

Manfaat Adiponektin Dan Leptin Dalam Memantau Efek Latihan Fisik Terhadap Fungsi Adiposa Penderita Sindrom Metabolik

Nani Cahyani Sudarsono,^{***} Bunga Listia Paramita,^{**}
Diczen,^{***} Dimas Nugroho,^{***} Meisya Shabrina^{***}

^{*}Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Olahraga, Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

^{**}Center for Sports and Exercise Studies, Indonesian Medical Education and Research Institute (IMERI), Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

^{***}Peserta Pendidikan Dokter Spesialis, Program Studi Ilmu Kedokteran Olahraga, Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Pendahuluan: Prevalensi sindrom metabolik (MetS) di Indonesia semakin meningkat, dengan usia tertinggi pada 45-54 tahun, disertai mortalitas dan morbiditas komplikasinya yang tinggi dan berbiaya besar. Pemeriksaan adiponektin, leptin, dan rasionya diduga berguna dalam memantau dan mengkuantifikasi perbaikan fungsi jaringan lemak tubuh setelah latihan fisik. Kajian literatur ini bertujuan mengetahui manfaat pemeriksaan adiponektin, leptin, dan rasionya dalam memantau efek latihan fisik terhadap fungsi jaringan lemak tubuh penderita pra-lansia (45-59 tahun) dan lansia (>60 tahun) dengan MetS.

Metode: Tinjauan literatur melalui hand searching dan penelusuran database pubmed dengan sejumlah kriteria inklusi terkait manfaat pemeriksaan leptin dan adiponektin dalam memantau efek latihan fisik terhadap fungsi adiposa pada populasi pra-lansia dan atau lansia dengan MetS.

Hasil: Latihan fisik signifikan meningkatkan kadar adiponektin (mean difference (MD): 0,42 µg/mL; 95% CI 0,23, 0,60, $p < 0,0001$), dan menurunkan kadar leptin (MD: -1,89 ng/ml; 95% CI, -2,64, -1,14, $p < 0,0001$). Latihan aerobik intensitas tinggi bahkan dapat menurunkan kadar leptin sebesar 6.29 ng/ml ($p < 0.001$), dan meningkatkan kadar adiponektin sebesar 0,74 µg/ml ($p = 0,04$). Perubahan signifikan ini terutama terjadi pada laki-laki dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) 30 kg/m² and 25.0-29. 9 kg/m².

Kesimpulan: Pemeriksaan rasio adiponektin/leptin berpotensi memberikan manfaat di kemudian hari dalam tatalaksana MetS sebagai metode evaluasi biomarker fisiologis terkait intervensi latihan fisik. Sedikitnya laboratorium yang mampu laksana, dan cukup besarnya biaya pemeriksaan, menyebabkan sebagian besar pelaksanaannya masih ditujukan untuk penelitian. Penerapan pola hidup sehat, konsumsi gizi seimbang, kebiasaan beraktivitas fisik dan latihan fisik teratur masih merupakan saran terbaik dalam mencegah terjadinya MetS.

Kata kunci: Adiponektin, Biomarker, Latihan fisik, Leptin, Sindrom metabolik

Benefit of Adiponectin And Leptin For Monitoring Exercise Effect On Adipose Function In Metabolic Syndrome

Nani Cahyani Sudarsono,^{***} Bunga Listia Paramita,^{***}
Diczen,^{***} Dimas Nugroho,^{***} Meisya Shabrina^{***}

Head of Sports Medicine Study Program, Faculty of Medicine, University of Indonesia, **Center for Sports and Exercise Studies, Indonesian Medical Education and Research Institute (IMERI), Faculty of Medicine, University of Indonesia, *Residency Training Program, Sports Medicine Study Program, Faculty of Medicine, University of Indonesia*

Abstract

Introduction: The Prevalence of metabolic syndrome (MetS) in Indonesia is increasing, with the highest age in the 45 – 54 years old, and high mortality and morbidity rates complications and cost. Biomarkers such as adiponectin, leptin, and their ratios may be useful in monitoring and quantifying patient's body fat tissue function improvement after exercise training. This study aims to determine adiponectin, leptin, and their ratios benefits in monitoring physical exercise effects on adipose tissue function in pre-elderly (45-59 years old) and elderly (> 60 years old) patients with MetS.

Method: Literature review through hand searching and pubmed database related to the benefits of leptin and adiponectin test in monitoring physical exercise effect on adipose function in the pre-elderly and/or elderly population with MetS.

Results: Physical exercise significantly increased adiponectin levels (mean difference (MD): 0.42 µg/mL; 95% CI 0.23, 0.60, $p < 0.0001$), and reduced leptin levels (MD: -1.89 ng/ml; 95% CI, -2.64, -1.14, $p < 0.0001$). High-intensity aerobic exercise can even reduce serum leptin levels by 6.29 ng/ml ($p < 0.001$), and increase serum adiponectin levels by 0.74 µg/ml ($p = 0.04$). This significant change mainly occurs in men with a Body Mass Index (BMI) of 30 kg/m² and 25.0-29.9 kg/m².

Conclusion: Adiponectin/leptin ratio examination has potential future benefits in MetS management as an evaluation physiological biomarkers related to exercise interventions. There are only a few capable laboratories, and expensive cost, so that its current implementation is mostly devoted to research. Adopting a healthy lifestyle, balanced nutrition, physical activity habits and regular physical exercise are still the best suggestions for preventing MetS.

Keywords : Adiponectin, Biomarkers, Exercise, Leptin, Metabolic syndrome

Pendahuluan

Sindrom metabolik (MetS) merupakan sebuah kumpulan penyakit yang terjadi secara bersamaan, gejala metabolik yang lebih dari satu dan akan memicu terjadinya komplikasi makrovaskular, terutama sistem serebrovaskular.¹ Data dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan menunjukkan bahwa angka insiden MetS di Indonesia adalah 57 per 10.000 penduduk, dengan perempuan berisiko 4,78 kali dibandingkan laki-laki. Meskipun hasilnya tidak signifikan, diketahui bahwa semakin tua kelompok umur maka semakin tinggi risiko MetS, dengan puncaknya pada kelompok umur 45-54 tahun.² Prevalensi MetS ada-

