

## Literature Review

**Peran Enzim dalam Penyakit Metabolik**

Putri Alya Ramadhani<sup>1</sup>, Maulidiya Putri Maharani<sup>1</sup>, Riko Cendika Putra Pratama<sup>1</sup>, Dena Aulya Kusumah<sup>1</sup>, Najwa Aulia Rahmah<sup>1</sup>, Dimas Sufianto<sup>1</sup>, Neisyah Hanis Widika<sup>1</sup>, Adinda Izzati Amanina Zain<sup>1</sup>, Rifdatu Salma Nabila<sup>1</sup>, Muhamad Syahrhan Mustafa<sup>1</sup>, Nur Aisah Ibrahimiyah<sup>2</sup>

1) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

2) Departemen Ilmu Pendidikan Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

**ABSTRAK**

Metabolisme merupakan rangkaian reaksi biokimia yang berperan penting dalam mempertahankan fungsi, pertumbuhan, dan kelangsungan hidup sel, yang seluruhnya bergantung pada kerja enzim sebagai katalis biologis. Gangguan fungsi enzim dapat menghambat jalur metabolisme normal dan berkontribusi terhadap terjadinya penyakit metabolik, seperti obesitas, diabetes melitus, dislipidemia, dan sindrom metabolik. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji peran enzim dalam metabolisme sel, mekanisme kerja enzim, serta hubungan gangguan enzim dengan patogenesis penyakit metabolik, dengan penekanan pada gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan obesitas. Metode penulisan dilakukan melalui studi literatur terhadap jurnal ilmiah yang relevan. Hasil kajian menunjukkan bahwa gangguan jumlah, aktivitas, dan regulasi enzim, baik akibat faktor genetik maupun didapat dapat menyebabkan akumulasi substrat, kekurangan produk metabolik, gangguan homeostasis energi, serta disfungsi seluler. Kesimpulannya, enzim memiliki peran sentral dalam menjaga keseimbangan metabolisme, sehingga gangguan fungsi enzim merupakan faktor kunci dalam patogenesis penyakit metabolik.

**Kata kunci** : enzim, metabolisme, penyakit metabolik, metabolisme karbohidrat, metabolisme lipid

**ABSTRACT**

*Metabolism is a series of biochemical reactions that play a vital role in maintaining cell function, growth, and survival, all of which depend on the action of enzymes as biological catalysts. Disruption of enzyme function can inhibit normal metabolic pathways and contribute to metabolic diseases, such as obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, and metabolic syndrome. This literature review aims to examine the role of enzymes in cellular metabolism, the mechanisms of enzyme action, and the relationship between enzyme disorders and the pathogenesis of metabolic diseases, with an emphasis on carbohydrate, lipid, and obesity metabolic disorders. The writing method was carried out through a literature review of relevant scientific journals. The results of the study indicate that disorders in the number, activity, and regulation of enzymes, whether due to genetic or acquired factors, can lead to substrate accumulation, metabolic product deficiencies, impaired energy homeostasis, and cellular dysfunction. In conclusion, enzymes play a central role in maintaining metabolic balance, so that enzyme dysfunction is a key factor in the pathogenesis of metabolic diseases.*

**Keywords** : enzyme, metabolism, metabolic disorders, carbohydrate metabolism, lipid metabolism

**Correspondence** : rifdatussalma@gmail.com

## **PENDAHULUAN**

Metabolisme merujuk pada keseluruhan proses kimia yang berlangsung di dalam sel untuk memenuhi kebutuhan energi, mempertahankan struktur sel, serta mendukung berbagai fungsi biologis yang esensial bagi kelangsungan hidup organisme. Proses ini mencakup metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein yang berlangsung melalui jalur metabolik spesifik dan saling terintegrasi. Seluruh reaksi metabolik tersebut bergantung pada kerja enzim sebagai katalis biologis yang mengatur kecepatan dan efisiensi reaksi dalam kondisi fisiologis normal (Judge & Dodd, 2020; Robinson, 2015). Enzim memiliki peran sentral dalam mengontrol alur metabolisme sel, baik melalui katalisis reaksi dasar seperti glikolisis maupun melalui mekanisme regulasi yang lebih kompleks. Sebagai contoh, glikolisis merupakan jalur utama pemanfaatan glukosa yang dikatalisis oleh serangkaian enzim spesifik dan berperan penting dalam penyediaan energi seluler (Chandel, 2021). Gangguan pada fungsi, jumlah, atau regulasi enzim dapat menghambat jalur metabolisme normal dan menyebabkan ketidakseimbangan metabolik yang berdampak sistemik (Chaturvedi et al., 2016; Mahé et al., 2023).

Penyakit metabolik, termasuk obesitas, diabetes melitus, dislipidemia, dan sindrom metabolik, menjadi isu kesehatan global dengan angka kejadian yang terus menunjukkan peningkatan dan menimbulkan beban kesehatan masyarakat yang signifikan (Garus-Pakowska, 2023). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penyakit-penyakit tersebut tidak hanya berkaitan dengan faktor gaya hidup, tetapi juga melibatkan gangguan regulasi metabolisme pada tingkat molekuler, termasuk disfungsi enzim dan resistensi insulin (Harreiter & Roden, 2023; X. Zhao et al., 2023). Obesitas, sebagai salah satu penyakit metabolik utama, mencerminkan kegagalan regulasi keseimbangan energi jangka panjang yang melibatkan interaksi kompleks antara jaringan adiposa, hormon, dan enzim metabolik. Kondisi ini berkontribusi terhadap resistensi insulin dan perkembangan diabetes melitus tipe 2, serta gangguan metabolisme lipid yang lebih lanjut (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024; Dhurandhar, 2022). Disfungsi jaringan adiposa dan ketidakseimbangan aktivitas enzim lipogenesis dan lipolisis juga berperan dalam penumpukan lemak ektopik dan komplikasi metabolik lainnya (Lopez-Yus et al., 2024).

Berdasarkan latar belakang tersebut, tinjauan pustaka ini membahas peran enzim dalam metabolisme sel serta keterkaitan gangguan enzim dengan patogenesis penyakit metabolik. Pembahasan difokuskan pada enzim-enzim kunci dalam metabolisme karbohidrat, lipid, dan obesitas, termasuk mekanisme gangguan enzimatik dan implikasinya terhadap perkembangan penyakit metabolik. Tinjauan ini menitikberatkan pada aspek biokimia dan molekuler, tanpa membahas tata laksana klinis secara mendalam.

