cell proinflamasi menunjukkan peningkatan di AT obes, T cell anti-inflamasi CD4⁺ Foxp3⁺ T regulatory (Treg cell) mengalami penurunan di dalam AT hewan obes, dibandingkan dengan hewan yang kurus. Semakin tingginya jumlah Treg di dalam AT kurus menjadi faktor penting untuk merespon inflamasi dan mempertahankan homeostasis lokal. Pada manusia, sel-sel Th1 mengekspresikan *transcription factor* Tbet melebihi Foxp3⁺ T cell, dengan rasio sekitar 12:1 di *visceral adipose tissue* (VAT) individu

obes, dibandingkan dengan rasio 6:1 pada individu kurus (Rocha & Folco, 2011).

Konsep inflamasi di dalam AT diilustrasikan di dalam gambar di bawah ini.

Inflamasi Sistemik

Komunikasi silang secara lokal di AT melibatkan interaksi antara *paracrine loops*, yang mencakup adipocyte, sel-sel endotel, dan sel-sel imun, yang menghasilkan repertoire luas substansi bioaktif dengan aktifitas *paracrine* dan mengamplifikasi inflamasi di dalam AT (Rocha & Folco, 2011). Pada saat yang sama, adipokine tumpah (*spillover*) ke dalam sirkulasi dan dapat mendorong efek sistemik yang krusial. Mediator-mediator seperti adiponectin, leptin, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) dan IL-6 dapat menjadi biomarker risiko kardiometabolik.

BAB IX

DISBIOSIS MIKROBIOTA PADA OBESITAS

Pendahuluan

Mikrobiota usus (*gut microbiota*) terdiri dari sekitar 100 triliun organisme, termasuk di dalamnya adalah virus, jamur dan bakteriofag. (Guinane & Cotter, 2013) (Rinninella et al., 2019)

Komposisi dan aktifitas mikrobiota usus berperan penting dalam perkembangan dan peningkatan risiko peradangan kronis dan penyakit metabolik yang sering dikaitkan dengan obesitas. Mikrobiota usus memengaruhi berbagai proses fisiologis, seperti penyerapan nutrisi dan metabolisme. Mikrobiota usus yang aktif dapat menghasilkan sejumlah besar zat aktif fisiologis selama proses metabolisme usus, termasuk *fatty acids* (*short chain FA*, *long chain FA*), *secondary bile acids*, metabolit tryptophan yang bermanfaat untuk metabolisme, dan juga metabolit-metabolit negatif. Studi pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa metabolit mikrobiota berkorelasi dengan obesitas metabolisme energi dan inflamasi (K. Lin et al., 2022).

Mikrobiotas Usus

Persebaran bakteri tidak sama di sepanjang saluran pencernaan, bisa bervariasi jumlah mulai dari 10 hingga 10^3 bakteri per gram isi lambung dan duodenum meningkat menjadi antara 10^4 dan 10^{12} bakteri per gram di usus besar (Sekirov et al., 2010), sehingga colon dikenali sebagai habitat populasi mikroba terpadat di dunia (Ley et al., 2006)

Komposisi komunitas bakteri menunjukkan variasi di antara lokasi-lokasi tersebut, dengan filum bakteri yang berbeda diperkaya di usus halus (*small intestine*) dan usus besar (colon). Pemeriksaan sampel biopsi yang berasal dari kedua wilayah di usus individu sehat menunjukkan bahwa usus halus

(*small intestine*) diperkaya oleh anggota tertentu filum Firmicutes dan colon diperkaya dengan anggota filum Bacteroidetes (Frank et al., 2007) .

Mikrobioma dianggap sebagai organ virtual tubuh. Genom manusia terdiri dari sekitar 23.000 gen, sedangkan mikrobioma mengkode lebih dari tiga juta gen yang menghasilkan ribuan metabolit, yang menggantikan banyak fungsi host (Bull & Plummer, 2014) , akibatnya memengaruhi kebugaran, fenotipe, dan kesehatan host.

Mikrobiota usus dibedakan atas ;

- eukaryot yang mengandung genom yang memisahkan membran inti dari materi seluler,
- bakteri,
- archaea, yang berhubungan dengan prokaryot yang tidak berinti yang mengandung DNA.

Lebih dari 50 filum bakteri ditemukan di usus manusia, namun hanya 2 filum mikrobiota yang mendominasi, yaitu Bacteroidetes dan Firmicutes (Claesson et al., 2009; Lozupone et al., 2012; J. Xu et al., 2003).

Dua filum mikroba yang mendominasi usus manusia adalah *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*, keduanya mencakup lebih dari 90% bakteri, beberapa genus bakteri usus yang umum adalah *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Escherichia*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, dan *Bifidobacterium* (Rinninella et al., 2019) Beberapa lingkungan mikro ditemukan di seluruh usus dengan mikrobiota lumen usus yang berbeda signifikan komposisinya dari mikrobiota yang di dekatnya dan menempel pada epitel. Misal, genus *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, dan *Ruminococcus*, semuanya ditemukan dalam feses, sehingga komposisinya mewakili komunitas luminal, yang terdeteksi di *mucus layer* dan *crypta epitel small intestine* hanya *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* (Swidsinski et al., 2005) .

Fungsi Mikrobiota Usus

- Fungsi Metabolisme.
 - Mikrobiota usus mengkodekan jumlah gen yang jauh lebih besar dari host manusianya, sehingga bisa dapat dipahami jika mikrobiota usus dapat melakukan metabolisme yang tidak dapat dilakukan manusia atau hanya dapat dilakukan host manusia secara terbatas. Bakteri usus mampu menghasilkan berbagai vitamin, mensintesis semua asam amino esensial dan non-esensial, dan melakukan biotransformasi empedu (Vyas et al., 2012).
 - Mikrobioma menyediakan jalur biokimia vital untuk metabolisme karbohidrat yang tidak dapat dicerna seperti polisakarida besar misalnya pati resisten (*resistant starches*), selulosa, hemoselulosa, pektin, gom, dan beberapa oligosakarida yang luput dari pencernaan yang tidak diserap, yaitu; gula dan alkohol dari makanan (Cummings et al., 1987) dan mucin yang berasal dari host (*host-derived mucin*).
 - Fungsi menghasilkan pemulihan energi dan substrat yang dapat diserap untuk host, serta pasokan energi dan nutrisi untuk pertumbuhan dan proliferasi bakteri (Guarner & Malagelada, 2003).
 - Metabolisme karbohidrat merupakan sumber energi utama di colon.
- Proteksi Host dan Perkembangan Sistem Imun
 - Banyak dari bakteri usus yang menghasilkan senyawa antimikroba dan bersaing untuk mendapatkan nutrisi dan tempat menempel di lapisan usus, sehingga mencegah kolonisasi oleh patogen. Aksi ini dikenal sebagai efek *barrier* atau *competitive-exclusion effect*. Sel-sel host di dinding usus menyediakan tempat yang dapat dipakai oleh bakteri

patogen untuk memasuki sel-sel epitel. Studi laboratorium menunjukkan, bakteri nonpatogen berkompetisi untuk memperoleh *attachement sites* tersebut di perbatasan sel epitel intestine, mencegah penempelan dan masuknya bakteri patogen enteroinvasif ke dalam sel-sel epitel (Guarner & Malagelada, 2003). Selanjutnya, karena persaingan bakteri untuk memperoleh nutrisi di lingkungan sekitarnya dan mempertahankan habitat kolektifnya, bakteri-bakteri tersebut mengelola dan mengonsumsi semua sumber daya, mikrobiota usus dapat mengalahkan bakteri patogen dalam perebutan sumber daya, hanya dengan jumlah yang banyak. (Guarner & Malagelada, 2003). Selain itu, bakteri dapat menghambat pertumbuhan pesainya dengan memproduksi zat antimikroba yang dikenal sebagai bakteriosin, dan kemampuan untuk mensintesis bakteriosin ini tersebar luas di antara bakteri gastrointestinal (Guarner & Malagelada, 2003).

- Epitel intestin merupakan antarmuka (interface) utama antara sistem kekebalan tubuh dan lingkungan eksternal. Perkembangan sistem kekebalan tubuh inang dipengaruhi oleh interaksi berkelanjutan dan dinamis dengan mikrobiota intestine serta metabolitnya. Bakteri merupakan bagian integral perkembangan asal sistem kekebalan mukosa usus dari segi komponen fisik maupun fungsi, dan terus berperan di kemudian hari dalam pengoperasiannya (Guarner & Malagelada, 2003). Sel-sel epitel intestin menangkal ancaman dari patogen dengan memberi sinyal ke sistem imun inat melalui reseptor-reseptor spesifik (Vyas et al., 2012) yang mengenali dan berikatan dengan molekul-molekul spesifik yang berhubungan dengan bakteri, menyebabkan timbulnya respons imun host dan rilis peptida-peptida, cytokines, dan leukosit yang bersifat protektif. Hasilnya dapat berupa respons perlindungan terhadap bakteri komensal, respons inflamasi terhadap organisme patogen, atau pemicu kematian sel-sel host.

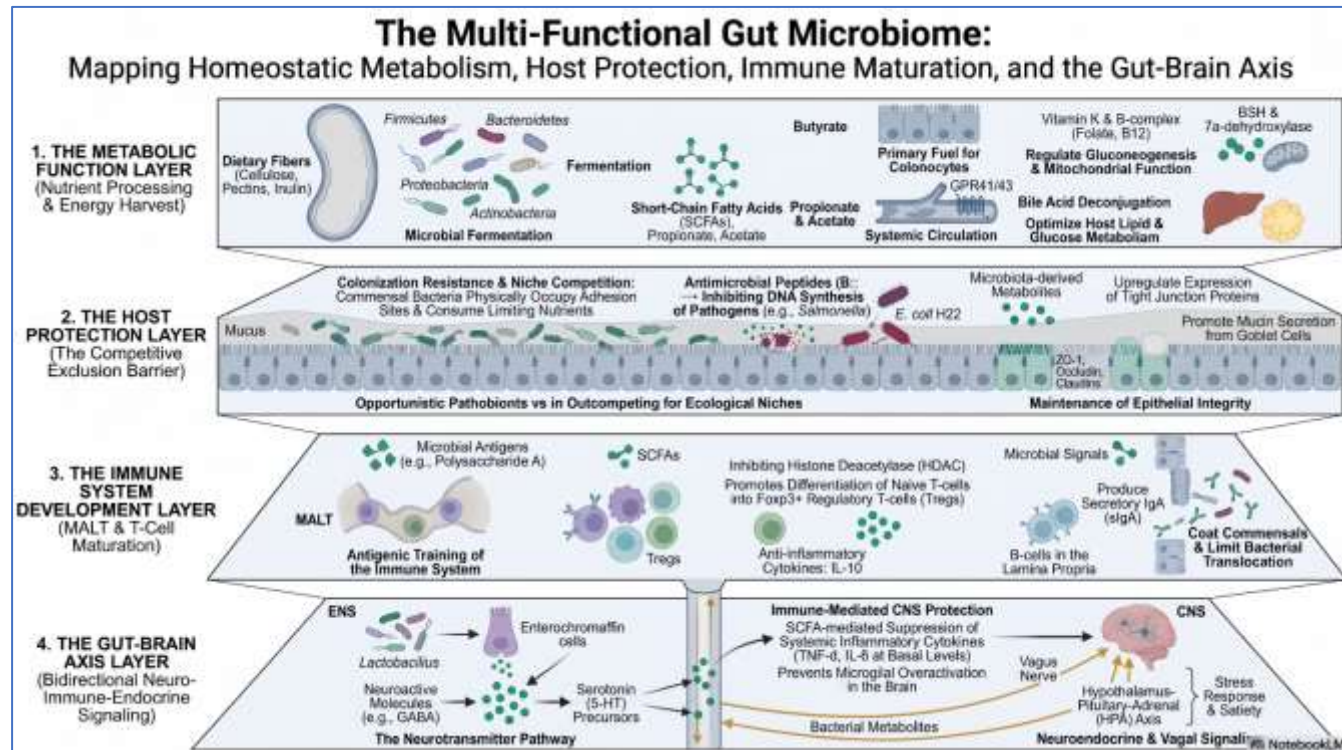
- Paparan bakteri intestine turut berperan dalam pencegahan alergi. Bayi dan anak kecil penderita alergi ditemukan memiliki komposisi bakteri intestine yang berbeda dibandingkan dengan yang tidak mengembangkan alergi. Hipotesisnya; mikrobiota intestine merangsang sistem imun tubuh dan melatihnya untuk merespons secara proporsional semua antigen. Komposisi mikrobiota usus yang berubah pada awal kehidupan dapat menyebabkan sistem kekebalan tubuh tidak terlatih dengan baik, sehingga tubuh dapat dan seringkali bereaksi berlebihan terhadap antigen) (Björkstén et al., 2001).
- Gut-Brain Axis
 - Gut-Brain Axis merupakan sistem komunikasi yang mengintegrasikan sinyal syaraf, hormonal, dan imunologis antara usus dan otak, memberikan jalur potensial untuk mikrobiota usus dan metabolitnya untuk mengakses otak (Collins et al., 2012). Sistem komunikasi ini bersifat dua arah, yang memungkinkan otak untuk mengendalikan fungsi gastrointestinal seperti peristalsis, produksi mucin, dan fungsi imun (Mayer, 2011).
 - Stres memengaruhi komposisi mikrobiota intestine, penelitian menunjukkan bahwa interaksi antara mikrobiota intestine dan sistem syaraf pusat memengaruhi reaktifitas stres host. Stres terbukti memengaruhi integritas epitel intestine dan mengubah peristalsis, sekresi, dan produksi musin, sehingga mengubah habitat mikrobiota usus dan mendorong perubahan komposisi dan/atau metabolisme mikroba (Collins et al., 2012).

Fungsi fisiologis mikrobiota usus berkisar dari regulasi metabolisme, pencernaan bahan makanan, sintesis unsur baru, perlindungan *barrier* usus

melalui sintesis mucin dan regenerasi epitel, respons imun dengan mengatur sistem imun usus, sehingga mempengaruhi metabolisme host manusia pada berbagai level (Rinninella et al., 2019b).

