

# PERAN ESTROGEN DAN LEPTIN DALAM HOMEOSTASIS ENERGI

Dita Fitriani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

## ABSTRAK

Leptin dan estrogen memiliki peran penting dalam homeostasis energi melalui efek anoreksigenik pada sistem saraf pusat. Kedua hormon ini dapat menurunkan asupan makan, meningkatkan pengeluaran energi dan termogenesis. Defisiensi estrogen pada wanita menopause dan konsumsi diet tinggi lemak dapat menyebabkan kerja kedua hormon ini terganggu. Pada review ini akan dibahas mengenai fisiologi hormon estrogen dan leptin, peran kedua hormon ini dalam homeostasis energi serta keterkaitannya dengan obesitas.

Kata kunci: Estrogen, leptin, menopause, obesitas

### Pendahuluan

Menopause merupakan periode kritis di dalam kehidupan wanita yang berkaitan dengan faktor usia dan menandai berhentinya masa reproduktif alami wanita. Ketika menopause, ovarium tidak lagi memproduksi ovum dan sekresi estrogen berkurang hingga akhirnya terhenti.<sup>1</sup> Komposisi lemak tubuh setelah menopause mengalami perubahan, yaitu dari deposisi lemak subkutan menjadi lemak abdominal dan visceral yang menyebabkan peningkatan insiden sindrom metabolik. Perubahan komposisi lemak tubuh ini terjadi karena adanya penurunan produksi hormon estrogen setelah menopause, yang menjadi faktor krusial dalam mempengaruhi abnormalitas metabolisme dan obesitas.<sup>2</sup>

Estrogen memiliki fungsi anoreksigenik terhadap sistem saraf pusat. Saat kadar estrogen tinggi, yaitu selama siklus estrus atau menstruasi, serta pada masa kehamilan terjadi penurunan asupan makan dan akumulasi lemak subkutan. Sebaliknya pada ovariectomi, menopause dan terapi antiestrogen terjadi peningkatan asupan makan dan lemak abdominal.<sup>2,3</sup>

Obesitas merupakan akumulasi kelebihan lemak tubuh total yang menyebabkan tingginya indeks massa tubuh ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> untuk populasi Asia dan  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> untuk populasi Eropa). Secara fisiologis, obesitas dapat terjadi karena adanya gangguan pada keseimbangan energi, yaitu jumlah energi yang masuk lebih banyak daripada jumlah energi yang keluar dan kelebihan energi tersebut disimpan di dalam tubuh sebagai lemak.<sup>4,5</sup> Prevalensi obesitas di berbagai negara maju dan berkembang mengalami peningkatan dan berada pada kondisi yang mengkhawatirkan, karena telah mencapai proporsi pandemi selama satu dekade terakhir.<sup>6</sup>

Leptin merupakan hormon yang terutama disekresi oleh jaringan adiposa putih, diketahui sebagai 'satiety hormone'.<sup>7</sup> Fungsi leptin adalah sebagai molekul sinyal yang menyampaikan pesan kepada otak mengenai ketersediaan energi yang tersimpan di dalam lemak tubuh. Otak, terutama hipotalamus mengintegrasikan sinyal metabolik yang berasal dari leptin tersebut untuk meregulasi homeostasis energi dengan cara menurunkan nafsu makan, meningkatkan

pengeluaran energi dan thermogenesis.<sup>8,9</sup> Wanita cenderung memiliki kadar leptin yang lebih tinggi dibanding pria, namun mengalami penurunan yang signifikan setelah wanita menopause.<sup>9,10</sup>