## **TELAAH PUSTAKA**

### **Peran Enzim dalam Metabolisme Sel**

Metabolisme merupakan kumpulan proses reaksi kimia yang berlangsung di dalam sel organisme dan berperan dalam menjaga fungsi biologis, mendukung pertumbuhan, serta mempertahankan keberlangsungan hidup. Proses metabolisme mencakup serangkaian jalur terorganisir yang mengatur pembentukan dan pemecahan makromolekul, termasuk

karbohidrat, lipid, dan protein, sehingga sel dapat menggunakan energi dan bahan baku untuk aktivitas biologisnya. Reaksi metabolisme tidak dapat terjadi secara efisien tanpa enzim, karena sebagian besar reaksi biokimia membutuhkan katalisis agar dapat terjadi pada laju yang sesuai dengan kebutuhan fisiologis sel (Judge & Dodd, 2020; Robinson, 2015).

Enzim merupakan molekul biologis yang berfungsi mempercepat berlangsungnya reaksi kimia dalam sistem biologis melalui penurunan energi aktivasi, tanpa mengalami perubahan permanen selama proses reaksi berlangsung. Umumnya enzim berupa protein, meskipun ada pengecualian seperti ribozim (RNA katalitik) dan abzim (antibodi katalitik). Enzim sangat efisien, bekerja dalam jumlah kecil, dan memiliki spesifisitas tinggi terhadap substratnya (Farhan et al., 2025; Robinson, 2015).

Enzim memiliki beberapa fungsi utama, yaitu:

1. **Mempercepat Reaksi Biokimia**  
Enzim menurunkan energi aktivasi yang dibutuhkan agar reaksi kimia dapat terjadi. Tanpa enzim, reaksi penting dalam sel akan berlangsung terlalu lambat untuk mendukung kehidupan.
2. **Spesifisitas Tinggi**  
Enzim bekerja sangat spesifik dengan substratnya (molekul yang akan diubah). Hal ini membuat reaksi lebih efisien dan menghasilkan lebih sedikit produk sampingan yang tidak diinginkan.
3. **Mengontrol Reaksi dalam Kondisi Biologis**  
Setiap enzim bekerja secara maksimal pada suhu dan pH optimal yang sesuai dengan kondisi sel hidup. Ini berbeda dengan katalis kimia, yang membutuhkan kondisi ekstrem (misalnya, suhu tinggi).

Setiap jalur metabolisme, baik karbohidrat, lipid, maupun protein, memiliki enzim-enzim spesifik yang menjalankan fungsi tertentu sesuai dengan kebutuhan energi dan biosintesis sel. Glikolisis adalah jalur metabolisme yang terjadi di sitosol sel dan berfungsi mengubah satu molekul glukosa menjadi dua molekul piruvat melalui sepuluh reaksi enzimatik berurutan. Jalur ini tidak memerlukan oksigen dan menghasilkan energi berupa dua ATP bersih dan dua NADH, sehingga menjadi sumber energi penting pada kondisi anaerob dan pada sel tanpa mitokondria seperti eritrosit. Selain menghasilkan energi, glikolisis juga menyediakan intermediat metabolik yang berperan sebagai prekursor berbagai jalur biosintesis. Glikolisis dibagi menjadi fase investasi ATP (reaksi 1–5) dan fase penghasilan ATP (reaksi 6–10). Enzim-enzim utama yang berperan dalam glikolisis meliputi hexokinase (atau glucokinase di hati) yang memfosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat, phosphoglucose isomerase yang mengubah glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat, serta phosphofruktokinase-1 (PFK-1) sebagai enzim pembatas laju yang mengatur kecepatan glikolisis. Reaksi selanjutnya melibatkan aldolase dan triose phosphate isomerase untuk menghasilkan gliseraldehida-3-fosfat, yang kemudian dioksidasi oleh glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. Produksi ATP terjadi melalui phosphoglycerate kinase dan diakhiri oleh pyruvate kinase yang mengkatalisis pembentukan piruvat. Bersama hexokinase dan PFK-1, pyruvate kinase merupakan titik regulasi penting dalam jalur glikolisis (Chandel, 2021).

Metabolisme protein merupakan proses biologis yang mencakup pemecahan protein menjadi asam amino serta pemanfaatannya kembali untuk sintesis protein baru, perbaikan jaringan, dan pemenuhan kebutuhan energi tubuh. Protein yang berasal dari makanan maupun dari *protein turnover* endogen akan diuraikan agar keseimbangan nitrogen dan fungsi fisiologis sel tetap terjaga. Enzim utama yang berperan dalam metabolisme protein adalah protease, yaitu enzim yang mengkatalisis pemutusan ikatan peptida pada protein. Proses ini diawali oleh pepsin di lambung, kemudian dilanjutkan oleh trypsin dan chymotrypsin yang disekresikan pankreas dan bekerja di usus halus. Peptidase pada mukosa usus menyelesaikan tahap akhir dengan menghasilkan asam amino bebas yang siap diserap dan dimanfaatkan oleh sel (Judge & Dodd, 2020; Kos, 2023).

Metabolisme protein merupakan proses degradasi protein menjadi peptida dan asam amino yang berperan penting dalam pemeliharaan homeostasis sel, penyediaan bahan baku sintesis protein baru, serta pengaturan fungsi biologis sel. Proses ini berlangsung di berbagai kompartemen sel, seperti lisosom, sitosol, dan ruang ekstraseluler, untuk menghilangkan protein yang rusak atau tidak lagi fungsional. Enzim utama yang berperan dalam metabolisme protein adalah protease (peptidase), yaitu enzim hidrolase yang memutus ikatan peptida pada protein. Protease mencakup beberapa kelompok, seperti cysteine proteases (misalnya cathepsin) dan serine proteases, yang berfungsi dalam degradasi protein dan regulasi berbagai proses seluler. Keseimbangan antara aktivitas protease dan inhibitorynya sangat penting untuk menjaga fungsi dan stabilitas protein dalam sel (Kos, 2023).

Enzim berfungsi sebagai katalis biologis yang meningkatkan laju reaksi kimia tanpa mengalami perubahan struktur secara permanen. Mekanisme ini diawali dengan pengikatan substrat secara spesifik pada sisi aktif enzim sehingga terbentuk kompleks enzim–substrat. Pembentukan kompleks tersebut memungkinkan penurunan energi aktivasi, sehingga perubahan substrat menjadi produk berlangsung lebih efisien. Setelah produk dilepaskan, enzim tetap utuh dan dapat berperan kembali dalam reaksi berikutnya.

Mekanisme kerja enzim secara konseptual dijelaskan melalui dua model utama, yaitu model lock-and-key dan model induced fit. Pada model lock-and-key, situs aktif enzim memiliki bentuk yang kaku dan sudah sesuai dengan substrat tertentu. Substrat akan langsung berikatan apabila bentuk dan ukurannya tepat, seperti kunci yang masuk ke gembok, tanpa perubahan struktur enzim yang berarti (Dudutiené et al., 2020; Robinson, 2015). Model ini menekankan spesifisitas enzim terhadap substratnya.

