

PERAN MTORC1 DAN HORMON IGF-1: RISIKO OBESITAS PADA DEWASA DARI STUNTING

Susan Jocelyn Anggono¹, Vanessa Susanto Tjokro¹, Diah Arrizah Putri¹, Karisa Betha Nanda¹
Anna Lewi Santoso^{2*}

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya, Indonesia

²Department of Histology, Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma University Surabaya, Indonesia
Jalan Dukuh Kupang XXV No. 54, Dukuh Kupang, Kecamatan Dukuh Pakis, Surabaya, Jawa Timur

*Email: lewisantosoanna@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Stunting didefinisikan sebagai kekurangan gizi dalam kurun waktu 1000 hari pertama kehidupan akibat ketidaksesuaian pemberian makanan dengan pemenuhan kebutuhan gizi. Anak dengan stunting memiliki aktivitas mTORC1 yang menurun dibandingkan dengan anak seusianya. Penurunan ini akan menurunkan aktivitas IGF-1 sehingga proses oksidasi lemak menurun dan menyebabkan penumpukan lemak sehingga terjadi obesitas. Obesitas merupakan penyakit kronis dengan deposit lemak berlebihan pada tubuh yang menyebabkan permasalahan kesehatan. Pada tahun 2018, sekitar 7,6 juta anak usia sekolah dan 3,3 juta remaja di Indonesia hidup dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Tujuan: Menganalisis peran mTORC1 dan IGF-1 pada anak stunting terhadap kejadian obesitas pada dewasa. Metode: Pencarian jurnal melalui PubMed, Google Scholar, serta situs resmi lainnya (WHO, CDC, Kemenkes RI,dll) Hasil Penelitian: Stunting meningkatkan risiko terjadinya obesitas/overweight pada anak-anak. Kesimpulan: Stunting dapat meningkatkan risiko terjadinya obesitas pada saat dewasa.

Kata kunci: IGF-1, Obesitas, Overweight, mTORC1, Stunting

PENDAHULUAN

Stunting didefinisikan sebagai kurangnya gizi dalam waktu yang cukup lama akibat tidak sesuai pemberian makanan dengan kebutuhan gizi (Kemenkes, 2019). Dua faktor utama penyebab stunting yakni faktor eksternal dan internal. Faktor eksternal meliputi budaya, pelayanan kesehatan, pendidikan, status ekonomi, politik, dan lain-lain. Faktor internal meliputi perawatan anak yang adekuat, pemberian Air Susu Ibu (ASI) yang eksklusif, dan Makanan Pendamping Air Susu Ibu (MPASI) yang optimal, keadaan ibu, kualitas makanan yang rendah, kondisi rumah, keamanan makanan dan air, serta infeksi (Rachmawati *et al.*, 2022), selain itu terdapat faktor usia (6-24 bulan), jenis kelamin yaitu laki-laki, dan tingkat pendidikan ibu (Wello *et al.*, 2022).

Penyebab stunting terbanyak di Indonesia diakibatkan oleh kurangnya asupan gizi pada ibu sebelum hamil, selama hamil, dan pada 1.000 hari pertama kehidupan anak (Lestari, 2023). Anak dengan stunting biasanya mengalami oksidasi lemak yang lebih lambat dibandingkan dengan anak seusianya, oleh karena itu penumpukan lemak dapat terjadi pada anak stunting dan menyebabkan obesitas (Muhammad, 2018). Efek stunting lainnya dalam jangka waktu panjang adalah peningkatan morbiditas dan mortalitas, tumbuh kembang dan fungsi kognitif yang menurun, hipertensi, dislipidemia, serta penurunan fungsi reproduksi di masa depan, selain itu, stunting dan berbagai masalah gizi lainnya menyebabkan hilangnya 2-3% Produk Domestik Bruto (PDB) setiap tahunnya (Kemenkes RI, 2022). Jumlah anak dengan usia di bawah 5 tahun adalah sekitar 165 juta anak dengan 90% diantaranya berada di Asia dan Afrika. Stunting di Indonesia mencapai peringkat ke-5 dengan prevalensi 30-39%. Pencegahan stunting di Indonesia tercantum dalam Pedoman Pelaksanaan Intervensi Penurunan Stunting Terintegrasi di Kabupaten atau Kota tahun 2018 (Apriliani, 2019). Defisiensi asam amino pada stunting menyebabkan penurunan aktivitas mTORC1. Penurunan ini secara tidak langsung menurunkan jalur regulasi IGF-1 melalui penghambatan

sintesis protein. Proses ini menyebabkan terjadinya penurunan oksidasi lemak sehingga terjadilah penumpukan jaringan lemak (McClellan *et al.*, 2022)

