

PENGARUH POLIMORFISME *GNβ3* TERHADAP RESPON PASIEN OBESITAS DENGAN TERAPI SIBUTRAMIN

Lily C. Fauzi, Melisa I. Barliana

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor

Abstrak

Obesitas ialah salah satu gangguan metabolisme yang ditandai dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) $>30 \text{ kg/m}^2$ dan lingkaran pinggang $\geq 102 \text{ cm}$ (pria) dan $\geq 88 \text{ cm}$ (wanita). Walaupun obesitas terlihat 'sepele', tetapi obesitas dapat memberikan efek negatif terhadap tubuh pasien, seperti meningkatnya resiko gangguan kardiovaskular. Oleh karena itu, obesitas harus segera diatasi sedini mungkin. Agen antiobesitas yang cukup efektif dalam menurunkan berat badan adalah sibutramin. Sibutramin mampu menurunkan berat badan hingga 10% jika dikombinasikan dengan perubahan gaya hidup dan pola makan. Namun, respon sibutramin dalam menurunkan berat badan pasien tidak merata pada tiap individu. Hal ini disebabkan karena adanya polimorfisme gen atau *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang terjadi pada lokus yang berbeda tiap individunya. Artikel ini ditulis berdasarkan sistem *literature review* bersumber pada jurnal-jurnal relevan dan terpercaya. Jurnal-jurnal tersebut dicari dengan menggunakan kata kunci seperti *obesity*, *polymorphism*, *sibutramine*, *weight gain*, dan *G protein β3* (*GNβ3*). SNPs ini menyebabkan perbedaan respons obat sibutramin terhadap penurunan berat badan pada pasien. Salah satu polimorfisme yang sering terjadi pada pasien obesitas adalah *GNβ3* rs5443 alel T dan C. Alel T (homozigot maupun heterozigot) menunjukkan penurunan berat badan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan alel C. Polimorfisme ini juga dipengaruhi oleh etnis, seperti Jerman, Kaukasia, Asia, dan *Danish*.

Kata kunci : Obesitas, sibutramin, polimorfisme, *GNβ3*

ABSTRACT

*Obesity is one of the metabolic disorders characterized by Body Mass Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ and waist circumference $\geq 102 \text{ cm}$ (male) and $\geq 88 \text{ cm}$ (female). Although obesity looks 'trivial', but obesity can affect patient's health badly, such as an increased cardiovascular disease risk. In order to fight that risk, obesity should be maintained as soon as possible. Anti obesity agent that quite effective in losing weight is sibutramine. Sibutramine can make patient lose their weight up to 10% when combined with lifestyle changes and diet. However, unfortunately the response of each patients is not equal. This is due to the presence of gene polymorphism or single nucleotide polymorphism (SNP) that occurs at different loci per individual. This article was written based on a review literature system sourced from relevant and trusted journals. The journals are searched using keywords such as obesity, polymorphism, sibutramine, weight gain, and *GNβ3*. These SNPs cause different responses of sibutramine drugs to weight loss in patients. One of the most common polymorphisms in obese patients is *GNβ3* SNP rs5443 T and C alleles. Allele T (homozygotes and heterozygotes) show higher weight loss than patients with C. This is also influenced by ethnicity, such as Germany, Caucasian, Asian (Chinese, Taiwanese, Japanese), and Danish.*