### **Fisiologi Estrogen**

Estrogen merupakan hormon steroid yang disintesis dari kolesterol oleh enzim aromatase melalui beberapa reaksi kimia di ovarium. Estrogen juga disintesis di hati, kelenjar adrenal, plasenta dan adiposa, namun dalam jumlah yang jauh lebih sedikit dibanding ovarium.<sup>11</sup> Fungsi estrogen dimediasi oleh reseptor estrogen (ERs) yang termasuk ke dalam superfamili reseptor inti. Ada 2 tipe ERs yang telah diidentifikasi, yaitu reseptor estrogen alpha (ER $\alpha$ ) dan reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ). ER $\alpha$  dan ER $\beta$  terdapat di nukleus dalam kondisi berikatan dengan protein pengikat (chaperone) ketika tidak berikatan dengan estrogen.<sup>11,12,13</sup> ER $\alpha$  banyak diekspresikan di *arcuate nucleus* (ARC), *ventrolateral ventromedial hypothalamus* (VMH) dan *dorsomedial hypothalamus* (DMH). Sedangkan ER $\beta$  ekspresinya tinggi pada *paraventricular nucleus* (PVN) di hypothalamus, meskipun diekspresikan juga di ARC, DMH dan *lateral hypothalamus* (LH) namun pada tingkat yang lebih sedikit.<sup>3</sup> ERs terlibat dalam modulasi dan distribusi lemak tubuh, diekspresikan juga di jaringan adiposa untuk memediasi efek lipolisis dari estrogen.<sup>14</sup>

Respon seluler terhadap estrogen dimediasi oleh ERs yang menginisiasi serangkaian peristiwa kompleks di dalam sel. Respon seluler ini dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu respon genomik dan respon nongenomik.<sup>11</sup> Respon genomik ditandai dengan perubahan transkripsi gen dan terjadi dalam waktu beberapa jam hingga beberapa hari setelah estrogen berikatan dengan reseptor di nukleus. Respon genomik ini

meliputi teori klasik yaitu ER terdapat di intraseluler, kemudian ligan mengaktivasi ER yang mengakibatkan ER terlepas dari protein pengikatnya (*chaperone heat-shock protein*). Selanjutnya, ikatan ligan dengan ER akan berinteraksi secara langsung dengan *estrogen response element* (ERE) di promotor gen target.<sup>13</sup> Sedangkan respon nongenomik terjadi dalam beberapa detik hingga beberapa menit saja setelah estrogen berikatan dengan *G protein-coupled estrogen receptor* (GPER) yang berlokasi di retikulum endoplasma, *membrane subpopulation ERs* (mER $\alpha/\beta$ ), atau *G protein-coupled receptor membrane ERs* (Gq-mER), dan memediasi sinyal estrogen nongenomik melalui jalur sitosolik yang melibatkan *second messenger*.<sup>11</sup>

Baru-baru ini terjadi peningkatan bukti mengenai *nonnuclear cytosolic* atau reseptor terkait membran plasma yang memediasi efek cepat dan nongenomik beberapa hormon steroid. Pada mekanisme ini, reseptor estrogen ditemukan berfungsi di luar nukleus untuk mengarahkan dan mengatur efek non genomik.<sup>13,15</sup> Beberapa mekanisme aktivasi sinyal terkait membran dapat menjelaskan respon cepat terhadap estrogen. Respon cepat ini meliputi aktivasi kinase, fosfatase dan fosfolipase yang dapat memediasi *calcium-dependent signaling* dan juga dapat memediasi respon fisiologis nongenomik, seperti efek pada siklus sel, kelangsungan hidup sel dan metabolisme energi.<sup>16</sup>

## **Peran Estrogen dalam Homeostasis Energi**

Peran hormon estrogen dalam regulasi homeostasis energi pada wanita sudah jelas, yaitu berperan dalam metabolisme lipid dan karbohidrat. Estrogen meregulasi distribusi lemak tubuh, berinteraksi dengan sinyal adiposa (leptin) yang disampaikan ke otak, memfasilitasi mobilisasi lemak visceral dan deposisi lemak subkutan. Estrogen juga menyebabkan peningkatan jumlah simpanan lemak dalam jaringan subkutan. Sebagai akibatnya, persentase lemak tubuh pada wanita dianggap lebih besar dibandingkan pada tubuh pria.<sup>17,18</sup>