Obesitas merupakan penyakit kronis dengan deposit lemak berlebihan pada tubuh yang menyebabkan permasalahan kesehatan (World Health Organization, 2024). Penyebab obesitas adalah ketidakseimbangan antara asupan energi harian dengan pengeluaran energi yang menimbulkan penambahan berat badan berlebih. Hal ini meliputi berkurangnya aktivitas fisik, insomnia, gangguan endokrin, pengobatan, akses dan konsumsi karbohidrat berlebih, penurunan metabolisme energi, serta makanan tinggi gula. Faktor penyebab obesitas yaitu faktor genetik, budaya, dan sosial. Pada tahun 2018, 1 dari 5 anak usia sekolah (20 persen, atau 7,6 juta), dan 1 dari 7 remaja (14,8 persen, atau 3,3 juta) di Indonesia hidup dengan kelebihan berat badan atau obesitas (UNICEF, 2019). Efek jangka panjang dari obesitas adalah tingginya tekanan darah, diabetes mellitus tipe 2, osteoarthritis, terbentuknya batu empedu, dan asma (Zahari *et al.*, 2022). Pengelolaan obesitas yang dapat dilakukan adalah menjaga pola makanan dan pola emosi makan, meningkatkan aktivitas fisik kontinyu dengan dengan intensitas rendah, serta mengubah pola tidur atau istirahat dengan kuantitas 6-8 jam setiap malam (Kemenkes, 2019).

METODE

Pencarian jurnal dan artikel melalui Pubmed, Google Scholar, serta situs resmi lainnya (WHO, CDC, Kemenkes RI, dll).

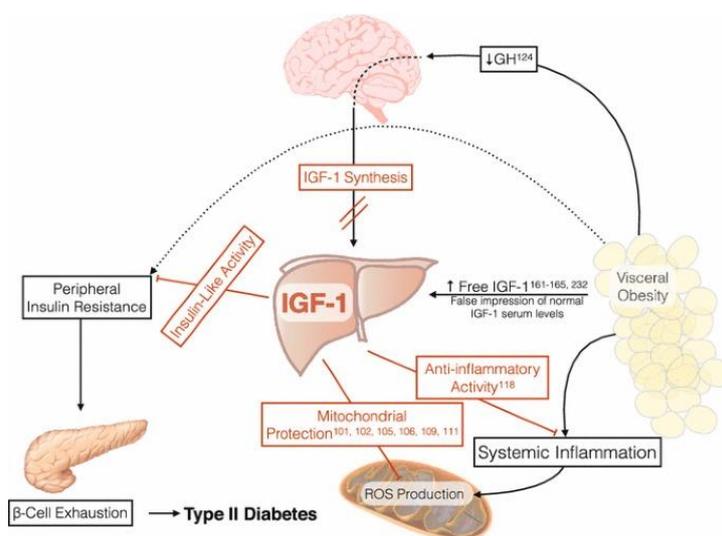
HASIL DAN PEMBAHASAN

Stunting adalah pertumbuhan dan perkembangan yang terganggu pada anak akibat nutrisi buruk, infeksi berulang, serta stimulasi psikososial yang kurang adekuat. Stunting terjadi pada 1000 hari kehidupan. Efek stunting adalah berkurangnya fungsi kognitif serta proses belajar, produktivitas, dan jika diikuti dengan bertambahnya berat badan secara berlebihan, akan meningkatkan risiko penyakit kronis saat dewasa (WHO, 2015). Pertumbuhan dipengaruhi oleh beberapa faktor, yakni genetik, lingkungan, dan hormon (Candra, 2020). Pada stunting, anak mengalami kekurangan kebutuhan asam amino dan protein. Kekurangan ini akan menurunkan aktivitas *Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1* (mTORC1). mTORC1 adalah pengatur utama sel, pertumbuhan, dan metabolisme untuk semua eukariota (Soliman *et al.*, 2021).