Sebaliknya, pada model induced fit, situs aktif enzim bersifat lebih fleksibel. Ketika substrat mulai berikatan, enzim mengalami perubahan konformasi ringan yang menyesuaikan posisi gugus aktif agar interaksi enzim–substrat menjadi lebih optimal. Perubahan bentuk ini membantu menstabilkan keadaan transisi dan meningkatkan efisiensi katalisis (Dudutiené et al., 2020).

### **Penyakit Metabolik**

Penyakit metabolik merupakan istilah luas yang mencakup semua penyakit yang timbul akibat gangguan pada metabolisme biokimia tubuh. Gangguan ini menyebabkan ketidakmampuan sel dan jaringan tubuh dalam mengolah zat gizi dan energi secara normal,

sehingga memicu berbagai kelainan fisiologis. Berdasarkan penyebabnya, penyakit metabolik dibagi menjadi penyakit metabolik bawaan, yang berkaitan dengan kelainan genetik pada jalur metabolisme tertentu, dan penyakit metabolik didapat, yang lebih umum terjadi dan dipengaruhi oleh faktor gaya hidup serta lingkungan (Garus-Pakowska, 2023).

Ciri umum penyakit metabolik, yaitu gangguan yang disebabkan oleh kelainan metabolisme karbohidrat, lipid, atau protein. Kondisi ini umumnya timbul dari abnormalitas pada enzim, hormon, atau jalur pengaturan yang mengontrol proses metabolisme dalam tubuh. Gangguan tersebut menyebabkan ketidakseimbangan dalam produksi, penyimpanan, dan pemanfaatan energi. gangguan metabolisme sering dikaitkan dengan disfungsi hormonal, khususnya yang melibatkan insulin, glukagon, hormon tiroid, dan kortisol, yang memainkan peran kunci dalam mengatur metabolisme glukosa, lemak, dan protein. Kekurangan enzim atau penurunan aktivitas enzim juga dapat mengganggu jalur metabolisme, yang mengakibatkan akumulasi atau kekurangan metabolit tertentu yang berkontribusi pada manifestasi penyakit. deteksi dini, pemahaman mekanisme metabolik yang mendasari, dan manajemen yang tepat melalui modifikasi gaya hidup, terapi farmakologis, dan regulasi hormonal sangat penting untuk mencegah komplikasi dan meningkatkan hasil pasien. Contoh penyakit metabolik meliputi obesitas, diabetes melitus, dislipidemia, dan sindrom metabolik, yang saat ini menjadi masalah kesehatan masyarakat global (Garus-Pakowska, 2023; Peterseim et al., 2024).

### **Penyakit metabolik (obesitas)**

Obesitas dikenal sebagai salah satu faktor risiko terpenting yang bersifat dapat diubah dan berperan besar dalam munculnya serta perkembangan diabetes melitus tipe 2 (T2DM). Kondisi ini meningkatkan resistensi insulin melalui disfungsi jaringan adiposa, peradangan kronis, distribusi lemak yang abnormal, serta peningkatan kadar asam lemak bebas, yang selanjutnya mengganggu kerja insulin di hati, otot, dan pankreas. Berbagai bukti epidemiologis dan klinis menunjukkan hubungan yang kuat antara obesitas, khususnya obesitas sentral, dengan meningkatnya prevalensi T2DM secara global. Penurunan berat badan melalui modifikasi gaya hidup, terapi farmakologis, maupun operasi bariatrik terbukti secara signifikan memperbaiki kontrol glikemik dan hasil metabolik. Oleh karena itu, pencegahan dan pengelolaan T2DM yang efektif memerlukan strategi terintegrasi yang secara simultan menargetkan obesitas dan disfungsi metabolik (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024; Dhurandhar, 2022).

### **Penyakit metabolik (diabetes melitus)**

Diabetes melitus adalah sekumpulan kelainan metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah secara persisten akibat gangguan pada produksi insulin, efektivitas kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Secara umum, diabetes melitus dibagi menjadi empat kategori utama, yaitu diabetes melitus tipe 1 yang terjadi akibat proses autoimun yang merusak sel  $\beta$  pankreas, diabetes melitus tipe 2 yang ditandai oleh resistensi insulin dan penurunan fungsi sel  $\beta$ , diabetes melitus tipe lain yang berkaitan dengan kelainan genetik, gangguan pankreas, atau penggunaan obat tertentu, serta diabetes melitus gestasional. Diagnosis diabetes ditegakkan berdasarkan pemeriksaan glukosa plasma puasa, tes toleransi glukosa oral (OGTT), dan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) dengan nilai ambang yang jelas untuk diabetes dan prediabetes, serta memerlukan perhatian terhadap faktor-faktor yang dapat memengaruhi

interpretasi hasil HbA1c. Skrining dianjurkan pada individu dengan faktor risiko seperti obesitas, riwayat keluarga diabetes, hipertensi, dislipidemia, atau riwayat diabetes gestasional, dimulai pada usia 35 tahun dan diulang setiap tiga tahun. Pencegahan diabetes terutama difokuskan pada modifikasi gaya hidup, meliputi penurunan berat badan sebesar 5–10%, penerapan pola makan seimbang seperti diet Mediterania atau DASH, serta aktivitas fisik teratur. Intervensi farmakologis seperti metformin, agonis reseptor GLP-1, dan penghambat SGLT2 dapat digunakan untuk menunda onset diabetes pada individu berisiko tinggi, sementara bedah bariatrik terbukti memberikan manfaat signifikan dalam menurunkan kejadian diabetes dan risiko kardiovaskular. Pada diabetes melitus tipe 1, berbagai penelitian masih mengkaji pendekatan imunomodulasi dan berbasis mikrobioma, meskipun hingga saat ini belum tersedia strategi pencegahan yang efektif. Skrining dini, perubahan gaya hidup, dan manajemen multidisiplin tetap menjadi komponen utama dalam upaya mengurangi beban diabetes secara global (Harreiter & Roden, 2023; Zhao et al., 2025).