lah 21,66%, dimana 80,29%-nya terjadi pada pra-lansia (40 - < 65 tahun).³

MetS merupakan salah satu penyakit tidak menular, yang menurut Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan berkontribusi terhadap penanggungan biaya sebesar Rp. 118,16 triliun sejak tahun 2014 - 2020 atau meningkat hingga 25% per tahun.⁴ Penyakit sistem *Endocrine, nutritional and metabolic diseases* merupakan penyebab kematian tertinggi keempat di Indonesia dengan persentase 10,5%.⁵ Komplikasi dari MetS, seperti penyakit jantung dan stroke merupakan penyakit dengan biaya tertinggi yang ditanggung BPJS Kesehatan, mencapai angka Rp. 9,8 triliun dan Rp. 2,5 triliun den-

gan presentase kematian mencapai 13,3% dan 19,9%.^{4,6}

MetS terkait erat dengan gaya hidup tidak aktif yang menyebabkan keseimbangan energi positif, sehingga simpanan energi berlebih memulai siklus pembentukan adiposit, terakumulasi dalam bentuk lemak di jaringan adiposa, yang dalam jangka panjang memengaruhi kadar leptin dan adiponektin. Jaringan adiposa juga menghasilkan adipokin, yang berperan dalam mengatur sensitivitas insulin dan peradangan. Dengan mengetahui biomarker leptin dan adiponektin serta rasionya, fungsi jaringan adiposa dapat dinilai, yang diyakini sebagai terobosan baru.

Melalui latihan fisik, penggunaan cadangan lemak tubuh dapat mengembalikan homeostasis dari fungsi jaringan adiposa melalui penormalan kadar leptin dan adiponektin. Pemeriksaan biomarker leptin, adiponektin dan rasionya diyakini dapat menjadi parameter untuk mengukur fungsi jaringan adiposit pasca menjalani latihan fisik pada pasien MetS. Meskipun belum ada panduan dan rekomendasi terkait pemeriksaan ketiga biomarker ini, berdasarkan mekanisme yang telah diketahui, dapat diajukan hipotesis bahwa ketiga biomarker ini dapat menjadi parameter dalam menilai fungsi jaringan adiposit dan mengukur keberhasilan terapi latihan fisik pada pasien MetS, dengan rasio leptin terhadap adiponektin sebagai pemeriksaan yang direkomendasikan. Melalui tinjauan literatur ini, ingin diketahui sejauh mana pemeriksaan biomarker leptin, adiponektin, dan rasionya bermanfaat dalam memantau efek latihan fisik terhadap fungsi jaringan adiposa pra-lansia dan lansia dengan MetS.

Metode

Penelitian ini merupakan tinjauan literatur dengan mengambil langsung artikel yang sesuai dengan tujuan penelitian melalui pencarian *hand searching* pada mesin pencarian *google*, *google scholar*, *Science Direct*, dan juga *database pubmed* dengan kata kunci sindrom metabolik/*metabolic syndrome*, biomarker, leptin, adiponektin, rasio adiponektin/leptin, *exercise*, lansia/*pre-elderly/elderly*, serta penyaringan berdasarkan *free full text* dan tahun terbit penelitian yang kurang dari 10 tahun terakhir.

Tinjauan literatur ini terdiri dari dua komponen. Komponen pertama adalah komponen teoritis yang membahas definisi, mekanisme pembentukan leptin dan adiponektin, serta peran leptin dan adiponektin dalam kondisi normal dan kondisi MetS. Komponen

kedua adalah komponen yang membahas pengaruh latihan fisik dengan atau tanpa disertai intervensi lainnya terhadap kadar leptin, adiponektin, dan rasio adiponektin/leptin penderita MetS. Dalam rangka menjawab komponen teoritis, penulis lebih banyak mengambil artikel yang bersifat *narrative review*, buku teks, dan pedoman pelayanan kesehatan baik di Indonesia maupun di luar negeri. Sedangkan untuk komponen dampak diambil dari penelitian yang bersifat observasional, eksperimental, maupun *systematic review* dan meta-analisis. Adapun kriteria inklusi dari tinjauan literatur ini yaitu populasi pra lansia dan lansia yang menderita MetS dengan kelompok intervensi diberikan latihan fisik (dalam bentuk apapun) yang selanjutnya diperiksa leptin dan adiponektin, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberikan intervensi latihan fisik. Selain itu, referensi juga harus menjelaskan pemeriksaan leptin dan adiponektin untuk memantau efek latihan fisik terhadap fungsi adiposa dengan desain studi *Systematic review* atau meta analisis (SRMA) *Randomized Controlled Trial* (RCT) atau SRMA *Cohort* atau RCT atau *Cohort*. Artikel merupakan studi pada manusia, menggunakan bahasa Inggris dan atau Indonesia yang harus dapat diakses secara penuh dan dilakukan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Sementara untuk kriteria eksklusi kami adalah studi yang tidak dapat diakses secara penuh dan sudah lebih dari 10 tahun terakhir, serta bukan memiliki desain seperti kriteria inklusi, dan populasi bukan pra lansia dan lansia.

Artikel yang didapat untuk menjawab komponen dampak, kemudian dilakukan penilaian *Level of Evidence* menggunakan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011* dan *Critical Appraisal Tools* menggunakan *Systematic Review and Meta-analysis FAITH Tools* dan *Critical Appraisal Skills Programme for Cohort Studies*. Penulisan dilakukan mulai dari 30 Desember 2022 sampai dengan 14 Januari 2023.

Tinjauan Pustaka

Sindrom Metabolik

Definisi dan Penegakan Diagnosis

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa seseorang dapat didiagnosis dengan MetS jika memiliki setidaknya resistensi insulin/diabetes disertai dua atau lebih penyakit metabolik.¹ Gangguan metabolisme akan menjadi sindrom jika memiliki setidaknya tiga dari kriteria berikut: lingkaran pinggang

>40 inci pada pria dan >35 inci pada wanita, peningkatan trigliserida (TG) >150 mg/dl, kadar *high-density lipoprotein* (HDL) <40 mg/dl pada pria atau <50 mg/dl pada wanita, kadar glukosa darah puasa >100 mg/dl dan tekanan darah sistolik >135/85 mmHg.¹

Patofisiologi

Peningkatan (*free fatty acid*/FFA) menyebabkan hati memproduksi TG, glukosa, dan lipoprotein densitas sangat rendah. Kemudian, peningkatan FFA menurunkan sensitivitas insulin otot, yang mengurangi partisi glukosa menjadi glikogen dan meningkatkan akumulasi lipid. Peningkatan FFA bersamaan dengan hiperinsulinemia dapat menyebabkan peningkatan penyerapan garam, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, dan hipertensi.⁷