Peran mTORC1 terutama pada anak-anak adalah stimulasi pertumbuhan lempeng tulang melalui osifikasi endokondral. mTORC1 diregulasi oleh asam amino seperti leusin, glutamin, dan arginin untuk mengoptimalkan aktivitasnya. Defisiensi asam amino ini menyebabkan penurunan aktivitas mTORC1, yang secara tidak langsung menurunkan jalur regulasi IGF-1 melalui penghambatan sintesis protein yang diperlukan untuk sekresi hormon tersebut. Penurunan aktivitas mTORC1 terjadi akibat aktivasi *Gap Activity Toward Rags 1* (GATOR 1), dimana aktivasinya diakibatkan oleh hambatan dari *Gap Activity Toward Rags 2* (GATOR 2). Hambatan pada GATOR 2 dapat disebabkan oleh ikatan dengan Sestrin2 yang diinduksi oleh kurangnya asam amino esensial seperti leusin (Sahu & Ben-Sahra, 2023). mTORC1 disebar ke sitosol dan diinaktifkan dalam kondisi kurang protein serta komponen sel lainnya. Protein tersebut akan dikirimkan ke lisosom dan dihancurkan, melepaskan asam amino bebas ke dalam sitoplasma. Kekurangan asam amino akan mengaktifkan mTORC1 yang tidak dapat diatasi oleh sinyal energi serta faktor pertumbuhan. Aktivasi asam amino dimulai di lumen lisosom melalui v-ATPase dan SLC38A (Zoncu, 2011).

Perubahan mikrobiota usus yang bersifat sementara atau kronis, dapat menurunkan kadar IGF-1, yang berperan penting dalam pertumbuhan dan regenerasi otak (Thi-Phuong-Thao Pham, 2019). IGF-1 adalah pengatur utama perkembangan manusia yang diperlukan untuk pertumbuhan, pematangan, dan regenerasi otak. IGF-1 melintasi penghalang darah-otak/ *Blood Brain Barrier* (BBB) untuk mencapai sistem saraf pusat (SSP), di mana ia meningkatkan perkembangan dan fungsi otak (Arya *et al.*, 2022).

Kekurangan zat gizi atau gizi buruk akan mengganggu hormon pertumbuhan seperti kekurangan protein, zinc, vitamin sehingga mengakibatkan rendahnya *Insulin Growth Factor 1* (IGF-1) dan *Growth Hormone* (GH) (Sari et al., 2021). Faktor pertumbuhan IGF-1 adalah hormon anabolik yang paling banyak disekresikan oleh hati. Sintesis dan sekresinya bergantung pada hormon GH yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis. Hubungan ini membentuk sumbu GH-IGF-1, yang memiliki peran penting dalam metabolisme glukosa dan lipid, komposisi tubuh, penuaan, dan keganasan. Berkurangnya IGF-1 akan menurunkan faktor transkripsi STAT6 dan PI3 Kinase melalui makrofag THP-1 yang menyebabkan kemampuan makrofag tersebut menurun untuk mengoksidasi lemak (Sukhanov et al., 2015).



Gambar 1. Mekanisme hubungan hormon IGF-1 dan GH (Aguirre et al., 2016).

Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dan energi yang digunakan (*energy output*) (Kemenkes RI, 2022). Belum banyak penelitian yang mengungkapkan proses stunting menyebabkan obesitas. Kadar IGF-1 rendah biasa ditemukan pada orang dengan BMI ≥ 35 kg/cm². Massa lemak tubuh dan persentase lemak tubuh secara signifikan lebih tinggi pada kelompok IGF-1 rendah. Luas jaringan adiposa visceral dan subkutan yang dievaluasi melalui computerized tomography (CT) pada kelompok IGF-1 rendah masing-masing cenderung lebih tinggi dan lebih rendah, dibandingkan pada kelompok IGF-1 standar, meskipun perbedaannya tidak signifikan secara statistik. Oleh karena itu, meskipun BMI serupa, kelompok IGF-1 rendah menunjukkan adipositas lebih tinggi dibandingkan kelompok IGF standar. Untuk selanjutnya mengidentifikasi faktor yang paling kuat terkait dengan rendahnya kadar IGF-1 di antara peningkatan adipositas, peradangan dan frekuensi tinggi dislipidemia dan hiperurisemia, kami melakukan pemilihan variabel bertahap. Dengan menggunakan prosedur ini, hanya peningkatan adipositas yang dipilih sebagai variabel yang secara signifikan terkait dengan rendahnya kadar IGF-1. Diketahui bahwa obesitas menyebabkan peradangan kronis tingkat rendah. Penurunan sekresi GH hipofisis karena penurunan sekresi ghrelin dan penekanan produksi IGF-1 di hati yang disebabkan oleh resistensi GH terkait obesitas mungkin mendasari penekanan kadar IGF-1 dalam sirkulasi yang terkait dengan adipositas (Kubo et al., 2022). Belum ada data yang menyatakan seberapa banyak angka kejadian obesitas yang berasal dari anak stunting. *Overweight* atau obesitas memiliki efek yang bahaya seperti peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler (stroke), diabetes tipe 2, osteoarthritis, dan keganasan (World Health Organization, 2024).