Berat badan dan distribusi lemak abdominal pada wanita usia reproduktif berbeda dengan wanita menopause. Penurunan kadar estrogen pada wanita menopause dihubungkan dengan menurunnya lemak subkutan dan meningkatnya lemak abdominal. Pentingnya estrogen dalam akumulasi lemak subkutan telah terbukti, dengan adanya fakta bahwa terapi hormon estrogen pada pria juga menyebabkan peningkatan jumlah lemak subkutan.<sup>13</sup> Rendahnya kadar estrogen pada wanita menopause dan tikus yang diovariectomi dapat meningkatkan asupan makanan, massa tubuh dan massa lemak tubuh, sehingga berhubungan erat dengan obesitas. Namun kondisi ini dapat dipulihkan melalui terapi estrogen, karena pemberian estrogen dapat menurunkan asupan makanan, meningkatkan pengeluaran energi dan suhu basal tubuh.<sup>19,20</sup> Estrogen dapat memberi efek pada beberapa adipokin yang diproduksi oleh jaringan adiposa. Kadar estrogen pada wanita menopause berkaitan erat dengan kadar leptin. Estrogen meningkatkan sensitivitas leptin dengan mengontrol ekspresi reseptor spesifik leptin.<sup>13,21</sup> Estrogen secara langsung beraksi

pada neuron *Proopiomelanocortin* (POMC) dan meregulasi aktivitas selulernya. Beberapa studi memberikan penjelasan yang mendukung pendapat mengenai pentingnya ER $\alpha$  pada neuron POMC dalam supresi asupan makanan. Delesi reseptor estrogen di neuron POMC pada tikus menyebabkan hiperpagia tanpa secara langsung mempengaruhi pengeluaran energi atau distribusi jaringan adiposa.<sup>20</sup>

Estrogen dan leptin memiliki kesamaan efek terhadap homeostasis energi dan adaptasi seluler molekuler di hipotalamus. Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa target sinyal estrogen dan leptin adalah mekanisme yang sama. Faktanya, semua neuron yang mengekspresikan reseptor estrogen (ERs) di hipotalamus yang berkaitan dengan regulasi homeostasis energi juga mengekspresikan reseptor leptin (ObRs). Selain itu, estrogen juga memicu peningkatan jumlah input rangsangan pada neuron *Proopiomelanocortin* (POMC) di ARC hipotalamus yang memproduksi neuropeptida anoreksigenik. Pemberian estrogen secara intraperitoneal pada tikus menyebabkan peningkatan akut pada p-STAT3 di hipotalamus, dan aktivasi STAT3 ini merupakan tahapan yang krusial pada efek estrogen dalam perannya untuk homeostasis energi.<sup>19,22,23</sup> Meskipun estrogen dan leptin mengaktifkan STAT3 dan keduanya menyebabkan peningkatan ekspresi POMC di hipotalamus, namun mekanisme kedua hormon ini berbeda. Estrogen dan ERs (terutama ER $\alpha$ ) tidak melewati jalur yang melibatkan *Janus Kinase* (JAK) seperti halnya leptin, namun kemungkinan melibatkan *Src Kinase* (Src-K).<sup>23</sup>

Estrogen mengaktifkan transkripsi gen sasaran dengan melibatkan faktor transkripsi lain melalui interaksi dengan protein-

protein seperti CREB, STATs, Elk-1-SRF, ATF-2-Jun, dan NFkB-inducing transcription melalui promotor masing-masing. Estrogen melalui Gq-mER di membran plasma dapat mengaktifasi MAPK dan PI3K yang menyebabkan meningkatnya  $Ca^{2+}$  di intraseluler. Jalur PI3K/Akt memediasi berbagai aksi sentral estrogen, meliputi neuroproteksi, reduksi inflamasi dan regulasi homeostasis energi.<sup>11</sup>

