

Ghrelin, Reseptor Ghrelin dan *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) Reseptor Ghrelin Terkait Obesitas dan Sindroma Metabolik

Cut Gina Inggriyani

Bagian Anatomi Histologi Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

ghrelin,
reseptor ghrelin,
GHS-R,
SNP,
obesitas,
sindrom metabolik

Ghrelin merupakan hormon peptida yang terutama diproduksi oleh lambung dan berperan penting dalam regulasi keseimbangan energi, nafsu makan, metabolisme glukosa, serta homeostasis lipid. Efek biologis ghrelin dimediasi melalui *Growth Hormone Secretagogue Receptor* (GHS-R), khususnya sub tipe GHS-R1a yang banyak diekspresikan pada hipotalamus dan berbagai jaringan perifer. Aktivasi jalur ghrelin–reseptor ghrelin diketahui dapat meningkatkan asupan makanan, merangsang sekresi hormon pertumbuhan, memengaruhi sensitivitas insulin, dan berkontribusi terhadap penyimpanan lemak tubuh. Dalam beberapa waktu terakhir, perhatian terhadap peran ghrelin dan reseptornya semakin meningkat karena keterkaitannya dengan obesitas dan sindrom metabolik. Selain regulasi hormonal, faktor genetik juga berkontribusi dalam perkembangan obesitas dan sindrom metabolik. Salah satu faktor genetik yang diteliti adalah *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen reseptor ghrelin (GHSR). Variasi genetik tersebut diduga dapat memengaruhi ekspresi maupun fungsi reseptor ghrelin sehingga berdampak pada regulasi nafsu makan, berat badan, resistensi insulin, profil lipid, dan tekanan darah. Beberapa SNP pada gen GHSR telah dilaporkan berhubungan dengan peningkatan indeks massa tubuh, akumulasi lemak visceral, serta risiko sindrom metabolik pada populasi tertentu. Review ini bertujuan untuk membahas ghrelin, reseptor ghrelin, serta SNP reseptor ghrelin pada obesitas dan sindrom metabolik.

Korespondensi: cutgina@usk.ac.id (Cut Gina Inggriyani)

ABSTRACT

Keywords:

ghrelin,
ghrelin receptor,
GHS-R,
SNP,
obesity,
metabolic syndrome.

Ghrelin is a peptide hormone primarily produced by the stomach and plays an important role in the regulation of energy balance, appetite, glucose metabolism, and lipid homeostasis. The biological effects of ghrelin are mediated through the Growth Hormone Secretagogue Receptor (GHS-R), particularly the GHS-R1a subtype, which is widely expressed in the hypothalamus and various peripheral tissues. Activation of the ghrelin–ghrelin receptor pathway is known to increase food intake, stimulate growth hormone secretion, influence insulin sensitivity, and contribute to body fat storage. In recent years, increasing attention has been directed toward the role of ghrelin and its receptor due to their association with obesity and metabolic syndrome. In addition to hormonal regulation, genetic factors also contribute to the development of obesity and metabolic syndrome. One of the genetic factors that studied is the single nucleotide polymorphism (SNP) in the ghrelin receptor gene (GHSR). These genetic variations are thought to affect the expression and function of the ghrelin receptor, thereby influencing appetite regulation, body weight, insulin resistance, lipid profile, and blood pressure. Several SNPs in the GHSR gene have been reported to be associated with increased body mass index, visceral fat accumulation, and the risk of metabolic syndrome in certain populations. This review aims to discuss ghrelin, ghrelin receptors, and ghrelin receptor SNPs in obesity and metabolic syndrome.