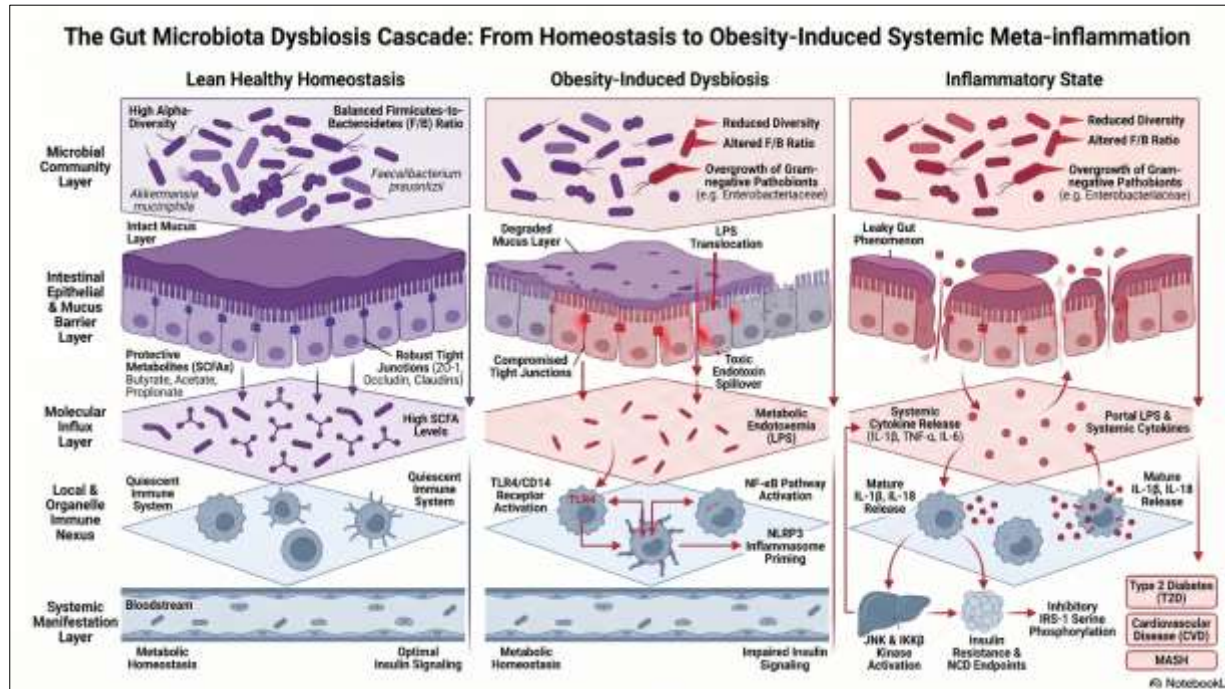
Disbiosis usus ditandai oleh adanya bakteri yang menunjukkan peningkatan aktivitas dalam pengambilan energi dari makanan. Mikrobiota usus merupakan pengatur utama penyimpanan lemak tubuh, selain itu mikrobiota usus dapat memengaruhi sinyal endokrin ke hipotalamus (baik hormon-hormon orexigenic, maupun hormon-hormon anorexigenic), sehingga mempengaruhi asupan makan. Secara umum, kondisi ini bisa menyebabkan ketidakseimbangan asupan energi dengan *energy expenditure*. Sebagai konsekuensinya, kalori yang tidak dipakai disimpan di dalam adiposit-adiposit dan meningkatkan lemak tubuh.

Perubahan komposisi mikrobiota usus, dikenal sebagai disbiosis usus (gut dysbiosis) terlibat dalam patogenesis berbagai gangguan seperti obesitas dan penyakit yang terkait dengan obesitas.



Gambar . Multifungsionalitas mikrobioma usus. (Gambar dihasilkan dengan NotebookLM)

Gambar mengilustrasikan peran multipel mikrobioma usus yang meliputi berfungsi dalam domain metabolik, berfungsi dalam lapisan proteksi atau *barrier* usus, sistem imun mucosa, dan berperan dalam *gut-brain axis*.



Gambar . Microbiota dysbiosis. Perubahan mulai dari kondisi homeostasis hingga metaflamasi yang diinduksi obesitas.

Gambar di atas ini menunjukkan bahwa microbiota usus dapat mengalami kaskade dysbiosis apabila host mengalami perubahan dari status normal (homeostasis) hingga terjadinya *systemic metaflammation* yang diinduksi oleh obesitas.

Permeabilitas Intestine

Barrier intestine merupakan struktur yang sangat luas, mencakup 400m² dan mengkonsumsi sekitar 40% dari energi tubuh. Fungsi paling penting *barrier* intestinal adalah absorpsi nutrisi dari makanan yang dicerna, dan pencegahan masuknya antigen-antigen dan toksin dari lumen usus ke dalam darah. *Barrier* intestine berkontribusi pada maturasi imunitas tubuh dan membantu sel imun untuk membedakan *self-antigens* dari *non-self antigens*. Maintenance integritas *barrier* intestinal bergantung pada *tight junction* (tautan ketat) yang merupakan antarmuka antara sel-sel epitel yang berdekatan, yang secara selektif memungkinkan lewatnya molekul melintasi *barrier*. *Tight junction* menghasilkan protein-protein penting anggota famili zona-occludens (ZO-1, 2, 3), claudins, molekul-molekul adhesi, dan occludins. Setiap gangguan fungsi atau stabilitas *tight junction* dapat menyebabkan gangguan integritas *barrier* intestine dan meningkatkan permeabilitasnya.

Gangguan permeabilitas usus memungkinkan kebocoran metabolit bakteri, atau antigen bakteri dari lumen usus ke dalam sirkulasi, sehingga memicu respons imun pada inang dengan memicu keadaan proinflamasi. Kondisi ini disebut sebagai “*leaky gut*”, dilaporkan sebagai faktor kausatif berbagai penyakit metabolik seperti obesitas, resistensi insulin, dan penyakit yang terkait dengan inflamasi. Di balik hubungan ini terdapat low chronic inflammation di dalam tubuh karena kebocoran antigen secara terus-menerus dari lumen usus ke sirkulasi sistemik.

Mikrobiota usus menunjukkan peran penting dalam pemeliharaan integritas *barrier* usus karena interaksi yang disebut di atas, terutama dengan sistem kekebalan tubuh host. Fungsi pengaturan penting ini dicapai melalui sintesis unsur-unsur penting oleh bakteri usus, seperti vitamin, antigen, dan *short chain fatty acids* (SCFA). SCFA, terutama butyrate, dilepaskan oleh mikrobiota usus menggunakan karbohidrat yang tidak tercerna dan berfungsi sebagai sumber energi untuk kolonisasi. Butyrate meningkatkan ekspresi ZO-1 dan claudin-1, yang terlibat dalam pembentukan *tight junction* usus, sehingga meningkatkan integritas *barrier* usus. Peningkatan

integritas sawar menyebabkan pengurangan LPS secara signifikan, dan mengurangi resistensi insulin dan dismetabolik secara keseluruhan.

Menurut penelitian pada perempuan, keberadaan bakteri dari genus *Faecalibacteria* menyebabkan penurunan permeabilitas usus dan peradangan oleh karena produksi butyrate oleh spesies bakteri ini.

Populasi *Akkermansia spp* telah terbukti mengatur permeabilitas usus dengan meningkatkan fungsi tight-junction, yang menyebabkan penurunan BB dan penurunan toleransi glukosa pada tikus yang diberi *high fat diet*

Pada tikus obes, *Bifidobacterium* lebih rendah menyebabkan penurunan sintesis GLP-2, protein kunci yang terlibat dalam pengaturan fungsi *barrier* usus, akibatnya integritas *barrier* usus tikus obes mengalami gangguan dan meningkatkan permeabilitas usus.

Diet rendah serat dan pemakaian obat-obat tertentu (misalnya pemakaian antibiotika secara berlebihan) dapat mengubah komposisi mikrobiota usus, sehingga menimbulkan kondisi ini dikenal sebagai *leaky gut* dan endotoksemia metabolik (Furman et al., 2019, 2019; Saltiel & Olefsky, 2017).

Leaky gut merupakan kondisi di mana disbiosis meningkatkan permeabilitas usus. *Leaky gut* sering dikaitkan dengan zonulin. *Leaky gut* memungkinkan masuknya endotoksin bakteri (seperti lipopolisakarida (LPS)) ke dalam sirkulasi darah. LPS mengaktifkan reseptor pengenal pola (seperti TLR4) pada sel imun, yang kemudian memicu kaskade inflamasi kronis yang berkontribusi pada resistensi insulin dan *fatty liver disease*.

Serat kental dan mudah difermentasi (misalnya, β -glukan, arabinoxilan dari biji-bijian utuh, pectin dari buah, sayuran, dan kacang-kacangan, serta pati resisten) terbukti meningkatkan kelimpahan bakteri penghasil butyrate, dan dapat mempengaruhi status inflamasi host secara positif. Kelimpahan bakteri penghasil butyrate dihubungkan dengan luaran lebih baik selama intervensi penurunan BB.

Prebiotic (inulin, berberin, polifenol) dan probiotik (*Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus reuteri*, *Faecalibacterium prauznitsii*) disarankan sebagai strategi mengurangi peradangan, terutama pada model

hewan. Namun, sampai saat ini belum ada bukti konklusif pada manusia karena keterbatasan metodologi penelitian (ukuran sampel kecil, durasi perlakuan).

Konsekuensi Dysbiosis Terhadap Kesehatan

Penelitian telah menunjukkan keterkaitan antara dysbiosis dengan penyakit metabolik sistemik seperti obesitas dan DMT2. Penelitian menunjukkan perubahan rasio Firmicutes terhadap Bacteroides dalam mikrobiota usus tikus obes. Tikus obes mengalami pergeseran ke arah Firmicutes, sedangkan tikus kurus didominasi oleh Bacteroidetes (Turnbaugh et al., 2006). Hasil studi pada manusia menunjukkan perubahan komposisi mikrobiota usus pada individu obes dibandingkan dengan individu *normoweight*, komposisi tersebut berubah sebagai respons terhadap perubahan BB host (Tremaroli & Bäckhed, 2012).

Penelitian mengenai mikrobiota usus individu dengan DMT2 menunjukkan penurunan penghasil butyrate, meski hanya menunjukkan deviasi terbatas dari kelompok kontrol. Pada pasien DMT2, ditemukan disbiosis tingkat sedang pada mikroba ususnya, penurunan kelimpahan beberapa bakteri penghasil butyrate universal, peningkatan berbagai patogen oportunistik serta pengayaan fungsi mikroba lain yang menyebabkan reduksi sulfat dan resistensi terhadap stres oksidatif. Penelitian dengan *meta-genome wide association study* (MGWAS) ini memberikan data tambahan mengenai kemungkinan pemanfaatan penanda mikrobiota usus untuk mengklasifikasikan DMT2 (Wang et al., 2012).

Penelitian menunjukkan tingkat SCFA (*short chain fatty acid*) feses lebih tinggi, terutama butyrate dan propionate pada dewasa obes dibandingkan dengan individu kurus (Payne et al., 2011).

Kemungkinan setiap disbiosis menyebabkan perubahan yang tidak teratur, bukan perubahan yang terarah, perubahan komposisi dan fungsionalitas mikroba usus sendiri berperan dalam peningkatan kerentanan terhadap penyakit (Wang et al., 2012). Perubahan pola makan merupakan strategi pertama untuk meningkatkan komposisi komunitas mikroba.

BAB X

PERAN MOLEKUL BIOAKTIF ALAMI

Pendahuluan

Dalam kondisi obesitas, terjadi kelebihan cadangan triacylglycerol yang menyebabkan hipertrofi adiposit. *Overnutrition* menyebabkan kelimpahan *free fatty acids* dan glukosa, yang menginisiasi kaskade stres seluler.

Molekul alami bioaktif kecil seperti polifenol dan alkaloid membantu memulihkan homeostasis dengan mengurangi ROS, menekan stres ER, dan meredakan peradangan metabolik kronis. (Liu et al., 2016)

Stres ER, Glukolipotoksisitas dan Produksi ROS

- Glukolipotoksisitas. Kombinasi kelebihan glukosa dan *fatty acids* membebani *metabolic pathway*, memaksa sel-sel untuk mengadaptasi level toksik nutrisi tersebut.
- Produksi ROS. Beban metabolisme yang berlebihan dan akumulasi lemak ektopik mengaktifkan secara berlebihan respirasi mitokondria dan oksidasi NADPH, menghasilkan ROS dalam kadar yang berbahaya dan memicu stres oksidatif.
- Stres ER. ROS yang berlebihan dan toksik lipid intermediates dengan parahnya mengubah internal environment ER (misal; deplesi Calcium dan kebutuhan pelipatan protein). Kondisi ini menginisiasi UPR untuk memperbaiki protein-protein yang salah lipat. Bilaman kewalahan dengan obesitas kronis, UPR gagal memulihkan keseimbangan, dan menyebabkan stres terus-menerus ER (*persistent ER stress*, pERS), diikuti kematian adiposit dan resistensi insulin.

Peran *Small Bioactive Natural Molecules*

ER dan mitochondria adalah sumber utama ROS seluler. Jika level ROS meningkat, Meskipun ROS berpotensi berbahaya, ROS bertindak sebagai molekul pensinyalan penting. ROS mitochondria menginduksi pensinyalan PI3K, mengaktifkan *hypoxia inducible factors* (HIFs) dan memodifikasi metabolisme. Endoplasmic reticulum merilis Ca^{2+} dan lebih lanjut menstimulasi produksi ROS di dalam mitochondria. Pada gilirannya memberikan kontribusi lebih lanjut bagi stres ER dan stres oksidatif dalam ER. *Viscious feedback loop* terjadi di mana stres ER memperburuk stres oksidatif dan sebaliknya. (Sullivan et al., 2010)

Molekul-molekul kecil alami berpotensi sebagai agen terapeutik untuk memutus siklus peradangan metabolik. Banyak senyawa bioaktif yang berasal dari tumbuhan, seperti polifenol (misalnya resveratrol, curcumin, EGCG), alkaloid (mis. berberin), dan saponin- yang menargetkan jalur stres melalui berbagai cara seperti berikut ini;

- **Scavenging (penangkapan) ROS.** Senyawa-senyawa ini bertindak sebagai antioksidan langsung, menetralkan *free radicals*, dan memulihkan keseimbangan redoks alam jaringan adiposa untuk mencegah kerusakan oksidatif (Akanbi & Ojo, 2025). Stres oksidatif disebabkan oleh kelebihan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak makromolekul dan mengganggu fungsi organel yang *redox sensitive*, termasuk mitochondria dan ER, menyebabkan penumpukan protein salah lipat di ER, yang pada gilirannya menyebabkan stres ER, sehingga untuk melawan stres ER sel membentuk respons sel yang dikenali sebagai UPR (Ong & Logue, 2023). Sebenarnya, ER merupakan kontributor ROS, sekitar 25% dari total produksi ROS berasal dari ER. Produksi ROS merupakan produk sampingan dari proses pelipatan protein (Tu & Weissman, 2004). Selain ER, mitochondria merupakan sumber ROS juga.
- Mengurangi stres ER. Senyawa-senyawa ini meningkatkan kapasitas pelipatan sel dengan bertindak sebagai pendamping kimia, menstabilkan lingkungan ER, dan memodulasi sinyal UPR untuk

menyelamatkan fungsi adiposit. UPR merupakan target terapi yang menarik untuk diteliti, terutama dalam riset terkait natural product.

- **Menghentikan rantai inflamasi.** Dengan mengurangi ROS dan ERS, molekul bioaktif mencegah aktivasi faktor transkripsi pro-inflamasi seperti NF-κB dan kinase stres seperti JNK, yang merupakan perantara utama resistensi insulin akibat obesitas.

Salah satu senyawa bioaktif alami yang telah banyak diteliti adalah curcumin. Penelitian menunjukkan bahwa curcumin secara signifikan memperbaiki perubahan morfologi sel dan histopatologi yang diinduksi oleh stres ER dan menghambat apoptosis sel di hati pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (Afrin et al., 2015). Hasil yang diperoleh dari penelitian dengan curcumin antara lain;

- Curcumin menginduksi apoptosis *human gastric carcinoma- AGS cell* dan colon carcinoma HT-29 cells (Cao et al., 2013).
- Curcumin menginduksi *cell arrest* pada *G2/M phase* dan menginduksi apoptosis sebahagian melalui stres ER. Curcumin menginduksi apoptosis melalui ER *stress* dan *mitochondria-dependent pathway* pada *human tongue cancer SCC-4 cells* (Ip et al., 2011).