### **Penyakit metabolik (dislipidemia)**

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang ditandai oleh ketidakseimbangan kadar lemak dalam darah, terutama peningkatan low-density lipoprotein (LDL), peningkatan trigliserida, serta penurunan high-density lipoprotein (HDL). Kondisi ini memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskular, terutama melalui proses aterosklerosis. Dislipidemia dapat terjadi akibat faktor genetik (primer) maupun faktor lingkungan seperti pola makan tidak sehat, obesitas, diabetes, dan kurangnya aktivitas fisik. Secara fisiologis, metabolisme lipid dalam tubuh berlangsung melalui tiga jalur utama, yaitu jalur eksogen, jalur endogen, dan reverse kolesterol transport. Pada jalur eksogen, lemak dari makanan diubah menjadi kilomikron yang kemudian didistribusikan ke jaringan tubuh, sementara sisanya akan dibawa ke hati. Pada jalur endogen, hati memproduksi very low-density lipoprotein (VLDL) yang kemudian diubah menjadi intermediate-density lipoprotein (IDL) dan akhirnya menjadi LDL. LDL berfungsi mengantarkan kolesterol ke jaringan, namun jika jumlahnya berlebihan, LDL akan menumpuk dalam darah. Sebaliknya, HDL berperan dalam reverse kolesterol transport, yaitu mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati untuk dikeluarkan dari tubuh. Gangguan pada keseimbangan ini akan memicu terjadinya dislipidemia. Peningkatan kadar LDL dalam darah menyebabkan partikel LDL masuk ke dalam dinding pembuluh darah (intima) dan mengalami oksidasi menjadi oxidized LDL (oxLDL). Partikel ini bersifat pro-inflamasi dan akan menarik sel imun seperti monosit yang kemudian berubah menjadi makrofag. Makrofag akan memakan oxLDL dan berubah menjadi foam cell. Akumulasi foam cell membentuk fatty streak yang merupakan lesi awal aterosklerosis. Seiring waktu, lesi ini berkembang menjadi plak aterosklerosis yang terdiri dari inti lipid dan lapisan fibrosa (Jacky Xiao Feng et al., 2025).

### **Penyakit metabolik (sindrom metabolik)**

Sindrom metabolik adalah sekumpulan faktor risiko kardiometabolik yang saling berhubungan, termasuk obesitas sentral, tekanan darah tinggi, kelainan profil lipid, serta gangguan regulasi glukosa, yang secara simultan meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, kanker, dan peningkatan angka kematian secara umum. Meskipun bukti untuk menangani sindrom metabolik sebagai satu entitas tunggal

masih terbatas, terdapat bukti kuat yang mendukung penatalaksanaan setiap komponennya secara individual guna menurunkan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan mencegah terjadinya diabetes. Modifikasi gaya hidup, terutama penurunan berat badan sebesar 5–10%, penerapan pola makan sehat seperti diet Mediterania atau DASH, serta aktivitas fisik teratur, direkomendasikan sebagai terapi lini pertama. Terapi farmakologis, termasuk agonis reseptor GLP-1, penghambat SGLT2, statin, dan obat antihipertensi, serta intervensi bedah bariatrik pada pasien terpilih, terbukti efektif dalam memperbaiki hasil metabolik. Identifikasi dini dan manajemen komprehensif sindrom metabolik oleh tenaga kesehatan, khususnya dokter layanan primer, berperan penting dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas jangka panjang (Peterseim et al., 2024).

### **Hubungan Gangguan Enzim dengan Patogenesis Penyakit Metabolik**

Gangguan enzim terjadi ketika kemampuan katalitik enzim mengalami penurunan atau tidak berjalan sebagaimana mestinya, sehingga jalur metabolisme yang bergantung pada enzim tersebut menjadi terhambat dan memicu ketidakseimbangan metabolik. Enzim berperan sebagai pengendali utama reaksi biokimia, sehingga gangguan pada satu enzim saja dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolik berupa penumpukan substrat atau kekurangan produk yang dibutuhkan sel. Gangguan enzim ini dapat bersifat bawaan maupun didapat dan berperan penting dalam patogenesis berbagai penyakit metabolik dan endokrin (Chaturvedi et al., 2016; Mahé et al., 2023).

Salah satu bentuk gangguan enzim adalah defisiensi enzim, yaitu keadaan ketika enzim tidak diproduksi sama sekali atau hanya dihasilkan dalam jumlah yang sangat rendah. Defisiensi enzim menyebabkan reaksi metabolik tertentu tidak dapat berlangsung secara efektif atau terhenti sepenuhnya. Kondisi ini umumnya berkaitan dengan kelainan genetik dan dapat menimbulkan penyakit metabolik bawaan dengan manifestasi klinis yang bervariasi, tergantung pada jalur metabolisme yang terdampak dan tingkat keparahan kekurangan enzim.

Selain jumlah enzim, aktivitas enzim juga berperan penting dalam kelancaran metabolisme. Aktivitas enzim mencerminkan kemampuan enzim dalam mengkatalisis reaksi biokimia dan dapat menurun meskipun jumlah enzim normal. Penurunan aktivitas enzim dapat disebabkan oleh perubahan struktur protein, gangguan mekanisme regulasi, atau kondisi lingkungan sel yang tidak mendukung, sehingga reaksi metabolik berlangsung lebih lambat dan menimbulkan gangguan metabolik.

Salah satu penyebab utama gangguan dan defisiensi enzim adalah mutasi pada gen yang mengkode enzim. Mutasi genetik dapat mengubah struktur tiga dimensi enzim, menurunkan stabilitas protein, mengganggu afinitas terhadap substrat, atau menurunkan aktivitas katalitik enzim. Mutasi tersebut berkontribusi terhadap munculnya berbagai penyakit metabolik dengan spektrum klinis yang luas, mulai dari gangguan ringan hingga kondisi berat.

Gangguan enzim berdampak langsung pada keseimbangan metabolik sel. Ketika enzim tidak berfungsi dengan baik, substrat yang seharusnya diubah menjadi produk akan mengalami penumpukan di dalam sel. Penumpukan ini dapat bersifat toksik dan memicu kerusakan sel, peradangan, serta gangguan fungsi jaringan. Selain itu, tidak terbentuknya produk metabolik

yang dibutuhkan tubuh, seperti molekul energi dan senyawa fungsional, menyebabkan sel kekurangan zat esensial untuk mempertahankan aktivitas fisiologisnya.

Gangguan enzim juga memengaruhi keseimbangan energi sel, terutama melalui hambatan produksi adenosin trifosfat (ATP). Kekurangan energi menyebabkan sel tidak mampu mempertahankan homeostasis, yang pada akhirnya dapat menimbulkan disfungsi sel dan kerusakan organ. Dalam konteks penyakit metabolik seperti diabetes melitus, gangguan enzim sering berkaitan dengan resistensi insulin yang menghambat kerja enzim-enzim metabolisme glukosa, sehingga glukosa tidak dimanfaatkan secara optimal dan menyebabkan hiperglikemia kronis (X. Zhao et al., 2023).