PENDAHULUAN

Ghrelin adalah hormon peptida yang tersusun atas 28 asam amino dan terutama disintesis di lambung sebagai sumber utamanya. Selain pada lambung, hormon ini juga ditemukan pada beberapa jaringan lain, termasuk hipotalamus dan kelenjar hipofisis.¹ Ghrelin berperan sebagai sinyal oreksigenik yang menghubungkan saluran cerna dengan otak sehingga berkontribusi dalam pengaturan nafsu makan. Di samping itu, ghrelin memiliki berbagai efek fisiologis yang meliputi fungsi hormonal, metabolik, hingga kardiovaskular.² Selain ditemukan pada hipotalamus dan hipofisis yang berperan dalam pengaturan nafsu makan serta stimulasi sekresi hormon pertumbuhan, reseptor ghrelin juga diekspresikan pada berbagai jaringan perifer. Pada sistem kardiovaskular, reseptor ini terdapat di jantung dan aorta serta berkontribusi terhadap penurunan tekanan darah dan peningkatan *cardiac output*. Di pankreas, reseptor ghrelin terlibat

dalam modulasi sekresi insulin, baik melalui efek stimulasi maupun inhibisi. Sementara itu, pada jaringan adiposa, reseptor ghrelin berperan dalam adipogenesis dan mekanisme penyimpanan energi tubuh.^{1,3} Kadar ghrelin yang rendah diketahui memiliki hubungan dengan peningkatan resistensi insulin pada populasi anak dan remaja yang mengalami obesitas.⁴ Ghrelin dapat berhubungan dengan kejadian resistensi insulin karena hormon ini berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan insulin.⁵

Gen GHSR pada manusia terletak pada kromosom 3q26.27 dan berada pada lokus yang berkaitan dengan obesitas serta sindroma metabolik. Berbagai penelitian telah melaporkan adanya beberapa SNP pada gen reseptor ghrelin yang berhubungan dengan obesitas dan gangguan metabolik lainnya.^{1,6,7} Penelitian yang dilakukan oleh Baessler dkk menunjukkan bahwa terdapat lima SNP di dalam gen GHS-R yang berhubungan

dengan obesitas. Kelima SNP GHS-R tersebut Adalah rs509035, rs572169, rs513984, rs512692, dan rs863441.⁷ Li dkk. Pada tahun 2008 melakukan penelitian pada populasi Cina untuk mengevaluasi hubungan antara polimorfisme gen reseptor ghrelin (GHSR) dengan kejadian sindroma metabolik. Pada penelitian tersebut digunakan tiga SNP gen GHSR, yaitu rs2922126, rs509035, dan rs572169. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa variasi genetik tersebut berhubungan dengan komponen sindroma metabolik, terutama pada perempuan.⁸

HORMON GHRELIN

Masayasu Kojima bersama rekan-rekannya pertama kali menemukan ghrelin pada tahun 1999 melalui penelitian yang bertujuan mengidentifikasi ligan endogen untuk reseptor Growth Hormone Secretagogue Receptor tipe 1a (GHSR-1a). Gen yang mengode ghrelin diketahui berlokasi pada kromosom 3p25–p26 dan tersusun atas lima ekson serta empat intron.¹

Prepro-ghrelin merupakan bentuk prekursor dari peptida ghrelin yang tersusun atas 117 asam amino.¹ Pada tahap modifikasi pascatranslasi, residu serin pada posisi ketiga mengalami proses asilasi oleh asam lemak berantai delapan karbon, yaitu oktanoat. Modifikasi ini berperan penting karena memungkinkan ghrelin berikatan dengan reseptor GHS-R1a sehingga mampu menimbulkan berbagai efek biologis.⁹ Proses penambahan gugus oktanoat tersebut dikatalisis oleh enzim GOAT (ghrelin-O-acyltransferase).¹⁰

