

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas adalah penyakit kronis yang kompleks yang ditentukan oleh adipositas berlebihan akibat paparan terhadap lingkungan obesogenik, faktor psikososial, dan varian genetik.(Duarte et al., 2024). Menurut World Health Organization (WHO), obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan dan abnormal yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Obesitas terjadi ketika asupan energi (energy intake) tidak seimbang dengan energi yang digunakan (energy expenditure) dalam jangka waktu yang lama.(Jin et al., 2023).

Penyebab utama obesitas, yang disebabkan oleh interaksi rumit antara faktor perilaku, genetik, lingkungan, epigenetik, fisiologis, sosial-budaya, dan ekonomi, secara luas dianggap sebagai akibat dari ketidakseimbangan energi jangka panjang antara asupan makanan yang berlebihan dan aktivitas fisik yang kurang.(Busebee et al., 2023)

Pada hari Obesitas di dunia pada tahun 2022, WHO menyatakan bahwa 2,5 miliar orang di seluruh dunia mengalami obesitas yaitu 890 juta orang dewasa, meningkat 43%, di mana 43% dengan *overweight* dan 16% obesitas. 390 juta remaja dan 37 juta anak-anak < 5 tahun. Jumlah ini masih terus meningkat. WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2025, sekitar 167 juta orang dewasa dan anak-anak akan menjadi kurang sehat karena mereka kelebihan berat badan atau obesitas (WHO,2024).

Prevalensi obesitas di Indonesia, menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, obesitas nasional 2023 umur >18 tahun meningkat dari 21,8% (2018) menjadi 23,4% (2023). Prevalensi tertinggi terdapat di DKI Jakarta (31,8%), Papua (31,3%), dan Sulawesi Utara (30,6%) (SKI, 2023). Berdasarkan usia, perempuan usia 40-44 banyak mengalami obesitas. Angkanya pun mencapai 41,7% di tahun 2023. Terbanyak kedua ada di perempuan usia 45-49 tahun yang mencapai 41,1%. Persentase obesitas yang terendah berada di usia 19 tahun dengan angka 9,8% dan selebihnya pada usia 20-40 an rata-rata mengalami obesitas dengan persentase angka sebesar 16%-38%. Berbeda dengan perempuan, angka obesitas pada laki-laki banyak terjadi di usia 45-49 tahun dengan persentase 19,3%. Selain itu, diikuti oleh usia 40-44 tahun dengan persentase 19,2%. Persentase obesitas terendah pada laki-laki berada di usia 19 tahun dengan angka 7,2%. Bisa disimpulkan bahwa memang kebanyakan obesitas banyak terjadi pada perempuan. (Survei Kementerian Kesehatan, 2023)

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, status gizi lebih sering terjadi pada remaja berusia 13-15 tahun daripada mereka yang berusia 16-18 tahun di Indonesia, mencapai angka 26,9%. Berdasarkan usia 13-15 tahun, terdapat prevalensi obesitas yang tinggi di Provinsi Sulawesi Selatan yaitu sekitar 6,3% penduduknya kelebihan berat badan atau obesitas, dan 2,6% tinggal di Kota Makassar. Tingkat obesitas secara keseluruhan masih kurang dari

rata-rata nasional adalah 19,1% (berat badan lebih 8,8% dan obesitas 10,3%). (Kemenkes, 2018).

Obesitas tidak hanya dipengaruhi oleh faktor genetik, tetapi juga oleh faktor non-genetik, termasuk pola diet, aktivitas fisik, usia, dan jenis kelamin. Interaksi antara faktor genetik dan non-genetik ini sangat penting untuk dipahami, karena dapat memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai mekanisme yang mendasari obesitas. (Enkhmaa & Berglund, 2022). Obesitas merupakan faktor risiko utama terhadap berbagai komplikasi penyakit kronik seperti sindrom metabolik, diabetes mellitus, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, stroke, kanker dan masalah tulang dan sendi, sleep apnea serta masalah-masalah sosial dan psikologis seperti stigmatisasi dan harga diri rendah, stres, dan *psychiatric disorders* dan gangguan kualitas hidup yang tentunya dapat menimbulkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta memberi dampak biaya kesehatan yang semakin meningkat. (WHO Technical Report Series, 2000).

Faktor transkripsi Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) merupakan salah satu gen yang paling banyak diteliti terkait patogenesis obesitas karena diekspresikan secara dominan di jaringan adiposa. PPAR- γ berperan besar dalam mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam metabolisme lipid, peradangan akibat obesitas, sindrom metabolik, dan aterosklerosis. PPAR- γ mempromosikan pelepasan asam lemak bebas (FFA) dari lipoprotein sirkulasi dan merangsang penyerapan FFA untuk meningkatkan penyimpanan lipid. PPAR- γ yang diaktifkan menginduksi hiperlipidemia, resistensi insulin, steatosis hati, penyimpanan lipid, serta merangsang sintesis asam lemak *de novo*. PPAR- γ mengatur metabolisme lipid dan glukosa, proliferasi sel, serta peradangan. PPAR- γ diperlukan untuk diferensiasi adiposit dan merupakan faktor transkripsi kunci untuk ekspresi gen spesifik lemak selama adipogenesis, serta dapat memodulasi resistensi insulin sistemik. mRNA PPAR- γ sebelumnya dilaporkan disregulasi di jaringan adiposa akibat obesitas dan asupan makanan berlebih, yang dapat memiliki pentingnya patogenik. Varian PPAR- γ dilaporkan terkait dengan peningkatan indeks massa tubuh. Aktivasi PPAR- γ juga mengatur transkripsi gen yang mempromosikan sintesis trigliserida. Ekspresi relatif PPAR- γ krusial bagi berbagai jalur metabolisme lipid dan homeostasis lipid. Upregulasi PPAR- γ di serum pasien obesitas dan obesitas diabetes dapat menyebabkan akumulasi lipid yang meningkat berdasarkan korelasi positif antara ekspresi PPAR- γ dengan TG, LDL, dan BMI. (Darwish et al., 2022)

Studi ekspresi gen di berbagai jaringan dapat membantu mengidentifikasi gen yang mempredisposisi individu terhadap obesitas. Ekspresi relatif PPAR- γ disarankan sebagai molekul potensial untuk memantau progresi obesitas karena krusial bagi berbagai jalur metabolisme lipid dan homeostasis lipid. (Darwish et al., 2022) Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian beberapa gen obesitas termasuk FTO, MC4R, PPAR- γ , TCF7L2 yang secara khusus melihat polimorfisme dan ekspresi gen dalam kaitannya dengan kejadian obesitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi bagaimana variasi gen PPAR- γ berinteraksi dengan faktor-faktor non-genetik dalam mempengaruhi IMT serta melihat ekspresi gen PPAR- γ pada individu yang mengalami obesitas. Informasi

ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi strategi pencegahan yang lebih efektif berdasarkan profil genetik individu.(Trang & Grant, 2023a)

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pemahaman mengenai peran gen PPAR- γ dan pengaruh ekspresi gen PPAR- γ serta hubungannya dengan faktor diet dan aktivitas fisik dalam kejadian obesitas pada populasi dewasa, Memahami bagaimana ekspresi gen dan polimorfisme PPAR- γ berinteraksi dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme molekuler yang mendasari obesitas pada orang dewasa. Informasi ini penting untuk mengembangkan metode pencegahan dan pengobatan obesitas yang lebih genetika dan individual serta mendukung pengembangan pendekatan medis yang lebih personal dan berbasis bukti dalam penanganan obesitas di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan pola diet dan aktivitas fisik dengan variasi gen PPAR- γ terhadap tingkat ekspresi Gen PPAR- γ pada subyek dewasa obesitas dan non obesitas?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis hubungan pola diet dan aktivitas fisik dengan variasi gen PPAR- γ terhadap tingkat ekspresi gen PPAR- γ pada subyek dewasa obesitas dan non obesitas, dalam rangka memahami kontribusi faktor genetik dan molekuler terhadap patogenesis obesitas.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai IMT pada subyek obesitas dan non-obesitas
2. Menilai tingkat ekspresi gen PPAR- γ pada subyek dewasa obesitas dan non-obesitas.
3. Menilai pola diet pada subyek obesitas dan non-obesitas
4. Menilai aktivitas fisik pada subyek obesitas dan non-obesitas
5. Mengidentifikasi hubungan pola diet dan aktivitas fisik dengan tingkat ekspresi gen PPAR- γ pada subyek dewasa obesitas dan non-obesitas

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai interaksi antara faktor genetik, epigenetik, dan non-genetik pada obesitas. Penelitian ini juga memberikan wawasan tentang variasi (polimorfisme) genetik PPAR- γ dan ekspresi gen PPAR- γ pada subyek obesitas dan non-obesitas yang dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan di bidang ini. Penelitian ini memberikan kontribusi penting sehingga dapat mendukung pengembangan strategi medis yang lebih efektif dan berbasis bukti.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai strategi pencegahan obesitas yang lebih efektif dalam mempertimbangkan faktor genetik dan non-genetik sehingga dapat membantu dalam pengembangan intervensi kesehatan yang personal untuk resiko obesitas, serta mendukung kebijakan kesehatan masyarakat yang lebih komprehensif dalam menangani obesitas. Penelitian ini juga berperan dalam meningkatkan kesadaran masyarakat tentang pentingnya faktor genetik dan gaya hidup dalam pengelolaan berat badan. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi yang lebih baik dalam bidang medis maupun praktik kesehatan masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

2.1.1. Definisi Obesitas

Definisi obesitas dari WHO adalah suatu kondisi di mana % lemak tubuh (%BF) meningkat sampai pada tingkat dimana kesehatan dan kesejahteraan terganggu.(Chourdakis, 2020). Obesitas terjadi ketika asupan energi (energy intake) tidak seimbang dengan energi yang digunakan (energy expenditure) dalam jangka waktu yang lama.(Jin et al., 2023) Kementerian Kesehatan Indonesia (Kemenkes) mengklasifikasikan obesitas dengan IMT sebagai berikut:

- Berat badan normal : IMT 18,5–22,9
- Kelebihan berat badan (Overweight) : IMT 23–24,9
- Obesitas I : IMT 25–29,9
- Obesitas II : IMT ≥ 30



Gambar 1. Pengertian obesitas dan penyebabnya (Jin et al., 2023)

2.1.2. Penilaian Obesitas

Ada beberapa cara menentukan obesitas :

a. Pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh (IMT) adalah metode yang menggunakan tinggi dan berat badan orang dewasa yang dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter kuadrat yang telah digunakan secara universal. IMT memiliki spesifisitas yang sangat tinggi (97%) tetapi sensitivitas yang rendah (42%) dalam mendeteksi obesitas.(Chourdakis, 2020)]. Sensitivitas yang rendah dalam mengidentifikasi adipositas seperti yang dilaporkan dengan menggunakan nilai batas IMT untuk diagnosis obesitas, sekitar setengah dari orang dengan kelebihan lemak terlewatkan. Diperlukan penggunaan metode yang secara akurat mengevaluasi jumlah lemak tubuh (BF), massa bebas lemak (FFM), massa otot rangka, massa sel tubuh yang aktif secara metabolik (BCM), massa

tulang, dan jumlah total air tubuh dengan distribusi kompartemen air pada sampel populasi yang besar.(Chourdakis, 2020)

b. Lingkar Pinggang (LP)

Pengukuran Lingkar pinggang adalah ukuran yang akurat untuk mengetahui deposit lemak khususnya lemak visceral.(Mallik et al., 2023) Ukuran sederhana untuk penilaian depot lemak visceral adalah pengukuran lingkar pinggang (LP), yang lebih sulit dilakukan pada orang gemuk karena tidak ada bagian pinggang yang dapat dikenali. Pada populasi Asia Selatan. China, Melayu dan Asia-India jika LP adalah Pria > 90 cm, Wanita > 80 cm pada wanita, berarti terdapat obesitas sentral.(KEMENTERIAN KESEHATAN RI, 2015) Pengukuran LP pada kelebihan berat badan, dan mungkin juga obesitas tingkat I, memungkinkan estimasi risiko metabolik yang lebih baik daripada IMT saja. Pada tingkat obesitas yang lebih tinggi, lingkar pinggang dan risiko metabolik biasanya meningkat sehingga dianjurkan untuk mengukur dan mendokumentasikan persentase Lemak Tubuh (% BF) ketika BMI 25-35 kg/m² sebagai tambahan dari IMT.