Selain itu, defisiensi enzim metabolik tertentu dapat mengganggu metabolisme karbohidrat dan lipid, yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa atau lipid dalam darah. Kondisi ini dapat berkembang menjadi hiperglikemia dan hiperlipidemia, yang memperburuk gangguan metabolik dan meningkatkan risiko komplikasi sistemik. Gangguan regulasi enzim juga menyebabkan jalur metabolisme berjalan tidak terkendali dan menghasilkan metabolit abnormal yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit metabolik kronis.

### **Hubungan Gangguan Enzim dengan Penyakit Kelainan Metabolisme Protein**

Gangguan enzim pada metabolisme atau inherited metabolic disorders (IMDs) merupakan kelompok penyakit genetik yang terjadi akibat mutasi gen yang mengganggu fungsi enzim dalam berbagai jalur metabolisme. Gangguan ini dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis utama berdasarkan mekanisme dan jalur yang terlibat. Secara klinis, IMDs dibagi menjadi kelompok gangguan yang menyebabkan akumulasi zat toksik (seperti pada gangguan metabolisme asam amino dan siklus urea), gangguan produksi energi akibat disfungsi mitokondria atau oksidasi asam lemak, serta gangguan biosintesis yang memengaruhi pembentukan molekul penting dalam tubuh. Selain itu, klasifikasi juga dapat didasarkan pada jalur metabolisme yang terkena, seperti gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, asam amino, serta purin dan pirimidin. Pada kondisi ini, defisiensi atau ketidakaktifan enzim menyebabkan penumpukan substrat atau kekurangan produk akhir, sehingga menimbulkan berbagai manifestasi klinis yang dapat melibatkan banyak organ. Dengan demikian, gangguan enzim metabolisme merupakan kondisi kompleks yang mencakup berbagai jenis penyakit dengan mekanisme patofisiologi yang berbeda namun berakar pada disfungsi enzimatik dalam sistem metabolisme tubuh (Ijaz et al., 2025). Gangguan enzim pada metabolisme protein, khususnya pada jalur katabolisme asam amino, dapat menyebabkan berbagai penyakit. Beberapa contoh penyakit tersebut antara lain sebagai berikut: (Shakerdi et al., 2025)

#### **1. Fenilketonuria (Phenylketonuria/PKU)**

Disebabkan oleh defisiensi enzim *fenilalanin hidrosilase* (PAH). Fenilalanin tidak dapat diubah menjadi tirosin, sehingga terjadi pembekuan fenilalanin dalam darah dan otak yang dapat menyebabkan gangguan intelektual, gangguan motorik, kejang, dan eksem bila tidak diobati. Penatalaksanaan kondisi ini bertujuan untuk menurunkan kadar fenilalanin dalam tubuh, yang dilakukan melalui diet rendah fenilalanin, pemberian formula asam amino khusus, serta terapi farmakologis seperti sapropterin, pegvaliasin, atau sepiapterin untuk meningkatkan metabolisme fenilalanin.

## 2. Alkaptonuria

Disebabkan oleh mutasi gen *HGD* yang menyebabkan defisiensi enzim *homogentisate oksidase*. Akibatnya terjadi terjadinya *homogentisic acid* (HGA) dalam tubuh. Gejala khasnya meliputi urin yang menghitam setelah didiamkan, okronosis, gangguan sendi, batu ginjal, serta kelainan katup jantung. Penatalaksanaan dilakukan dengan tujuan mengurangi akumulasi HGA dan memperlambat progresivitas penyakit, yaitu melalui asupan protein dalam jumlah sedang serta pemberian terapi farmakologis seperti nitisinone.

## 3. Tirosinemia

Tirosinemia merupakan gangguan metabolisme tirosin yang disebabkan oleh defisiensi enzim pada jalur degradasinya. Pada tirosinemia tipe I, defisiensi enzim *fumarylacetoacetate hydrolase* (FAH) menyebabkan kerusakan hati dan ginjal yang berat, dengan manifestasi seperti hepatomegali, koagulopati, dan peningkatan risiko karsinoma hepatoseluler. Pada tirosinemia tipe II, defisiensi enzim *tirosin aminotransferase* (TAT) menyebabkan gangguan mata, lesi kulit, dan gangguan saraf. Sementara itu, tirosinemia tipe III disebabkan oleh gangguan enzim *4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase* (HPD) yang dapat menimbulkan ataksia dan kejang. Penatalaksanaan pada kondisi ini bertujuan untuk menurunkan kadar tirosin dan mencegah kerusakan organ, yang dilakukan melalui diet rendah tirosin dan fenilalanin, pemberian nitisinone pada tipe tertentu, serta transplantasi hati pada kasus berat.

## 4. Homosistinuria (Homocystinuria/HCU)

Penyakit ini paling sering disebabkan oleh defisiensi enzim *cystathionine beta-synthase* (CBS) yang mengganggu metabolisme metionin dan homosistein, sehingga menyebabkan peningkatan kadar homosistein dalam darah. Kondisi ini dapat menimbulkan manifestasi berupa osteopenia, gangguan kognitif, subluksasi lensa, serta peningkatan risiko tromboemboli. Penatalaksanaan bertujuan untuk menurunkan kadar homosistein dan mencegah komplikasi, yang dilakukan melalui diet rendah protein dan metionin, serta suplementasi vitamin B6, vitamin B12, folat, dan betaine.

## 5. Maple Syrup Urine Disease (MSUD)

Disebabkan oleh kelainan pada kompleks enzim *rantai cabang ketoacid dehydrogenase* (BCKDH) yang berperan dalam metabolisme asam amino rantai cabang, yaitu leusin, isoleusin, dan valin. Gangguan ini menyebabkan pembekuan asam amino tersebut beserta metabolitnya yang bersifat toksik. Gejalanya dapat berupa muntah, letargi, gangguan tonus otot, kejang, hingga koma. Penatalaksanaan bertujuan untuk mengurangi akumulasi asam amino toksik, yang dilakukan melalui diet rendah asam amino rantai cabang, pemberian formula khusus, serta intervensi seperti hemodialisis pada kondisi akut.

## 6. Methylmalonic Acidaemia (MMA)

Disebabkan oleh defisiensi enzim *methylmalonyl-CoA mutase* atau gangguan kofaktornya, yang menghambat metabolisme beberapa asam amino seperti isoleusin, metionin, treonin, dan valin. Kondisi ini menyebabkan penumpukan metabolit toksik yang dapat menimbulkan gejala seperti muntah, letargi, asidosis metabolik, hiperamonemia, dan gangguan saraf. Penatalaksanaan bertujuan untuk mengurangi produksi metabolit toksik, yang dilakukan

melalui restriksi protein, suplementasi karnitin, serta pemberian vitamin B12 pada tipe yang responsif.