Eksresi mRNA ghrelin telah ditemukan pada sedikitnya 30 jenis jaringan berbeda di tubuh manusia.¹¹ Namun, pada tingkat protein, lambung merupakan lokasi utama sintesis ghrelin.¹² Hormon ini terutama diproduksi oleh sel endokrin khusus yang berada pada kelenjar oksintik mukosa lambung, yaitu sel X/A-like pada tikus serta sel P/D1 pada manusia.¹³ dan sel P/D1 pada manusia.¹⁴ Selain di lambung dengan konsentrasi tinggi, ghrelin juga ditemukan dalam jumlah lebih rendah pada duodenum, yeyenum, dan kolon.¹⁵ Hasil pemeriksaan imunohistokimia turut menunjukkan adanya neuron

penghasil ghrelin di nukleus arkuata hipotalamus.¹

Selain bentuk utama ghrelin, ditemukan pula varian lain pada lambung tikus yang dikenal sebagai des-Gln14-ghrelin oleh Hosoda dkk¹⁶ dan bentuk serupa juga berhasil diidentifikasi pada lambung manusia. Pada sirkulasi terdeteksi molekul ghrelin tanpa gugus asil yang disebut ghrelin tidak terasilasi (des-acyl ghrelin).¹ Berbeda dengan ghrelin terasilasi, ghrelin tidak terasilasi menunjukkan aktivitas biologis yang cenderung berlawanan, yakni berperan dalam menurunkan asupan makanan serta memperlambat proses pengosongan lambung.¹⁷

RESEPTOR GHRELIN

Gen reseptor ghrelin atau *Growth Hormone Secretagogue Receptor* (GHS-R) berlokasi pada kromosom 3q26–27 dan termasuk dalam kelompok reseptor yang berikatan dengan protein G. Melalui mekanisme *alternative splicing*, mRNA GHS-R dapat menghasilkan dua jenis reseptor yang berbeda, yaitu GHS-R1a yang tersusun atas tujuh domain transmembran serta GHS-R1b yang hanya memiliki lima domain transmembran.¹

Pada tingkat mRNA, reseptor GHS-R1a diekspresikan di berbagai organ seperti hipofisis, tiroid, pankreas, limpa, miokardium, dan kelenjar adrenal. Sementara itu, reseptor GHS-R1b ditemukan pada beberapa jaringan lain, termasuk lambung, duodenum, pankreas, hati, jaringan adiposa, serta otot. Distribusi reseptor tersebut menunjukkan bahwa aktivitas biologis ghrelin berlangsung di berbagai organ tubuh dan tidak terbatas hanya pada sistem saraf pusat.¹²

Reseptor GHS-R1a dapat diaktifkan oleh ghrelin, yang selanjutnya menstimulasi subunit Gq dari protein G sebagai molekul penghubung pada bagian intraseluler reseptor. Ikatan ghrelin dengan reseptor tersebut memicu aktivasi fosfolipase C sehingga meningkatkan pembentukan inositol trifosfat (IP3) dan diasilgliserol (DAG). Aktivasi jalur ini kemudian menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler.¹

Penelitian mengenai jalur transduksi sinyal setelah aktivasi reseptor ghrelin pernah dilakukan

menggunakan hepatoma cell line. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ghrelin mampu meningkatkan regulasi berbagai aktivitas yang dipicu oleh insulin, seperti fosforilasi tirosin pada IRS-1, stimulasi aktivitas mitogen-activated protein kinase (MAPK), serta proliferasi sel. Namun demikian, berbeda dengan insulin, ghrelin justru menghambat aktivitas kinase Akt.¹⁸

FUNGSI FISILOGI GHRELIN

Ghrelin memiliki berbagai fungsi fisiologis di dalam tubuh, salah satunya berperan dalam mengatur pelepasan hormon pertumbuhan.¹ Ghrelin dapat merangsang aktivasi neuron yang mengandung *growth hormone-releasing hormone* (GHRH) serta menghambat neuron yang menghasilkan somatostatin.¹⁹ Selain itu, ekspresi ghrelin juga ditemukan pada kelompok neuron hipotalamus yang sebelumnya belum terkarakterisasi. Neuron-neuron tersebut terletak di sekitar ventrikel ketiga, terutama pada area dorsal, ventral, paraventrikular (PVN), dan nukleus arkuata hipotalamus.²⁰