Senyawa-senyawa alami menunjukkan potensi manfaatnya melalui berbagai aktifitas, seperti aktivitas penghambatan jalur inflamasi, sifat antioksidan, dan modulasi spesifik dari berbagai cabang UPR; (Martinotti & Ranzato, 2025). Jenis-jenis senyawa alami tersebut antara lain;

- **Flavonoid dan Polifenol.**
 - Curcumin
 - Resveratrol
 - Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)
 - Quercetin
 - Oleuropein
- **Alkaloid dan Saponin**

- Berberin
- Piperin
- Ginsenosida
- Astragaloside IV
- **Terpenoid dan Senyawa Lainnya**
 - Honokiol
 - *Ursolic acid*
 - Camphene
 - Sulforaphane

Beberapa senyawa alami yang telah banyak diteliti dalam konteks stres ER (Liu et al., 2016)

- Curcumin
- EGCG
- Honokiol
- Piperin
- Quercetin
- Resveratrol

Tantangan Penelitian Terkait Manfaat Terapeutik Senyawa Alami

Aspek dan solusi terhadap tantangan terkait *drug discovery* (Martinotti & Ranzato, 2025);

- Aspek Senyawa Alami;
 - Senyawa alami menunjukkan bioavailabilitas rendah, variabilitas, mekanisme kerja yang kompleks
 - Potensi solusi: derivat semi-sintetik, *advanced delivery system* *delivery system (nanotechnology)*

- Aspek Riset
 - Reprodusibilitas rendah, kesulitan mengisolasi mekanisme spesifik
 - Potensi solusi: studi *high-throughput screening*, *structure-activity relationship* (SAR),
- Aspek Pengembangan Terapi
 - Kurangnya uji klinis yang kuat dan *regulatory pathway* yang jelas.
 - Terapi kombinasi, validasi klinis ketat dan terstandarisasi

Penelitian ketat dan terstandarisasi di masa depan membutuhkan komitmen kuat. Meski menghadapi tantangan bioavailabilitas buruk dari senyawa bioaktif alami, teknologi modern memberi peluang riset untuk keperluan terapeutika senyawa alami.

BAB XI

KEMATIAN SEL PADA ADIPOSITAS DAN METAFLAMASI

Pendahuluan

Kematian sel adipocyte dan *macrophage* jaringan *tidak* terjadi secara acak dalam kondisi obes yang memicu *chronic low-grade systemic inflammation* atau *metaflammation*. Secara biologis, *metaflammation* adalah bentuk spesifik dari *chronic low-grade systemic inflammation*, namun *metaflammation* merujuk secara khusus pada penyebab dasar, yaitu gangguan metabolisme akibat kelebihan nutrisi dan obesitas.

***Chronic low-grade systemic inflammation* dan *Metaflammation*, Persamaan dan Perbedaannya**

Istilah *chronic low-grade systemic inflammation* atau *metaflammation* memiliki persamaan dalam hal;

- Sifat peradangan: keduanya merupakan peradangan tingkat rendah
- Peradangan tanpa gejala, artinya tidak menimbulkan gejala akut seperti yang lazimnya terjadi pada inflamasi karena infeksi.
- Bersifat sistemik, karena kedua istilah menunjukkan inflamasi memengaruhi seluruh tubuh dan tidak terbatas pada satu area tertentu
- Bersifat steril, karena tidak disebabkan oleh infeksi patogen (seperti bakteri atau virus), melainkan akibat stres seluler.

Perbedaan di antara keduanya difokuskan pada penyebab utama, mekanisme pemicu, target komplikasi *chronic low-grade systemic inflammation* atau *metaflammation*:

- Fokus penyebab utama:

- *Chronic low-grade systemic inflammation* merupakan istilah payung yang lebih luas dan bisa dipicu berbagai hal, termasuk penuaan (*inflammaging*), stres kronis, kurang tidur, ketidakseimbangan mikrobiota usus, hingga paparan racun lingkungan.
- *Metaflammation*: secara spesifik adalah peradangan yang dipicu oleh gangguan metabolisme (kelebihan asupan nutrisi, obesitas, resistensi insulin).
- Mekanisme pemicu
 - *Chronic low-grade systemic inflammation* bisa diaktifkan oleh berbagai respons imun dasar akibat kerusakan sel umum.
 - *Metaflammation* digerakkan oleh sel-sel metabolisme (seperti *macrophage* jaringan adiposa) yang merespons kelebihan beban nutrisi (*glukosa, fatty acid*)
- Target komplikasi
 - *Chronic low-grade systemic inflammation* sering dikaitkan dengan penyakit degeneratif secara lebih luas, seperti penyakit kanker, Alzheimer.
 - *Metaflammation* secara spesifik dikaitkan dengan sindroma metabolik seperti diabetes tipe 2, *non alcoholic fatty liver disease*, dan penyakit kardiovaskuler.

Ringkasnya, semua *metaflammation* merupakan *chronic low-grade systemic inflammation*.

Kematian Sel pada *Chronic Low-Grade Systemic Inflammation* dan *Metaflammation*

Tipe utama kematian sel pada *chronic low-grade systemic inflammation* dan *metaflammation* didominasi oleh apoptosis, pyroptosis dan ferroptosis. Ketiganya saling memicu dan memperkuat *viscious cycle* di berbagai jaringan tubuh. (B. R. Sharma & Kanneganti, 2021)

Berikut ini adalah penjelasan ringkas mengenai mekanisme ketiga tipe kematian sel tersebut (Gromadzka et al., 2026; Hildebrandt et al., 2022;

Kumar & Stewart, 2025; B. R. Sharma & Kanneganti, 2021; Xiong et al., 2023) :

- Apoptosis:
 - Apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang berperan penting dalam jaringan seperti *adipose tissue* dan pankreas selama resistensi insulin.
 - Proses apoptosis diperantarai oleh stres ER dan *oxidative stress*, sel yang mengalami apoptosis memicu *macrophage* jaringan untuk membersihkannya. Namun, jika apoptosis berlebihan, akan menyebabkan hilangnya sel-sel fungsional (seperti sel β pankreas) dan memperburuk disfungsi metabolik.
- Pyroptosis:
 - Pyroptosis merupakan bentuk kematian sel inflamasi yang paling menonjol pada *metaflammation*.
 - Proses pyroptosis dipicu oleh aktivasi kompleks protein inflammasome NLRP3 akibat kelebihan nutrisi (seperti glukosa, *fatty acid*). Aktivasi ini memecah *gasdermin*, melubangi membran sel, memicu lisis sel, serta melepaskan sitokin-sitokin pro-inflamasi (seperti IL-1 β) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang memperluas inflamasi.
- Ferroptosis
 - Ferroptosis merupakan tipe kematian sel yang bergantung pada zat besi (*iron-dependent*) dan kerusakan akibat peroksidasi lipid.
 - Ferroptosis pada umumnya terjadi pada kondisi seperti obesitas, perlemakan hati pada NAFLD/NASH, dan DMT2. Akumulasi lipid berlebih memicu *oxidative stress* yang pada akhirnya diikuti oleh proses yang merusak membran sel dan memicu respon inflamasi. Perlemakan hati bisa diinduksi oleh diet tinggi lemak (Lorenja Ambarita et al., 2023)

Kombinasi kematian litik sel (seperti pyroptosis dan ferroptosis) secara terus-menerus akan melepaskan komponen intraseluler berupa DAMPs.

Damage-associated molecular patterns akan memicu siklus inflamasi tiada henti yang mendasari berbagai penyakit metabolik dan degeneratif.

Dampak Kematian Sel Pada *Chronic Low-Grade Systemic Inflammation* dan *Metaflammation*

Dampak utama kematian sel pada *chronic low-grade systemic inflammation* dan *metaflammation* adalah terbentuknya *circulus vitiosus destruktif* yang memicu resistensi insulin, kerusakan jaringan dan peningkatan risiko terhadap berbagai penyakit metabolik (Kuryłowicz & Kózniewski, 2020).

Dampak yang terjadi di dalam tubuh:

- Pelepasan DAMPs. Sel yang mengalami kematian akibat stres metabolik atau *ER stress* (misalnya adipocyte yang mengalami pembesaran ekstim) akan pecah dan merilis DAMPs (Xiong et al., 2023) (Crasan et al., 2025).
- Aktivasi sistem imun. Molekul DAMPs bertindak sebagai sinyal bahaya yang memicu *macrophage* dan sel imun lainnya untuk menginfiltrasi jaringan adiposa, diikuti perubahan respons imun dan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi TNF- α , IL-6, dan IL-1 β (Crasan et al., 2025; Kardinal & Wachten, 2025)
- Induksi resistensi insulin. Sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi dalam darah secara sistemik akan mengganggu jalur pensinyalan insulin pada organ metabolik utama seperti hati, *adipose tissue*, otot skeletal. (Schleh et al., 2023)
- Akumulasi lemak ektopik. Kerusakan jaringan dan hilangnya fungsi seluler membuat organ tidak dapat mengelola energi dengan baik. Hal ini menyebabkan lipid menyebar ke organ seperti hati dan pancreas, dan selanjutnya mendorong kerusakan sel lebih lanjut (Crasan et al., 2025; Gkrinia & Belančić, 2025).
-

BAB XII

TOKSIKAN LINGKUNGAN (EXPOSOME)

Pendahuluan

Exposome merupakan ukuran dari semua paparan lingkungan yang dialami individu sepanjang kehidupan sejak masa konsepsi, dan bagaimana faktor-faktor tersebut berhubungan dan memengaruhi biologi tubuh dan kesehatan individu. Exposomics adalah studi tentang exposom, studi ini bergantung pada penerapan metode penilaian paparan internal dan eksternal. Studi paparan internal bergantung pada bidang studi genomics, metabolomics, lipidomics, transcriptomics, dan proteomics (Centers For Disease Control And Prevention, 2022).

Urbanisasi cepat memaparkan ribuan bahan kimia industri, polutan udara dan zat xenobiotik lainnya kepada manusia. Banyak dari senyawa tersebut yang bersifat sitotoksik dan menyebabkan stres oksidatif, atau bertindak sebagai pengganggu endokrin yang mengubah jalur pensinyalan molekuler yang mendasari risiko penyakit akibat inflamasi. Secara kumulatif, seluruh faktor gaya hidup modern ini mendorong pergeseran dari respons imun akut yang menguntungkan menjadi respons imun kronis yang merugikan, dan kemudian menjadi akar permasalahan PTM seperti DM2, MAFLD, penyakit KJ dan kanker.(Furman et al., 2019)

Relasi Antara Exposome, Obesitas dan *Chronic Low-Grade Systemic Inflammation*

Exposome mencakup keseluruhan paparan lingkungan yang dialami individu sepanjang kehidupannya. Exposome berinteraksi langsung dengan gen dan biologis manusia untuk mendorong obesitas dan *chronic low-grade systemic inflammation* ataupun *metaflammation*.

Exposome, Obesitas dan *Chronic Low-Grade Systemic Inflammation* saling berinteraksi dengan cara:

- Obesitas menyediakan situasi yang ditandai oleh sel-sel adipocyte membesar dan mengalami hipoksia, diikuti stres sel dan kematian sel. Sel-sel imun mengalami polarisasi dan didominasi *macrophage* pro-inflamasi yang menginfiltrasi *adipose tissue*.
- Exposome berperan melalui beberapa domain yang saling tumpang tindih, yaitu; pola makan, microbioma, paparan bahan kimia (seperti logam berat, bahan kimia pengganggu endokrin, bahan kimia yang memicu stres secara langsung), gangguan tidur.
- Setelah mengalami inflamasi, *adipose tissue* bertindak sebagai penghasil sitokin pro-inflamasi dan sitokin ke sirkulasi darah (seperti TNF- α , IL-6, *C-reactive protein*) dan pendorong resistensi insulin perifer yang berkontribusi terhadap perkembangan DM2 dan sindroma metabolik.

BAB XIII

PENELITIAN TERKAIT *CHRONIC LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION & ADIPOSITY - BASED CHRONIC DISEASE*

Proses metaflamasi dalam obesitas menunjukkan bagaimana obesitas mengubah populasi sel imun (*macrophage*, sel T, sel B, dan sel lainnya) di AT. Inflamasi obesitas merupakan proses sistemik yang merembet ke seluruh organ metabolik. Dengan tinjauan masalah dari sisi metaflamasi, Schleh MW et al (2023) membahas pendekatan terapi anti-inflamasi secara farmakologis dan non-farmakologis untuk menarget metaflamasi (Schleh et al., 2023).

Pedoman saat ini merekomendasikan penggabungan pendekatan diet anti-inflamasi dengan modifikasi gaya hidup lainnya, karena efek sinergis dari nutrisi, aktivitas fisik, dan manajemen stres tampaknya memperkuat perbaikan metabolisme melebihi apa yang dicapai oleh intervensi tunggal.

Strategi Potensial Terapeutik

1. Modifikasi Gaya Hidup

Systematic review dan meta-analysis menunjukkan bagaimana efek intervensi gaya hidup (*life style*) selama 6-12 bulan (2-5 sesi per-minggu) mengubah indikator-indikator inflamasi dan *waist circumference* dari 6 *randomized-controlled trials* (RCTs) yang meliputi 1246 subjek *overweight/obesity* dengan sindroma metabolik. Intervensi gaya

- hidup menurunkan secara signifikan C-reactive protein (CRP), IL-6, dan meningkatkan secara signifikan adiponectin. Modifikasi gaya hidup menurunkan *waist circumference* secara signifikan yang mencerminkan perbaikan dari obesitas abdominal. Aktivitas fisik mengurangi masa lemak visceral, sumber utama sitokin inflamasi, dan meningkatkan produksi miokinin dari otot rangka, semuanya memberikan efek anti-inflamasi sistemik (Rahimi et al., 2022).
- 2. Rekomendasi aktivitas fisik minimal 150 menit per minggu dengan aktivitas fisik intensitas sedang dapat dicapai dengan target berjalan minimal 3000 langkah dalam 30 menit selama 5 hari per minggu (Marshall et al., 2009) Target terbaru 10.000 langkah per hari telah dipromosikan secara luas untuk mencapai manfaat kesehatan optimal (Lee et al., 2019) Bukti terbaru menunjukkan manfaat 8000 hingga 10.000 langkah per hari untuk mengurangi penyakit kronis dan kematian dini, target ini lebih mudah dicapai daripada hanya menetapkan satu target saja (Ungvari et al., 2023) terutama bagi individu dengan keterbatasan waktu.
- Latihan aerobik intensitas sedang yang dilakukan minimal 150 menit per-minggu menurunkan kadar hs-CRP hingga 30% pada individu dengan obesitas (Rahimi et al., 2022).

3. Diet.

- Diet yang dirancang untuk menurunkan berat badan (BB), dapat mengurangi inflamasi secara keseluruhan pada individu yang berusia ≥ 60 tahun dengan obesitas. Pada subjek berusia ≥ 60 tahun, intervensi diet lebih besar signifikasinya dalam mereduksi kadar C-reactive protein, IL-6, dan TNF- α , dibandingkan tanpa intervensi *weight-loss treatment*. Ditemukan bahwa perubahan *soluble* TNF- α receptor 1 berkorelasi dengan perubahan BB (Nicklas et al., 2004).