Untuk mengatasi obesitas yang disebabkan oleh stunting pada mekanisme ini, anak dapat mengonsumsi makanan kaya asam amino yakni leusin. Contoh makanan (/100gr) yang kaya akan leusin adalah:

Tabel 1. Makanan Kaya Leusin (Rondanelli et al., 2021)

No.	Jenis Makanan	Kadar Leusin (gr/100gr makanan)
1.	Daging kerbau	1,894
2.	Ham panggang	1,695
3.	Dada ayam tanpa kulit	1,955
4.	Sayap ayam tanpa kulit	1,717
5.	Daging rusa tanpa lemak	1,953
6.	Daging babi tanpa kulit	1,741
7.	Daging dan lemak kuda	1,519
8.	Daging domba	1,532
9.	Daging babi tanpa lemak	1,741
10.	Daging kelinci tanpa lemak	1,987
11.	Ham mentah	2,211
12.	Daging turkey tanpa kulit	1,438-2,002
13.	Keju asiago	2,845
14.	Keju crecenza	1,250
15.	Keju emmental	2,687
16.	Keju grana	2,820
17.	Keju parmesan	2,880
18..	Ikan teri	1,331
19.	Ikan kod	1,484
20.	Ikan tuna kaleng tanpa minyak	2,029
21.	Udang	1,179
22.	Telur ikan mullet	2,822
23.	Salmon asap	2,065
24.	Kacang mente	1,280
25.	Kacang pinus	2,054
26.	Kacang koro kering	2,119
27.	Kacang pistachio	1,442
28.	Kacang almond	1,450
29.	Telur ayam	1,041
30.	Bubuk coklat (tidak manis)	1,238

KESIMPULAN DAN SARAN

Stunting dapat meningkatkan risiko terjadinya obesitas pada saat dewasa. Hal ini terjadi akibat jalur mTORC1 yang terhambat oleh karena kurangnya asam amino (leusin) untuk regulasi hormon IGF-1. Kadar IGF-1 yang merupakan hormon utama pertumbuhan pada obesitas mengalami penurunan yang menyebabkan oksidasi lemak yang menurun. Proses ini di mediasi oleh makrofag THP-1 dan faktor transkripsi STAT6 dan IP3 Kinase.

Penulis menyarankan adanya peningkatan konsumsi makanan tinggi leusin seperti dada ayam, telur ayam, dan tuna kaleng tanpa minyak untuk memutus jalur mTORC1 serta IGF-1 dalam penurunan proses oksidasi lemak, sehingga mengurangi risiko terjadinya obesitas pada saat dewasa. Makanan yang dipilih oleh penulis adalah makanan yang mudah dijangkau atau didapatkan di daerah tempat tinggal anak dengan stunting.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami berterima kasih kepada tuhan yang maha esa serta panitia cosmic yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menulis jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

Aguirre, G. A., Ita, J. R., Garza, R. G., & Castilla-Cortazar, I. (2016). Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–24. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0762-z>