Neuron yang mengekspresikan ghrelin di nukleus arkuata hipotalamus berada pada area yang berperan penting dalam pengaturan nafsu makan dan lokalisasi tersebut menunjukkan bahwa ghrelin endogen memiliki keterlibatan dalam pengendalian asupan makanan serta regulasi berat badan.^{1,21} Ghrelin endogen berperan dalam memulai timbulnya rasa lapar dan asupan makanan. Kadar ghrelin dalam plasma diketahui meningkat secara bermakna sebelum waktu makan, kemudian menurun kembali setelah makan berlangsung.²² Neuron penghasil ghrelin di nukleus arkuata hipotalamus memiliki serat eferen yang berproyeksi menuju neuron yang mengekspresikan neuropeptide Y (NPY) dan agouti-related peptide (AgRP), sehingga merangsang pelepasan peptida yang bersifat oreksigenik atau meningkatkan nafsu makan. Selain itu, serat eferen tersebut juga berhubungan dengan neuron proopiomelanocortin (POMC) untuk menghambat pelepasan peptida anoreksigenik yang berperan dalam menekan asupan makanan.¹

Ghrelin berpengaruh pada sistem kardiovaskular

dengan memiliki efek vasodilator dan efek hemodinamik.^{23,24} Selain berperan dalam regulasi nafsu makan, ghrelin juga memiliki fungsi penting pada sistem gastrointestinal. Pada saluran cerna, ghrelin diketahui terlibat dalam sekresi eksokrin, proliferasi dan diferensiasi sel epitel gastrointestinal, serta berperan dalam meningkatkan motilitas dan mempercepat pengosongan lambung.²⁵ Di pankreas, ghrelin dilaporkan dapat memengaruhi sekresi insulin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ghrelin mampu menghambat pelepasan insulin, meskipun penelitian lain menemukan bahwa ghrelin juga dapat menstimulasi sekresi hormon tersebut.^{26,27} Selain itu, ghrelin turut memengaruhi metabolisme jaringan adiposa melalui penghambatan aktivitas AMP-activated protein kinase (AMPK), sehingga meningkatkan penyimpanan lemak di dalam tubuh.²⁸

HUBUNGAN GHRELIN DENGAN OBESITAS DAN SINDROMA NEFROTİK

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa ghrelin memiliki keterlibatan dalam perkembangan sindrom metabolik dan diabetes melitus tipe 2. Selain itu, ghrelin juga diketahui berperan penting dalam fungsi sistem kardiovaskular. Ghrelin beserta variasi genetiknya dilaporkan berhubungan dengan munculnya berbagai komponen sindrom metabolik serta peningkatan risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2.²⁹

Kadar ghrelin yang rendah diketahui berkaitan dengan berbagai karakteristik sindrom metabolik, seperti obesitas, resistensi insulin, dan peningkatan tekanan darah. Selain itu, penurunan kadar ghrelin pada penderita sindrom metabolik juga diduga berhubungan dengan peningkatan proses aterosklerosis.² Ghrelin dapat berkontribusi terhadap perkembangan obesitas dan sindrom metabolik karena hormon ini berperan dalam pengaturan keseimbangan energi, asupan makanan, serta regulasi berat badan. Selain itu, sekresi ghrelin juga diketahui dapat dipengaruhi oleh insulin.⁶ Selain berperan dalam pengaturan asupan makanan dan keseimbangan energi, ghrelin juga diketahui terlibat dalam regulasi metabolisme glukosa.²

Kadar ghrelin yang rendah diketahui berhubungan dengan meningkatnya prevalensi sindrom metabolik, bertambahnya jumlah komponen sindrom metabolik, serta peningkatan indeks massa tubuh.²⁹ Kadar total ghrelin plasma pada individu obes dengan resistensi insulin dilaporkan lebih rendah dibandingkan individu non-obes yang sensitif terhadap insulin.³⁰ Selain itu, pada kondisi resistensi insulin ditemukan proporsi ghrelin terasilasi (*acylated ghrelin*/AG) yang lebih tinggi dibandingkan ghrelin tidak terasilasi (*unacylated ghrelin*/UAG). Temuan tersebut menunjukkan bahwa rasio UAG terhadap AG kemungkinan memiliki peranan dalam perkembangan sindrom metabolik.³¹