4. Tidur Berkualitas

- Pola tidur yang buruk, durasi tidak cukup, dan tidur yang terfragmentasi, dikaitkan dengan peningkatan penanda inflamasi js-CRP dan IL-6 (Kantor et al., 2013).
- Kurang tidur memperburuk peradangan sistemik dengan mengaktifkan *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis dan meningkatkan level kortisol, yang mengganggu metabolisme glukosa dan mendorong inflamasi AT (Kantor et al., 2013).
- Perbaikan durasi tidur sampai 7-9 jam per-malam diikuti dengan reduksi biomarker inflamasi, perbaikan luaran metabolik pada individu obes (Nicklas et al., 2004).
- *Cognitive behavioral therapy* untuk insomnia terbukti menjur dalam meningkatkan kualitas tidur dan mengurangi komorbiditas terkait inflamasi (Kantor et al., 2013) (77)

5. Manajemen stres.

Makan karena stres (*stress eating*) atau makan emosional (*emotional eating*) adalah respons perilaku maladaptif terhadap stres. Sejumlah individu mungkin kurang makan dan/atau kehilangan BB dalam kondisi stres, sementara 70% individu cenderung makan berlebihan dan/atau menambah BB sebagai respons terhadap stres. *Stress eaters* cenderung mengalami peningkatan BB dan menunjukkan peningkatan kadar insulin, kortisol, rasio kolesterol total/HDL dalam darah pada malam hari, selama periode ujian, dengan mengontrol periode kontrol dasar.

- Makan karena stres dapat memiliki konsekuensi jangka pendek pada kesehatan metabolik (Epel et al., 2004) .

- *Stress eating* biasanya melibatkan konsumsi makanan padat kalori dan sangat lezat yang dikenal sebagai makanan penghibur (*comfort food*). Bersamaan dengan kelimpahan makanan dan gaya hidup modern yang kurang aktif, perilaku *stress eating* berperan penting dalam penambahan BB yang tidak disengaja, kesehatan metabolisme, dan epidemi obesitas yang terus berlanjut. Manusia dunia modern cenderung menghadapi *stressor* jangka panjang, kumulatif, dan psikososial, yaitu stres kronis. Stres kronis memicu respons endokrin yang diatur oleh *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis, khususnya pelepasan kortisol yang menyebabkan makan berlebihan makanan padat energi (Dallman et al., 2003).
- Penelitian pada anak dan remaja menunjukkan adanya keterkaitan antara akumulasi lemak tubuh dengan stres dan inflamasi, yang mana persentase massa lemak berkorelasi kuat dengan hsCRP sirkulasi, biomarker inflamasi lainnya dan resistensi insulin. (Christaki et al., 2022) .
- Karena stres kronis merupakan faktor kunci dalam *stress eating*, strategi pengurangan stres sangat penting untuk keberhasilan pengibatan. *Mindfulness* mendorong pengaturan kebiasaan makan dengan meningkatkan kesadaran terhadap isyarat lapar dan kenyang internal serta respons sensorik saat makan (Afari et al., 2019).
- Program *mindfulness* 8 minggu mengurangi kadar IL-6 sebesar 15% pada individu dengan IMT tinggi.

6. Berhenti merokok,

- Merokok memperburuk inflamasi sistemik melalui infeksi stres oksidatif dan mengaktifkan jalur pro-inflamasi NF- κ B (Kantor et al., 2013).
- Berhenti merokok menyebabkan penurunan penanda inflamasi, meningkatkan efektivitas intervensi anti-inflamasi lain (seperti dengan berolahraga dan program penurunan BB) (Kantor et al., 2013).

7. Nutrisi Anti-Inflamasi

- Diet Mediterania merupakan salah satu pola diet anti-inflamasi yang paling banyak dipelajari untuk manajemen obesitas. Ciri diet Mediterania adalah konsumsi harian buah-buahan, sayuran, biji-bijian utuh, kacang-kacangan, dan minyak zaitun sebagai lemak utama. Asupan ikan, unggas dan anggur dalam jumlah sedang, sedangkan daging merah dan makanan manis jarang dikonsumsi (Guasch-Ferré & Willett, 2021).
- Tinjauan sistematis yang mencakup 5 RCT ($n=998$) menunjukkan bahwa diet Mediterania menghasilkan penurunan BB sedikit lebih besar daripada diet rendah lemak lain pada ≥ 12 bulan range of mean values: -4,1 hingga -10,1 kg vs 2,9 hingga -5,0 kg, namun menghasilkan penurunan BB serupa dengan diet komparasinya (range mean values: -4,1 hingga 10,1 kg vs -4,7 hingga -7,7 kg) termasuk *low-carbohydrate diet* dan *the American Heart Diet*. (Mancini et al., 2016)
- Diet Mediterania kaya akan polifenol dari berbagai makanan seperti berry, rempah, kacang-kacangan, kakao, anggur, dan minyak zaitu. Diet kaya polifenol memiliki efek menguntungkan terhadap disbiosis terkait obesitas dan kadar LPS yang beredar. Misalnya, isoflavon menunjukkan penurunan produksi nitric oxide species (NOS) dan penurunan cytokine pro-inflamasi (TNF- α dan IL-6) yang merespons LPS (Johnson et al., 2019). Pada studi LIBRE perempuan dengan gangguan *barrier* usus dialokasikan untuk mengikuti diet Mediterania ($n=124$) atau control ($n=136$) selama 3 bulan. Kepatuhan terhadap diet Mediterania dikaitkan dengan penurunan *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) dan zonulin. Diet Mediterania dapat membantu mengurangi kadar LPS dan mengurangi peradangan. (Seethaler et al., 2022)

Seluruh hipotesis mekanistik di tingkat laboratorium dan seluler ini memerlukan pembuktian klinis yang solid pada subjek. Satu penelitian telah dilakukan dengan memantau perubahan indeks massa tubuh, lingkar pinggang, kadar glukosa darah, kadar trigliserida, dan malondialdehyde untuk melihat manfaat dari kombinasi aktivitas berjalan kaki, edukasi diet untuk meningkatkan kemampuan individu mengatur pola makan sehari-hari, dan manfaat minum seduhan teh daun *G. atroviridis* yang diproduksi dari daerah Sijunjung Sumatera Barat.

BAB XIII

Intervensi Kombinasi Aktivitas Jalan Kaki, Teh *Garcinia*, dan Edukasi Diet. Kajian Hasil Penelitian Penulis

Seluruh kerangka teoretis mengenai patofisiologi molekuler ABCD, kaskade stres seluler, hingga mekanisme fitofarmaka yang telah diulas pada bab-bab sebelumnya, memerlukan sebuah pembuktian pada subjek manusia.

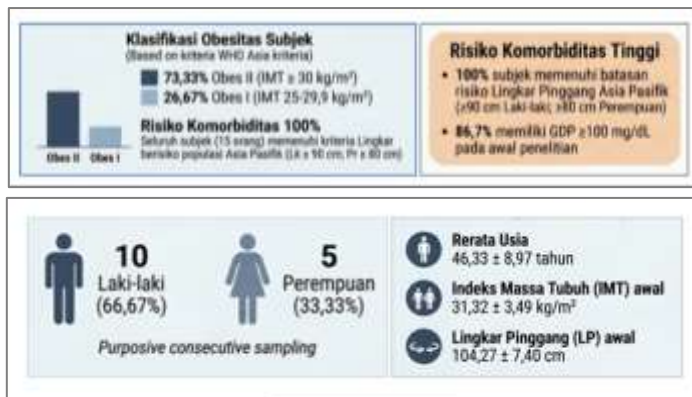
Pada bab ini, penulis buku menyajikan data orisinal dari uji klinis yang dilakukan oleh penulis untuk menguji efektivitas intervensi integratif non-farmakologis pada kelompok dewasa dengan obesitas. Intervensi kombinasi yang diterapkan meliputi konsumsi teh *G. atroviridis*, aktivitas fisik jalan kaki terukur dengan target akumulasi 150 menit per minggu, serta edukasi diet terstruktur yang dijalankan secara disiplin selama rentang waktu satu bulan.

Penyajian data disusun secara sistematis, bergerak dari parameter makro fisik antropometrik, menuju perubahan marker molekuler di tingkat sirkulasi seluler. Melalui pendekatan deskriptif-analitis dan visualisasi data klinis, dipaparkan bagaimana sinergi intervensi ini diikuti oleh penurunan indeks massa tubuh, lingkar perut, perbaikan glukosa darah puasa, perbaikan kadar trigliserida, dan perbaikan kadar malondialdehid sebagai biomarker stres oksidatif pada partisipan obes yang pada awalnya menunjukkan inflamasi sistemik melalui pemeriksaan Chemerin. Data disajikan secara runtut sebagai berikut.

Penelitian dengan kombinasi intervensi aktivitas fisik jalan kaki, edukasi diet, dan minum teh asam gelugur dilakukan dengan melibatkan 15 partisipan laki-laki dan perempuan berusia $46,33 \pm 8,97$ tahun, dengan rerata $\pm$ SD baseline IMT $29,84 \pm 3,16$ kg/m² (laki-laki) dan $34,28 \pm 1,99$

kg/m² (perempuan), dan lingkar pinggang (LP) dengan rerata $\pm$ SD 104,90 $\pm$ 8,12 cm (laki-laki) dan 103,00 $\pm$ 6,36 cm (perempuan).

Seluruh partisipan berusia dewasa. Pada penelitian diterapkan kriteria WHO untuk populasi Asia untuk menggolongkan individu atas obes I jika memiliki IMT 25 - 29,9 kg/m², obes II jika memiliki IMT $\geq$ 30 kg/m². Partisipan merupakan laki-laki dan perempuan obes. Batasan lingkar pinggang (LP) untuk populasi Asia Pasifik, dengan ukuran LP $\geq$ 80 cm untuk perempuan, dan LP $\geq$ 90 cm pada laki-laki. Batasan GDP yang diterapkan adalah GDP $\geq$ 100 mg/dL. Berikut ini adalah ringkasan dari penelitian yang dilakukan.



Awal Penelitian. Pengukuran Antropometrik dan Uji Laboratorium

Seluruh partisipan menunjukkan obesitas abdomen. Pada awal penelitian (pretest), ukuran rata-rata lingkar pinggang adalah 104,90 $\pm$ 8,12 cm pada partisipan laki-laki, dan rerata LP 103,00 $\pm$ 6,36 cm pada partisipan perempuan.

Baseline kadar GDP 172,67 $\pm$ 130,91 mg/dL, kadar trigliserida 241,40 $\pm$ 211,44 mg/dL, dan kadar Malondialdehyde (MDA) 0,82 $\pm$ 0,15 μ mol/L.

Intervensi

Intervensi yang dilakukan meliputi: pertama, memberikan edukasi diet, dan mengingatkan kembali dengan poin-poin penting edukasi diet dalam setiap

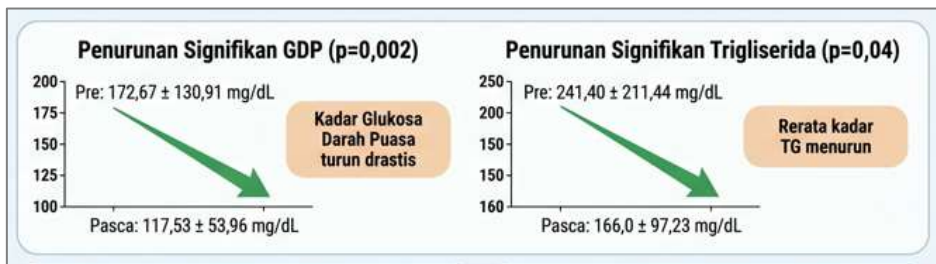
pertemuan signifikan antara observer dengan para partisipan. Partisipan didorong supaya makan sesuai dengan edukasi. Kedua, partisipan mengikuti kegiatan berjalan kaki tiga kali seminggu di bawah observasi. Durasi berjalan kaki diukur dengan alat pengukur waktu, lintasan yang ditempuh diukur dengan alat pengukur panjang. Batasan waktu untuk kegiatan berjalan kaki dengan pemantauan peneliti ditetapkan di awal penelitian dengan durasi total 150 menit dalam seminggu. Frekuensi total aktivitas berjalan kaki adalah 12 kali selama sebulan. Ketiga, partisipan minum seduhan teh *G. atroviridis* produksi Sijunjung – Sumatra Barat. Satu kantong teh celup *G. atroviridis* sebagai sumber (-)-HCA diseduh dengan 200 ml air panas, seduhan bisa diminum kapan saja sepanjang hari.

Panjang total lintasan jalan kaki yang ditempuh dalam 12 kali kegiatan dalam sebulan rata-rata $60,20 \pm 4,89$ km (95%IK 57,49 - 62,91), rerata per-kegiatan $3,76 \pm 0,31$ km (95%IK 3,59 - 3,93). Durasi kegiatan berjalan kaki di bawah pemantauan peneliti sesuai dengan yang ditetapkan di awal penelitian, yaitu total 150 menit dalam seminggu, dibagi merata dalam tiga kali aktivitas per minggu.

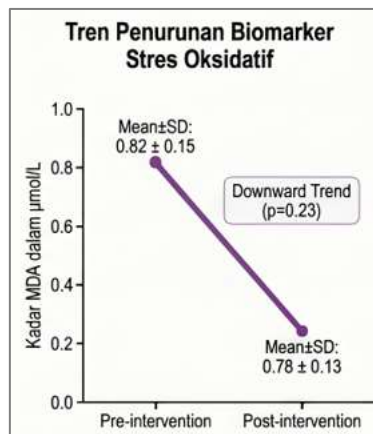
Pasca Intervensi. Pengukuran Antropometrik dan Uji Laboratorium



Setelah 1 bulan masa perlakuan, dilakukan pengukuran ulang antropometrik dan pemeriksaan laboratorium. Indeks Massa Tubuh pasca intervensi pada seluruh peserta menunjukkan rerata $30.8573 \pm 3.46406 \text{ kg/m}^2$.



Pemeriksaan laboratorium pasca intervensi dengan hasil kadar glukosa darah puasa (GDP) $117,53 \pm 53,96 \text{ mg/dL}$. Rerata kadar trigliserida $166,0 \pm 97,23 \text{ mg/dL}$ dan rerata kadar Malondialdehyde (MDA) $0,78 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$.



Hasil menunjukkan perbaikan pengukuran antropometrik, kadar glukosa puasa, trigliserida, seiring dengan penurunan kadar malondialdehyde. Perbaikan antropometrik maupun biomarker metabolik dan stres oksidatif masih belum mencapai angka normal. Status obesitas dan penurunan

malondialdehyde (tidak signifikan) mengindikasikan intervensi kombinasi masih diperlukan dalam jangka waktu yang lebih lama secara reguler dan teratur sampai mencapai angka-angka yang ditargetkan, dan bisa memperoleh manfaat lepas dari status obesitas dan menurunkan risiko-risiko terkait obesitas.