Tabel 1. Klasifikasi IMT Berdasarkan Asia Pasifik.(KEMENTERIAN KESEHATAN RI, 2015)

Klasifikasi	Asia Pasifik (kg/m ²)
Underweight	<18,5
Normal	18,5-22,9
Overweight	23-24,9
Obesitas kelas I	25-29,9
Obesitas kelas II	>30

c. Bioelectrical impedance analysis (BIA)

Penentuan obesitas dengan alat ini merupakan teknik yang praktis dan non invasif untuk mengukur total air tubuh (TBW) dan massa bebas lemak (FFM), sedangkan massa lemak dihitung dari selisih antara berat badan dan FFM, dan juga untuk populasi obesitas lebih akurat dalam memperkirakan lemak tubuh (Mallik et al., 2023) dengan menggunakan elektroda yang dihubungkan dari satu kaki ke kaki yang lain, atau ke lengan, untuk membentuk sirkuit yang dapat dilalui arus. (Chourdakis, 2020)

BIA frekuensi tunggal (SF-BIA) tidak boleh digunakan untuk penilaian komposisi tubuh pada obesitas karena teori bahwa tubuh manusia adalah silinder tunggal dengan resistivitas konstan yang mendasari ekstrapolasi yang dibuat dalam analisis BIA tidak dapat diterapkan pada obesitas.

BIA segmental (BIA tetra dan delapan kutub) mengakui bahwa tubuh manusia memiliki bentuk yang kompleks dan menggabungkan beberapa ukuran impedansi untuk penilaian yang lebih akurat. Namun, segmental-BIA telah ditemukan secara signifikan melebihi %BF pada orang dewasa yang mengalami obesitas.

Multi frekuensi-BIA (MF-BIA) memungkinkan beberapa frekuensi untuk menilai distribusi cairan; frekuensi listrik rendah (misalnya 1 atau 5 kHz) mengukur

air ekstra seluler (ECW) dan frekuensi tinggi (misalnya 100, 200, atau 500 kHz) mengukur TBW. MF-BIA telah ditemukan untuk melebihi %BF pada kelompok kelebihan berat badan dan obesitas, secara signifikan mengurangi lemak total dan lemak truncal pada wanita gemuk, dan memberikan perkiraan yang akurat untuk TBW dan ECW pada wanita dengan BMI hingga sekitar 48 kg/m². (Chourdakis, 2020)

d. DEXA pada obesitas

DEXA adalah teknik pemindaian yang mengukur mineral tulang, jaringan lemak, dan jaringan lunak bebas lemak menggunakan sinar-X dengan tingkat energi tinggi dan rendah dilewatkan ke seluruh tubuh. DEXA dapat digunakan untuk menentukan obesitas abdominal dan berguna dalam memprediksi lemak intraabdominal pada pria dan wanita yang mengalami obesitas, juga dapat menilai komposisi tubuh regional, sehingga memungkinkan untuk mengidentifikasi obesitas gynoid atau android.

Keterbatasan DEXA termasuk biayanya yang tinggi, kebutuhan akan teknisi yang terlatih, dan fasilitas khusus. Pada peserta obesitas, pemindaian DEXA sensitif terhadap perbedaan ketebalan tubuh dapat mengakibatkan perkiraan lemak tubuh yang berlebihan. (Chourdakis, 2020)

e. CT Scan pada Obesitas

CT scan menggunakan sinar X-ray untuk menghasilkan gambar penampang tubuh, yang memungkinkan diferensiasi antara massa otot yang terukur, volume organ visceral, dan ukuran jaringan adiposa visceral pada pasien dengan kelebihan berat badan dan obesitas. CT scan dan magnetic resonance imaging (MRI) saat ini merupakan metode terbaik untuk menganalisis adipositas regional. Kelemahannya adalah mahal, biasanya terbatas pada lingkungan rumah sakit dan risiko yang tinggi.

f. Pencitraan resonansi magnetik (MRI) pada obesitas

MRI adalah teknik untuk menghasilkan gambar dari interaksi antara inti atom hidrogen di dalam tubuh dan medan magnet yang dihasilkan oleh mesin MRI. Gambar yang dihasilkan dapat digunakan untuk mengukur komposisi tubuh dan memeriksa distribusi lemak regional. Tidak ada efek samping jangka panjang yang diketahui dari MRI sehingga dapat digunakan untuk cakupan yang luas dan tes yang berulang-ulang. MRI merupakan pilihan yang baik untuk menilai komposisi tubuh pada obesitas. (Chourdakis, 2020)

2.1.3. Etiologi Obesitas

Obesitas disebabkan oleh berbagai faktor yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi.

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

i. Faktor genetik

Beberapa penelitian selama 20 tahun terakhir tentang obesitas genetik, menemukan bahwa mutasi genetik (perubahan abnormal pada urutan DNA), polimorfisme (variasi normal pada urutan DNA, yang umum terjadi pada populasi) dan perubahan ekspresi gen (proses dimana informasi yang dikodekan dalam suatu

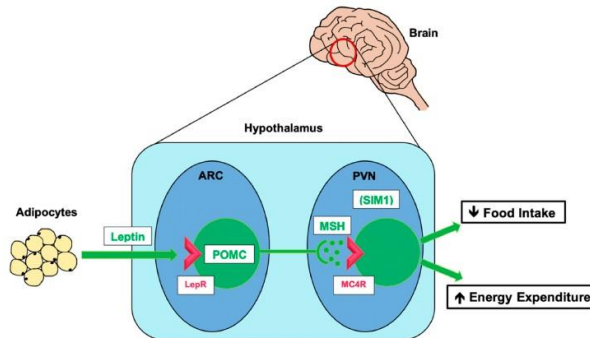
gen diubah menjadi suatu fungsi), semuanya memiliki peran dalam predisposisi seseorang untuk mengalami obesitas. Studi asosiasi seluruh genom (GWAS) membantu mengidentifikasi gen-gen baru yang terkait dengan mengidentifikasi gen tambahan.(Masood & Moorthy, 2023)

ii. Jalur leptin-melanocortin

Jalur leptin-melanocortin di hipotalamus berperan penting dalam pengaturan nafsu makan dan bahwa gen yang diekspresikan secara eksklusif di jalur ini memiliki peran penting dalam obesitas. Pada obesitas, leptin disekresikan secara berlebihan, yang pada akhirnya mengarah pada resistensi leptin (mirip dengan resistensi insulin). Ketika sel-sel di hipotalamus menjadi resisten terhadap leptin, sinyal rasa kenyang tidak diterima dan orang tersebut tetap merasa lapar. Kadar leptin menurun saat kekurangan makanan, yaitu selama puasa dan meningkat setelah makan.