- Apriliani, W. Y. (2019). *Rumah Sehat Anti Stunting. 2025*, 2–6.
- Araya, P., Kinning, K. T., Coughlan, C., Smith, K. P., Granrath, R. E., Enriquez-Estrada, B. A., Worek, K., Sullivan, K. D., Rachubinski, A. L., Wolter-Warmerdam, K., Hickey, F., Galbraith, M. D., Potter, H., & Espinosa, J. M. (2022). IGF1 deficiency integrates stunted growth and neurodegeneration in Down syndrome. *Cell Reports*, 41(13), 111883. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111883>
- Candra, A. (2020). Pathophysiology of Stunting. *JNH (Journal of Nutrition and Health)*, 8(2), 2020.
- Kemendes. (2019). *Obesitas*.
- Kemendes RI. (2022). Kemendes RI no HK.01.07/MENKES/1928/2022 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Stunting. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–52.
- Kubo, H., Sawada, S., Satoh, M., Asai, Y., Kodama, S., Sato, T., Tomiyama, S., Seike, J., Takahashi, K., Kaneko, K., Imai, J., & Katagiri, H. (2022). Insulin-like growth factor-1 levels are associated with high comorbidity of metabolic disorders in obese subjects; a Japanese single-center, retrospective-study. *Scientific Reports*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23521-1>
- McClellan, B., Gries, P., Harlow, B., Tiziani, S., Jolly, C., & deGraffenried, L. (2022). An IGF-1R-mTORC1-SRPK2 signaling Axis contributes to FASN regulation in breast cancer. *BMC Cancer*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10062-z>
- Muhammad, H. F. L. (2018). *Obesity as the Sequel of Childhood Stunting : Ghrelin and GHSR Gene Polymorphism Explained*. 50(2), 159–164.
- Rachmawati, R., Salimar, S., Sudikno, S., Irawan, I. R., & Sari, Y. D. (2022). Faktor Sosiodemografi Yang Berhubungan Dengan Overweight Dan Obesitas Pada Balita Di Indonesia, Perbandingan Perdesaan Dan Perkotaan. *Penelitian Gizi Dan Makanan (The Journal of Nutrition and Food Research)*, 45(1), 23–34. <https://doi.org/10.22435/pgm.v45i1.6048>
- Rondanelli, M., Nichetti, M., Peroni, G., Faliva, M. A., Naso, M., Gasparri, C., Perna, S., Oberto, L., Di Paolo, E., Riva, A., Petrangolini, G., Guerreschi, G., & Tartara, A. (2021). Where to Find Leucine in Food and How to Feed Elderly With Sarcopenia in Order to Counteract Loss of Muscle Mass: Practical Advice. *Frontiers in Nutrition*, 7(January), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.622391>
- Sahu, U., & Ben-Sahra, I. (2023). GATOR2 rings GATOR1 to speak to mTORC1. *Molecular Cell*, 83(1), 6–8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.12.011>
- Sari, Y. O., Aminuddin, A., Hamid, F., Prihantono, P., Bahar, B., & Hadju, V. (2021). Malnutrition in children associated with low growth hormone (Gh) Levels. *Gaceta Sanitaria*, 35, S327–S329. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.046>
- Soliman, A., Sanctis, V. De, Alaraj, N., Ahmed, S., Alyafei, F., Hamed, N., & Soliman, N. (2021). *Early and Long-term Consequences of Nutritional Stunting : From Childhood to Adulthood*. 92(4), 1–12. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.11346>
- Sukhanov, S., Snarski, P., Vaughn, C., Lobelle-Rich, P., Kim, C., Higashi, Y., Shai, S. Y., & Delafontaine, P. (2015). Insulin-like growth factor I reduces lipid oxidation and foam cell formation via downregulation of 12/15-lipoxygenase. *Atherosclerosis*, 238(2), 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.024>
- Thi-Phuong-Thao Pham, D. R. and M. M. (2019). *IGF1 levels in children with severe acute malnutrition after nutritional recovery: A good predictor for children's long-term health status*.
- UNICEF. (2019). *Analisis lanskap kelebihan berat badan dan obesitas di indonesia*.
- Wello, E. A., Safei, I., Juniarty, S., Kadir, A., Studi, P., Dokter, P., Kedokteran, F., Indonesia, U. M., Ilmu, D., Masyarakat, K., Kedokteran, F., Indonesia, U. M., Parasitologi, D., Kedokteran, F., Indonesia, U. M., Indonesia, U. M., Radiologi, D., Kedokteran, F., Indonesia, U. M., ... Indonesia, U. M. (2022). *Literature Review Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Stunting pada Anak Balita*. 1(3), 234–240.

- WHO. (2015). *Stunting in a nutshell*. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/19-11-2015-stunting-in-a-nutshell>
- World Health Organization. (2024). *Obesity*. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
- Zahari, Q. F., Ayu, N., Prashanti, S., & Salsabella, S. (2022). *Kemampuan Fisik Motorik Anak Usia Dini dengan Masalah Obesitas*. 6(4), 2844–2851. <https://doi.org/10.31004/obsesi.v6i4.1570>
- Zoncu, R. (2011). mTORC1 senses lysosomal aa through v-atpase. *Science*, 334(6056), 678–683. <https://doi.org/10.1126/science.1207056.mTORC1>