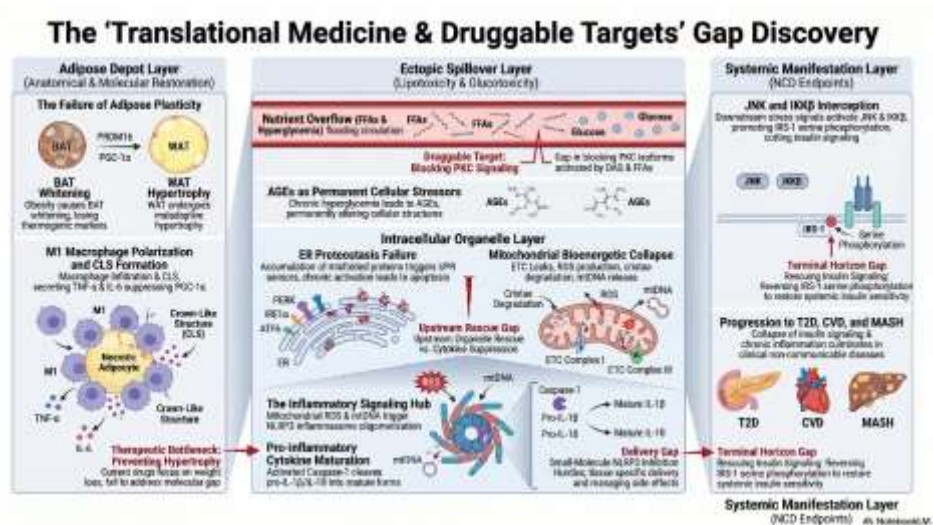
BAB XIV

TRANSLATIONAL MEDICAL RESEARCH FOR OBESITY

Konsep terkini menekankan perlunya berbagai pendekatan yang menarget inflamasi, mikrobiota, sirkuit neuroendokrin, dan interaksi imunometabolik (Deng et al., 2016; López-Ortega et al., 2022; Tsilingiris et al., 2021) untuk mengentaskan masalah *adiposity-based chronic disease* atau obesitas. Hasil penelitian translasional yang direncanakan dan didesain dengan baik, serta memiliki landasan teoritis yang kuat diharapkan bisa diterapkan dalam manajemen yang mengkombinasikan tatalaksana non-farmakologis, farmakologis, perubahan gaya hidup, perbaikan pola makan dan memanfaatkan tanaman dengan khasiat bioaktif, untuk individu, kelompok masyarakat, maupun dalam regulasi secara nasional.

Sejak abad lalu telah banyak penelitian dan dengan berbagai metode penelitian yang dikerjakan untuk mengurai masalah obesitas secara detail dan mendalam. Penelitian tersebut ada yang berupa studi in-silico, in vitro, dan studi in vivo, semuanya masih memiliki tempat untuk diutilisasi untuk penelitian berikutnya.

Teknologi saat ini semakin memungkinkan menjalankan penelitian untuk memahami *microenvironment* AT yang kompleks. Penelitian dapat dilaksanakan dengan menggabungkan transcriptomics spasial, metabolomics untuk memvisualisasi bagaimana adiposit berinteraksi dengan sel imun, sel endotel, dan sel syaraf. Di antara metode *advance* lainnya ada juga; identifikasi subtype *adipose stem and progenitor cell* (ASPC) memberikan perspektif terkait faktor-faktor penentu dalam ekspansi adiposa sehat dan yang patologis, perannya dalam penuaan dan perkembangan penyakit. Pendekatan *drug discovery* secara komputasi, *long-read RNA sequencing* (metode akurat memprediksi sekuens protein), enhanced *peptidomics* (untuk mengungkapkan spektrum lengkap adipokin, peptida dan mikropeptida) (Corvera et al., 2026).



Gambar. Penelitian translasional merupakan peluang untuk mencapai manfaat menyelesaikan masalah obesitas. (Gambar dihasilkan dengan NotebookLM

BIOGRAFI

Penulis buku ini, Christina JRE Lumbantobing, alumni Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, dan lulusan Program Pendidikan S3 Kimia- Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam – Universitas Andalas. Penulis merupakan salah satu dari antara dokter yang mengikuti Program Musketeers Batch 2012 pada Intensive Course on Immunology di Fakultas Kedokteran, Universitas Gajah Mada, penulis ingin menyajikan dan mendiseminasikan informasi tentang bagaimana obesitas bisa berhubungan dengan penyakit tidak menular melalui perjalanan metaflamasi yang berlangsung kronis.

Pada saat ini penulis bekerja dan berprofesi sebagai dosen dan dokter di Program Pendidikan Spesialis Penyakit Dalam (Sp1) dan RS Pendidikan di Fakultas Kedokteran dan Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Gigi- Universitas Prima Indonesia.

Daftar Referensi

- Abdullah, T. M., Whatmore, J., Bremer, E., Slibinskas, R., Michalak, M., & Eggleton, P. (2021). Endoplasmic reticulum *stress*-induced release and binding of calreticulin from human ovarian cancer cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy : CII*, 71(7), 1655. <https://doi.org/10.1007/S00262-021-03072-6>
- Adams, C. J., Kopp, M. C., Larburu, N., Nowak, P. R., & Ali, M. M. U. (2019). Structure and molecular mechanism of ER *stress* signaling by the unfolded protein response signal activator IRE1. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2019•frontiersin.Org, 6(MAR), 11. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2019.00011/FULL>
- Afari, N., Herbert, M. S., Godfrey, K. M., Cuneo, J. G., Salamat, J. S., Mostoufi, S., Gasperi, M., Ober, K., Backhaus, A., Rutledge, T., & Wetherell, J. L. (2019). Acceptance and commitment therapy as an adjunct to the MOVE! programme: a randomized controlled trial. *Obesity Science & Practice*, 5(5), 397. <https://doi.org/10.1002/OSP4.356>
- Afrin, R., Arumugam, S., Soetikno, V., Thandavarayan, R. A., Pitchaimani, V., Karuppagounder, V., Sreedhar, R., Harima, M., Suzuki, H., Miyashita, S., Nomoto, M., Suzuki, K., & Watanabe, K. (2015). Curcumin ameliorates streptozotocin-induced liver damage through modulation of endoplasmic reticulum *stress*-mediated apoptosis in diabetic rats. *Taylor & Francis R Afrin, S Arumugam, V Soetikno, RA Thandavarayan, V Pitchaimani, V Karuppagounder Free Radical Research*, 2015•Taylor & Francis, 49(3), 279–289. <https://doi.org/10.3109/10715762.2014.999674>
- Ahmadian, M., Duncan, R. E., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., & Sul, H. S. (2007). Triacylglycerol Metabolism In Adipose Tissue. *Future Lipidology*, 2(2), 229–237. <https://doi.org/10.2217/17460875.2.2.229>
- Akanbi, C. A., & Ojo, O. A. (2025). The UPR-oxidative *stress* nexus in diabetes and obesity: Exploring innovative therapeutic approaches for

- metabolic control. *Obesity Medicine*, 57, 100634.
<https://doi.org/10.1016/J.OBMED.2025.100634>
- AlBashtawi, J., Al-Jaber, H., Ahmed, S., & Al-Mansoori, L. (2024). Impact of Obesity-Related Endoplasmic Reticulum *Stress* on Cancer and Associated Molecular Targets. *Biomedicines*, 12(4), 793.
<https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES12040793>
- Algieri, C., Nesci, S., & Oppedisano, F. (2025). Mitochondrial dysfunction acts as a modulator of the immunometabolic route for activating the cytosolic DNA sensor pathway in triggering innate immunosurveillance. *SpringerC Algieri, S Nesci, F Oppedisano Journal of Translational Medicine*, 2025•Springer, 23(1).
<https://doi.org/10.1186/S12967-025-07392-4>
- Andrade, B., Jara-Gutiérrez, C., Paz-Araos, M., Vázquez, M. C., Díaz, P., & Murgas, P. (2022). The Relationship between Reactive Oxygen Species and the cGAS/STING Signaling Pathway in the Inflammaging Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15182. <https://doi.org/10.3390/IJMS232315182>
- Antoniotti, V., Bellone, S., Gonçalves Correia, F. P., Peri, C., Tini, S., Ricotti, R., Mancioffi, V., Gagliardi, M., Spadaccini, D., Caputo, M., Corazzari, M., & Prodam, F. (2022). Calreticulin and PDIA3, two markers of endoplasmic reticulum *stress*, are associated with metabolic alterations and insulin resistance in pediatric obesity: A pilot study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1003919.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.1003919/TEXT>
- Aranda-Rivera, A. K., Cruz-Gregorio, A., Arancibia-Hernández, Y. L., Hernández-Cruz, E. Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2022). RONS and Oxidative *Stress*: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen*, 2(4), 437–478. <https://doi.org/10.3390/OXYGEN2040030>
- Archibald, J. M. (2015). Endosymbiosis and eukaryotic cell evolution. *Current Biology*, 25(19), R911–R921.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.07.055>

- Arner, P., & Spalding, K. L. (2010). Fat cell turnover in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(1), 101–104. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2010.02.165>
- Bailey, M. A., & Holscher, H. D. (2018). Microbiome-Mediated Effects of the Mediterranean Diet on Inflammation. *Advances in Nutrition*, 9(3), 193. <https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMY013>
- Banerjee, D., & Mani, A. (2025). Obesity's systemic impact: exploring molecular and physiological links to diabetes, cardiovascular disease, and heart failure. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1681766. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2025.1681766/TEXT>
- Bentham, J., Di Cesare, M., Bilano, V., Bixby, H., Zhou, B., Stevens, G. A., Riley, L. M., Taddei, C., Hajifathalian, K., Lu, Y., Savin, S., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Chirita-Emandi, A., Hayes, A. J., Katz, J., Kelishadi, R., Kengne, A. P., Khang, Y. H., ... Cisneros, J. Z. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Biswas, S. K., & Mantovani, A. (2010). *Macrophage* plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Immunology*, 11(10), 889–896. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>
- Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., & Mikelsaar, M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(4), 516–520. <https://doi.org/10.1067/MAI.2001.118130>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, 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., Højlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463. <https://doi.org/10.1038/NATURE10777>

- Brand, M. D. (2010). The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Experimental Gerontology*, 45(7–8), 466–472.
<https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2010.01.003>
- Brandl, N., Seitz, R., Sendtner, N., Müller, M., & Gülow, K. (2025). Living on the Edge: ROS Homeostasis in Cancer Cells and Its Potential as a Therapeutic Target. *Antioxidants*, 14(8).
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX14081002>
- Bremer, A. A., Devaraj, S., Afify, A., & Jialal, I. (2011). Adipose Tissue Dysregulation in Patients with Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), E1782–E1788.
<https://doi.org/10.1210/JC.2011-1577>
- Brookheart, R. T., Michel, C. I., & Schaffer, J. E. (2009). As A Matter of Fat. *Cell Metabolism*, 10(1), 12.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2009.03.011>
- Bull, M. J., & Plummer, N. T. (2014). Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 13(6), 17. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4566439/>
- Cao, A., Li, Q., Yin, P., Dong, Y., Shi, H., Wang, L., Ji, G., Xie, J., & Wu, D. (2013). Curcumin induces apoptosis in human gastric carcinoma AGS cells and colon carcinoma HT-29 cells through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum. *SpringerA Cao, Q Li, P Yin, Y Dong, H Shi, L Wang, G Ji, J Xie, D WuApoptosis*, 2013•*Springer*, 18(11), 1391–1402. <https://doi.org/10.1007/S10495-013-0871-1>
- Casagrande, R., Stern, P., Diehn, M., Shamu, C., Osario, M., Zúñiga, M., Brown, P. O., & Ploegh, H. (2000). Degradation of proteins from the ER of *S. cerevisiae* requires an intact unfolded protein response pathway. *Molecular Cell*, 5(4), 729–735.
[https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80251-8](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80251-8)
- Centers For Disease Control And Prevention. (2022, August 19). *Exposome and Exposomics* . CDC Archive.
https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/niosh/topics/exposome/default.html

- Chawla, A., Schwarz, E. J., Dimaculangan, D. D., & Lazar, M. A. (1994). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology*, 135(2), 798–800. <https://doi.org/10.1210/EN.135.2.798>
- Chen, S., Li, Q., Shi, H., Li, F., Duan, Y., & Guo, Q. (2024). New insights into the role of mitochondrial dynamics in oxidative stress-induced diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 178. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2024.117084>
- Chen, X., Shi, C., He, M., Xiong, S., targeted, X. X.-S. transduction and, & 2023, undefined. (2023). Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Nature.ComX Chen, C Shi, M He, S Xiong, X XiaSignal Transduction and Targeted Therapy*, 2023•nature.Com, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>
- Chen, X., Xie, N., Feng, L., Huang, Y., Wu, Y., Zhu, H., Tang, J., & Zhang, Y. (2025). Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chinese Medical Journal*, 138(1), 15–27. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000003230>
- Christaki, E. V., Pervanidou, P., Papassotiriou, I., Bastaki, D., Valavani, E., Mantzou, A., Giannakakis, G., Boschiero, D., & Chrousos, G. P. (2022). Stress, Inflammation and Metabolic Biomarkers Are Associated with Body Composition Measures in Lean, Overweight, and Obese Children and Adolescents. *Children*, 9(2), 291. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN9020291>
- Chusyd, D. E., Wang, D., Huffman, D. M., & Nagy, T. R. (2016). Relationships between Rodent White Adipose Fat Pads and Human White Adipose Fat Depots. *Frontiers in Nutrition*, 3, 186521. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2016.00010/FULL>
- Cignarelli, M., & Lamacchia, O. (2007). Obesity and kidney disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17(10), 757–762. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.03.003>

- Cinti, S. (2009). Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 297(5). <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00183.2009>
- Cinti, S. (2012). The adipose organ at a glance . *Disease Models & Mechanisms*, 5(5), 588–594. <https://doi.org/10.1242/dmm.009662>
- Cinti, S. (2019). White, brown, beige and pink: A rainbow in the adipose organ. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 4, 29–36. <https://doi.org/10.1016/J.COEMR.2018.07.003>
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines *macrophage* localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research*, 46(11), 2347–2355. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>
- Claesson, M. J., O’Sullivan, O., Wang, Q., Nikkilä, J., Marchesi, J. R., Smidt, H., de Vos, W. M., Ross, R. P., & O’Toole, P. W. (2009). Comparative analysis of pyrosequencing and a phylogenetic microarray for exploring microbial community structures in the human distal intestine. *Journals.Plos.Org* MJ Claesson, O O’Sullivan, Q Wang, J Nikkilä, JR Marchesi, H Smidt, WM De Vos, RP Ross PloS One, 2009•journals.Plos.Org, 4(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0006669>
- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), 735–742. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO2876>
- Corvera, S., Rajan, A., Townsend, K. L., Shamsi, F., Wu, J., Svensson, K. J., Zeltser, L. M., Collins, S., Reis, T., Tseng, Y. H., & Goodyear, L. J. (2026). Advances in Adipose Tissue Biology. *Endocrine Reviews*, 47(1), 75–92. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAF032>
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature* 2002 420:6917, 420(6917), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>