MetS juga terkait dengan penurunan produksi adiponektin, yaitu suatu sitokin yang dihasilkan oleh adiposit dengan sifat anti inflamasi dan sensitivasi insulin. Adiponektin akan mengurangi ekspresi enzim glukoneogenik dan laju sintesis glukosa di hati, serta meningkatkan oksidasi FFA dan transportasi glukosa di otot, sebagian melalui pengaktifan *Adenosine Monophosphate* (AMP) kinase. Korelasi antara penurunan adiponektin dengan resistensi insulin belum dapat dijelaskan.⁷

Mekanisme lain yang terkait dengan MetS adalah resistensi leptin.⁷ Produksi leptin meningkat saat cadangan lemak bertambah dan menurun saat cadangan lemak berkurang.⁸ Leptin menekan rasa lapar, mengeluarkan energi, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Pada penderita obesitas, terjadi hiperleptinemia beserta resistensi leptin di otak dan jaringan lain. Hal ini menyebabkan peradangan, resistensi insulin, dan hiperlipidemia.⁷

Mekanisme Pembentukan Leptin dan Adiponektin

Adiponektin

Adiponektin merupakan sitokin yang terutama disekresikan dari adiposit matang dalam jaringan adiposa putih.⁹ Adiponektin beredar dalam plasma pada konsentrasi yang sangat tinggi (2-20 µg/mL), sekitar 0,01% sampai 0,05% dari total protein serum, disekresikan terutama pada siang hari, mengikuti pola ritme sirkadian.¹⁰ Adiponektin bersifat anti inflamasi dan memodulasi sistem endokrin secara positif dengan meningkatkan sensitivitas insulin.⁹

Mekanisme utama aksi adiponektin adalah melalui pengikatan dengan reseptor AdipoR1 dan AdipoR2 yang dapat mengontrol energi seluruh tubuh, respon inflamasi, sensitivitas insulin, dan proses pembakaran lemak.⁹ Regulator positif utama dari ekspresi adiponektin adalah *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) γ , disekresikan dalam jumlah yang banyak oleh jaringan adiposa. Perubahan regulasi ekspresi adiponektin juga berkorelasi positif antara ekspresi reseptor dan resistensi insulin dengan efektor pensinyalan yang penting dari adiponektin yaitu *AMP-activated protein kinase* (AMPK).¹⁰

Adiponektin juga mempotensiasi produksi *Endothelium-derived nitric oxide* (NO). Disfungsi endotel terkait dengan penyakit kardiovaskular, resistensi insulin, dan diabetes, ditandai dengan gangguan produksi NO.¹⁰ Diyakini bahwa jika adiponektin plasma menurun, maka disfungsi endotel sudah terjadi.

Leptin

Leptin adalah sebuah hormon polipeptida (16 kDa)¹¹ 167-asam amino turunan adiposit dari gen *ob*,¹² disintesis dan disekresikan sebagian besar oleh jaringan adiposa putih, terutama dari lemak subkutan.¹¹⁻¹³ Leptin berperan sebagai sinyal massa lemak (adipositas) pada sirkulasi melalui pengikatan pada reseptor spesifik untuk mengatur (mengurangi) nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi.^{11,14} Adiposit mengeluarkan leptin ke aliran darah secara proporsional dengan massa lemak, sehingga kadar leptin berkorelasi dengan adipositas.¹³

Ekspresi leptin dan kadar protein dalam jaringan adiposa dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk berbagai hormon, seperti insulin, glukokortikoid, katekolamin,^{11,13} dan sitokin. Leptin disekresikan menurut ritme sirkadian dengan tingkat terendah pada sore hari dan tingkat tertinggi pada tengah malam.^{11,13} Meskipun kadar leptin menurun secara signifikan setelah menopause, perempuan cenderung memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki bahkan pada nilai massa lemak tubuh yang sama yang diduga karena jumlah leptin yang lebih banyak pada lemak subkutan dibandingkan lemak visceral.¹¹

Glukokortikoid juga meningkatkan ekspresi mRNA leptin, dan paparan kronis terhadap insulin semakin meningkatkan pelepasan leptin. Sebaliknya, aktivasi sistem saraf simpatik melalui katekolamin berkontribusi terhadap penurunan cepat kadar leptin yang

bersirkulasi, sehingga blokade simpatis akan meningkatkan ekspresi gen leptin dan kadar leptin yang bersirkulasi. Sensitivitas simpatis jaringan adiposa berkurang pada obesitas mengakibatkan meningkatkan kadar leptin pada keadaan obesitas.¹³

Interaksi Leptin, Adiponektin, Rasio Adiponektin/Leptin dengan Keseimbangan Energi, Glukosa Darah, Fungsi Jaringan Lemak, Profil Lipid, dan Komposisi Tubuh

Interaksi Adiponektin dan Leptin dengan Keseimbangan Energi dan Glukosa Darah

Leptin memberikan efeknya melalui pengikatan pada leptin spesifik reseptor (LepRs).^{11,13} Aktivasi pensinyalan Janus kinase 2 (JAK2) dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) berperan penting dalam kemampuan leptin untuk mengatur homeostasis energi.¹¹ Sementara itu, jalur JAK2-STAT5 terlibat dalam mencegah perkembangan obesitas. Tidak adanya STAT5 di sistem saraf pusat menyebabkan hiperfagia dan obesitas.¹⁵

Sasaran saraf utama leptin terletak di area spesifik hipotalamus, nukleus arkuata (ARC), dengan peran kunci dalam kontrol makan dan pengeluaran energi. Pada kondisi normal, leptin akan menekan nafsu makan dengan menstimulasi sekresi *proopiomelanocortin* (POMC) yang menekan nafsu makan dan juga menstimulasi hormon tiroid.^{16,17} Sementara itu, pada saat kadar glukosa rendah, perpanjangan neuron dari nukleus arcuatus menuju nukleus paraventricular akan menghasilkan neurotransmitter *neuropeptida Y* (NPY) yang menstimulasi nafsu makan.¹⁷ Dalam keadaan kekurangan energi seperti puasa, kadar leptin yang bersirkulasi akan ikut turun¹¹ bersama dengan kadar insulin. Hal ini akan merangsang nafsu makan sehingga asupan makanan meningkat^{16,17} karena peningkatan ekspresi *neuropeptida oreksigenik* dan penurunan ekspresi *neuropeptida anoreksigenik*. Penurunan leptin akan memodulasi sistem dopamin mesolimbik dan sirkuit otak belakang untuk meningkatkan asupan makanan, inhibisi sistem saraf simpatis, dan menurunkan pengeluaran energi.¹¹