Keywords : Obesity, sibutramine, polymorphism, *GNβ3*

Pendahuluan

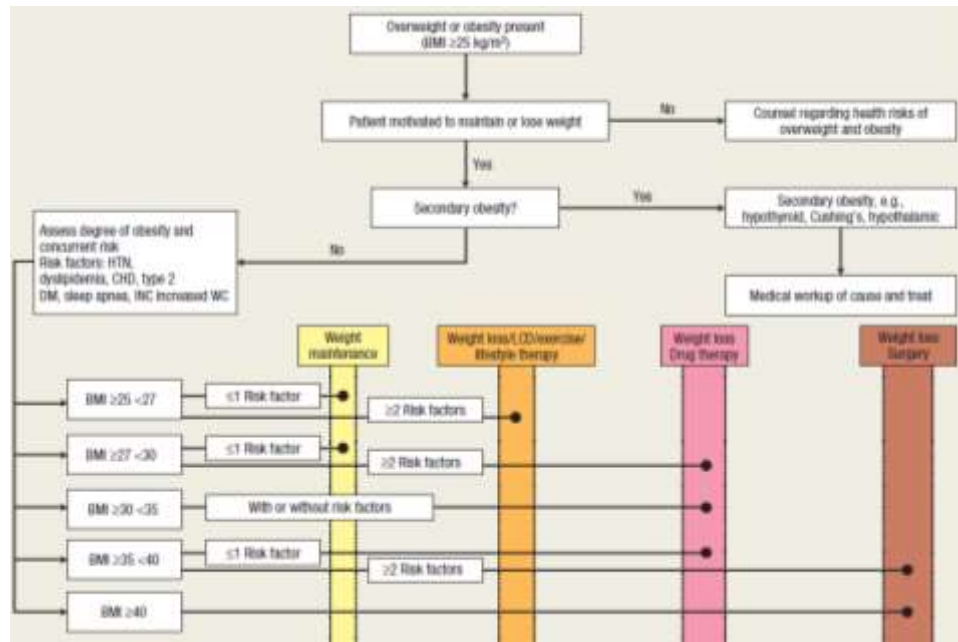
Saat ini Indonesia telah masuk era globalisasi dimana terjadi peningkatan pembangunan usaha, hingga penanaman modal dari berbagai belahan dunia. Salah satu perusahaan yang berkembang pesat di Indonesia adalah perusahaan makanan dan minuman (Quantananda dan Haryadi, 2015). *Pizza Hut, Domino's Pizza, KFC, McDonald, A&W, Burger King, Hoka-Hoka Bento, Saka Bento* merupakan sebagian usaha makanan dari luar negeri yang telah beredar luas di Indonesia. Makanan-makanan yang disajikan di restoran-restoran tersebut merupakan makanan dengan kalori tinggi dan gizi yang rendah sehingga sering kali disebut '*junk food*' atau '*fast food*'.

Tingginya konsumsi *junk food* oleh penduduk dunia, menjadi suatu pemicu terjadinya peningkatan berat badan. Hal ini didukung juga dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang semakin canggih dan menurunkan aktivitas fisik masyarakat dunia. Tidak jarang, sering kita temui orang-orang dengan berat badan berlebih (*overweight*) ataupun obesitas. Menurut WHO, terdapat sebesar 1,9 miliar

atau sekitar 39% pasien orang dewasa yang tersebar diseluruh dunia diklasifikasikan obesitas (WHO, 2016).

Pada pasien obesitas, pasien tersebut akan memiliki resiko terjangkit gangguan lain lebih tinggi dibandingkan dengan pasien normal dengan berat badan yang sesuai. Gangguan yang mungkin terjadi meliputi gangguan kardiovaskular, kanker prostat dan pankreas, diabetes tipe 2, asma, gangguan kandung kemih, osteoarthritis dan sakit punggung kronis (Guh, *et al.*, 2009). Komorbiditas yang mungkin menyerang pasien obesitas ini dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Untuk itu, obesitas harus dengan segera ditangani.