- Crasan, I. M., Tanase, M., Delia, C. E., Gradisteanu-Pircalabioru, G., Cimpean, A., & Ionica, E. (2025). Metaflammation's Role in Systemic Dysfunction in Obesity: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(21), 10445. <https://doi.org/10.3390/IJMS262110445>
- Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, H. W. J., Naylor, C. P. E., & MacFarlane, G. T. (1987). Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 28(10), 1221–1227. <https://doi.org/10.1136/GUT.28.10.1221>
- Curtis, J. M., Grimsrud, P. A., Wright, W. S., Xu, X., Foncea, R. E., Graham, D. W., Brestoff, J. R., Wiczer, B. M., Ilkayeva, O., Cianflone, K., Muoio, D. E., Arriaga, E. A., & Bernlohr, D. A. (2010). Downregulation of Adipose Glutathione S-Transferase A4 Leads to Increased Protein Carbonylation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Dysfunction. *Diabetes*, 59(5), 1142. <https://doi.org/10.2337/DB09-1105>
- Daemen, S., & Schilling, J. D. (2019). The Interplay Between Tissue Niche and *Macrophage* Cellular Metabolism in Obesity. *Frontiers in Immunology*, 10, 3133. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.03133/FULL>
- Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., La Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M. E., Bhatnagar, S., Laugero, K. D., & Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: A new view of “comfort food.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(20), 11696. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1934666100>
- Das, S., Mukhuty, A., Mullen, G. P., & Rudolph, M. C. (2024). Adipocyte Mitochondria: Deciphering Energetic Functions across Fat Depots in Obesity and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), 6681. <https://doi.org/10.3390/IJMS25126681>
- Diaz-Vegas, A., Sanchez-Aguilera, P., Krycer, J. R., Morales, P. E., Monsalves-Alvarez, M., Cifuentes, M., Rothermel, B. A., &

- Lavandero, S. (2020). Is Mitochondrial Dysfunction a Common Root of Noncommunicable Chronic Diseases? *Endocrine Reviews*, 41(3), 491–517. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA005>
- Dominiak, A., Gawinek, E., Banaszek, A. A., & Wilkaniec, A. (2025). Mitochondrial Quality Control in Neurodegeneration and Cancer: A Common Denominator, Distinct Therapeutic Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17). <https://doi.org/10.3390/IJMS26178693>
- Dramé, M., & Godaert, L. (2023). The Obesity Paradox and Mortality in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(7), 1780. <https://doi.org/10.3390/NU15071780/S1>
- Duan, X., Iwanowycz, S., Ngoi, S., Hill, M., Zhao, Q., & Liu, B. (2021). Molecular Chaperone GRP94/GP96 in Cancers: Oncogenesis and Therapeutic Target. *Frontiers in Oncology*, 11, 629846. <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.629846>
- Ducharme, N. A., & Bickel, P. E. (2008). Minireview: Lipid Droplets in Lipogenesis and Lipolysis. *Endocrinology*, 149(3), 942–949. <https://doi.org/10.1210/EN.2007-1713>
- Epel, E., Jimenez, S., Brownell, K., Stroud, L., Stoney, C., & Niaura, R. (2004). Are stress eaters at risk for the metabolic syndrome? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 208–210. <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1314.022;PAGEGROUP:STRING: PUBLICATION>
- Farmer, S. R. (2006). Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metabolism*, 4(4), 263–273. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.07.001>
- Fatoye, F., Mbada, C., Niyi-Odumosu, F., Fatoye, C., Useh, U., Hakimi, Z., & Gebrye, T. (2025). The clinical and economic burden of obesity in low- and middle-income countries: a systematic review. *International Journal of Obesity* 2025 49:12, 49(12), 2453–2461. <https://doi.org/10.1038/s41366-025-01913-3>

- Federovitch, C. M., Ron, D., & Hampton, R. Y. (2005). The dynamic ER: experimental approaches and current questions. *Current Opinion in Cell Biology*, 17(4), 409–414.
<https://doi.org/10.1016/J.CEB.2005.06.010>
- Fernandes-da-Silva, A., Miranda, C. S., Santana-Oliveira, D. A., Oliveira-Cordeiro, B., Rangel-Azevedo, C., Silva-Veiga, F. M., Martins, F. F., & Souza-Mello, V. (2021). Endoplasmic reticulum *stress* as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. *European Journal of Nutrition*, 60(6), 2949–2960.
<https://doi.org/10.1007/S00394-021-02542-Y>
- Fernandez, A., Artola, M., Leon, S., Otegui, N., Jimeno, A., Serrano, D., & Calvo, A. (2025). Cancer Vulnerabilities Through Targeting the ATR/Chk1 and ATM/Chk2 Axes in the Context of DNA Damage. *Cells*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/CELLS14100748>
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., & Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, Oxidative *Stress*, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3117.
<https://doi.org/10.3390/IJMS12053117>
- Fève, B., Cintid, S., Beaupère, C., Vatie, C., Vigouroux, C., Vali, A., Capeau, J., Grosfed, A., & Moldes, M. (2024). Pink adipose tissue: A paradigm of adipose tissue plasticity. *Annales d'Endocrinologie*, 85(3), 248–251. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2024.05.004>
- Frank, D. N., St. Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Pnas.Org* Frank, AL St. Amand, RA Feldman, EC Boedeker, N Harpaz, NR Pace *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007•pnas.Org, 104(34), 13780–13785.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.0706625104>

- Freedman, D. S., Khan, L. K., Serdula, M. K., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (2005). The Relation of Childhood BMI to Adult Adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 115(1), 22–27. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2004-0220>
- Friedlander, R., Jarosch, E., Urban, J., Volkwein, C., & Sommer, T. (2000). A regulatory link between ER-associated protein degradation and the unfolded-protein response. *Nature Cell Biology*, 2(7), 379–384. <https://doi.org/10.1038/35017001>
- Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J., & Burrell, M. A. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 280(6). <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.2001.280.6.E827>
- Fu, S., Yang, L., Li, P., Hofmann, O., Dicker, L., Hide, W., Lin, X., Watkins, S. M., Ivanov, A., & Hotamisligil, G. S. (2011). Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature*, 473(7348), 528–531. <https://doi.org/10.1038/nature09968>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/S41591-019-0675-0>
- Fuster, J. J., Ouchi, N., Gokce, N., & Walsh, K. (2016). Obesity-induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 118(11), 1807. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306885>
- Gao, D., Madi, M., Ding, C., Fok, M., Steele, T., Ford, C., Hunter, L., & Bing, C. (2014). Interleukin-1 β mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes.

- American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 307(3), 289–304. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00430.2013>
- Garce, K. (2020, October 18). *Legumes Vs. Nuts: That's the Differences? A Comparison*. Food Storage Choices Alternatives. <https://foodsforantiaging.com/legumes-vs-nuts-the-differences/>
- Garcia-Llorens, G., El Ouardi, M., & Valls-Belles, V. (2025). Oxidative Stress Fundamentals: Unraveling the Pathophysiological Role of Redox Imbalance in Non-Communicable Diseases. *Applied Sciences*, 15(18), 10191. <https://doi.org/10.3390/APP151810191>
- Gardner, B. M., & Walter, P. (2011). Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. *Science*. OrgBM Gardner, P WalterScience, 2011•science.Org, 333(6051), 1891–1894. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1209126>
- Giordano, A., Smorlesi, A., Frontini, A., Barbatelli, G., & Cint, S. (2014). White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *European Journal of Endocrinology*, 170(5). <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945>
- Gkrinia, E. M. M., & Belančić, A. (2025). The Mechanisms of Chronic Inflammation in Obesity and Potential Therapeutic Strategies: A Narrative Review. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(5), 357. <https://doi.org/10.3390/CIMB47050357>
- Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovsky, V., Jurk, D., Maier, A. B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J. F., Robbins, P. D., ... Demaria, M. (2019). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, 179(4), 813–827. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.10.005>
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2007). Thematic review series: Adipocyte Biology Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *Journal Lipid Research*, 48, 1905–1914. <https://doi.org/10.1194/jlr.R700007-JLR200>

- Gromadzka, G., Tarnacka, B., & Cieřlik, M. (2026). Aging at the Crossroads of Cuproptosis and Ferroptosis: From Molecular Pathways to Age-Related Pathologies and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(1), 522. <https://doi.org/10.3390/IJMS27010522>
- Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*, 361(9356), 512–519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)
- Guasch-Ferré, M., & Willett, W. C. (2021). The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *Journal of Internal Medicine*, 290(3), 549–566. <https://doi.org/10.1111/JOIM.13333>
- Guinane, C. M., & Cotter, P. D. (2013). Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Journals.Sagepub.ComCM Guinane, PD CotterTherapeutic Advances in Gastroenterology*, 2013•journals.Sagepub.Com, 6(4), 295–308. <https://doi.org/10.1177/1756283X13482996>
- Han, J., & Kaufman, R. J. (2016). The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity. *Journal of Lipid Research*, 57(8), 1329. <https://doi.org/10.1194/JLR.R067595>
- Herrera, B. M., & Lindgren, C. M. (2010). The genetics of obesity. *Current Diabetes Reports*, 10(6), 498–505. <https://doi.org/10.1007/S11892-010-0153-Z>
- Hetz, C. (2012). The unfolded protein response: Controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(2), 89–102. <https://doi.org/10.1038/NRM3270>
- Hetz, C., Chevet, E., & Oakes, S. A. (2015). Proteostasis control by the unfolded protein response HHS Public Access. *Nat Cell Biol*, 17(8), 1088. <https://doi.org/10.1038/ncb3221>
- Hildebrandt, X., Ibrahim, M., & Peltzer, N. (2022). Cell death and inflammation during obesity: “Know my methods, WAT(son).” *Cell*

Death and Differentiation, 30(2), 279.

<https://doi.org/10.1038/S41418-022-01062-4>

Hosogai, N., Fukuhara, A., Oshima, K., Miyata, Y., Tanaka, S., Segawa, K., Furukawa, S., Tochino, Y., Komuro, R., Matsuda, M., & Shimomura, I. (2007). Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Adipocytokine Dysregulation. *Diabetes*, 56(4), 901–911. <https://doi.org/10.2337/DB06-0911>

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006 444:7121, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>

Hotamisligil, G. S. (2017). Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*, 47(3), 420. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2017.08.009>

Hummasti, S., & Hotamisligil, G. S. (2010). Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation in Obesity and Diabetes. *Circulation Research*, 107(5), 579–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.225698>

Hwang, J., & Qi, L. (2018). Quality Control in the Endoplasmic Reticulum: Crosstalk between ERAD and UPR pathways. *Trends in Biochemical Sciences*, 43(8), 593–605. <https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2018.06.005>

Ibrahim, I., Abdelmalek, D., sciences, A. E.-L., & 2019, undefined. (2019). GRP78: A cell's response to stress. *ElsevierIM Ibrahim, DH Abdelmalek, AA ElfikyLife Sciences*, 2019•Elsevier, 226, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.022>

Ip, S. W., Wu, S. Y., Yu, C. C., Kuo, C. L., Yu, C. S., Yang, J. S., Lin, Z. P., Chiou, S. M., Chung, H. K., Ho, H. C., & Chung, J. G. (2011). Induction of apoptotic death by curcumin in human tongue squamous cell carcinoma SCC-4 cells is mediated through endoplasmic reticulum stress and mitochondria. *Wiley Online LibrarySW Ip, SY Wu, CC Yu, CL Kuo, CS Yu, JS Yang, ZP Lin, SM Chiou, HK Chung*,

- HC HoCell Biochemistry and Function*, 2011•Wiley Online Library, 29(8), 641–650. <https://doi.org/10.1002/CBF.1800>
- Ji, H., Cao, T., Tan, Z., Zheng, R., Bian, J., Lin, W., Xu, X., Yuan, C., Shao, Y., Chen, H., & Du, J. (2026). A mitochondrial-stress adipocyte-macrophage circuit sustaining metaflammation in human type 2 diabetic adipose tissue. *Frontiers in Immunology*, 17, 1768845. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2026.1768845/TEXT>
- Jo, J., Gavrilova, O., Pack, S., Jou, W., Mullen, S., Sumner, A. E., Cushman, S. W., & Periwé, V. (2009). Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS Computational Biology*, 5(3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1000324>
- Johnson, S. L., Kirk, R. D., Dasilva, N. A., Ma, H., Seeram, N. P., & Bertin, M. J. (2019). Polyphenol Microbial Metabolites Exhibit Gut and Blood–Brain Barrier Permeability and Protect Murine Microglia against LPS-Induced Inflammation. *Metabolites*, 9(4), 78. <https://doi.org/10.3390/METABO9040078>
- Joubert, F., & Puff, N. (2021). Mitochondrial Cristae Architecture and Functions: Lessons from Minimal Model Systems. *Membranes*, 11(7), 465. <https://doi.org/10.3390/MEMBRANES11070465>
- Jung, U. J., & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184–6223. <https://doi.org/10.3390/IJMS15046184>
- Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K. I., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K., & Kasuga, M. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 116(6), 1494. <https://doi.org/10.1172/JCI26498>

- Kantor, E. D., Lampe, J. W., Kratz, M., & White, E. (2013). Lifestyle Factors and Inflammation: Associations by Body Mass Index. *PLOS ONE*, 8(7), e67833. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0067833>
- Kardinal, R., & Wachten, D. (2025). *Macrophages* in metaflammation – fueling chronic inflammation in metabolic disease. *Pflugers Archiv : European Journal of Physiology*, 478(1), 10. <https://doi.org/10.1007/S00424-025-03141-0>
- Kawasaki, N., Asada, R., Saito, A., Kanemoto, S., & Imaizumi, K. (2012). Obesity-induced endoplasmic reticulum *stress* causes chronic inflammation in adipose tissue. *Scientific Reports 2012 2:1*, 2(1), 799-. <https://doi.org/10.1038/srep00799>
- Kelley, D. E., Thaete, F. L., Troost, F., Huwe, T., & Goodpaster, B. H. (2000). Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 278(5), E941–E948. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.2000.278.5.E941>
- Kim, G., Lee, J., Ha, J., Kang, I., & Choe, W. (2023). Endoplasmic Reticulum *Stress* and Its Impact on Adipogenesis: Molecular Mechanisms Implicated. *Nutrients 2023, Vol. 15*, 15(24). <https://doi.org/10.3390/NU15245082>
- Kim, J. B., Sarraf, P., Wright, M., Yao, K. M., Mueller, E., Solanes, G., Lowell, B. B., & Spiegelman, B. M. (1998). Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *Journal of Clinical Investigation*, 101(1), 1–9. <https://doi.org/10.1172/JCI1411>
- Klepacki, H., Kowalczyk, K., Łepkowska, N., & Hermanowicz, J. M. (2025). Molecular Regulation of SASP in Cellular Senescence: Therapeutic Implications and Translational Challenges. *Cells*, 14(13). <https://doi.org/10.3390/CELLS14130942>
- Klisic, A., Ahmad, R., Haddad, D., Bonomini, F., & Sindhu, S. (2024). The role of oxidative *stress* in metabolic and inflammatory diseases.