Secara keseluruhan, berbagai penyakit tersebut menunjukkan bahwa gangguan enzim pada metabolisme protein dapat menyebabkan terjadinya metabolit toksik atau defisiensi produk penting, yang pada akhirnya menimbulkan gangguan fungsi organ dan manifestasi klinis yang beragam.

## **Enzim dalam Gangguan Metabolisme Karbohidrat, Lipid, dan Obesitas**

### **Metabolisme karbohidrat**

Metabolisme karbohidrat merupakan proses biokimia utama yang berperan dalam penyediaan energi bagi sel, terutama melalui pemanfaatan glukosa. Jalur utama metabolisme karbohidrat meliputi glikolisis, glikogenesis, glikogenolisis, glukoneogenesis, dan jalur pentosa fosfat. Langkah awal yang sangat penting dalam metabolisme glukosa adalah fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat (G6P), karena metabolit ini menjadi titik percabangan bagi berbagai jalur metabolik. Gangguan pada tahap awal ini dapat menyebabkan disfungsi metabolik yang luas (Chandel, 2021).

Enzim utama yang berperan pada tahap awal metabolisme glukosa adalah hexokinase dan glucokinase. Hexokinase terdapat di hampir semua jaringan dan berfungsi mengkatalisis fosforilasi glukosa menjadi G6P pada langkah pertama glikolisis. Jurnal ini menunjukkan bahwa hexokinase juga memiliki aktivitas samping (*side activity*), yaitu dapat memfosforilasi analog glukosa seperti 1,5-anhydroglucitol, menghasilkan 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P). Akumulasi metabolit ini terbukti dapat menghambat aktivitas hexokinase itu sendiri, sehingga menurunkan laju glikolisis dan produksi energi sel. Hal ini sangat berdampak pada sel yang bergantung hampir sepenuhnya pada glikolisis, seperti neutrofil.

Glucokinase, yang terutama terdapat di hati dan pankreas, berperan dalam pengaturan homeostasis glukosa darah. Enzim ini bekerja sebagai sensor glukosa dan berkontribusi dalam pengambilan glukosa pascaprandial. Jurnal ini juga menyinggung peran enzim terkait seperti ADP-glucokinase yang dapat berkontribusi dalam fosforilasi analog glukosa, menunjukkan bahwa regulasi metabolisme karbohidrat sangat rentan terhadap kesalahan fosforilasi metabolit non-klasik.

Enzim lain yang sangat penting dalam metabolisme karbohidrat adalah glucose-6-phosphatase. Enzim ini berfungsi menghidrolisis glukosa-6-fosfat menjadi glukosa bebas, terutama di hati dan ginjal, sehingga berperan penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah. Jurnal ini secara khusus membahas peran G6PC3 (glucose-6-phosphatase- $\beta$ ) dan G6PT, yang bekerja sama dalam mekanisme metabolite repair untuk menghilangkan 1,5AG6P. Defisiensi salah satu dari protein ini menyebabkan akumulasi 1,5AG6P, yang kemudian menghambat hexokinase dan mengganggu metabolisme glukosa sel (Veiga-da-Cunha et al., 2019).

Gangguan pada metabolisme karbohidrat berkaitan erat dengan berbagai penyakit. Pada diabetes mellitus, terjadi gangguan regulasi glukosa darah yang memengaruhi jalur metabolisme karbohidrat secara sistemik. Jurnal ini menjelaskan bahwa kadar glukosa yang

tinggi memengaruhi metabolisme 1,5-anhydroglucitol, yang sering digunakan sebagai penanda kontrol glikemik, sehingga mencerminkan ketidakseimbangan metabolisme glukosa.

Selain itu, Glycogen Storage Disease (GSD), khususnya tipe Ib, merupakan contoh nyata gangguan metabolisme karbohidrat akibat defisiensi G6PT. Penyakit ini tidak hanya menyebabkan gangguan penyimpanan dan pelepasan glukosa dari glikogen, tetapi juga menimbulkan neutropenia akibat akumulasi 1,5AG6P yang menghambat glikolisis pada neutrofil. Hal ini menegaskan bahwa GSD merupakan kelainan metabolik kompleks yang melibatkan gangguan jalur metabolisme karbohidrat pada tingkat seluler (Veiga-da-Cunha et al., 2019).

Secara keseluruhan, jurnal ini menekankan bahwa metabolisme karbohidrat tidak hanya bergantung pada jalur klasik, tetapi juga pada mekanisme metabolite repair. Gangguan pada enzim-enzim kunci seperti hexokinase, glucokinase, dan glucose-6-phosphatase dapat menyebabkan akumulasi metabolit toksik yang berdampak besar pada fungsi sel dan memicu penyakit metabolik.

### **Metabolisme lipid**

Metabolisme lipid merupakan proses biologis yang kompleks dan terintegrasi, yang berperan penting dalam pengaturan energi, struktur membran sel, serta homeostasis metabolik. Dua enzim kunci dalam proses ini adalah lipoprotein lipase (LPL) dan 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase/HMGCR). LPL berperan utama dalam hidrolisis trigliserida yang terdapat dalam lipoprotein kaya trigliserida seperti kilomikron dan very-low-density lipoprotein (VLDL), sehingga menghasilkan asam lemak bebas yang dapat dimanfaatkan oleh jaringan perifer, terutama jaringan adiposa dan otot. Aktivitas LPL menentukan distribusi asam lemak ke jaringan sasaran dan sangat memengaruhi kadar trigliserida plasma serta risiko penyakit kardiometabolik (Chang, 2019; Wu et al., 2021).

Fungsi LPL tidak hanya terbatas pada aktivitas lipolitik klasik, tetapi juga dipengaruhi oleh mekanisme regulasi molekuler yang kompleks. Aktivitas dan stabilitas LPL dikendalikan oleh sejumlah protein regulator, termasuk GPIHBP1, angiopoietin-like proteins (ANGPTL3, ANGPTL4, dan ANGPTL8), serta faktor pematangan enzim seperti LMF1 dan SEL1L. Regulasi ini memungkinkan penyesuaian aktivitas LPL sesuai dengan kondisi metabolik, seperti puasa, makan, dan kebutuhan energi jaringan. Gangguan pada regulasi LPL terbukti berhubungan dengan hipertrigliseridemia, resistensi insulin, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, yang menegaskan peran sentral LPL dalam metabolisme lipid dan patogenesis penyakit metabolik (Basu & Goldberg, 2020; Geldenhuys et al., 2017).