Pada MetS, hal yang terjadi justru sebaliknya. Efek leptin di SSP tumpul karena terjadi resistensi leptin,¹¹ yaitu kondisi otak atau jaringan perifer yang kurang sensitif (atau tidak merespon) terhadap leptin, sehingga leptin gagal meningkatkan efek yang diantisipasi, dan pada akhirnya mengakibatkan resistensi leptin yang lebih besar.¹³ Den-

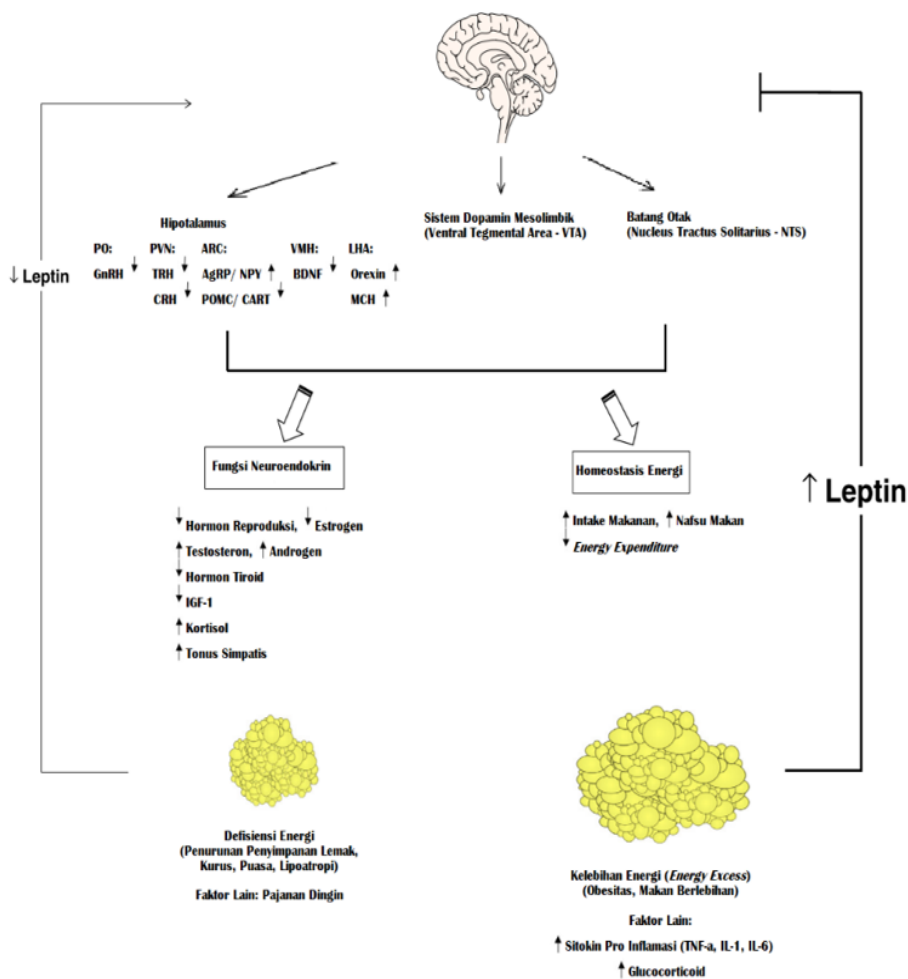
gan demikian, pada kasus MetS, kelebihan kadar leptin yang dihasilkan oleh adiposit justru memicu terjadinya resistensi insulin dan mencetuskan diabetes.¹⁶

Leptin pada MetS akan menghambat produksi insulin di sel β pankreas tanpa diikuti sensitivitas insulin.^{16,18,19} Produksi insulin dan sensitivitasnya yang menurun mengakibatkan leptin akan mencetuskan terjadinya pembentukan glukosa dan memicu lipolisis.¹⁸ Individu obesitas memiliki tingkat ekspresi leptin yang tinggi dalam jaringan adiposa dan memiliki tingkat sirkulasi leptin yang tinggi, dan pada akhirnya gagal mengurangi kelebihan adipositas sehingga terjadi resistensi leptin. Resistensi leptin diperkirakan dapat diatasi dengan pemberian amylin, sensitisasi leptin atau olahraga.¹¹ Adapun peran leptin di dalam keseimbangan energi, tampak pada gambar 1.

Adiponektin juga memiliki peran sendiri dalam regulasi glukosa darah. Cara pertama adalah bekerja dengan aktivasi *Peroxisome Proliferator-activated Receptor* (PPAR)- α untuk meningkatkan pembakaran lemak, yaitu TG, dan meningkatkan konsumsi energi.¹⁸ Hal ini akan memicu terjadinya penurunan kadar TG yang bersifat resisten terhadap insulin, sehingga sensitivitas insulin pun akan meningkat. Cara kedua adiponektin meregulasi glukosa darah ialah dengan mengaktivasi AMPK, yaitu dengan stimulasi β -oksidasi dan pengambilan glukosa melalui AMPK. Hal ini berdampak pada pencegahan proses terjadinya glukoneogenesis oleh hati. Kadar adiponektin sendiri akan turun akibat adanya insulin, selaras dengan mekanisme regulasi adiponektin yang meningkatkan kadar glukosa darah lewat proses lipolisis dan pengambilan glukosa melalui AMPK.¹⁶ Pada kondisi fisiologis, regulasi adiponektin-insulin ini dapat menjaga glukosa darah secara optimal. Sementara pada kondisi dengan MetS, rendahnya kadar adiponektin akan menurunkan lipolisis TG dan sulit untuk menormalkan kadar glukosa darah.