Frontiers in Organisms and Systems, R. Ahmad, D. Haddad, F. Bonomini, S. Sindhu *Frontiers in Endocrinology*, 2024 • *frontiersin.Org*, 15.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2024.1374584/FULL>

Koszła, O., Signaling, P. S.-C. C. and, & 2024, undefined. (2024). Misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases: Protein quality control machinery as potential therapeutic clearance pathways. *SpringerOpen* Koszła, P. Solek *Cell Communication and Signaling*, 2024 • *Springer*, 22(1), 421.
<https://doi.org/10.1186/S12964-024-01791-8>

Kumar, V., & Maity, S. (2021). ER Stress-Sensor Proteins and ER-Mitochondrial Crosstalk—Signaling Beyond (ER) Stress Response. *Biomolecules* 2021, Vol. 11, 11(2), 1–31.
<https://doi.org/10.3390/BIOM11020173>

Kumar, V., & Stewart, J. H. (2025). Viewing Inflammation and Immunoregulation Under the Calpain System Lens. *Cells*, 14(22), 1814. <https://doi.org/10.3390/CELLS14221814>

Kurhaluk, N., Kamiński, P., & Tkaczenko, H. (2025). Role of Gut Microbiota in Modulating Oxidative Stress Induced by Environmental Factors. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 59, 2–51. <https://doi.org/10.33594/000000799>

Kuryłowicz, A., & Kózniewski, K. (2020). Anti-Inflammatory Strategies Targeting Metaflammation in Type 2 Diabetes. *Molecules*, 25(9), 2224. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25092224>

Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2012). Mitochondrial Dysfunction in White Adipose Tissue. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 23(9), 443. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2012.06.004>

Lamacchia, O., Nicastro, V., Camarchio, D., Valente, U., Grisorio, R., Gesualdo, L., & Cignarelli, M. (2011). Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association* -

- European Renal Association*, 26(3), 892–898.
<https://doi.org/10.1093/NDT/GFQ522>
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Kamada, M., Bassett, D. R., Matthews, C. E., & Buring, J. E. (2019). Association of Step Volume and Intensity With All-Cause Mortality in Older Women. *JAMA Internal Medicine*, 179(8), 1105–1112.
<https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2019.0899>
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022A>
- Liang, W. L., Cai, M. R., Zhang, M. Q., Cui, S., Zhang, T. R., Cheng, W. H., Wu, Y. H., Ou, W. J., Jia, Z. H., & Zhang, S. F. (2021). Chinese herbal medicine alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating endoplasmic reticulum stress. *Wiley Online Library* WL Liang, MR Cai, MQ Zhang, S Cui, TR Zhang, WH Cheng, YH Wu, WJ Ou, ZH Jia *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021 • *Wiley Online Library*, 2021.
<https://doi.org/10.1155/2021/4963346>
- Lim, S., & Meigs, J. B. (2014). Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(9), 1820. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303035>
- Lin, K., Zhu, L., & Yang, L. (2022). Gut and obesity/metabolic disease: Focus on microbiota metabolites. *MedComm*, 3(3), e171.
<https://doi.org/10.1002/MCO2.171>
- Lin, R., Zhang, X., Zhu, Q., Chen, X., Dai, L., Li, L., Li, Z., & Lin, Z. (2025). Targeting Cellular DNA Damage Response in Cancer and Bacterial Infections: Current Progress, Challenges, and Opportunities. *Health and Metabolism*, 3.
<https://doi.org/10.53941/HM.2025.100010>
- Lin, Y., Berg, A. H., Iyengar, P., T Lam, T. K., Giacca, A., Combs, T. P., Rajala, M. W., Du, X., Rollman, B., Li, W., Hawkins, M., Barzilai, N., Rhodes, C. J., George Fantus, I., Brownlee, M., & Scherer, P. E.

- (2005). The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 280(6), 4617–4626. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411863200>
- Liu, H., Yang, J., Li, L., Shi, W., Yuan, X., & Wu, L. (2016). The Natural Occurring Compounds Targeting Endoplasmic Reticulum Stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2016, 7831282. <https://doi.org/10.1155/2016/7831282>
- Lorenja Ambarita, E., Laurenxius, V. S., Lumbantobing, C. J. R. E., Lina, J., Kedokteran, F., Gigi, K., & Masyarakat, K. (2023). EFFECT OF G.ATROVIRIDIS LEAF EXTRACT ON HEPAR STEATOSIS IN RATTUS NORVEGICUS OBES WITH A HIGH-FAT DIET. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 5(1), 9–15. <https://doi.org/10.35971/JJHSR.V5I1.16735>
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.ComCA Lozupone, JI Stombaugh, JI Gordon, JK Jansson, R KnightNature*, 2012•nature.Com, 489(7415), 220–230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue *macrophage* polarization. *Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 175. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
- Luo, B., & Lee, A. S. (2012). The critical roles of endoplasmic reticulum chaperones and unfolded protein response in tumorigenesis and anticancer therapies. *Oncogene 2013 32:7*, 32(7), 805–818. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.130>
- Maloy, K. J., & Powrie, F. (2011). Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature 2011 474:7351*, 474(7351), 298–306. <https://doi.org/10.1038/nature10208>
- Mancini, J. G., Filion, K. B., Atallah, R., & Eisenberg, M. J. (2016). Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight

- Loss. *American Journal of Medicine*, 129(4), 407-415.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.028>
- Marquez, M. P., Alencastro, F., Madrigal, A., Jimenez, J. L., Blanco, G., Gureghian, A., Keagy, L., Lee, C., Liu, R., Tan, L., Deignan, K., Armstrong, B., & Zhao, Y. (2017). The Role of Cellular Proliferation in Adipogenic Differentiation of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells and Development*, 26(21), 1578–1595.
<https://doi.org/10.1089/SCD.2017.0071>;WEBSITE:WEBSITE:SAGE;WGROU:STRING:PUBLICATION
- Marshall, S. J., Levy, S. S., Tudor-Locke, C. E., Kolkhorst, F. W., Wooten, K. M., Ji, M., Macera, C. A., & Ainsworth, B. E. (2009). Translating Physical Activity Recommendations into a Pedometer-Based Step Goal: 3000 Steps in 30 Minutes. *American Journal of Preventive Medicine*, 36(5), 410–415.
<https://doi.org/10.1016/J.AMEPRE.2009.01.021>
- Martinotti, S., & Ranzato, E. (2025). Targeting the Unfolded Protein Response with Natural Products: Therapeutic Potential in ER Stress-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 8814. <https://doi.org/10.3390/IJMS26188814>
- Marzec, M., Eletto, D., & Argon, Y. (2012). GRP94: An HSP90-like protein specialized for protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1823(3), 774–787.
<https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2011.10.013>
- Mathiowetz, A. J., & Olzmann, J. A. (2024). Lipid droplets and cellular lipid flux. *Nature Cell Biology* 2024 26:3, 26(3), 331–345.
<https://doi.org/10.1038/s41556-024-01364-4>
- Matsushima, G., Yanase, Y., Nakagawa, T., Goda, M., Ozawa, K., & Hosoi, T. (2025). Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in immune cell function. *Frontiers in Immunology*. Matsushima, G, Yanase, Y, Nakagawa, T, Goda, M, Ozawa, K, Hosoi, T. *Frontiers in Immunology*

- Immunology*, 2025•frontiersin.Org, 16.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2025.1694102/FULL>
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(8), 453–466.
<https://doi.org/10.1038/NRN3071>
- McKnight, S. L., Lane, M. D., & Gluecksohn-Waelsch, S. (1989). Is CCAAT/enhancer-binding protein a central regulator of energy metabolism. *Genes Dev*, 3(12B), 2021–2024.
<https://genesdev.cshlp.org/content/3/12b/2021.full.pdf>
- Mechanick, J. I., Hurley, D. L., & Garvey, W. T. (2017). Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement. *Endocrine Practice*, 23(3), 372–378.
<https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>
- Meenakshi, K., Rajendran, M., Srikumar, S., & Chidambaram, S. (2016). Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease - Assessment by echocardiography. *Indian Heart Journal*, 68(3), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.08.005>
- Meiseles, D., Arbeli, N., & Dvella-Levitt, M. (2025). When Proteins Go Berserk: The Unfolded Protein Response and ER Stress. *Nephron*, 149(10), 609–619. <https://doi.org/10.1159/000544971>
- Mikhed, Y., Daiber, A., & Steven, S. (2015). Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 15918–15953. <https://doi.org/10.3390/IJMS160715918>
- Milano, L., Gautam, A., & Caldecott, K. W. (2024). DNA damage and transcription stress. *Molecular Cell*, 84(1), 70–79.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.014>
- Misra, A., Garg, A., Abate, N., Peshock, R. M., Stray-Gundersen, J., & Grundy, S. M. (1997). Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men.

Obesity Research, 5(2), 93–99. <https://doi.org/10.1002/J.1550-8528.1997.TB00648.X>

- Montalesi, E., Caissutti, D., Moliterni, C., Ferrante, A., Pepponi, R., Garofalo, T., Sorice, M., Misasi, R., & Candelise, N. (2025). Proteostasis network response to environmental chronic *stress*: linking survival to protein aggregation in a human neuroblastoma cellular model. *SpringerE Montalesi, D Caissutti, C Moliterni, A Ferrante, R Pepponi, T Garofalo, M Sorice, R Misasi Cellular and Molecular Life Sciences*, 2025•Springer, 82(1). <https://doi.org/10.1007/S00018-025-05884-6>
- Moreno, M., & Martinez, J. (2002). [Adipose tissue: a storage and secretory organ]. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 25 Suppl 1(Suppl 1), 29–39. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0812>
- Murano, I., Barbatelli, G., Parisani, V., Latini, C., Muzzonigro, G., Castellucci, M., & Cinti, S. (2008). Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of Lipid Research*, 49(7), P1562. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>
- Murray, P. J., Allen, J. E., Biswas, S. K., Fisher, E. A., Gilroy, D. W., Goerdt, S., Gordon, S., Hamilton, J. A., Ivashkiv, L. B., Lawrence, T., Locati, M., Mantovani, A., Martinez, F. O., Mege, J. L., Mosser, D. M., Natoli, G., Saeij, J. P., Schultze, J. L., Shirey, K. A., ... Wynn, T. A. (2014). *Macrophage* Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*, 41(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
- Nicklas, B. J., Ambrosius, W., Messier, S. P., Miller, G. D., Penninx, B. W. J. H., Loeser, R. F., Palla, S., Bleecker, E., & Pahor, M. (2004). Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: A randomized controlled clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 544–551. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.544>

- Nieto, V., Crowley, J., Santos, D., & Monticelli, L. (2024). Molecular mechanism of lipid droplet biogenesis. *Biophysical Journal*, 123(3), 542a–543a. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2023.11.3288>
- Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Seo, K., Yamashita, H., Hosoya, Y., Ohsugi, M., Tobe, K., Kadowaki, T., Nagai, R., & Sugiura, S. (2008). In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 710–721. <https://doi.org/10.1172/JCI33328>
- Ong, G., & Logue, S. E. (2023). Unfolding the Interactions between Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress. *Antioxidants* 2023, Vol. 12, 12(5). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX12050981>
- Özcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A. H., Iwakoshi, N. N., Özdelen, E., Tuncman, G., Görgün, C., Glimcher, L. H., & Hotamisligil, G. S. (2004). Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5695), 457–461. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1103160>
- Park, I. R., Chung, Y. G., & Won, K. C. (2025). Overcoming β -Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: CD36 Inhibition and Antioxidant System. *Diabetes & Metabolism Journal*, 49(1), 1–12. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2024.0796>
- Patel, P. S., Buras, E. D., & Balasubramanyam, A. (2013). The Role of the Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 2013(1), 616193. <https://doi.org/10.1155/2013/616193>
- Payne, A. N., Chassard, C., Zimmermann, M., Müller, P., Stinca, S., & Lacroix, C. (2011). The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutrition & Diabetes*, 1(7), e12. <https://doi.org/10.1038/NUTD.2011.8>
- Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D. W., Craig, S., & Marshak, D. R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. OrgMF Pittenger, AM Mackay, SC

Beck, R. K. Jaiswal, R. Douglas, J. D. Mosca, M. A. Moorman. *science*, 284(5411), 143–147.

<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.284.5411.143>

Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P., & St-Onge, M. P. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21), E984–E1010.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>;WEBSITE:WEBSITE:AHA-SITE;ISSUE:ISSUE:DOI

Rahimi, G. R. M., Yousefabadi, H. A., Niyazi, A., Rahimi, N. M., & Alikhajeh, Y. (2022). Effects of Lifestyle Intervention on Inflammatory Markers and Waist Circumference in Overweight/Obese Adults With Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biological Research for Nursing*, 24(1), 94–105.

<https://doi.org/10.1177/10998004211044754>

Read, A., & Schröder, M. (2021). The unfolded protein response: An overview. *Biology*, 10(5).

<https://doi.org/10.3390/BIOLOGY10050384>

Reddy, V. P. (2023). Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11112925>

Ren, Y., Zhao, H., Yin, C., Lan, X., Wu, L., Du, X., Griffiths, H. R., & Gao, D. (2022). Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 873699.

<https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.873699/FULL>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiaro, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019a). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1).

<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS7010014>

- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019b). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS7010014>
- Ritz, E., & Koleganova, N. (2009). Obesity and Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, 29(5), 504–511. <https://doi.org/10.1016/J.SEMNEPHROL.2009.06.007>
- Robert, A. W., Marcon, B. H., Dallagiovanna, B., & Shigunov, P. (2020). Adipogenesis, Osteogenesis, and Chondrogenesis of Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells: A Comparative Transcriptome Approach. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 547777. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2020.00561/FULL>
- Roca-Rivada, A., Castela, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., Seoane, L. M., Casanueva, F. F., & Pardo, M. (2013). FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS ONE*, 8(4), e60563. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0060563>
- Rocha, V. Z., & Folco, E. J. (2011). Inflammatory Concepts of Obesity. *International Journal of Inflammation*, 2011(1), 529061. <https://doi.org/10.4061/2011/529061>
- Roger, A. J., Muñoz-Gómez, S. A., & Kamikawa, R. (2017). The Origin and Diversification of Mitochondria. *Current Biology*, 27(21), R1177–R1192. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.015>
- Roger, L., Tomas, F., & Gire, V. (2021). Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 13173. <https://doi.org/10.3390/IJMS222313173>
- Romacho, T., Elsen, M., Röhrborn, D., & Eckel, J. (2014). Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiologica*, 210(4), 733–753. <https://doi.org/10.1111/APHA.12246>

- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847. <https://doi.org/10.1038/NATURE05483>
- Rosito, G. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Ruberg, F. L., Mahabadi, A. A., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J., & Fox, C. S. (2008). Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(5), 605–613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>
- Rossin, D., Perrelli, M. G., Lo Iacono, M., Rastaldo, R., & Giachino, C. (2025). Dynamic Interplay Between Autophagy and Oxidative Stress in Stem Cells: Implications for Regenerative Medicine. *Antioxidants*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX14060691>
- Ruggiano, A., Foresti, O., & Carvalho, P. (2014). ER-associated degradation: Protein quality control and beyond. *Journal of Cell Biology*, 204(6), 869–879. <https://doi.org/10.1083/JCB.201312042>
- Sackmann-Sala, L., Berryman, D. E., Munn, R. D., Lubbers, E. R., & Kopchick, J. J. (2011). Heterogeneity among white adipose tissue depots in male C57BL/6J mice. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(1), 111. <https://doi.org/10.1038/OBY.2011.235>
- Sacks, H., & Symonds, M. E. (2013). Anatomical Locations of Human Brown Adipose Tissue: Functional Relevance and Implications in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 62(6), 1783. <https://doi.org/10.2337/DB12-1430>
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Schleh, M. W., Caslin, H. L., Garcia, J. N., Mashayekhi, M., Srivastava, G., Bradley, A. B., & Hasty, A. H. (2023). Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Science Translational Medicine*, 15(723), ead93822. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.ADF9382>

- Seethaler, B., Nguyen, N. K., Basrai, M., Kiechle, M., Walter, J., Delzenne, N. M., & Bischoff, S. C. (2022). Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 116(4), 928–942. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac175>
- Sekirov, I., Russell, S. L., Caetano M Antunes, L., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Journals.Physiology.Org* I Sekirov, SL Russell, LCM Antunes, BB Finlay *Physiological Reviews*, 2010•journals.Physiology.Org, 90(3), 859–904. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00045.2009>
- Sharma, A. M. (n.d.). *Edmonton Obesity Staging System (EOSS) Calculator*. Retrieved June 18, 2026, from <https://www.mdcalc.com/calc/10536/edmonton-obesity-staging-system-eoss#next-steps>
- Sharma, B. R., & Kanneganti, T. D. (2021). NLRP3 Inflammasome in Cancer and Metabolic Diseases. *Nature Immunology*, 22(5), 550. <https://doi.org/10.1038/S41590-021-00886-5>
- Sharma, V., & Mehdi, M. M. (2023). Oxidative stress, inflammation and hormesis: The role of dietary and lifestyle modifications on aging. *Neurochemistry International*, 164. <https://doi.org/10.1016/J.NEUINT.2023.105490>
- Shimano, H., Horton, J. D., Hammer, R. E., Shimomura, I., Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1996). Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *The Journal of Clinical Investigation*, 98(7), 1575–1584. <https://doi.org/10.1172/JCI118951>
- Shimomura, I., Bashmakov, Y., Ikemoto, S., Horton, J. D., Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1999). Insulin selectively increases SREBP-1C mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(24), 13656–13661.