Leptin mengaktifkan LEPR yang diekspresikan di berbagai area sistem saraf. Dalam nukleus arkuata hipotalamus, LEPRb (sebuah isoform dari reseptor leptin) ditemukan pada dua jenis neuron, yang memiliki peran penting dalam jalur melanokortin; satu jenis mengekspresikan pro-opiomelanocortin (POMC) dan yang lainnya mengekspresikan protein terkait agouti (AGRP). Neuron POMC di nukleus arkuata terhubung dengan neuron reseptor melanokortin-4 (MC4R) di nukleus paraventricular melalui melanokortin, yang memberi sinyal untuk mengurangi asupan makanan. Sebaliknya, neuron AGRP bertindak pada neuron MC4R untuk meningkatkan asupan makanan. Keseimbangan antara aksi kedua jenis neuron ini ditemukan untuk mengontrol perilaku makan.

Hipotalamus menerima sinyal melalui peptida dan hormon (peptida Y, peptida mirip glukagon-1, kolesistokinin, dan ghrelin), yang dilepaskan oleh usus sebagai respons terhadap makanan (bervariasi sesuai dengan komposisi makronutrien), sinyal dari jaringan adiposa (leptin), dan informasi visceroseptif dari saraf vagus. Meskipun pensinyalan ini sepenuhnya tidak disadari, hipokretin (hormon yang memusatkan melanin dan orexin yang disekresikan dari area hipotalamus lateral) bekerja pada hipotalamus medial dan memengaruhi area otak yang berhubungan dengan hadiah, sehingga membentuk lingkaran penting antara sistem homeostatis dan hedonis; 'pembicaraan silang' antara metabolisme dan pengejaran kenikmatan inilah yang membuat kita sulit mengendalikan nafsu makan dan menurunkan berat badan.(Masood & Moorthy, 2023)



Gambar 2. Jalur leptin-melanocortin. Skema sederhana jalur sinyal leptin-melanocortin, yang memiliki peran penting dalam homeostasis energi dengan beraksi sebagai nexus dimana informasi mengenai status energi perifer dapat disampaikan sistem syaraf pusat (SSP) dan terpadu untuk kontrol intake makanan dan pengeluaran energi expenditure. ARC, arcuate nucleus of the hypothalamus; POMC, proopiomelanocortin; LepR, leptin receptor; PVN, paraventricular nucleus of the hypothalamus; MSH, melanocyte-stimulating hormone (α -MSH, β -MSH, γ -MSH); MC4R, melanocortin-4 receptor. (Wallis & Raffan, 2020)

iii. Obesitas hipotalamus

Obesitas hipotalamus lesional diakibatkan oleh perubahan anatomis pada hipotalamus (biasanya memengaruhi nukleus ventromedial dan arkuata), seperti yang terjadi pada kasus tumor otak, seperti kraniofaringoma (paling umum), glioma, atau tumor lainnya, yang melibatkan hipotalamus. Pengobatan tumor tersebut dengan pembedahan dan radioterapi, dan kondisi patologi yang melibatkan hipotalamus, seperti neurosarkoidosis, tuberkulosis, dan histiositosis sel Langerhans, juga dapat menyebabkan obesitas hipotalamus. (Masood & Moorthy, 2023)

b. Faktor yang dapat di Modifikasi.

1. Epigenetik

Epigenetik berperan penting dalam mempengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA dan dapat diperoleh melalui interaksi lingkungan dan diwariskan. Perubahan epigenetik ini dapat mempengaruhi risiko obesitas, seperti yang terlihat pada sindrom Prader-Willi. Studi internasional menggunakan *genome-wide association study* (GWAS) menjadi dasar kolaborasi internasional, seperti *Genetic Investigation for Anthropometric Traits* (GIANT) Consortium, menemukan hubungan antara gen dan sifat yang berhubungan dengan obesitas dan melaporkan 32 polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang terkait dengan obesitas, yang kemudian digunakan oleh peneliti lain untuk menghasilkan skor risiko genetik untuk obesitas. Studi kembar, keluarga, dan adopsi memperkirakan heritabilitas obesitas adalah antara 40% dan 70%. Memiliki profil genetik berisiko tinggi membuat seseorang lebih rentan terhadap lingkungan obesogenik. (Masood & Moorthy, 2023)

2. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik dapat mengurangi risiko obesitas, terutama pada risiko genetik tinggi. Pada tahun 2016, lebih dari 28% orang dewasa dan 81% remaja tidak aktif secara fisik. Meningkatnya penggunaan moda transportasi pasif telah menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik.(Masood & Moorthy, 2023)

3. Asupan Kalori Berlebihan

Obesitas bukan hanya masalah keseimbangan energi tetapi melibatkan faktor kompleks seperti interaksi antara sinyal metabolik, endokrin, dan sistem saraf yang merespons kebutuhan energi intrinsik tubuh yang dikombinasikan dengan pengaruh lingkungan eksternal. Jaringan adiposa bertindak sebagai organ endokrin dan sekresi leptin dan adipokin lainnya secara langsung bertanggung jawab untuk peningkatan asupan makanan. Model karbohidrat-insulin (CIM) dari obesitas, mengusulkan bahwa diet tinggi karbohidrat (dengan sebagian besar gula dan pati dalam jumlah besar) menginduksi hiperinsulinemia postprandial. Tingkat insulin yang tinggi mengalihkan kalori ke dalam sel-sel lemak daripada ke dalam jaringan tanpa lemak dan hal ini menyebabkan rasa kelaparan di dalam tubuh, di mana orang tersebut memiliki tingkat metabolisme yang berkurang dan merasa lebih lapar. Selain itu, faktor eksternal seperti makanan cepat saji, makanan olahan, lebih banyak kesempatan untuk mengonsumsi makanan berkalori tinggi dan lingkungan obesogenik mempengaruhi perilaku makan dan penurunan aktivitas fisik berperan pada peningkatan obesitas di seluruh dunia.(Masood & Moorthy, 2023)



Gambar 3. Pengaturan keseimbangan energi(Lin et al., 2023)

4. Lingkungan dalam Rahim

Obesitas pada ibu telah lama diketahui sebagai faktor risiko terkuat untuk obesitas di masa kanak-kanak. Hubungan yang kuat antara adipositas pada ibu dan anak perempuannya, tetapi tidak pada anak laki-lakinya. Sebaliknya, tidak ada hubungan antara adipositas ayah dan keturunan mereka dalam dalam penelitian ini. Merokok pada ibu selama kehamilan dikaitkan dengan risiko 50% lebih tinggi untuk obesitas pada masa kanak-kanak. Pertambahan berat badan ibu selama kehamilan menyebabkan resistensi insulin dan diabetes

gestasional, yang bermanifestasi dalam bentuk ukuran bayi yang besar.