Interaksi Adiponektin dan Leptin dengan Adiposit, Profil Lipid dan Komposisi Tubuh

Penelitian Vega GL dan Grundy SM²⁰ menunjukkan bahwa tingkat adipokin dapat mencerminkan kapasitas penyimpanan TG jaringan adiposa dan sensitivitas insulin, dengan leptin dapat menjadi biomarker indeks massa lemak, dan adiponektin menjadi biomarker metabolisme TG dan sensitivitas insulin. Ka-



Gambar. 1. Peran Leptin dalam Keseimbangan Energi

Singkatan: GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone, PVN = Paraventricular Nucleus, TRH = Trioid Releasing Hormone, CRH = Corticotropin Releasing Hormone, VMH = Ventromedial Hypothalamus, BDNF = Brain Derived Neurotropic Factor, LHA = Lateral Hypothalamus, MCH = Melanin Concentrating Hormone (Sumber: Adaptasi dari Park H-K dan Ahima RS11, dan Zlibut dkk.12)

dar adiponektin yang tinggi akan dijumpai pada individu dengan komposisi tubuh yang ideal atau setidaknya memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) ideal. Pada prinsipnya, adiponektin berkorelasi negatif terhadap kadar TG, dan berkorelasi positif terhadap HDL.²¹ Sedangkan leptin berbanding lurus dengan kadar TG.¹⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Lubkowska A, et al.²² menunjukkan terdapat korelasi negatif yang signifikan antara adiponektin dengan tinggi badan (TB), berat badan (BB), tekanan darah (TD) sistolik, dan nilai absolut dari semua komponen tubuh tanpa lemak yang dianalisis. Terdapat korelasi positif antara tingkat leptin dengan BB, IMT, dan lingkar pinggang pada kelompok perempuan dan korelasi negatif dengan persentase semua komponen tubuh tanpa lemak yang dianalisis. Rasio adiponektin/leptin menunjukkan korelasi negatif dengan BB dan IMT, massa tubuh pada laki-laki dan nilai absolut komponen

lemak tubuh.

Pengaruh Latihan Fisik dan Intervensi Terkait Lainnya Terhadap Leptin, Adiponektin, Rasio Adiponektin/Leptin, dan Sindrom Metabolik

Latihan aerobik dapat menurunkan resistensi leptin dan kadar leptin. Latihan aerobik mengatur sekresi leptin dengan meningkatkan pengeluaran energi, aktivitas simpatis, dan stres metabolik. Latihan aerobik dan resistensi intensitas sedang hingga tinggi jangka panjang memodulasi konsentrasi serum leptin dan mengatur keseimbangan energi, nafsu makan, dan metabolisme lipid dan glukosa di MetS.²³

Latihan aerobik juga menyebabkan penurunan BB dan meningkatkan lipolisis dengan meningkatkan sekresi adiponektin. Latihan resistensi meningkatkan massa otot dan menurunkan persen lemak tubuh dengan

meningkatkan konsumsi energi saat istirahat pada pasien MetS, meningkatkan aliran darah, dan menggeser adiponektin masuk ke dalam plasma. Kombinasi latihan aerobik dan latihan resistensi terbukti meningkatkan adiponektin pada pasien DMT 2 dengan obesitas dan mengurangi resistensi insulin dan adiposit sentral.²³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Senkus, et al²⁴ yang membandingkan 3 kelompok intervensi, yaitu kelompok latihan fisik saja, kelompok latihan fisik dengan diet menjaga berat badan, dan kelompok latihan fisik dengan pembatasan kalori, rasio adiponektin/leptin ditemukan bahwa ketiganya memiliki korelasi negatif pada IMT, lingkar pinggang, pengukuran adiposit, dan insulin. Juga ditemukan bahwa rasio adiponektin/leptin meningkat secara signifikan pada kelompok latihan fisik dengan diet menjaga berat badan dan pada kelompok latihan fisik dengan diet penurunan berat badan. Penurunan rasio adiponektin terhadap leptin hanya ditemukan pada peserta yang kehilangan >5% berat badan.

Sementara itu, studi *systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan oleh Becic T, et al.²⁵ menunjukkan bahwa latihan fisik secara signifikan meningkatkan kadar adiponektin pada individu dengan pre diabetes dan diabetes (*mean difference* (MD): 0,42 $\mu\text{g/mL}$; 95% CI 0,23, 0,60, $p < 0,0001$), namun dengan heterogenitas yang tinggi ($I^2 = 82\%$), dan secara signifikan menurunkan kadar leptin (MD: -1,89 ng/mL ; 95% CI, -2,64, -1,14, $p < 0,0001$), dengan heterogenitas yang tinggi ($I^2 = 63\%$). Berdasarkan jenis latihannya, hanya latihan aerobik yang menunjukkan hasil signifikan meningkatkan adiponektin dan menurunkan leptin.

Hasil ini sejalan dengan *systematic review* dan meta-analisis lainnya yang dilakukan oleh Hejazi K, Mohammad Rahimi GR, dan Rosenkranz SK²⁶ menyatakan bahwa latihan aerobik secara signifikan meningkatkan kadar adiponektin ($I^2 = 95\%$, p (heterogenitas) $< 0,0001$), sementara latihan resistensi, kombinasi (aerobik + resistensi), dan latihan interval tidak secara signifikan meningkatkan kadar adiponektin. Di sisi lain, secara umum, olahraga tidak mengubah leptin, namun penurunan leptin diamati terjadi dengan latihan aerobik. Sementara itu, latihan resistensi, gabungan, dan interval tidak menyebabkan perubahan leptin. Analisis lebih lanjut pada subkelompok status IMT, subjek dengan IMT $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dan 25,0–29,9 kg/m^2 memperlihatkan peningkatan kadar adiponektin secara signifikan, sedangkan pasien dengan IMT

$\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ tidak mengalami perubahan kadar adiponektin yang signifikan. Peningkatan adiponektin ini hanya dialami oleh laki-laki, sedangkan intervensi yang melibatkan wanita saja, atau melibatkan pria dan wanita tidak melaporkan perubahan.

Pada penelitian *systematic review* dan meta-analisis Yu, et al.²⁷ yang dilakukan pada individu yang kelebihan BB dan obesitas didapatkan bahwa olahraga secara signifikan mengurangi kadar serum leptin sebesar 2,24 ng/mL dan meningkatkan kadar adiponektin sebesar 0,38 $\mu\text{g/mL}$, yang menunjukkan bahwa perubahan ini dapat memberikan manfaat kesehatan yang cukup besar.