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ghrelin dapat berperan dalam menghambat sekresi insulin.²⁶ Kadar ghrelin plasma maupun kadar insulin dipengaruhi oleh konsentrasi glukosa darah. Peningkatan kadar glukosa darah diketahui dapat menekan sekresi ghrelin sekaligus merangsang sekresi insulin.²⁷ Pemberian ghrelin diketahui dapat meningkatkan ambilan glukosa dan trigliserida, merangsang proses lipogenesis, serta menghambat oksidasi lipid pada jaringan lemak putih. Sementara itu, pada jaringan lemak coklat, ghrelin dapat menurunkan ekspresi uncoupling protein yang berperan dalam penghilangan energi.³²

Ghrelin memiliki aktivitas neuroendokrin yang penting dan dianggap sebagai salah satu kandidat gen yang berperan dalam perkembangan obesitas, diabetes melitus tipe 2, serta sindrom metabolik.³³ Penelitian pada anak dengan obesitas menunjukkan bahwa variasi gen ghrelin diduga berkontribusi terhadap terjadinya obesitas pada populasi anak.³⁴

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa gen ghrelin berhubungan dengan perilaku makan, persentase lemak tubuh, serta kadar kolesterol LDL pada populasi keluarga Amish. Steinle dan rekan-rekannya kemudian meneliti tiga polimorfisme gen ghrelin, yaitu Arg51Gln, Leu72Met, dan Gln90Leu, untuk mengevaluasi pengaruh variasi gen tersebut terhadap perilaku makan serta kaitannya dengan risiko sindrom metabolik, obesitas, dan diabetes. Hasil penelitiannya menunjukkan adanya dua mutasi

missense pada gen ghrelin yang berpengaruh terhadap risiko sindrom metabolik, yaitu varian Leu72Met dan Arg51Gln. Varian Leu72Met dilaporkan berkaitan dengan meningkatnya prevalensi komponen sindrom metabolik, seperti peningkatan kadar glukosa darah, penurunan kadar HDL, serta peningkatan kadar trigliserida. Sebaliknya, varian Arg51Gln diduga dapat menurunkan risiko sindrom metabolik melalui pengaruhnya terhadap perilaku makan.³³

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (SNP) DAN DETEKSI GENOTIPE

Single Nucleotide Polymorphism (SNP) adalah variasi dari satu nukleotida yang terdistribusi pada DNA genom suatu populasi. *Single Nucleotide Polymorphism* merupakan variasi genetik paling umum pada manusia dan dapat terjadi pada satu dari setiap 100 sampai 300 pasangan basa. *Single Nucleotide Polymorphism* yang telah ditemukan dikumpulkan pada suatu *SNP database*, misalnya *SNP database* yang dibuat oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). *Single Nucleotide Polymorphism database* tersebut dapat memfasilitasi peneliti karena memberikan informasi yang berguna mengenai penyakit-penyakit kompleks yang berhubungan dengan penelitiannya. Apabila satu SNP baru diajukan ke *SNP database*, maka SNP tersebut akan ditetapkan sebagai nomor identitas *submitted SNP* (ss#). Sejumlah nomor ss yang dipetakan pada posisi yang sama akan digabungkan pada satu kelompok yang disebut sebagai kelompok *reference SNP* atau *refSNP* dan memiliki nomor identitas *refSNP* (rs#). Terdapat sekitar 17 juta *refSNP* pada manusia yang telah ditemukan pada saat sekarang ini.^{35,36,37}

Single Nucleotide Polymorphism sebagai penanda genetik dapat digunakan untuk mempelajari dinamika dan evolusi populasi, menyelidiki dasar genetik dari fenotipe yang kompleks, dan forensik atau assay diagnostik.³⁶ Beberapa metode telah dikembangkan untuk mendeteksi genotipe SNP sehingga dapat mempermudah identifikasi risiko penyakit tertentu per individu. Terdapat beberapa metode deteksi genotipe SNP berdasarkan satu atau

beberapa mekanisme molekuler, di antaranya adalah *allelic spesific hybridization*, *primer extension*, dan *enzymatic cleavage*.^{38,39}