<https://doi.org/10.1073/PNAS.96.24.13656;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>

- Sicari, D., Delaunay-Moisan, A., Combettes, L., Chevet, E., & Igbaria, A. (2020). A guide to assessing endoplasmic reticulum homeostasis and stress in mammalian systems. *Wiley Online Library* D Sicari, A Delaunay-Moisan, L Combettes, E Chevet, A Igbaria *The FEBS Journal*, 2020 • *Wiley Online Library*, 287(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/FEBS.15107>
- Sikder, M. M., Li, X., Akumwami, S., & Labony, S. A. (2025). Reactive Oxygen Species: Role in Pathophysiology, and Mechanism of Endogenous and Dietary Antioxidants during Oxidative Stress. *Chonnam Medical Journal*, 61(1), 32. <https://doi.org/10.4068/CMJ.2025.61.1.32>
- Snijder, M. B., Dekker, J. M., Visser, M., Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D. A., Bouter, L. M., Heine, R. J., Nijpels, G., & Seidell, J. C. (2003). Larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study. *Obesity Research*, 11(1), 104–111. <https://doi.org/10.1038/OBY.2003.18>
- Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104(4), 531–543. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00240-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00240-9)
- Srivastava, S. P., Kumar, K. U., & Kaufman, R. J. (1998). Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 mediates apoptosis in response to activation of the double-stranded RNA-dependent protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 273(4), 2416–2423. <https://doi.org/10.1074/JBC.273.4.2416>
- Sturley, S. L., & Hussain, M. M. (2012). Lipid droplet formation on opposing sides of the endoplasmic reticulum. *Journal of Lipid Research*, 53(9), 1810. <https://doi.org/10.1194/JLR.R028290>
- Sukrisman, L., Ginanjar, E., Nasution, S. A., tahapary, D. L., Yuniastuti, E., Rahman, A., Pitoyo, C. W., Putranto, W., Lubis, A. M., Jasirwan, C. O. M., Habib, H., Agung, R. A., Kamelia, T., & Limantoro, C.

- (2016). *Konsensus Tata Laksana Multidisiplin Obesitas Pada Dewasa*. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia.
- Sullivan, L., metabolism, N. C.-C. &, & 2014, undefined. (2010). Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *SpringerLB Sullivan, NS ChandelCancer & Metabolism, 2014•Springer*, 99–116. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>
- Sumikama, R., Shibata, Y., Wu, R., & Murata, S. (2026). Recent Insights into Mechanisms Regulating the Proteasome: Implications for Human Disease. *Molecular and Cellular Biology*, 46(5), 487–504. <https://doi.org/10.1080/10985549.2025.2587085>
- Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2094–2101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887>
- Suzuki, S., Fujita, N., Hosogane, N., Watanabe, K., Ishii, K., Toyama, Y., Takubo, K., Horiuchi, K., Miyamoto, T., Nakamura, M., & Matsumoto, M. (2015). Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration. *SpringerS Suzuki, N Fujita, N Hosogane, K Watanabe, K Ishii, Y Toyama, K Takubo, K HoriuchiArthritis Research & Therapy, 2015•Springer*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-015-0834-8>
- Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Lochs, H., & Hale, L. P. (2005). Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: A fluorescence in situ hybridization study in mice. *World Journal of Gastroenterology*, 11(8), 1131–1140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i8.1131>
- Szegezdi, E., Logue, S. E., Gorman, A. M., & Samali, A. (2006). Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *SpringerE Szegezdi, SE Logue, AM Gorman, A SamaliThe EMBO Reports, 2006•Springer*, 7(9), 880–885. <https://doi.org/10.1038/SJ.EMBOR.7400779>
- Tankó, L. B., Bagger, Y. Z., Alexandersen, P., Larsen, P. J., & Christiansen, C. (2003). Peripheral adiposity exhibits an independent

- dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation*, 107(12), 1626–1631.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000057974.74060.68>
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 13–27.
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA1614362;ISSUE:ISSUE:DOI>
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology* 2006 6:10, 6(10), 772–783.
<https://doi.org/10.1038/nri1937>
- Torres, A. K., Fleischhart, V., & Inestrosa, N. C. (2024). Mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}): what we know thus far. *Frontiers in. OrgAK Torres, V Fleischhart, NC InestrosaFrontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024•frontiersin.Org, 12.
<https://doi.org/10.3389/FCELL.2024.1405393/FULL>
- Travers, K. J., Patil, C. K., Wodicka, L., Lockhart, D. J., Weissman, J. S., & Walter, P. (2000). Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell*, 101(3), 249–258.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80835-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80835-1)
- Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242–249.
<https://doi.org/10.1038/NATURE11552>
- Tremmel, M., Gerdtham, U. G., Nilsson, P. M., & Saha, S. (2017). Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/IJERPH14040435>
- Tsilingiris, D., Tzeravini, E., Koliaki, C., Dalamaga, M., & Kokkinos, A. (2021). The role of mitochondrial adaptation and metabolic flexibility in the pathophysiology of obesity and insulin resistance: an updated

- overview. *Current Obesity Reports*, 10(3), 191–213.
<https://doi.org/10.1007/S13679-021-00434-0>
- Tu, B. P., & Weissman, J. S. (2004). Oxidative protein folding in eukaryotes: Mechanisms and consequences. *Journal of Cell Biology*, 164(3), 341–346. <https://doi.org/10.1083/JCB.200311055>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/NATURE05414>
- Ungvari, Z., Fazekas-Pongor, V., Csiszar, A., & Kunutsor, S. K. (2023). The multifaceted benefits of walking for healthy aging: from Blue Zones to molecular mechanisms. *GeroScience*, 45(6), 3211. <https://doi.org/10.1007/S11357-023-00873-8>
- Valera-Alberni, M., & Canto, C. (2018). Mitochondrial stress management: a dynamic journey. *Cell Stress*, 2(10), 274. <https://doi.org/10.15698/CST2018.10.158>
- Villaret, A., Galitzky, J., Decaunes, P., Estève, D., Marques, M. A., Sengenès, C., Chiotasso, P., Tchkonja, T., Lafontan, M., Kirkland, J. L., & Bouloumié, A. (2010). Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence. *Diabetes*, 59(11), 2755–2763. <https://doi.org/10.2337/DB10-0398>
- Vyas, U., and, N. R.-G. research, & 2012, undefined. (2012). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Wiley Online LibraryU Vyas, N RanganathanGastroenterology Research and Practice, 2012•Wiley Online Library, 2012*, 16. <https://doi.org/10.1155/2012/872716>
- Wan, Q., Calhoun, C., Zahr, T., & Qiang, L. (2023). Uncoupling Lipid Synthesis from Adipocyte Development. *Biomedicines*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11041132>

- Wang, J., Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/NATURE11450>
- Wang, L., Zhou, X., & Lu, T. (2025). Role of mitochondria in physiological activities, diseases, and therapy. *SpringerL Wang, X Zhou, T LuMolecular Biomedicine*, 2025•Springer, 6(1). <https://doi.org/10.1186/S43556-025-00284-5>
- Wang, M., Xiao, Y., Miao, J., Zhang, X., Liu, M., Zhu, L., Liu, H., Shen, X., Wang, J., Xie, B., & Wang, D. (2025). Oxidative Stress and Inflammation: Drivers of Tumorigenesis and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 14(6), 735. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX14060735>
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Anthony W Ferrante, J. (2003). Obesity is associated with *macrophage* accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
- Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2003). Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1785–1788. <https://doi.org/10.1172/JCI20514>
- White, S. E., & Stamilio, D. M. (2026). The use of the Edmonton Obesity Staging System compared to body mass index to predict adverse pregnancy outcomes. *Pregnancy*, 2(2), e70272. <https://doi.org/10.1002/PMF2.70272>
- Wiersma, V. R., Michalak, M., Abdullah, T. M., Bremer, E., & Eggleton, P. (2015). Mechanisms of Translocation of ER Chaperones to the Cell Surface and Immunomodulatory Roles in Cancer and Autoimmunity. *Frontiers in Oncology*, 5, 7. <https://doi.org/10.3389/FONC.2015.00007>
- Woo, C. Y., Jang, J. E., Lee, S. E., Koh, E. H., & Lee, K. U. (2019). Mitochondrial Dysfunction in Adipocytes as a Primary Cause of

- Adipose Tissue Inflammation. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43(3), 256. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2018.0221>
- World Health Organization. (2025a, September 25). *Noncommunicable diseases*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- World Health Organization. (2025b, December 8). *Obesity and overweight*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Wu, J., Shi, Y., Zhou, M., Chen, M., Ji, S., Liu, X., Zhou, M., Xia, R., Zheng, X., & Wang, W. (2024). Nutrient vitamins enabled metabolic regulation of ferroptosis via reactive oxygen species biology. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1434088/FULL>
- Wu, Y., Luo, H., Pan, Z., Chen, W., & Bi, L. (2026). Bidirectional crosstalk between ER stress and lipid metabolism: From proteostasis to tumor adaptation. *Cell Death Discovery*, 12(1), 37-. <https://doi.org/10.1038/S41420-025-02878-Y>;SUBJMETA
- Wu, Z., Bucher, N. L. R., & Farmer, S. R. (1996). Induction of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ during the Conversion of 3T3 Fibroblasts into Adipocytes Is Mediated by C/EBP β , C/EBP δ , and Glucocorticoids. *Molecular and Cellular Biology*, 16(8), 4128–4136. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.8.4128>
- Wueest, S. ; Item, F. ; Lucchini, Fabrizio, C. ; Challa, T. D. ; Müller, W. ; Blüher, M. ; & Konrad, D. (2016). Mesenteric Fat Lipolysis Mediates Obesity-associated Hepatic Steatosis and Insulin Resistance. *Diabetes* , 65(1), 140–148. <https://doi.org/10.2337/db15-0941>
- Xiong, P., Zhang, F., Liu, F., Zhao, J., Huang, X., Luo, D., & Guo, J. (2023). Metaflammation in glucolipid metabolic disorders:

- Pathogenesis and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114545. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2023.114545>
- Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J. S., Tartaglia, L. A., & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1821–1830. <https://doi.org/10.1172/JCI19451>
- Xu, J., Sciences, J. G.-P. of the N. A. of, & 2003, undefined. (2003). Honor thy symbionts. *Pnas.Org J Xu, JI Gordon Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003•*pnas.Org*, 100(18), 10452–10459. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1734063100>
- Xu, W., Dong, L., Dai, J., Zhong, L., Ouyang, X., Li, J., Feng, G., Wang, H., Liu, X., Zhou, L., & Xia, Q. (2025). The interconnective role of the UPS and autophagy in the quality control of cancer mitochondria. *Springer W Xu, L Dong, J Dai, L Zhong, X Ouyang, J Li, G Feng, H Wang, X Liu, L Zhou, Q Xia Cellular and Molecular Life Sciences*, 2025•*Springer*, 82(1), 42. <https://doi.org/10.1007/S00018-024-05556-X>
- Xu, X., Grijalva, A., Skowronski, A., Van Eijk, M., Serlie, M. J., & Ferrante, A. W. (2013). Obesity Activates a Program of Lysosomal-Dependent Lipid Metabolism in Adipose Tissue *Macrophages* Independently of Classic Activation. *Cell Metabolism*, 6, 816-830. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.001>
- Xu, X., Pang, Y., Therapy, X. F.-S. T. and T., & 2025, undefined. (2025). Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Nature.Com X Xu, Y Pang, X Fan Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025•*nature.Com*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02253-4>
- Xue, M., Irshad, Z., Rabbani, N., & Thornalley, P. J. (2024). Increased cellular protein modification by methylglyoxal activates endoplasmic reticulum-based sensors of the unfolded protein response. *Redox Biology*, 69, 103025. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2024.103025>

- Yanagitani, K., Kimata, Y., Kadokura, H., & Kohno, K. (2011). Translational pausing ensures membrane targeting and cytoplasmic splicing of XBP1u mRNA. *Science*, 331(6017), 586–589. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1197142>;JOURNAL:JOURNAL:SCIENCE;WGROU:STRING:PUBLICATION
- Yao, J., Wu, D., & Qiu, Y. (2022). Adipose tissue *macrophage* in obesity-associated metabolic diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 977485. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.977485/FULL>
- Yuan, Q., Zeng, Z. L., Yang, S., Li, A., Zu, X., & Liu, J. (2022). Mitochondrial *Stress* in Metabolic Inflammation: Modest Benefits and Full Losses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8803404>
- Zhang, M., Hu, T., Zhang, S., & Zhou, L. (2015). Associations of Different Adipose Tissue Depots with Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Scientific Reports*, 5(1), 18495-. <https://doi.org/10.1038/srep18495>
- Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., Qi, L., Zhang, M., Wang, X., Cui, T., Yang, L. J., & Tang, D. (2014). Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes*, 63(2), 514. <https://doi.org/10.2337/DB13-1106>
- Zhou, B., Rayner, A. W., Gregg, E. W., Sheffer, K. E., Carrillo-Larco, R. M., Bennett, J. E., Shaw, J. E., Paciorek, C. J., Singleton, R. K., Barradas Pires, A., Stevens, G. A., Danaei, G., Lhoste, V. P., Phelps, N. H., Heap, R. A., Jain, L., D'Ailhaud De Brisis, Y., Galeazzi, A., Kengne, A. P., ... Ezzati, M. (2024). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *The Lancet*, 404(10467), 2077–2093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1)
- Zong, Y., Li, H., Liao, P., Chen, L., Pan, Y., Zheng, Y., Zhang, C., Liu, D., Zheng, M., & Gao, J. (2024). Mitochondrial dysfunction:

mechanisms and advances in therapy. *Nature.Com* Y Zong, H Li, P Liao, L Chen, Y Pan, Y Zheng, C Zhang, D Liu, M Zheng, J Gao *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024 • *nature.Com*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>