Tujuan Pemeriksaan, Rekomendasi Waktu Pemeriksaan, dan Hal yang Memengaruhi Hasil Pemeriksaan Leptin, Adiponektin, dan Rasio Adiponektin/Leptin

Pemeriksaan sitokin dan adipokin (adipositokin) di laboratorium klinis kini semakin berkembang karena signifikansi biologisnya. Standar emas untuk mengidentifikasi aktivitas sitokin adalah *bioassay*, yang bersifat mahal, lama dan sulit dilakukan. Suatu penyakit dapat disertai oleh interaksi yang rumit dari berbagai jenis sitokin.²⁸ Menghitung rasio adiponektin/leptin dalam sirkulasi darah merupakan pemeriksaan yang lebih akurat dalam menilai disfungsi adiposa dibandingkan nilai tunggal masing-masing sitokin tersebut.^{14,29}

Pada penderita MetS atau obesitas, kadar adiponektin menurun dan kadar leptin meningkat, sehingga rasio adiponektin/leptin menjadi rendah. Menurut Frühbeck, et al.,²⁹ rasio adiponektin/leptin dalam kondisi puasa dianggap normal bila bernilai di atas 1 ng/mL , sesuai dengan penelitian oleh Rafaqat S, et al.³⁰ bahwa nilai normal rasio adiponektin/leptin adalah $\geq 1,0$, sedangkan risiko sedang-menengah meningkat bila rasionya antara 0,5 dan 1,0, dan risiko penyakit kardiovaskular berat diindikasikan bila rasionya di bawah 0,5. Kondisi puasa dapat menurunkan kadar leptin, sementara penggunaan obat golongan statin, *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACE-I), *agonis peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) γ , dan α dapat meningkatkan kadar adiponektin.²⁹

Semakin rendah rasio adiponektin/leptin, maka akan meningkatkan risiko penyakit kardiometabolik, serta menjadi prediktor MetS.^{20,29} Peningkatan LAR sebesar 1 standar deviasi (SD) akan meningkatkan risiko MetS sebesar 40%.³¹ Rasio ini secara signifikan berkorelasi negatif dengan IMT, persentase total

jaringan lemak tubuh, lingkaran pinggang,^{24,32} dan CRP.³²

MetS secara signifikan dikaitkan dengan tingkat leptin yang lebih tinggi (OR = 1,42, nilai p = 0,003), tingkat adiponektin yang lebih rendah (OR = 0,46, nilai p = 0,001), dan rasio adiponektin/leptin (OR = 1,5, nilai p < 0,0001). Setelah penyesuaian usia dan jenis kelamin, rasio adiponektin/leptin juga ditemukan secara signifikan terkait dengan MetS (OR = 1,573, nilai p < 0,0001), serta tingkat adiponektin yang lebih rendah (OR = 0,359, nilai p < 0,0001), dan kadar leptin yang lebih tinggi (OR = 1,469, nilai p = 0,001).³³

LAR secara signifikan dan positif terkait dengan setiap jumlah komponen MetS yang ada, terutama pada laki-laki. Hubungan tersebut lebih lemah pada perempuan karena mereka memiliki kadar adiponektin yang lebih tinggi dan dianggap sebagai faktor protektor terhadap MetS.^{14,34} Perbedaan antara adiponektin dan leptin juga cenderung kecil pada keadaan puasa vs postprandial. Salah satu potensi manfaat penggunaan LAR adalah menilai sensitivitas insulin dan MetS pada keadaan tidak puasa.¹⁴

Pemeriksaan kadar adiponektin dan leptin umumnya saat ini hanya dilakukan untuk tujuan penelitian.²⁹ Peran leptin sebagai biomarker MetS telah diteliti pada beragam populasi berbeda. Peningkatan kadar leptin dikaitkan dengan MetS,^{14,34} obesitas, resistensi insulin, infark miokard, dan gagal jantung kongestif.¹⁴ Kadar adiponektin rendah ditemukan pada subjek dengan hipertensi esensial dan obesitas, namun meningkat dengan penurunan berat badan.¹⁴ Kadar adiponektin yang rendah secara independen terkait dengan MetS dan aterosklerosis, serta merupakan prediktor terbaik dari peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.³⁴ Kadar adiponektin berkorelasi terbalik dengan MetS, menurun seiring dengan bertambahnya peningkatan jumlah rata-rata komponen MetS.¹⁴ Peningkatan satu SD pada kadar adiponektin dikaitkan dengan penurunan risiko MetS sebesar 10%.³¹

Diskusi

Perkembangan penelitian biomarker yang berperan dalam mekanisme MetS memberikan harapan penurunan prevalensi penyakit ini dan komplikasinya. Adapun biomarker yang dinilai cukup besar peranannya dalam mekanisme tersebut adalah leptin, adiponektin, dan rasionya. Hal tersebut didukung oleh hasil dari berbagai penelitian yang menyatakan bahwa nilai kadar adiponektin berkon-

tribusi menggambarkan tingkat sensitivitas insulin,^{9,20} perbaikan resistensi insulin,¹⁰ peningkatan pembakaran TG,¹⁸ kapasitas penyimpanan TG,²⁰ peningkatan konsumsi energi,¹⁸ gambaran kemampuan vasodilatasi pembuluh darah,¹⁰ anti atherogenesis, dan meningkatkan oksidasi lipid.⁷ Sedangkan nilai kadar leptin berkontribusi menggambarkan indeks massa lemak²⁰ dan kontrol keseimbangan energi.^{11,13} Kadar leptin juga memberikan gambaran kerusakan sel endotel pembuluh darah, *remodelling* struktur miokard, dan memengaruhi struktur pembuluh darah yang akan mencestuskan komplikasi kardiovaskular.¹⁴

Penderita MetS memiliki kadar adiponektin rendah (< 4 mg/mL) dan kadar leptin tinggi dalam darah. Hal ini menguatkan berbagai penelitian yang menyatakan bahwa leptin dapat berperan efektif sebagai biomarker pada tahap skrining,^{14,35} sedangkan kadar adiponektin HMW yang lebih rendah (< 2,5 atau < 2,65 mg/ml) atau setara dengan total adiponektin yang lebih rendah (< 4 mg/ml) dapat dipertimbangkan sebagai biomarker untuk diagnosis MetS.^{14,34-36} Rasio adiponektin/leptin dapat memberikan gambaran sejauh mana terjadinya disfungsi jaringan adiposa. Rasio adiponektin/leptin lebih bermakna dibandingkan dengan pemeriksaan leptin atau adiponektin secara terpisah. Rasio adiponektin/leptin yang baik adalah bernilai 1 atau lebih dari 1.^{29,30} Jika kurang dari 1, meningkatkan risiko terjadinya MetS. Leptin dan adiponektin dipengaruhi irama sirkadian, maka disarankan pemeriksaan biomarker ini sesuai dengan waktu sekresi tertinggi, yaitu adiponektin pada siang hari dan leptin pada tengah malam. Penggunaan obat-obatan juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan.