Selain itu, estrogen juga berperan secara langsung dan tidak langsung untuk meregulasi aktivitas molekul yang terlibat dalam aksi oreksigenik. Estrogen meregulasi sekresi neuropeptida oreksigenik, yaitu neuropeptida Y (NPY) di hipotalamus untuk menjalankan perannya dalam homeostasis energi.<sup>13</sup> Hal ini didukung oleh data yang menunjukkan bahwa defisiensi estrogen menyebabkan produksi NPY yang berlebihan di hipotalamus dan gangguan sensitivitas leptin sentral. NPY terlihat mengalami penurunan aktivitas oreksigenik setelah terpapar estrogen. Aksi penghambatan ini disebabkan modulasi estrogen terhadap ekspresi mRNA dan aktivitas reseptor NPY. Estrogen beraksi melalui ERs di hipotalamus untuk menurunkan asupan makan dan memediasi efek anoreksik dengan menurunkan ekspresi dan sekresi NPY. Beberapa studi menjelaskan modulasi genomik secara langsung oleh estrogen terhadap neurosekresi NPY di hipotalamus. Sehingga defisiensi estrogen pada wanita menopause atau tikus ovariektomi menyebabkan peningkatan NPY hipotalamus dan berkurangnya sensitivitas leptin sentral yang berkontribusi terhadap terjadinya obesitas.<sup>13,14,24,25</sup>

### **Leptin dan Perannya dalam Homeostasis Energi**

Leptin berasal dari bahasa Yunani, *Leptos* yang berarti kurus,

merupakan hormon yang pertama kali ditemukan tahun 1994 melalui *positional cloning* pada tikus gen *ob/ob*. Leptin terdiri atas 167 asam amino dengan berat molekul 16 kDa dan merupakan produk dari gen *ob* yang diketahui sebagai '*satiety hormone*'.<sup>9,26</sup> Leptin disekresi oleh jaringan adiposa, terutama jaringan adiposa putih. Selain itu, leptin juga diekspresikan di otot skelet, epitel kelenjar susu, plasenta, ovarium, lambung, sumsum tulang dan otak.<sup>4,27</sup> Peran leptin secara umum yaitu meregulasi homeostasis energi, fungsi neuroendokrin, metabolisme, regulasi sistem imun dan metabolisme tulang yang sampai saat ini masih dalam investigasi lebih lanjut.<sup>9</sup> Sedangkan peran utama leptin secara fisiologis adalah menghambat rasa lapar, meningkatkan pengeluaran energi dan thermogenesis.<sup>28,29</sup>

Leptin sebagai molekul sinyal akan menyampaikan pesan ke otak mengenai status energi cadangan yang tersedia di dalam lemak tubuh sehingga otak dapat mengintegrasikan sinyal metabolik tersebut untuk meregulasi homeostasis energi dengan cara menghambat neuropeptida oreksigenik, menstimulasi neuropeptida anoreksigenik dan thermogenesis.<sup>9,30,31</sup>

Leptin disekresi oleh jaringan adiposa ke dalam darah sirkulasi dengan kadar 5-15 ng/mL pada subjek dengan berat badan normal.<sup>32</sup> Namun Margetic *et al.* (2002) menyebutkan bahwa konsentrasi leptin plasma normal secara fisiologis adalah 1-10 ng/mL. Sekresi leptin bersifat pulsatil dan mengikuti ritme sirkadian dengan kadar tertinggi antara tengah malam dan dini hari. Sedangkan kadar terendah antara siang sampai sore hari. Karakteristik sekresi leptin (pulsatil) adalah sama, baik pada individu obesitas ataupun normal.<sup>10</sup> Kadar leptin di sirkulasi

merefleksikan jumlah energi yang tersimpan di dalam lemak tubuh dan perubahan akut pada asupan kalori.<sup>9,10</sup> Kadar leptin ini dapat meningkat oleh *overfeeding*, insulin, glukokortikoid, endotoksin dan sitokin. Dan sebaliknya, dapat menurun oleh puasa, testosteron, hormon tiroid dan suhu rendah (dingin).<sup>33</sup> Pada rodensia, kadar leptin meningkat beberapa jam setelah makan. Sedangkan pada manusia kadar leptin meningkat beberapa hari setelah *overfeeding*. Kadar leptin menurun beberapa jam setelah inisiasi puasa, baik pada rodensia maupun manusia.<sup>27</sup> Selain itu, leptin juga memiliki waktu paruh yang cukup singkat yaitu  $\pm 25$  menit, seperti hormon-hormon protein lainnya yang berkisar antara 20-30 menit.<sup>34</sup>