Di sisi lain, HMG-CoA reductase (HMGCR) merupakan enzim pembatas laju dalam jalur mevalonat, yang mengatur sintesis kolesterol endogen. HMGCR mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat, langkah awal dan paling menentukan dalam biosintesis kolesterol. Aktivitas enzim ini dikontrol secara ketat melalui mekanisme umpan balik negatif yang melibatkan sterol, regulasi transkripsi melalui SREBP-2, serta degradasi protein yang dimediasi oleh sistem ubiquitin-proteasom. Ketidakseimbangan aktivitas HMGCR dapat menyebabkan akumulasi kolesterol berlebih, yang berkontribusi terhadap dislipidemia, aterosklerosis, dan gangguan metabolik lainnya (Zhou et al., 2024).

Disfungsi metabolisme lipid yang melibatkan HMGCR tidak hanya berdampak pada penyakit kardiometabolik, tetapi juga berperan dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Peningkatan aktivitas HMGCR dikaitkan dengan gangguan homeostasis kolesterol, stres oksidatif, dan respons inflamasi, yang berkontribusi terhadap kerusakan neuronal. Oleh karena itu, penghambatan HMGCR melalui penggunaan statin tidak hanya berfungsi sebagai terapi penurun lipid, tetapi juga memiliki potensi efek protektif terhadap proses inflamasi dan degenerasi jaringan. Secara keseluruhan, interaksi antara LPL dan HMGCR mencerminkan keterkaitan erat antara metabolisme trigliserida dan kolesterol dalam menjaga keseimbangan lipid dan mencegah perkembangan penyakit metabolik.

## **Obesitas**

Obesitas merupakan kondisi penumpukan lemak tubuh berlebihan yang terjadi akibat gangguan mekanisme keseimbangan energi dalam tubuh, bukan sekadar akibat makan berlebihan. Tubuh manusia secara normal memiliki sistem fisiologis yang mengatur asupan dan pengeluaran energi agar cadangan lemak tetap berada dalam batas tertentu. Ketika sistem pengaturan ini terganggu—baik pada tingkat hormonal, saraf, jaringan adiposa, maupun perilaku—energi berlebih akan disimpan sebagai lemak dan dalam jangka panjang menyebabkan obesitas.

Obesitas muncul dari interaksi antara faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik mencakup kelainan dalam pengaturan nafsu makan dan rasa kenyang, perubahan proses metabolisme, gangguan fungsi hormonal, serta peran faktor genetik yang turut memengaruhi perilaku dan pemanfaatan energi tubuh. Faktor ekstrinsik seperti makanan padat energi dan rendahnya aktivitas fisik tidak secara langsung menyebabkan obesitas, tetapi memperkuat terjadinya surplus energi bila gangguan intrinsik sudah ada .

Setiap individu juga memiliki respons yang berbeda terhadap kelebihan asupan energi. Sebagian orang mampu meningkatkan pengeluaran energi, termasuk melalui aktivitas jaringan lemak termogenik, sehingga berat badan relatif stabil. Sebaliknya, individu dengan respons termogenik yang rendah lebih mudah mengalami penambahan berat badan meskipun berada pada kondisi kelebihan energi yang sama. Oleh karena itu, obesitas dipahami sebagai akibat dari kegagalan regulasi energi jangka panjang, bukan kesalahan perilaku semata .

Peran enzim dalam lipogenesis:

Dalam jaringan adiposa putih (White Adipose Tissue/WAT), lipogenesis berfungsi menyimpan kelebihan energi dalam bentuk trigliserida. Proses ini sangat bergantung pada kerja enzim yang dikendalikan terutama oleh hormon insulin. Enzim kunci yang terlibat antara lain:

- Acetyl-CoA carboxylase (ACC): mengkatalisis pembentukan malonil-CoA sebagai langkah awal sintesis asam lemak.
- Fatty acid synthase (FAS): berperan dalam pembentukan rantai asam lemak baru.
- Diacylglycerol acyltransferase (DGAT): mengubah diasilgliserol menjadi trigliserida untuk disimpan di adiposit.

Aktivitas enzim-enzim ini memungkinkan adiposit menyerap glukosa dan asam lemak berlebih, lalu menyimpannya secara aman sebagai cadangan energi. Proses ini penting untuk

menjaga homeostasis energi tubuh dan mencegah penumpukan lemak di organ non-adiposa (Lopez-Yus et al., 2024).

Peran enzim dalam lipolisis:

Lipolisis merupakan mekanisme katabolik yang memungkinkan trigliserida dipecah menjadi asam lemak bebas dan gliserol, terutama saat tubuh berada dalam kondisi peningkatan kebutuhan energi, seperti puasa atau aktivitas fisik. Proses ini dikendalikan oleh sistem saraf simpatik dan melibatkan enzim utama:

- Adipose triglyceride lipase (ATGL): memulai pemecahan trigliserida.
- Hormone-sensitive lipase (HSL): melanjutkan pemecahan diasilgliserol.
- Monoacylglycerol lipase (MGL): menyelesaikan proses menjadi asam lemak bebas dan gliserol.

Lipolisis yang terkontrol memastikan suplai energi bagi jaringan perifer seperti otot dan hati tanpa menyebabkan kelebihan asam lemak dalam sirkulasi (Basu & Goldberg, 2020; Tardelli et al., 2020).

Ketidakseimbangan enzim dan penumpukan lemak

Pada kondisi obesitas, terjadi gangguan keseimbangan antara lipogenesis dan lipolisis akibat disfungsi regulasi enzim:

- Aktivitas lipogenesis tetap tinggi, sementara kontrol insulin terhadap lipolisis melemah.
- Adiposit menjadi resisten terhadap efek antilipolitik insulin, sehingga lipolisis meningkat secara tidak terkontrol.
- Akibatnya, terjadi peningkatan pelepasan asam lemak bebas (NEFA) ke sirkulasi.

Kelebihan NEFA ini tidak lagi dapat disimpan secara efektif oleh jaringan adiposa subkutan, sehingga terjadi penumpukan lemak ektopik, terutama di hati dan jaringan visceral. Kondisi ini berkontribusi pada lipotoksisitas, resistensi insulin, dan perkembangan Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (Lopez-Yus et al., 2024).

## KESIMPULAN

Tinjauan pustaka ini menegaskan bahwa enzim memiliki peran sentral dalam pengaturan jalur metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, serta berkontribusi langsung terhadap patogenesis berbagai penyakit metabolik. Enzim-enzim kunci seperti hexokinase dan glucose-6-phosphatase dalam metabolisme karbohidrat, lipoprotein lipase dan HMG-CoA reductase dalam metabolisme lipid, serta enzim metabolik lainnya berfungsi sebagai pengendali laju reaksi biokimia dan penentu keseimbangan energi sel. Gangguan pada jumlah, aktivitas, atau regulasi enzim tersebut dapat menyebabkan akumulasi substrat toksik, defisiensi produk metabolik penting, serta ketidakseimbangan energi, yang pada akhirnya berujung pada kondisi seperti diabetes melitus, obesitas, dislipidemia, dan penyakit metabolik kronis lainnya.