Dari tiga penelitian *systematic review* dan metaanalisis menyimpulkan bahwa seorang penderita MetS yang melakukan latihan fisik, terutama aerobik, akan menurunkan resistensi leptin. Fungsi leptin di dalam proses penekanan asupan makanan dan peningkatan pengeluaran energi dapat berjalan kembali. Dengan demikian, akan terjadi perubahan kadar leptin dan adiponektin tubuh setelah latihan yaitu leptin akan menurun dan sebaliknya adiponektin akan meningkat,²⁵⁻²⁷ sehingga rasio adiponektin/leptin pun meningkat.

Penelitian yang dilakukan oleh Babaei P dan Hoseini R²³ bahkan menyatakan bahwa latihan resistensi juga bermanfaat dalam menurunkan kadar leptin pada individu dengan kelebihan BB, terutama jika dikombinasikan dengan diet yang bertujuan untuk menurunkan BB. Walaupun mekanisme ini belum dapat

dijelaskan secara langsung, beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa hal ini berkaitan dengan perubahan IMT, komposisi tubuh dan mekanisme lainnya.²⁴ Di sisi lain, adanya perbedaan nilai leptin dan adiponektin yang dipengaruhi oleh jenis kelamin²⁶ membuat hasil pemeriksaan kedua biomarker tersebut dan rasionya setelah latihan fisik yang dilakukan pada laki-laki dengan MetS akan lebih bermakna/ penting secara klinis dibandingkan pada perempuan.

Pengukuran leptin dan adiponektin membutuhkan sampel berupa plasma darah dengan metode yang digunakan adalah *radio-immunoassay* (RIA) ataupun *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISAs).³⁷ Namun saat ini akurasi pengukurannya kedua biomarker dan relevansi klinis masih diragukan, sehingga baku emas pengukuran adiponektin belum dapat ditentukan.³⁸ Terdapat berbagai hal yang dapat memengaruhi variabilitas leptin dan adiponektin di luar dari jumlah jaringan lemak atau IMT seseorang, misalnya jenis kelamin, irama sirkadian, dan status puasa. Kedua hormon tersebut juga pernah dilaporkan bervariasi pada populasi etnis yang berbeda. Adiponektin juga dapat dipengaruhi oleh fungsi ginjal.³³

Aktivitas fisik dan diet restriksi kalori merupakan terapi utama dalam tatalaksana obesitas dan MetS. Aktivitas fisik dan olahraga dapat dilakukan pasien dengan didahului pemeriksaan pre-partisipasi untuk menjamin keamanan pelaksanaannya. Aktivitas fisik disarankan dimulai dalam waktu singkat dan intensitas ringan, dan ditingkatkan secara bertahap. Umumnya penurunan BB terjadi dalam satu tahun pertama apabila pelaksanaan aktivitas fisik dilakukan secara teratur dan konsisten, dan disertai diet restriksi kalori.

Kepatuhan terhadap aktivitas fisik dan diet tersebut harus dipertahankan untuk mencegah naiknya kembali BB. Kualitas diet yang baik yaitu diet yang kaya akan buah dan sayuran disertai pembatasan lemak jenuh. Selain kedua metode perubahan gaya hidup tersebut, pengobatan farmakologis juga dapat diberikan pada pasien obesitas atau MetS bila terdapat indikasi, misalnya dislipidemia, hipertensi, dan diabetes. Terapi pembedahan diindikasikan pada penderita obesitas dengan $IMT > 40 \text{ kg/m}^2$, atau $> 35 \text{ kg/m}^2$ jika memiliki komorbid.⁷

Kesimpulan

Pemeriksaan biomarker leptin, adiponektin, dan rasionya dapat dilakukan untuk

pemantauan efek latihan fisik terhadap fungsi jaringan adiposa pada pra-lansia dan lansia dengan MetS, yaitu terjadinya peningkatan kadar adiponektin dan penurunan kadar serum leptin, terutama pada pasien yang melakukan latihan aerobik. Peningkatan rasio adiponektin dan leptin juga semakin terlihat apabila aktivitas fisik tersebut dikombinasikan dengan diet mempertahankan BB dan diet menurunkan BB. Menghitung rasio adiponektin/leptin memberi gambaran lebih baik daripada kadar leptin atau adiponektin saja. Pengukuran rasio ini berkorelasi signifikan dengan setiap jumlah komponen MetS, terutama pada laki-laki. Puasa dan penggunaan obat tertentu dapat mempengaruhi kadar leptin dan adiponektin.

Hingga saat ini pemeriksaan kadar adiponektin dan leptin umumnya baru dilakukan untuk tujuan penelitian dan belum diaplikasikan dalam praktik klinis dan belum ada rekomendasi waktu pengukuran yang tepat. Belum ditemukan cukup bukti yang dapat menjelaskan mekanisme yang mendasari perubahan adiponektin dan leptin pada pra-lansia dan lansia dengan MetS yang melakukan latihan aerobik.

Meskipun belum terdapat rekomendasi yang jelas, pemeriksaan rasio leptin adiponektin dapat memberikan gambaran sejauh mana disfungsi adiposa terjadi dan bagaimana pemberian latihan fisik kombinasi latihan aerobik (AT) dan resistensi (RT) dapat memberikan keuntungan dalam menurunkan leptin dan meningkatkan kadar adiponektin. Masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan beragam, serta berfokus kepada bagaimana mekanisme latihan fisik AT dan RT dapat mempengaruhi leptin dan adiponektin.