Kadar leptin sirkulasi yang efisien untuk menyampaikan sinyal ke otak adalah sebelum mencapai 10 ng/ml. Artinya adalah, pada nilai tersebut bila terjadi peningkatan leptin di serum maka akan diikuti dengan peningkatan leptin di otak. Pada kadar yang relatif rendah, sekitar 15% leptin di vaskuler ditranspor melewati BBB. Ketika mencapai kadar 10 ng/ml, laju transport leptin untuk melewati BBB menurun sekitar setengahnya dan setengah dari jumlah maksimal leptin di sirkulasi telah berhasil masuk ke otak.<sup>30</sup> Transport leptin mengalami kejenuhan (saturasi) ketika kadar leptin sirkulasi meningkat melebihi batas normal, seperti yang terjadi pada obesitas. Hal ini menunjukkan bahwa proses transport leptin dimediasi oleh *saturable transport* dan pengiriman sinyal leptin ke otak yang baik terjadi ketika kadar leptin sirkulasi relatif rendah.<sup>30</sup> Kadar leptin sirkulasi pada wanita cenderung lebih tinggi dibanding pria, namun mengalami penurunan yang signifikan setelah wanita menopause.<sup>10</sup>

Dalam menjalankan fungsinya, leptin sangat membutuhkan reseptor

leptin (ObRs) yang diproduksi oleh gen *db*. Reseptor leptin berada di membran plasma dalam bentuk dimer, dan dapat berikatan dengan satu molekul leptin. Letak reseptor leptin ada di seluruh sistem saraf pusat dan beberapa jaringan perifer. Pada tikus, satu gen *db* memproduksi 6 isoform reseptor leptin yang berbeda dan telah berhasil diidentifikasi sebagai ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe dan ObRf. Isoform ini memiliki domain ekstraseluler yang homolog, namun terdapat perbedaan pada urutan dan panjang domain intraselulernya karena proses *splicing* mRNA.<sup>10,35,36,37</sup> Ekspresi ObRc tinggi di *microvessel* cerebral, *coroid plexus* dan korteks, penting untuk transfer leptin dari darah ke otak. Sehingga kemungkinan besar ObRc berfungsi sebagai transporter leptin. Sedangkan mRNA ObRf hanya sedikit jumlahnya di jaringan otak, yang mengindikasikan bahwa ObRf kurang berperan dalam subset sel di otak.<sup>37</sup>

Saat di sirkulasi, leptin ada yang bebas dan ada juga yang berikatan dengan suatu binding protein yang bersifat soluble yaitu ObRe. ObRe berkontribusi dalam meningkatkan kadar leptin plasma selama masa hamil dan obesitas dengan cara menghambat pengikatan leptin terhadap reseptornya yang ada di target sel. Leptin yang berikatan dengan ObRe tidak dapat mengaktifkan ObRb yang ada di hipotalamus. Namun secara keseluruhan efek dari ObRe *in vivo* adalah untuk meningkatkan aktivitas leptin.<sup>36</sup> Overekspresi dari ObRe menyebabkan peningkatan konsentrasi leptin plasma tanpa meningkatkan ekspresi leptin adiposa. Pada penderita obesitas dan resistensi leptin terjadi penurunan konsentrasi ObRe. Sedangkan pada manusia dan tikus, puasa dan menurunnya berat badan akan meningkatkan ObRe plasma.<sup>36</sup>

ObRa merupakan isoform reseptor leptin yang memiliki peran

penting dalam proses transport leptin melewati blood-brain barrier, yang dibuktikan dengan tingginya ekspresi ObRa di microvessel cerebral yang merupakan BBB. Hal ini semakin membuktikan bahwa ObRa berperan dalam transport leptin dari darah ke otak.<sup>10,37</sup> ObRb merupakan isoform reseptor leptin rantai panjang dan satu-satunya yang memiliki domain sitoplasmik yang mengandung sequen yang diperlukan untuk aktivasi *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STATs), dan reseptor ini tidak ada pada tikus db/db. Ekspresi ObRb tinggi di hipotalamus yang merupakan bagian penting untuk regulasi homeostasis energi dan fungsi neuroendokrin.<sup>9,10</sup> ObRb sangat krusial dalam mekanisme transduksi sinyal leptin karena dapat mengaktivasi sistem *Janus Kinase-Signal Transduction and Activator of Transcription* (JAK/STAT).<sup>38</sup> Selanjutnya terdapat di sistem saraf pusat, ObRb juga terdapat di beberapa jaringan perifer dan mempengaruhi berbagai proses sistemik seperti reproduksi, imunitas dan fungsi kardiovaskule.<sup>39</sup> ObRb telah terbukti dapat mengaktifkan jalur *Janus-Activated Kinase* (JAK), *Signal Transducer and Activators of Transcription* (STAT), *Insulin Receptor Substrate* (IRS), dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), *AMP-activated protein kinase* (AMPK), *Phosphatidylinositol 3 kinase* (PI3K), namun jalur sinyal leptin yang terbaik adalah JAK/STAT pathway.<sup>40,41</sup>