Lini pertama sebelum pasien menerima terapi farmakologis adalah dengan menjaga berat badan, perubahan gaya hidup, serta rajin berolahraga. Namun, apabila pasien masih tidak mengalami perkembangan yang tidak berarti, penurunan berat badan dapat dibantu dengan agen farmakologi. Pada obesitas stadium akhir, pasien disarankan untuk menjalani operasi (Gambar 1) (diPiro, *et al.*, 2011)



Gambar 1. Algoritma terapi pasien obesitas berdasarkan BMI dan faktor resiko (diPiro, *et al.*, 2011)

Beberapa agen terapi antiobesitas adalah sibutramin, fentermin, orlistat, mazindol, lorkaserin dan topiramate (Kim, *et al.*, 2014). Masing-masing obat ini akan memberikan respon yang berbeda antar individu. Pada artikel ini akan dibahas mengenai salah satu faktor yang mempengaruhi respon sibutramin pada pasien obesitas dalam upaya penurunan berat badan. Gen tersebut adalah gen *GNβ3*.

Metode

Artikel ini ditulis berdasarkan *literature review* dengan menggunakan jurnal-jurnal relevan yang berkaitan dengan obesitas dan polimorfisme pada Google Scholar, Pubmed, Medline, BioMed Central, NCBI, dengan kata kunci seperti *obesity*, *polymorphism*,

sibutramine, *affect*, *weight gain*, dan *GNβ3*. Dari berbagai literatur yang didapat dilakukan analisis mengenai pengaruh polimorfisme gen tersebut terhadap etnis di berbagai negara.

Hasil

Sibutramin adalah salah satu obat antiobesitas yang dapat menurunkan berat badan dengan cukup signifikan. Namun penurunan berat badan ini tidak akan sama antar individu. Perbedaan respon antar individu ini disebabkan karena adanya variasi gen pada tiap individu, *Single Nucleotide Polimorphism* (SNP). Polimorfisme pada tiap individu akan terjadi pada lokus yang berbeda (Deram dan Villares, 2009). Beberapa gen yang dapat mempengaruhi respon penurunan berat badan adalah *serotonin transporter*

(5-HTT) (Vazquez-Roque, *et al.*, 2007), *G protein $\beta 3$* (GN $\beta 3$) (Hauner, *et al.*, 2003), $\alpha 2$ -adenoceptor ($\alpha 2A$) (Grudell, *et al.*, 2007).

Diantara polimorfisme gen tersebut, salah satu gen yang dapat mempengaruhi respon obat sibutramin pada pasien obesitas adalah GN $\beta 3$. GN $\beta 3$ merupakan suatu gen yang mengkode protein H heterotrimeric subunit 3 yang merupakan komponen kunci dalam proses transduksi sinyal intraseluler antara reseptor dan intraseluler efektor (Cabrera-Vera, *et al.*, 2003). Polimorfisme gen ini juga dipengaruhi oleh etnis/ras (Tabel 1.).

Tabel 1. Pengaruh etnis terhadap polimorfisme alel T dan C terhadap respon obat sibutramin

Etnis	Pengaruh	Sitasi
Jerman	Berpengaruh	Brand et al. 2003; Siffert et al. 1999; Stefan, <i>et al.</i> 2004
Afrika Selatan	Berpengaruh	Siffert et al. 1999
Danish	Tidak berpengaruh	Andersen, <i>et al.</i> , 2006
Asia (China)	Berpengaruh	Siffert et al. 1999
Asia (Jepang)	Tidak berpengaruh	Hayakawa, <i>et al.</i> , 2007
Asia (Taiwan)	Berpengaruh	Hsiao, <i>et al.</i> , 2010
Caucasian	Berpengaruh	Siffert, <i>et al.</i> , 1999

Pembahasan

Obesitas adalah suatu gangguan metabolik yang mungkin terjadi karena adanya ketidakseimbangan asupan dan penggunaan energi dalam jangka waktu

yang cukup lama sehingga menyebabkan meningkatnya penyimpanan energi dalam tubuh (Wells, *et al.*, 2012). Untuk mengkategorikan apakah individu tersebut tergolong sebagai obesitas, kelebihan berat badan, normal, atau *underweight* dapat dengan menggunakan beberapa parameter, diantaranya adalah *Body Mass Index* (BMI) atau Indeks Massa Tubuh (IMT) dan lingkar pinggang.