Allele spesific hybridization dikenal juga sebagai *allele spesific oligonucleotide hybridization* (ASO). Metode ini merupakan metode untuk pemeriksaan genotipe SNP dengan menggunakan dua probe yang spesifik dengan alel. Pada kondisi optimasi, hanya *probe* sesuai yang akan menempel dengan DNA target yang mempunyai SNP dan menjadi stabil sedangkan *probe* yang tidak sesuai tidak akan menempel dengan DNA target dan menjadi tidak stabil.³⁸

Metode *primer extension* juga merupakan metode untuk mendeteksi genotipe SNP. Metode ini merupakan metode yang fleksibel dan hanya memerlukan sedikit primer/*probe*. Terdapat beberapa variasi *primer extension* berdasarkan kemampuan dari DNA polimerase untuk menggabungkan nukleosid deoksiribosa spesifik yang berkomplementer dengan urutan cetakan DNA.⁴⁰

Primer extension dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori, yaitu *sequencing* (peruntutan), *allele spesific PCR*, dan *allele spesific primer extension*. *Sequencing* dilakukan untuk menentukan basa polimorfik pada DNA target. Pada *allele spesific PCR*, digunakan DNA polimerase untuk mengamplifikasi DNA sasaran apabila primer yang digunakan berkomplementer dengan urutan DNA sasaran. Pada *allele spesific primer extension*, satu atau sejumlah kecil basa tergabung hanya pada ujung 3' dari *probe allelespecific* yang sesuai dengan basa polimorfik pada urutan sasaran.⁴⁰

Metode deteksi genotipe SNP yang lain adalah *enzymatic cleavage*. Metode ini menggunakan metode deteksi genotipe yang paling banyak digunakan, yaitu analisis *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Metode ini menggunakan nuklease untuk memotong produk alel spesifik dan prinsip dari Prinsip dari metode RFLP ini adalah berdasarkan kemampuan dari enzim endonuklease restriksi untuk mengenali dan memotong urutan spesifik pada DNA sasaran sehingga dihasilkan fragmen restriksi.³⁶

SNP RESEPTOR GHRELIN SERTA KAITANNYA DENGAN OBESITAS DAN SINDROMA METABOLIK

Ghrelin yang diekspresikan di pankreas berperan sebagai regulator fisiologis dalam sekresi insulin. Sifat antagonistik terhadap fungsi ghrelin diketahui dapat meningkatkan sekresi insulin guna memenuhi kebutuhan insulin pada kondisi obesitas akibat diet tinggi lemak, sehingga membantu mempertahankan kadar glukosa darah tetap normal.⁴¹

Penelitian pada populasi Kaukasia menunjukkan bahwa polimorfisme gen reseptor ghrelin berhubungan dengan peningkatan risiko obesitas, hipertrofi miokard, serta penyakit jantung koroner. Selain itu, lokus gen reseptor ghrelin juga dikaitkan dengan berbagai fenotipe yang berhubungan dengan obesitas dan sindrom metabolik.^{6,7,42,43}

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen reseptor ghrelin memiliki hubungan dengan berbagai kondisi metabolik, seperti obesitas, peningkatan tekanan darah, diabetes melitus tipe 2, dan sindrom metabolik.⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Wang dan rekan-rekannya pada tahun 2004 menemukan dua varian genetik reseptor ghrelin (GHS-R) pada anak dengan obesitas maupun anak bertubuh kerdil. Kedua varian tersebut adalah Ala204Glu dan Phe279Leu.⁴⁴ Hasil transfeksi varian Ala204Glu pada sel HEK-293 menunjukkan adanya penurunan aktivitas konstitutif reseptor ghrelin.⁴⁵