Pengikatan leptin oleh ObRb di hipotalamus menyebabkan ObRb mengalami dimerisasi dan aktivasi jalur JAK/STAT. JAK yang telah teraktivasi akan mengalami autofosforilasi dan ikatan antara JAK dengan reseptor juga akan memfosforilasi tirosin Tyr985, Tyr1077 dan Tyr1138 pada domain intraseluler dari ObRb. Fosforilasi Tyr1138 dan JAK2 akan membentuk kompleks OB-R/JAK yang akan mengaktifkan protein STAT3.<sup>10,42</sup>

Selanjutnya tirosin yang telah difosforilasi menyediakan *binding site* untuk STAT3. STAT3 yang aktif mengalami fosforilasi dan dimerisasi, kemudian bertranslokasi ke dalam nukleus di ARC hipotalamus untuk mengaktifkan transkripsi dari gen sasaran. Hal ini menyebabkan efek inhibisi terhadap neuron NPY/AgRP yang memproduksi neuropeptida oreksigenik *Agouti-related peptide* (AgRP) dan *Neuropeptide Y* (NPY), serta aktivasi neuron POMC/CART yang memproduksi neuropeptida anoreksigenik *Proopiomelanocortin* (POMC), *α-Melanocyte-Stimulating Hormone* (α-MSH) dan *Cocaoiin and Amphetamine Regulated Transcripts* (CART) sehingga berdampak pada menurunnya nafsu makan dan asupan makanan.<sup>3,4,10,26,41,43</sup>

Resistensi leptin dideskripsikan sebagai suatu kondisi yang menunjukkan penurunan respon terhadap leptin dan secara khas dikaitkan sebagai kompensasi peningkatan kadar leptin sirkulasi. Resistensi leptin menyebabkan leptin tidak mampu menurunkan asupan makan dan meningkatkan termogenesis meskipun kadar leptin sirkulasi tinggi. Hal ini disebabkan oleh sistem transpor leptin menuju sistem saraf pusat mengalami kejenuhan sehingga otak tidak dapat menerima sinyal leptin tersebut. Resistensi leptin sering terjadi pada penderita obesitas.<sup>36,42,44</sup> Studi menjelaskan bahwa pada tikus yang dibuat obesitas dengan diet tinggi lemak, terjadi peningkatan kadar leptin sirkulasi namun tidak diikuti dengan menurunnya asupan makan sehingga tetap terjadi peningkatan berat badan dan massa lemak yang signifikan.<sup>2</sup>

Banyak mekanisme yang diusulkan untuk menjelaskan terjadinya resistensi leptin, diantaranya adalah gangguan pada transportasi leptin melewati BBB, gangguan atau *downstream* pada reseptor di otak (ObRb), induksi dari inhibitor leptin misalnya SOCS3 yang dapat berikatan dengan leptin

dan mengubah *bioavailability* dan *bioactivity* dari leptin itu sendiri, dan adanya mutasi pada gen reseptor leptin.<sup>9,37,38,42,45</sup>

### Kesimpulan

Leptin dan estrogen merupakan hormone yang memiliki fungsi penting dalam homeostasis energy melalui perannya dalam menurunkan asupan makan, meningkatkan pengeluaran energi dan thermogenesis. Defisiensi estrogen yang terjadi pada wanita menopause dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya obesitas dan resistensi leptin.