IMT merupakan perbandingan antara total berat badan terhadap tinggi. IMT dapat dihitung dengan formula sebagai berikut:

$$BMI = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{tinggi badan}^2 \text{ (m)}} \quad (\text{WHO, 2006}).$$

IMT menjadi parameter obesitas umum yang sudah diterapkan, tetapi metode ini tidak dapat mengukur kelebihan lemak didalam tubuh, sehingga dibutuhkan pengujian lebih lanjut untuk mengetahui komposisi tubuh dari pasien (diPiro, *et al.*, 2011). Untuk itu, berbagai penelitian terus dilakukan, hingga pada akhirnya mendapatkan kesimpulan bahwa, lingkar pinggang berkaitan erat dengan IMT. Selain itu, ukuran lingkar pinggang dapat memperkirakan kadar lemak dalam tubuh, terutama lemak pada intraabdominal yang umum terjadi pada *central obesity* (diPiro, *et al.*, 2011).

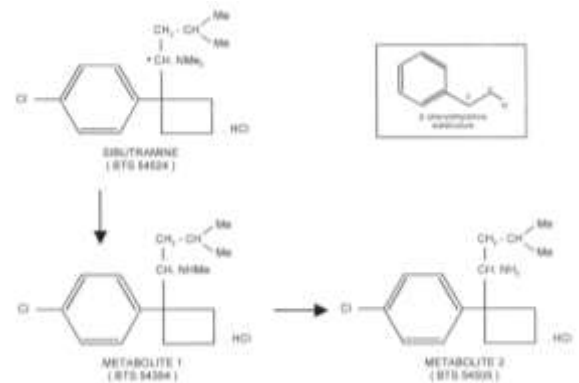
Tabel 2. Klasifikasi obesitas berdasarkan IMT dan lingkar pinggang (WHO, 2000)

Klasifikasi	BMI (kg/m ²)	Resiko komplikasi pada lingkar pinggang: Pria ≤ 102 cm Wanita ≤ 88 cm	Resiko komplikasi pada lingkar pinggang: Pria > 102 cm Wanita > 88 cm
<i>Underweight</i>	<18.5	-	-
Berat normal	18.5-24.9	-	Tinggi
<i>Overweight</i>	25.0-29.9	Meningkat	Tinggi
Obesitas I	30.0-34.9	Tinggi	Tinggi
Obesitas II	35.0-39.9	Sangat tinggi	Sangat tinggi
Obesitas ekstrim	≥40	Teramat tinggi	Teramat tinggi

Sibutramin disetujui oleh FDA sebagai agen terapi antiobesitas pada tahun 1997 (US Department of Health and Human Services, 2003). Sibutramin merupakan agen antiobesitas jangka panjang, yaitu selama 1 tahun dan digunakan bersamaan dengan perubahan gaya hidup, seperti membatasi kalori, olahraga dan terapi perilaku. Kombinasi ini berguna untuk menginduksi berat badan dan menjaga penurunan berat badan (Sharma and Henderson, 2008).

Secara kimiawi, sibutramin merupakan senyawa amin tersier yang memiliki 6 metabolit. Namun, hanya metabolit 1 dan 2 yang memiliki aktivitas farmakologi, sedangkan metabolit 4, 5, dan 6 merupakan senyawa glukoronida yang tidak memiliki aktivitas farmakologi, sedangkan metabolit 3 tidak terdeteksi

dalam plasma (Gambar 2). Sub struktur β -feniletilamin pada sibutramin banyak ditemukan pada obat anoreksia, seperti amfetamin, fenfluramine dan fentermin (Nisoli dan Carruba, 2000). Adanya senyawa ini membuat sibutramin memiliki efek anoreksi yang kuat.



Gambar 2. Struktur kimia senyawa sibutramin (Nisoli dan Carruba, 2000).