Terdapat beberapa SNP pada reseptor ghrelin yang digunakan pada beberapa penelitian terkait dengan obesitas dan sindrom metabolik. Penelitian yang dilakukan oleh Baessler dan rekan-rekannya menunjukkan adanya lima *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen GHS-R yang berhubungan dengan obesitas. Kelima SNP GHS-R tersebut adalah rs509030, rs572169, rs513984, rs512692, dan rs863441.⁷

Gueorguive dkk melakukan studi pada populasi Perancis dengan obesitas untuk mengevaluasi hubungan antara SNP pada gen ghrelin dan GHS-R terhadap kejadian obesitas, perilaku makan, serta

parameter metabolisme glukosa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme ghrelin rs4864677 dan polimorfisme GHS-R rs572169 memiliki kaitan dengan obesitas. Selain itu, varian ghrelin rs27647 diketahui berpengaruh terhadap sekresi insulin dan resistensi insulin, sedangkan varian ghrelin rs696217 bersama polimorfisme GHS-R rs2232169 berperan dalam memengaruhi pola konsumsi makanan.⁶

Penelitian lanjutan kemudian dilakukan pada populasi Jerman dengan obesitas onset baru untuk menilai hubungan SNP rs4684677 dan rs572169 terhadap obesitas. Berbeda dengan hasil sebelumnya, penelitian tersebut tidak menemukan hubungan bermakna antara kedua SNP tersebut dengan kejadian obesitas. Berdasarkan temuan tersebut, peneliti menyimpulkan bahwa variasi gen ghrelin dan GHS-R kemungkinan bukan faktor genetik utama yang menentukan kerentanan seseorang terhadap obesitas.⁶

Li dkk melakukan penelitian pada populasi Cina untuk mengevaluasi keterkaitan antara polimorfisme gen reseptor ghrelin dan kejadian sindrom metabolik. Dalam penelitian tersebut, terdapat beberapa SNP pada gen GHS-R yang dianalisis meliputi rs2922126, rs509035, dan rs572169. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa genotipe A/A pada SNP rs2922126 yang terletak di daerah promotor memiliki hubungan dengan sindrom metabolik, peningkatan lingkaran pinggang, serta kadar glukosa darah puasa yang lebih tinggi pada wanita. Selain itu, genotipe A/A pada rs509035 juga dikaitkan dengan rendahnya kadar HDL plasma pada wanita Cina. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa wanita Cina dengan varian genotipe A/A rs2922126 maupun A/A rs509035 pada gen reseptor ghrelin memiliki kecenderungan risiko yang lebih tinggi untuk mengalami sindrom metabolik.⁸

DAFTAR PUSTAKA

1. Kojima, M and Kangawa, K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 495–522.
2. Ukkola, O. Ghrelin and metabolic disorder. *Curr Prot and Pep Sci.* 2009; 10:2-7.

3. Mager, U. The role of ghrelin in obesity and insulin resistance (dissertation). 2008. Kuopio University, Finland.
4. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, *et al.* Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. 2002; *Diabetes* 51:3408–11.
5. Gueorguiev M, Lecoecur C, Meyre D, Benzinou M, Mein CA, Hinney A. Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity.* 2009; 17:745–54.
6. Mager U, Degenhardt T, Pulkkinen L, Kolehmainen M, Tolppanen AM, Jaana Lindström. Variations in the ghrelin receptor gene associate with obesity and glucose metabolism in individuals with impaired glucose tolerance. *Plos one.* 2008;3(8):e2941.
7. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M, Reinhard W, Sonnenberg GE, Olivier M. Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes.* 2005; 54:259-67.
8. Li W, Zhen Y, Sun K, Xue H, Song X, Wang Y. Ghrelin receptor gene polymorphisms are associated with female metabolic syndrome in chinese population. *Chin Med J.* 2008; 121(17):1666-9.
9. Van Der Lely AV, Tschop M, Heiman M.L, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endoc Rev.* 2004; 25(3):426–57.
10. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL, 2008. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 132(3):387–96.
11. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. 87(6):2988–91.
12. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda

- K, Akamizu T. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10):4753–8.
13. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinol.* 2000; 141(11):4255–61.
 14. Yabuki A, Ojima T, Kojima M, Nishi Y, Mifune H, Matsumoto M. Characterization and species differences in gastric ghrelin cells from mice, rats and hamsters. *J Anat.* 2004; 205(3):239–46.
 15. Lee H, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GHJ. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinol.* 2002. 143(1):185–90.
 16. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa, K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275:21995–22000.
 17. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut.* 2005; 54(1):18–24.
 18. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma Cells. *J Biol Chem.* 2002. 277:5667–74.
 19. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:3450–3.
 20. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron.* 2003; 37:649–61.
 21. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. 86(12):5992–5.
 22. Cummings, DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A Preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes.* 2001;50(8):1714–9.
 23. Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakagawa E, Oya H, Kangawa K. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002. 39(6):779–83.
 24. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H. Hemodynamic and Hormonal Effects of Human Ghrelin in Healthy Volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001. 280(5):R1483–7.
 25. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Disc Tod.* 2007; 12:276–88.
 26. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. 86:5083–6.
 27. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes.* 2002; 51(1):124–9.
 28. Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell, SE. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2005; 280(26):25196–201.
 29. Pulkkinen L, Ukkola O, Kolehmainen M, Uusitupa M. Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome.

Int J Peptides. 2010;1-11.

30. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2004; 89:1630–5.
31. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A, Mucci M, Dore F, *et al*. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2007; 92:3935–40.
32. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, Nogueiras R, Perez-Tilve D, Pfluger P, *et al*. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*. 2006; 116(7):1983–93.
33. Steinle NI, Pollin TI, O’Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order amish. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2005; 90(12):6672–7.
34. Karbonits M, Gueorguive M, O’Grady E, Lecouer, Swan DC, Mein CA, Weill J. A variation in the ghrelin gene increase weight and decrease insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2002; 87(8):4005–8.
35. Kitts A and Sherry S. The single nucleotide polymorphism database (dbSNP) of nucleotide sequence variation. In: McEntyre, J and Ostell, J (Ed.): 2002. The NCBI handbook. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21088/>.
36. Twyman RM and Primrose SB. Techniques patents for SNP genotyping. *Pharmacogenom*. 2003; 4(1):67-79.
37. Musumeci L, Arthur JW, Cheung FSG, Hoque A, Lippman S, Reichardt JKV. Single Nucleotide Differences (SNDs) in the dbSNP Database May Lead to Errors in Genotyping and Haplotyping Studies. *Hum Mutat*. 2010; 31(1):67–73.
38. Sobrino B, Brion M and Carracedo A. SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing methodologies. *Forensic Sci Int*. 2005; 154:181-94.
39. Syvanen A. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet*. 2001; 2:930-42.
40. Kwok P and Chen X. Detection of single nucleotide polymorphisms. *Curr Issues Mol Biol*. 2003; 5:43-60.
41. Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M, Nagai H. Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes*. 2006; 55:3486-93.
42. Baessler A, Kwitek AE, Fischer M, Koehler M, Reinhard W, Erdmann J. Association of the ghrelin receptor gene region with left ventricular hypertrophy in the general population: results of the MONICA/KORA Augsburg echocardiographic substudy. *Hypertension*. 2006; 47:920-7.
43. Baessler A, Fischer M, Mayer B, Koehler M, Wiedmann S, Stark K. Epistatic interaction between haplotypes of the ghrelin ligand and receptor genes influence susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Genet*. 2007. 16:887-99.
44. Wang H, Geller F, Dempfle A, Schäuble N, Friedel S, Lichtner P. Ghrelin receptor gene: identification of several sequence variants in extremely obese children and adolescents, healthy normal-weight and underweight students, and children with short normal stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(1):157–62.
45. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, Hilal L, Hajaji Y, Morisset S. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest*. 2006; 116(3):760–8.