### Daftar Pustaka

1. Correia, A.L., Aguila, M.B., Mandarim, C.A., Faria, T.S., 2012. Effects of high-fat diet on plasma lipids, adiposity, and inflammatory markers in ovariectomized C57BL/6 mice. *Nutrition* 28: 316–323.
2. Yonezawa, R., Wada, T., Matsumoto, N., Morita, M., Sawakawa, K., Ishii, Y., Sasahara, M., Tsuneki, H., Saito, S., Sasaoka, T., 2012. Central versus peripheral impact of estradiol on the impaired glucose metabolism in ovariectomized mice on a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303: E445–E456.
3. Roepke, T.A. 2009. Oestrogen modulates hypothalamic control of energy homeostasis through multiple mechanisms. *J Neuroendocrinol* 21(2): 141–150.
4. Margetic, S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill, R.A., 2002. Leptin: a review of its peripheral actions and Interactions. *Int J Obes* 26:1407–1433.
5. Mushref, M., Srinivasan, S., 2013. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. *Ann Transl Med* 1(2):14.
6. Boonyaratanakornkit, V., Pateetin, P., 2014. The Role of Ovarian Sex Steroids in Metabolic Homeostasis, Obesity, and Postmenopausal Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Biomed Res Inter*: 1-14.
7. Paracchini, V., Pedotti, P., Taioli, E., 2005. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 162:101–114.
8. Morris, D.L., Rui, L., 2009. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297: E1247–E1259.
9. Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., Mantzoros, C.S., 2010. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Ann Intern Med* 19: 152(2).
10. Dardeno, T.A., Chou, S.H., Moon, H.S., Ph.D., Chamberland, J.P., Fiorenza, C.G., Mantzoros, C.S., 2010. Leptin in Human Physiology and Therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 31(3): 377–393.
11. Shi, H., Kumar, S.P.D.S., Liu, X., 2013. G Protein-Coupled Estrogen Receptor in Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 114:1877–1173.
12. Banerjee, S., Chambliss, K. L., Mineo, C., Shaul, P. W., 2013. Recent insights into non-nuclear actions of estrogen receptor alpha. *Steroids* 81: 64–69.
13. Lizcano, F., Guzmán, G., 2014. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Research International*. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/757461>. Diakses 23/05/2015.
14. Meli, R., Pacilio, M., Raso, G. M., Esposito, E., Coppola, A., Nasti, A., Carlo, C. D., Nappi, C., Carlo, R. D., 2004. Estrogen and