Selain memiliki efek anoreksi, sibutramin sebagai anti obesitas bekerja dengan selektif menghambat *reuptake* inhibitor noradrenalin (NA) dan 5-hidroksitriptamin atau serotonin (5-HT) (Rucker, *et al.*, 2007). Melalui mekanisme ini, sibutramin dapat meningkatkan rasa kenyang yang dirasakan pasien yang secara otomatis akan mempengaruhi asupan makanan yang akan berkurang dan berujung penurunan berat badan (Deram dan Villares, 2009). Selain itu, sibutramin juga memiliki efek sebagai termogenesis (Hansen, *et al.*, 1998).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rucker, *et al.* (2007), pasien yang menjalani terapi sibutramin dapat mengalami penurunan berat badan

4,2 kg atau 4,3% dibandingkan dengan plasebo. Penurunan berat badan ini dapat meningkat hingga dua kali lipatnya (10%) pada pasien yang menjalani terapi kombinasi antara sibutramin dan perubahan gaya hidup (Wadden, *et al.*, 2005). Penurunan berat badan pada pasien diabetes dapat menurunkan berat badan hingga 4,9 kg atau 5% dan sebanyak 10-30% pasien yang menjalani terapi sibutramin dapat menjaga penurunan berat badan dengan lebih baik (Gillies, *et al.*, 2007). Selain itu, penelitian lain yang dilakukan oleh Appolinario, *et al.* (2003) juga menunjukkan hal yang serupa, yaitu pasien dengan *binge eating disorder* yang diberikan terapi sibutramin dapat menurunkan berat badan yang cukup signifikan, yaitu 7,4 kg, dibandingkan dengan placebo. Penurunan berat badan ini diiringi dengan penurunan rasa lapar sehingga dapat berujung penurunan BMI. Selain itu, penggunaan sibutramin dapat meningkatkan kualitas hidup (Wifley, *et al.*, 2008).

SNPs yang sering terjadi pada *GNβ3* adalah rs5443 (C825T) yang terletak pada ekson 10 pada *GNβ3* (Siffert, *et al.*, 1995). Menurut Hauner, *et al.* (2003), polimorfisme pada *GNβ3* C825T dapat digunakan untuk membantu memprediksi respon obat sibutramin pada tubuh pasien. Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Hauner, *et al.* (2003), penurunan berat badan pada pasien dengan polimorfisme

homozygote (TT) adalah sebesar 7,8 kg; heterozigot (TC) mengalami penurunan sebesar 6,9 kg; sedangkan pada pasien dengan polimorfisme homozigot (CC) mengalami penurunan yang lebih rendah, yaitu sebesar 2,7 kg. Berbeda pula dengan polimorfisme kombinasi 825T (TT+TC) adalah sebesar $4,3 \pm 2.0$ kg (Hauner, *et al.*, 2003). Alel T pada *GNβ3* SNP rs5443 dapat meningkatkan aktivasi G-protein sehingga dapat meningkatkan proliferasi in vitro (Siffert, *et al.*, 1995).

Kesimpulan

Obesitas merupakan gangguan metabolik yang dapat diatasi dengan perubahan gaya hidup, olahraga, perubahan diet, penggunaan obat antiobesitas, hingga operasi. Obat antiobesitas dengan efek yang cukup signifikan adalah sibutramin. Respon sibutramin pada tiap individu dipengaruhi oleh polimorfisme gen *GNβ3* SNP rs5443 pada alel T dan C. Alel T (homozigot atau heterozigot) dapat meningkatkan ekspresi protein G sehingga dapat meningkatkan respon penurunan berat badan. Pengaruh polimorfisme gen ini terhadap respon obat akan berbeda tiap etnis atau ras (Kaukasian, Jerman, Asia, dan *Black African*).