Selain itu, tinjauan ini menunjukkan bahwa penyakit metabolik tidak hanya disebabkan oleh faktor perilaku atau lingkungan, tetapi juga oleh disfungsi enzimatik yang dipengaruhi

oleh faktor genetik, hormonal, dan molekuler. Interaksi kompleks antara resistensi insulin, gangguan regulasi enzim, serta perubahan fungsi jaringan metabolik seperti hati dan jaringan adiposa memperlihatkan bahwa penyakit metabolik merupakan hasil dari kegagalan sistem regulasi metabolisme secara menyeluruh. Pemahaman mengenai mekanisme gangguan enzim memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pengembangan strategi pencegahan dan terapi yang lebih spesifik dan efektif.

Meskipun demikian, masih terdapat kesenjangan pengetahuan terkait hubungan kausal antara disfungsi enzim tertentu dengan progresivitas penyakit metabolik pada tingkat seluler dan jaringan. Banyak penelitian masih bersifat asosiasi dan belum sepenuhnya menjelaskan mekanisme molekuler yang mendasari variasi respons individu terhadap gangguan metabolik. Oleh karena itu, penelitian di masa depan perlu difokuskan pada eksplorasi regulasi enzim secara dinamis, interaksi antarjalur metabolik, serta potensi enzim sebagai target terapeutik dan biomarker penyakit. Pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan biokimia, genetika, dan ilmu klinis diharapkan dapat memperdalam pemahaman tentang patogenesis penyakit metabolik dan mendukung pengembangan terapi yang lebih personal dan berkelanjutan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Basu, D., & Goldberg, I. J. (2020). Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides. In *Current Opinion in Lipidology* (Vol. 31, Issue 3, pp. 154–160). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000676>
- Chandel, N. S. (2021). Glycolysis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(5). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A040535>
- Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
- Chang, C. L. (2019). Lipoprotein lipase: New roles for an “old” enzyme. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 22, Issue 2, pp. 111–115). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000536>
- Chaturvedi, S., et al. (2016). Human Metabolic Enzymes Deficiency: A Genetic Mutation Based Approach. In *Scientifica* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/9828672>
- Dhurandhar, N. V. (2022). What is obesity?: Obesity Musings. In *International Journal of Obesity* (Vol. 46, Issue 6, pp. 1081–1082). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01088-1>
- Dudutienė, V., et al. (2020). Isoform-Selective Enzyme Inhibitors by Exploring Pocket Size According to the Lock-and-Key Principle. *Biophysical Journal*, 119(8), 1513–1524. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.08.037>
- Farhan, M., et al. (2025). Enzymes as Catalysts in Industrial Biocatalysis: Advances in Engineering, Applications, and Sustainable Integration. In *Catalysts* (Vol. 15, Issue 9).

- Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).  
<https://doi.org/10.3390/catal15090891>
- Garus-Pakowska, A. (2023). Metabolic Diseases—A Challenge for Public Health in the 21st Century. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 20, Issue 18). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).  
<https://doi.org/10.3390/ijerph20186789>
- Geldenhuis, W. J., et al. (2017). Emerging strategies of targeting lipoprotein lipase for metabolic and cardiovascular diseases. In *Drug Discovery Today* (Vol. 22, Issue 2, pp. 352–365). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.10.007>
- Harreiter, J., & Roden, M. (2023). Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135, 7–17.  
<https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>
- Judge, A., & Dodd, M. S. (2020). Metabolism. In *Essays in Biochemistry* (Vol. 64, Issue 4, pp. 607–647). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/EBC20190041>
- Kos, J. (2023). Peptidases: Role and Function in Health and Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24097823>
- Li, Q., et al. (2021). Glutaric Acidemia, Pathogenesis and Nutritional Therapy. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.704984>
- Lopez-Yus, M., et al. (2024). Unraveling Adipose Tissue Dysfunction: Molecular Mechanisms, Novel Biomarkers, and Therapeutic Targets for Liver Fat Deposition. In *Cells* (Vol. 13, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).  
<https://doi.org/10.3390/cells13050380>
- Madhan, S., et al. (2023). Evaluation of the Effects of Dyslipidemia on Hearing in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 75, 541–547. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03626-3>
- Mahé, M., et al. (2023). Genetics of enzymatic dysfunctions in metabolic disorders and cancer. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 13). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1230934>
- Peterseim, C. M., et al. (2024). Metabolic Syndrome: An Updated Review on Diagnosis and Treatment for Primary Care Clinicians. In *Journal of Primary Care and Community Health* (Vol. 15). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/21501319241309168>
- Robinson, P. K. (2015). Enzymes: principles and biotechnological applications. *Essays in Biochemistry*, 59, 1–41. <https://doi.org/10.1042/BSE0590001>
- Tardelli, M., et al. (2020). The Role of Metabolic Lipases in the Pathogenesis and Management of Liver Disease. In *Hepatology* (Vol. 72, Issue 3, pp. 1117–1126). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hep.31250>
- Veiga-da-Cunha, M., et al. (2019). Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 116(4), 1241–1250.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1816143116>
- Wu, S. A., et al. (2021). Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 32, Issue 1, pp. 48–61). Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.005>
- Zhao, T., et al. (2025). Research progress in abnormal carbohydrate, lipid, and protein metabolism in children with isolated growth hormone deficiency. *Frontiers in Endocrinology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1553008>
- Zhao, X., et al. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>
- Zhou, X., et al. (2024). Mechanisms of 3-Hydroxyl 3-Methylglutaryl CoA Reductase in Alzheimer's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).  
<https://doi.org/10.3390/ijms25010170>
- Ijaz, A., Abbas, S., Shabbir, M., Badshah, Y., Abid, F., Afsar, T., & Razak, S. (2025). Inherited metabolic disorders: presentation, clinical types, laboratory diagnosis and genetic markers. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 20, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03979-8>
- Jacky Xiao Feng, H., Adil, Y., Julie, M., Ramiz, A., Krishma, U., & Pemminati, S. (2025). Recent Advances in the Management of Dyslipidemia: A Systematic Review. *Cureus*.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.81034>
- Shakerdi, A. L., Nerney, D., Molloy, E. J., & Knerr, I. (2025). Inborn Errors of Amino Acid Metabolism Revisited: Clinical Implications and Insights into Current Therapies. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 14, Number 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm14248749>