Selain itu, beberapa penelitian telah menemukan hubungan langsung antara berat badan lahir dan BMI di kemudian hari. Kenaikan berat badan selama kehamilan dan diabetes gestasional berkontribusi terhadap obesitas pada keturunannya.(Masood & Moorthy, 2023)

5. Pengaruh setelah kelahiran

Faktor-faktor pasca kelahiran yang dapat dimodifikasi yang memengaruhi berat badan di kemudian hari meliputi: (1) Durasi tidur: durasi tidur yang pendek merupakan faktor risiko untuk perkembangan obesitas pada usia berapa pun. Penelitian menemukan bahwa depresi antenatal, pengenalan makanan padat sebelum 4 bulan, dan menonton televisi pada bayi bertanggung jawab atas penurunan durasi tidur bayi (2) Durasi menyusui: durasi menyusui yang lebih lama dikaitkan dengan risiko kenaikan berat badan yang lebih rendah pada bayi, dengan setiap bulan menyusui mengurangi risiko sebesar 4%; dan (3) tingkat kenaikan berat badan pada bayi: kecepatan kenaikan berat badan bayi juga dikaitkan dengan obesitas di kemudian hari.

6. Tidur yang tidak cukup

Tidur mengatur metabolisme glukosa dan fungsi neuroendokrin. Kurang tidur mengurangi intoleransi glukosa, sensitivitas insulin dan kadar leptin serta meningkatkan kadar kortisol dan ghrelin (meningkatkan nafsu makan). Tidur dan olahraga saling menguntungkan karena olahraga telah lama diketahui berkontribusi pada tidur malam yang nyenyak dan penelitian terbaru menunjukkan bahwa kurang tidur dapat menyebabkan rendahnya tingkat aktivitas fisik. Sebuah penelitian juga menemukan bahwa perubahan dalam durasi rata-rata tidur meningkatkan risiko obesitas dengan memodifikasi efek massa lemak dan gen terkait obesitas.

7. Kondisi medis

Kondisi medis dapat menyebabkan kenaikan berat badan melalui mekanisme yang berbeda. Sebagai contoh, insulinoma adalah tumor neuroendokrin pankreas yang jarang terjadi, yang sebagian besar bersifat jinak dan muncul dengan kenaikan berat badan dan gejala hipoglikemia karena kelebihan sekresi insulin oleh sel-sel tumor. Hal ini dapat terjadi pada isolasi atau sebagai bagian dari sindrom neoplasia endokrin multipel. Obesitas juga dapat berhubungan dengan ketidakseimbangan hormon. Sebagai contoh, penurunan kadar tiroksin yang terkait dengan hipotiroidisme menyebabkan metabolisme secara keseluruhan melambat dan menyebabkan penambahan berat badan. Pada sindrom Cushing, peningkatan kadar kortisol serum menyebabkan peningkatan kadar insulin serum, yang meningkatkan metabolisme glukosa dan sintesis lemak. Kortisol yang tinggi juga meningkatkan nafsu makan dan keinginan untuk

mengonsumsi makanan manis dan asin. Mekanisme serupa yang terkait dengan kadar insulin yang tinggi menyebabkan penambahan berat badan pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik. Sindrom metabolik adalah kondisi lain yang mengacu pada terjadinya hipertensi, resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, obesitas abdominal, peningkatan trigliserida dan lipoprotein densitas tinggi yang rendah. Penambahan berat badan terutama diakibatkan oleh kadar insulin yang tinggi pada kondisi ini. Penambahan berat badan dan penumpukan lemak di area leher dapat menyebabkan penyempitan jalan napas, apnea tidur dan gangguan tidur (dikenal sebagai apnea tidur obstruktif). Jika tidak diobati, kondisi ini menghambat penurunan berat badan karena siklus tidur yang terganggu menghasilkan kadar kortisol yang lebih tinggi. Terakhir, kondisi yang menyebabkan edema, seperti gagal jantung kongestif dan hipoproteinaemia karena malabsorpsi atau gangguan fungsi hati dan ginjal, dapat menyebabkan kenaikan berat badan secara keseluruhan. Namun, dapat dikatakan bahwa ini bukanlah kenaikan berat badan yang sebenarnya karena berhubungan dengan penimbunan cairan dan bukan penimbunan lemak.

8. Stres psikososial

Beberapa stresor ditemukan meningkatkan risiko obesitas. stres psikososial kronis dapat berinteraksi dengan predisposisi genetik untuk menentukan adipositas. Stres meningkatkan paparan kronis terhadap glukokortikoid (meningkatkan obesitas abdominal) dan berkontribusi terhadap makan secara emosional/rasa nyaman.

9. Bahan kimia yang mengganggu endokrin

Bahan kimia lingkungan yang mengganggu kerja hormon dalam tubuh manusia disebut bahan kimia pengganggu endokrin (EDC). EDC memiliki struktur lipofilik dan, dapat mengganggu kerja hormon dan mengganggu fungsi endokrin yang normal.

Beberapa EDC mengganggu hormon steroid dan tiroid, sedangkan yang lainnya mengganggu metabolisme dan mengganggu fungsi adiposit (yang mengeluarkan hormon dan bertindak sebagai organ endokrin). EDC yang mengganggu fungsi adiposit dapat menyebabkan obesitas dan disebut sebagai obesogen.

10. Mikrobioma gastrointestinal

Mikrobioma usus manusia normal, yang berjumlah ~100 triliun, terdiri dari *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Actinomycetes*, dan *Fusobacteria*. Dua filum yang paling banyak ditemukan menghuni orang dengan obesitas: *Firmicutes* dan *Bacteroides*. Bifidobacteria telah digunakan untuk mengobati obesitas pada orang muda, juga meningkatkan sensitivitas insulin. Faktor-faktor yang memengaruhi mikrobioma usus termasuk cara persalinan (kelahiran normal melalui vagina atau operasi caesar), durasi menyusui, usia saat makanan

padat mulai diperkenalkan, pola makan, dan penggunaan antibiotik sepanjang hidup.

c. Faktor Obat-obatan dan Hormonal

1. Obat-Obatan

Obat-obatan jenis steroid yang sering digunakan dalam jangka waktu yang lama untuk terapi asma, osteoarthritis dan alergi dapat menyebabkan nafsu makan yang meningkat sehingga meningkatkan risiko obesitas. Obat-obatan yang mengandung hormon untuk meningkatkan kesuburan dan sebagai alat kontrasepsi berisiko menyebabkan penumpukan lemak dalam tubuh sehingga dapat menimbulkan obesitas.(KEMENTERIAN KESEHATAN RI, 2015)