Daftar Pustaka

- Andersen F, Overgaard J, Albrechtsen A, Glumer C, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, *et al.* 2006. Studies of the association of the GNB3 825C > T polymorphism with components of the metabolic syndrome in white Danes. *Diabetologia*. 49: 75-82
- Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, *et al.* 2003. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 60(11): 1109-1116
- Brand E, Wang JG, Herrmann SM, Staesse JA. 2003. An epidemiological study of blood pressure and metabolic phenotypes in relation to the Gbeta3 C825T polymorphism. *J Hypertens*. 21: 729-737
- Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, Medkova M, Preininger A, Mazzoni MR, *et al.* 2003. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev*. 24: 765-781
- Deram S and Villares SMF. 2009. Genetic Variants Influencing Effectiveness of weight loss strategies. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 53(2): 129-138
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. 2011. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. United States: McGraw-Hill Companies
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, *et al.* Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose intolerance: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 334: 229
- Grudell AB, Sweetser S, Camilleri M, Exkert DJ, Vazquez-Roque MI, Carlson PJ, *et al.* 2008. A controlled pharmacogenetic trial of sibutramine on weight loss and body composition in obese or overweight adults. *Gastroenterology*. 135(4): 1142-1154
- Deram S dan Villares SMF. 2009. Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 53(2): 129-138
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, AMarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. 2009. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 9(88). DOI: 10.1186/1471-2458-9-88
- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, McDonald IA, Astrup A. 1998. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr*. 68: 1180-1186
- Hauner H, Meier M, Jockel KH, Frey UG, Siffert W. 2003. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the G-protein beta 3 subunit gene (GB3) C825T polymorphism. *Pharmacogenetics*. 13(8): 453-459
- Kim, GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. 2014. Anti-obesity pharmacotherapy: New Drugs and Emerging Targets. *Clin Pharmacol Ther*. 95(1): 53-66
- Nisoli E dan Carruba MO. 2000. An Assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity Reviews*. 1: 127-139
- Quantananda E, Haryadi B. 2015. Pengaruh Orientasi Kewirausahaan Pada Perusahaan Makanan dan Minuman di Surabaya. *AGORA*. 3(1): 706-715
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. 2007. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 335(7631): 1194-1199
- Sharma B, Henderson DC. 2008. Sibutramine: current status as an anti-obesity drug and its future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 9(12): 2161-2173

- Siffert W, Forster P, Jockel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, *et al.* 1999. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol.* 10: 1921-1930
- Siffert W, Roskopf D, Moritz A, Wieland T, Kaldenberg-Stasch S, Kettler N, *et al.* 1995. Enhanced G protein activation in immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension. *J Clin Invest.* 96: 759-766
- Stefan N, Stumvoll M, Machicao F, Koch M, Haring HU, Fritsche A. 2004. C825T polymorphism of the G protein beta3 subunit is associated with obesity but not with insulin sensitivity. *Obes Res.* 12: 679-683
- US Department of Health and Human Services. 2003. Drug Approval Package: Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate) capsules. Available from URL https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/nda/97/20632_meridia.cfm. Accessed 15 Juni 2017; 10.37 WIB
- Vazquez-Roque Mi, Camilleri M, Clark MM, Gianotti TF, Dieuzeide G, Roussos A, *et al.* 2007. Alteration of gastric functions and candidate genes associated with weight reduction in response to sibutramine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5(7): 829-837
- Wadden TA, Berkowitz RI, Woble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, *et al.* 2005. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med.* 353: 2111-2120
- Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV. 2012. *Pharmacotherapy Handbook 9th Edition*. New York: McGraw-Hill
- WHO. 2000. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: World Health Organization
- WHO. 2016. Obesity and Overweight. Available from URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 10 Juni 2017, 12.54 WIB.
- Wifley DE, Crow SJ, Hudson JI, Mitchell JE, Berkowitz RI, Blakesley V, *et al.* 2008. Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study. *Am J Psychiatry.* 165: 51-58