Saran

Pemberian resep latihan fisik pada pra-lansia dan lansia dengan MetS dapat dipertimbangkan dalam rangka memperbaiki fungsi jaringan adiposa. Sebelum latihan fisik, pasien perlu berkonsultasi dengan dokter terlebih dahulu dan telah dinyatakan aman pada pemeriksaan pre-partisipasi terutama jika memiliki kondisi medis tertentu, seperti hipertensi, diabetes, penyakit jantung koroner. Rekomendasi latihan fisik untuk memperbaiki jaringan adiposa adalah latihan aerobik dengan frekuensi 3-5x seminggu, intensitas moderat hingga berat dengan target 60-80% denyut nadi maksimal, selama 30- 50 menit. Penerapan latihan fisik dianjurkan dengan metode yang ditingkatkan secara bertahap.

Pasien juga perlu diedukasi untuk memantau detak jantung, melakukan gerakan dengan baik atau disupervisi bila mempunyai risiko cedera. Kombinasi latihan fisik dengan pengaturan diet restriksi kalori untuk menurunkan BB juga dapat disarankan.

Daftar Pustaka

1. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>
2. Rustika R, Driyah S, Oemiati R, Hartati NS. Prediktor Sindrom Metabolik: Studi Kohor Prospektif Selama Enam Tahun di Bogor, Indonesia. *Media Penelit dan Pengemb Kesehat*. 2019;29(3):215–24.
3. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1–12.
4. Ma'ruf MIA, Rahmitasari R, Devi NKM, Johana, Utami W, Abdullah Ry, et al. INFO BPJS Kesehatan Edisi 104. *Media Info BPJS Kesehatan*. 2020;6–9.
5. Indriasih E, Rosita T, Yulianti A, Agustiya RI. Penilaian Kualitas Data Penyebab Kematian di Indonesia Tahun 2014. *Bul Penelit Kesehat*. 2020;48(4):235–42.
6. Usman Y, Iriawan RW, Rosita T, Lusiana M, Kosen S, Kelly M, et al. Indonesia's sample registration system in 2018: A work in progress. *J Popul Soc Stud*. 2019;27(1):39–52.
7. Eckel RH. The Metabolic Syndrome. In: Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 22nd ed. New York: McGraw Hill LLC; 2022. p. 3151–7.
8. O'Rahilly S, Farooqi IS. Pathobiology of Obesity. In: Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 22nd ed. New York: McGraw Hill LLC; 2022. p. 3081–3.
9. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(1180):1–15.
10. Da Silva Rosa SC, Liu M, Sweeney G. Adiponectin synthesis, secretion and extravasation from circulation to interstitial space. *Physiology*. 2021;36(3):134–49.
11. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24–34.
12. Zlibut A, Agoston-Coldea L, Mocan T, Bocsan IC, Mocan L. Biomarkers in Metabolic Syndrome. In: *Ultimate Guide to Insulin*. IntechOpen; 2018. p. 89–106.
13. Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(1):13–30.
14. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci*. 2016;13(1):25–38.
15. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: Underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12:191–8.
16. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013;417:80–4.
17. Tortora GJ, Derrickson BH. *Principles of Anatomy and Physiology*. 15th ed. Tortora GJ, Derrickson BH, editors. New Jersey: Wiley; 2017.
18. Gunturiz Albarracín ML, Forero Torres AY. Adiponectin and Leptin Adipocytokines in Metabolic Syndrome: What Is Its Importance? *Dubai Diabetes Endocrinol J*. 2020;26(3):93–102.
19. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. PB. PERKENI; 2021.
20. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes*. 2013;2013:1–9.
21. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and the apoB/apoA1 ratio in Asian Indian and Caucasian men and women. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3(1):18.
22. Lubkowska A, Radecka A, Bryczkowska I, Rotter I. Serum Adiponectin and Leptin Concentrations in Relation to Body Fat Distribution, Hematological Indices and Lipid Profile in Humans. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:11528–48.
23. Babaei P, Hoseini R. Exercise training modulates adipokine dysregulations in metabolic syndrome. *Sport Med Heal Sci*. 2022;4(1):18–28.
24. Senkus KE, Crowe-White KM, Bolland AC, Locher JL, Ard JD. Changes in adiponect-

- in:leptin ratio among older adults with obesity following a 12-month exercise and diet intervention. *Nutr Diabetes*. 2022;12(1):1–7.
25. Becic T, Studenik C, Hoffmann G. Exercise Increases Adiponectin and Reduces Leptin Levels in Prediabetic and Diabetic Individuals: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci*. 2018 Oct 30;6(4):97.
 26. Hejazi K, Mohammad Rahimi GR, Rosenkranz SK. Effects of Exercise Training on Inflammatory and Cardiometabolic Risk Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol Res Nurs*. 2022;0(0):1–17.
 27. Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals. *Horm Metab Res*. 2017 Mar 1;49(3):164–73.
 28. Krick S. Mediators of inflammation: cytokines and adhesion molecules. In: McPherson R, Pincus M, editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th Editi. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 984–7.
 29. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018 Jan 2;7(1):57–62.
 30. Razaqat S, Sharif S, Majeed M, Naz S, Manzoor F, Razaqat S. Biomarkers of Metabolic Syndrome: Role in Pathogenesis and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2021;14(2):1–9.
 31. Lee KW, Shin D. Prospective associations of serum adiponectin, leptin, and leptin-adiponectin ratio with incidence of metabolic syndrome: The Korean Genome and epidemiology study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):1–16.
 32. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, et al. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients*. 2019 Feb 22;11(2):454.
 33. Ayina CNA, Endomba FTA, Mandengue SH, Noubiap JJN, Ngoa LSE, Boudou P, et al. Association of the leptin-to-adiponectin ratio with metabolic syndrome in a sub-Saharan African population. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):1–6.
 34. Falahi E, Khalkhali Rad AH, Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2015;9(4):366–72.
 35. Hassannejad R, Sharrouf H, Haghghatdoost F, Kirk B, Amirabdollahian F. Diagnostic Power of Circulatory Metabolic Biomarkers as Metabolic Syndrome Risk Predictors in Community-Dwelling Older Adults in Northwest of England (A Feasibility Study). *Nutrients*. 2021;13(7):2275.
 36. Cho Y, Lee SY. Useful Biomarkers of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22):19–22.
 37. Carlson MG, Snead WL, Oeser AM, Butler MG. Plasma leptin concentrations in lean and obese human subjects and Prader-Willi syndrome: Comparison of RIA and ELISA methods. *J Lab Clin Med*. 1999 Jan;133(1):75–80.
 38. van Andel M, Heijboer AC, Drent ML. Adiponectin and Its Isoforms in Pathophysiology. *Adv Clin Chem*. 2018;85:115–47.