2. Hormonal

Hormon yang berperan penting dalam kejadian obesitas, termasuk leptin, ghrelin, tiroid, insulin, dan estrogen. Leptin, yang dihasilkan oleh sel lemak, berfungsi memberi sinyal untuk berhenti makan, tetapi tidak efektif pada resistensi insulin meskipun kadarnya tinggi. Kurang tidur dapat meningkatkan kortisol, yang mengganggu fungsi leptin dan membuat sulit untuk berhenti makan. Ghrelin meningkatkan nafsu makan, dan jika kadarnya tinggi, seseorang akan merasa lebih lapar. Estrogen berperan dalam metabolisme energi, dan penurunan kadar estrogen, seperti pada wanita menopause, dapat menurunkan metabolisme basal dan meningkatkan berat badan. Insulin bersifat anabolik, memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel otot dan lemak. Asupan tinggi karbohidrat atau lemak merangsang insulin, yang mengubah energi menjadi lemak, terutama lemak visceral, yang dapat meningkatkan peradangan kronis dan resistensi insulin.(KEMENTERIAN KESEHATAN RI, 2015)

2.1.4. Assessment Obesitas

1. Assessment Obesitas Berdasarkan *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) dan Indeks Massa Tubuh (IMT)

Canadian clinical practice guideline tahun 2020 untuk obesitas pada orang dewasa menyoroti perlunya penilaian klinis yang komprehensif pada orang obesitas, termasuk penggunaan klasifikasi obesitas (berdasarkan indeks massa tubuh [BMI]) dan stadium penyakit (berdasarkan Edmonton Obesity Staging System [EOSS]). EOSS adalah alat klinis yang mengevaluasi komorbiditas terkait obesitas menurut skala 5 tahap; stadium pada skala ini telah terbukti berkorelasi dengan hasil klinis. EOSS memungkinkan penilaian efek dari komorbiditas terkait obesitas pada individu, di luar berat badan. Komorbiditas ini mendorong peningkatan morbiditas, mortalitas dan biaya sistem kesehatan untuk orang yang hidup dengan obesitas. Penggunaan EOSS dapat meningkatkan pemberian informasi klinis obesitas dibandingkan dengan menggunakan IMT saja. EOSS adalah alat utama untuk menilai tingkat keparahan obesitas

berdasarkan komorbiditas. yang ditentukan dalam tahap 0 hingga 4. Tingkat EOSS yang lebih tinggi menunjukkan risiko kematian yang lebih besar. EOSS, menggabungkan klasifikasi obesitas berdasarkan BMI untuk memberikan klinis yang lebih komprehensif dengan penilaian yang tidak hanya berfokus pada berat badan tetapi juga pada kesehatan fungsional dan kerusakan organ.

Pendekatan berbasis komorbiditas EOSS terhadap obesitas memberikan informasi klinis tambahan, yang dapat meningkatkan kegunaan BMI. Pekerjaan di masa depan akan diperlukan untuk menentukan bagaimana cara menggabungkan EOSS ke dalam perawatan rutin, khususnya dengan integrasi gangguan fungsional dalam penilaian klinis. Hal ini, bersama dengan integrasi pengetahuan tentang konteks kehidupan pasien, akan sangat penting untuk bekerjasama dengan pasien untuk membuat rencana manajemen yang sesuai serta dapat dengan lebih mudah mengidentifikasi pasien yang mungkin memerlukan penilaian dan tindak lanjut yang lebih akurat, seperti pasien dengan EOSS yang lebih tinggi, pasien yang mengalami perubahan EOSS, pasien yang “tertinggal” dalam manajemen penyakit kronis dan pasien yang tidak terlihat untuk tindak lanjut dalam waktu yang lama.

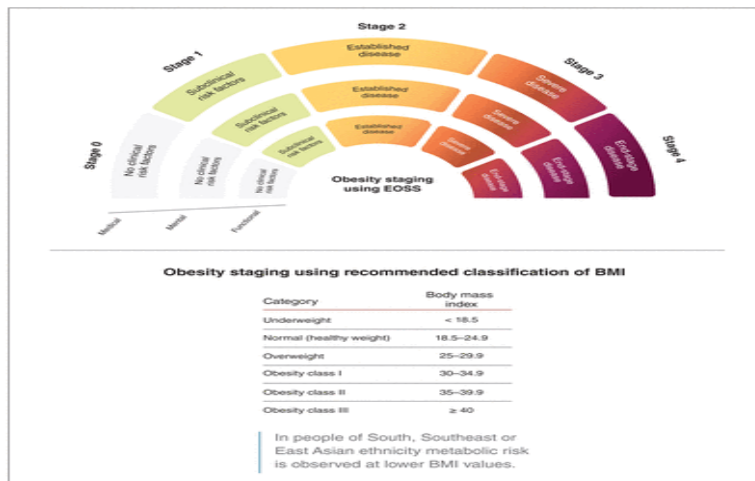
Tabel 2.Klasifikasi Obesitas Edmonton Obesity Staging System (EOSS)
(Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2025)

Stage	Kriteria
<i>Stage 0</i>	a) Tidak ada faktor risiko b) Tidak ada gejala fisik c) Tidak ada gejala psikologis d) Tidak ada keterbatasan fungsional
<i>Stage 1</i>	a) Pasien memiliki faktor resiko subklinis (glukosa puasa terganggu, <i>borderline hypertension</i> , peningkatan enzim liver dan lain-lain) ATAU b) Gejala fisik ringan yang tidak memerlukan obat-obatan (sesak saat aktivitas fisik sedang, mudah Lelah, dll) ATAU c) Gejala psikologis ringan (tidak mengganggu kualitas hidup)
<i>Stage 2</i>	a) Pasien memiliki komorbid obesitas yang memerlukan pengobatan (hipertensi, DM tipe 2, PCOS, <i>Obstructive sleep apnea</i> , dll) ATAU b) Gejala psikologis sedang (depresi, anxietas, gangguan makan) ATAU c) Keterbatasan fungsional sedang (mulai mengganggu kualitas hidup)
<i>Stage 3</i>	a) Pasien jelas memiliki kerusakan organ yang berhubungan dengan obesitas (infark miokard, gagal jantung, DM dengan komplikasi, osteoarthritis, dll) ATAU

	b) Pasien jelas memiliki gangguan psikologis (depresi berat, keinginan bunuh diri) ATAU c) Pasien jelas memiliki keterbatasan fungsional (misalnya kesulitan untuk beraktivitas) d) Gangguan kualitas hidup yang jelas
Stage 4	a) Memiliki komorbid obesitas yang parah (<i>end stage</i>) ATAU b) Memiliki gejala psikologis berat ATAU Memiliki keterbatasan fungsional yang berat (lumpuh)