- Raloxifene Modulate Leptin and Its Receptor in Hypothalamus and Adipose Tissue from Ovariectomized Rats. *Endocrinology* 145(7):3115–3121.
15. Astuti, P., 2015. Endokrinologi Veteriner *Gadjah Mada University Press*. Yogyakarta.
  16. Jarvis, F. M., Clegg, D. J., Hevener, A. L., 2013. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 34: 309–338.
  17. Gao, Q., Horvath, T. L., 2008. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E817–E826.
  18. Gloy, V., Langhans, W., Hillebrand, J.J.G., Geary, N., Asarian, L., 2011. Ovariectomy and overeating palatable, energy dense food increased subcutaneous adipose tissue more than intra-abdominal adipose tissue in rats. *Biology of sex differences* 2:6.
  19. Gao, Q., Mezei, G., Nie, Y., Rao, Y., Choi, C.S., Bechmann, I., Leranth, C., Toran-Allerand, D., Priest, C.A., Roberts, J.L., Gao, X.B., Mobbs, C., Shulman, G.I., Diano, S., Horvath, T.L. 2007. Anorectic estrogen mimics leptin's effect on the rewiring of melanocortin cells and Stat3 signaling in obese animals. *Nat Med* 13: 89–94.
  20. Xu, Y., Nedungadi, T. P., Zhu, L., Sobhani, N., Irani, B. G., Davis, K. E., Zhang, X., Zou, F., Gent, L. M., Hahner, L. D., Khan, S. A., Elias, C. F., Elmquist, J. K., Clegg, D. J., 2011. Distinct Hypothalamic Neurons Mediate Estrogenic Effects on Energy Homeostasis and Reproduction. *Cell Metab* 14, 453–465.
  21. Lobo, R.A., 2008. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, 60(1);10–18.
  22. Diano, S., Kalra, S.P., Sakamoto, H., Horvath, T.L. 1998. Leptin receptors in estrogen receptor-containing neurons of the female rat hypothalamus. *Brain Res* 812: 256–259.
  23. Gao, Q., Horvath, T. L., 2008. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E817–E826.
  24. Ainslie, D.A., Morris, M.J., Wittert, G., Turnbull, H., Proietto, J., Thorburn, A.W., 2001. Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y. *Int J Obes* 25: 1680–1688.
  25. Brown, L.M., Clegg, D.J., 2010. Central Effects of Estradiol in the Regulation of Adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 122(1-3): 65–73.
  26. Amitani, M., Asakawa, A., Amitani, H., Inui, A., 2013. The Role of Leptin in The Control of Insulin-glucose Axis. *Front Neurosci* 7(51):1-12.
  27. Ahima, R.S., Flier, J.S., 2000. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends Endocrinol Metab* 11:327–331.
  28. Miner, J.L., 2004. The Adipocyte as an Endocrine Cell. *J Anim Sci* 82:935-941.
  29. Yang, R., Barouch, L.A., 2007. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res* 101:545-559.
  30. Banks, W.A., Farr, S.A., Morley, J.E., 2006. The effects of high fat diets on the blood–brain barrier transport of leptin: Failure or adaptation?. *Physiol Behav* 88: 244–248.
  31. Morris, D.L., Rui, L., 2009. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297: E1247–E1259.
  32. Sinha, M.K., Opentanova, I., Ohannesian, J.P., Kolaczynski,

- J.W., Heiman, M.L., Hale, J., Becker, G.W., Bowsher, R.R., Stephens, T.W., Caro, J.F., 1996. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 98: 1277-1282.
33. Fried, S.K., Ricci, M.R., Russell, C.D., Laferrere, B., Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 130:3127S-3131S.
  34. Klein, S., Coppack, S.W., Mohamed-Ali, V., Landt, M., 1996. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in human. *Diabetes* 45: 984-987.
  35. Burguera, B., Couce, M.E., Curran, G.L., Jensen, M.D., Lloyd, R.V., Cleary, M.P., Poduslo, J.F., 2000. Obesity Is Associated With a Decreased Leptin Transport Across the Blood-Brain Barrier in Rats. *Diabetes* 49:1219-1223.
  36. Carr, M.C., 2003. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2404-2411.
  37. Hileman, S.M., Pierroz, D.D., Masuzaki, H., Bjorbaek, C., El-Haschimi, K., Banks, W.A., Flier, J.S., 2002. Characterization of Short Isoforms of the Leptin Receptor in Rat Cerebral Microvessels and of Brain Uptake of Leptin in Mouse Models of Obesity. *Endocrinology* 143(3):775-783.
  38. Martin, S.S., Qasim, A., Reilly, M.P., 2008. Leptin Resistance: A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 52(15).
  39. Myers, M.G., Cowley, M.A., Münzberg, H., 2008. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annu. Rev. Physiol* 70:537-56.
  40. Vaisse, C., Halaas, J.L., Horvath, C.M., Darnell, J.E., Stoffel, M., Friedman, J.M., 1996. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 14:95-97.
  41. Münzberg, H., Morrison, C.D., 2015. Structure, production and signaling of leptin. *Metab Clin Exp* 64: 13-23.
  42. Zhou, Y., Rui, L., 2013. Leptin Signaling and leptin Resistance. *Front Med* 7(2): 207-222.
  43. Limanan, D., Prijanti, A.R., 2013. Hantaran Sinyal Leptin dan Obesitas: Hubungannya dengan Penyakit Kardiovaskuler [Tesis]. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
  44. Chen, Y., Heiman, M.L., 2001. Increased weight gain after ovariectomy is not a consequence of leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E315-E322.
  45. Banks, W.A., DiPalma, C.R., Farrell, C.L., 1999. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides* 20(11):1341-1345.