BMI lebih besar dari 30 berada dalam kategori EOSS tahap 2 yang mengidentifikasi sebagian besar pasien yang akan mendapat manfaat dari intervensi klinis yang ditargetkan untuk mencegah perkembangan kerusakan organ akhir terkait obesitas, seperti penyakit kardiovaskular atau penyakit hati. Risiko kematian meningkat dengan EOSS stadium 3. Pada pasien yang telah menjalani operasi bariatrik, EOSS stadium 3 dikaitkan dengan peningkatan komplikasi pasca operasi, kematian 30 hari dan tahun survival yang hilang. Stadium EOSS juga dapat membantu memprediksi kemungkinan persalinan sesar pada wanita nulipara berisiko tinggi dengan kelebihan berat badan atau obesitas yang menjalani induksi persalinan aterm, dengan peningkatan risiko yang substansial yang diamati dengan EOSS tahap 3. Penting untuk dicatat bahwa EOSS yang lebih luas biasanya menilai berbagai dimensi kesehatan, termasuk gejala fisik, psikopatologi, keterbatasan fungsional, dan penurunan kesejahteraan. Seperti yang telah

Pengamatan terhadap peningkatan beban komorbiditas yang terkait dengan hasil pasien yang penting merupakan poin klinik utama dalam perawatan orang yang hidup dengan obesitas. (Swaleh et al., 2021)

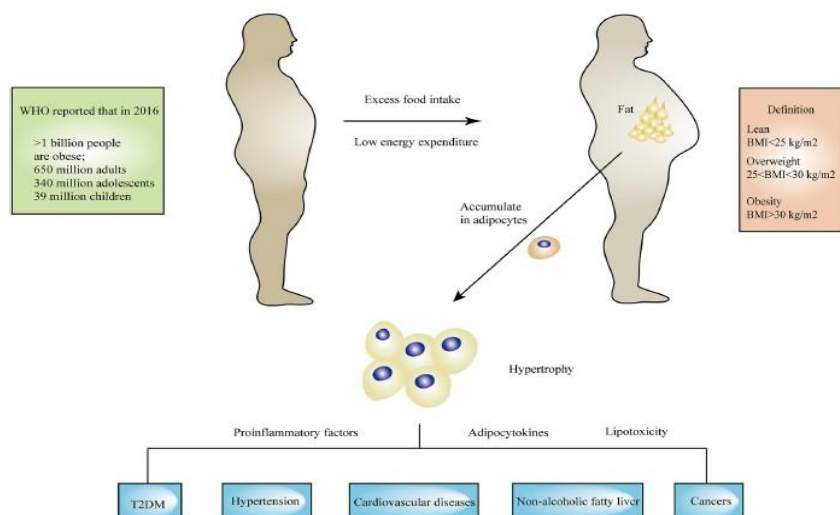


Gambar 4. Penilaian obesitas menurut Sistem Staging Obesitas Edmonton (EOSS) dan kategori Indeks Massa Tubuh (IMT). (Swaleh et al., 2021)

Obesitas merupakan faktor risiko untuk berbagai penyakit, terutama diabetes melitus tipe 2 (T2DM), penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD),

non-alkohol steatohepatitis (NASH), penyakit kardiovaskular (CVD) dan beberapa jenis kanker. Obesitas dapat meningkatkan risiko CVD, termasuk arteri koroner (CAD), gagal jantung (HF), dan aterosklerosis (AS). Obesitas juga memiliki hubungan yang kuat dengan faktor risiko CVD lainnya, seperti hipertensi, resistensi insulin, dan dislipidemia. Obesitas menyebabkan hipertrofi jaringan adiposa, disfungsi dan peradangan, yang pada akhirnya mengubah struktur dan fungsi sistem kardiovaskular, termasuk remodelling ventrikel kiri (LV), massa ventrikel kiri yang lebih besar, pembesaran atrium kiri, dan peningkatan volume ejeksi, meningkatkan volume darah total dan sentral, penurunan resistensi pembuluh darah sistemik, curah jantung, tekanan pengisian ventrikel kiri dan tekanan arteri paru.

Perawatan EBW mencakup modifikasi gaya hidup, terapi farmakologis, dan pembedahan, tetapi diperlukan pendekatan baru untuk mengurangi akumulasi lemak visceral. Prevalensi EBW meningkat drastis di seluruh dunia, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah, dan tetap menjadi beban kesehatan global. Patogenesis EBW dan penyakit terkaitnya melibatkan faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan, dengan pemahaman yang semakin maju berkat teknologi multi-omik terbaru.(Zhang et al., 2023)



Gambar 5. Obesitas dan penyakit terkait obesitas (Jin et al., 2023)

2. Assessment Obesitas Berdasarkan Metabolik

Empat fenotipe obesitas metabolik didefinisikan berdasarkan status obesitas dan metabolik: obesitas metabolik sehat (MHO), obesitas metabolik tidak sehat (MUO), non-obesitas metabolik sehat (MHNO), dan non-obesitas metabolik tidak sehat (MUNO).

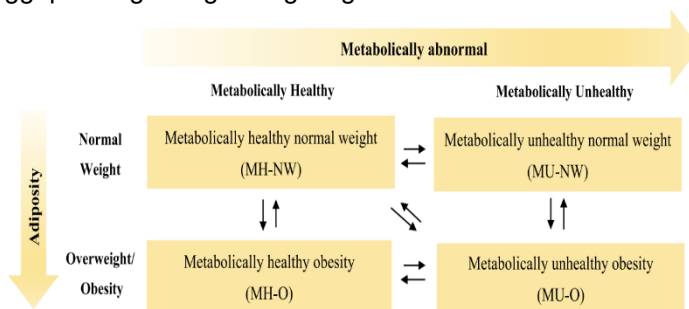
Fenotipe MUNO memiliki risiko tertinggi untuk kematian akibat semua penyebab, diikuti oleh fenotipe MUO, dan keduanya memiliki risiko kematian yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok

MHNO. Sebaliknya, fenotipe MHO tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam risiko dibandingkan dengan MHNO. Obesitas mengurangi risiko kematian akibat semua penyebab pada orang dengan kelainan metabolik.

Fenotipe MHO merupakan keadaan metabolik sementara yang akan berkembang secara bertahap menjadi MUO. Individu dengan fenotipe MHO memiliki risiko lebih tinggi terhadap penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, dan gagal jantung dibandingkan dengan mereka yang memiliki fenotipe MHNO.

Ortega dkk. menemukan bahwa risiko kematian akibat semua penyebab dan penyakit kardiovaskular pada individu dengan MHO 30–50% lebih rendah dibandingkan dengan individu dengan fenotipe MUO. MHO secara signifikan meningkatkan risiko kematian akibat diabetes, yang mungkin disebabkan oleh klasifikasi yang salah terhadap fenotipe MHO.

Mortalitas akibat penyakit jantung, hipertensi, diabetes, dan tumor ganas lebih tinggi pada peserta dengan fenotipe MUNO dibandingkan dengan fenotipe MUO. Di antara orang berusia 60 tahun ke atas, hanya risiko kematian akibat semua penyebab pada fenotipe MUNO yang secara signifikan meningkat; risiko kematian pada kelompok MUO dan MHO tidak berbeda secara signifikan dengan fenotipe MHNO. Status gizi yang lebih baik, fungsi kardiopulmoner yang lebih sehat, dan intervensi medis yang lebih banyak mungkin menjadi beberapa alasan yang menjelaskan paradoks obesitas. Kelebihan berat badan dan obesitas tetap harus diterapi dan dianggap sebagai target langsung untuk intervensi sindrom metabolik.



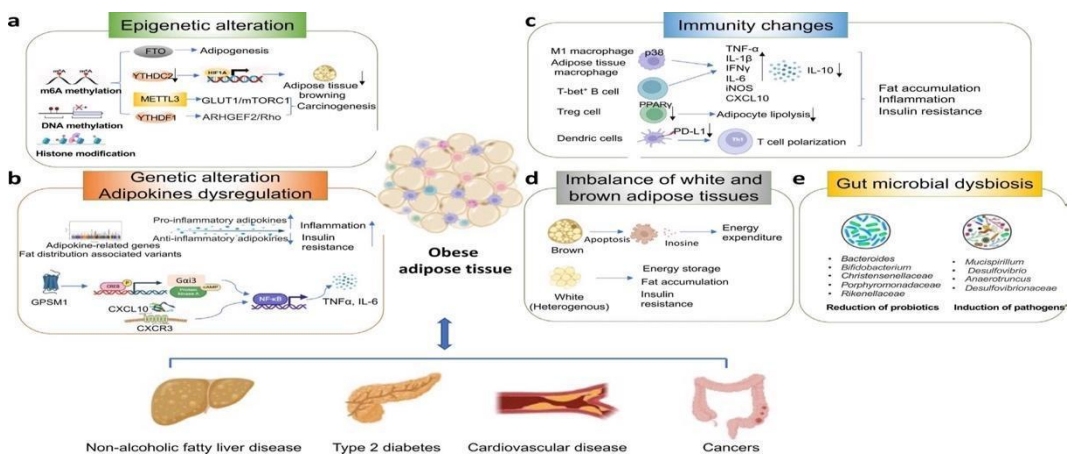
Gambar 6 Klasifikasi Kesehatan Metabolik, Adipositas dan transisi(Zhang et al., 2023)

2.1.5. Patomekanisme Obesitas

Patogenesis obesitas melibatkan banyak faktor yang saling berkontribusi dalam perkembangan kondisi ini. Obesitas bukan hanya akibat penumpukan berat badan berlebih, melainkan merupakan gangguan sistem keseimbangan energi. Dua mekanisme utama yang menyebabkan obesitas adalah ketidakseimbangan energi yang berkepanjangan dan pengaturan ulang "set point" berat badan ke angka yang lebih tinggi. Lingkungan dan perilaku, seperti konsumsi makanan berenergi tinggi dan kurangnya aktivitas fisik, menjadi penyebab utama obesitas. Konsumsi makanan berlemak tinggi, minuman manis, dan variasi makanan yang beragam di pasar turut memperparah masalah ini. Obesitas juga sangat dipengaruhi oleh

hormon adiposit leptin, yang konsentrasinya proporsional dengan massa lemak tubuh. Meskipun faktor genetik tidak sepenuhnya menjelaskan peningkatan cepat prevalensi obesitas, beberapa pengaruh genetik meningkatkan risiko obesitas akibat faktor lingkungan yang mendukung keseimbangan energi positif. Gen yang terkait dengan obesitas dapat dikategorikan sebagai: mutasi gen tunggal pada jalur leptin-melanocortin, obesitas sindromik dengan karakteristik tambahan seperti gangguan neurodevelopmental, dan obesitas poligenik yang melibatkan banyak gen dengan kontribusi dalam lingkungan yang mendukung penambahan berat badan.(Ganeff et al., 2019)

Mutasi monogenik, yang melibatkan gen seperti leptin dan reseptor leptin, berperan dalam kontrol nafsu makan, asupan makanan, dan keseimbangan energi.(Ganeff et al., 2019)



Gambar 7. Patomekanisme overweight dan komorbiditasnya.(Zhang et al., 2023)

2.1.6. Gen yang Mempengaruhi Faktor Resiko Obesitas

Obesitas adalah gangguan multifaktorial yang kompleks yang melibatkan faktor genetik dan lingkungan. Peningkatan prevalensi obesitas dipengaruhi oleh lingkungan, karena ketersediaan sumber makanan tinggi kalori dan gaya hidup sedentari menyebabkan penurunan pengeluaran energi.

Perkembangan studi asosiasi genom menyeluruh (*Genome-Wide Association Studies/GWAS*) dan teknologi sekuensing generasi berikutnya (*Next-Generation Sequencing/NGS*) telah meningkatkan penemuan asosiasi genetik dan kesadaran akan penyebab obesitas yang bersifat monogenik dan poligenik.

Terdapat sekitar 30 peptida neuroendokrin pada manusia yang diketahui menghambat perilaku makan, namun hanya ghrelin yang meningkatkan nafsu makan dan memainkan peran penting dalam regulasi nafsu makan serta keseimbangan energi. Keseimbangan ini merespons perubahan sinyal sirkulasi perifer dari jaringan adiposa, lambung, dan organ endokrin. Wilayah otak dan neuron membantu menjaga keseimbangan energi dan homeostasis dengan

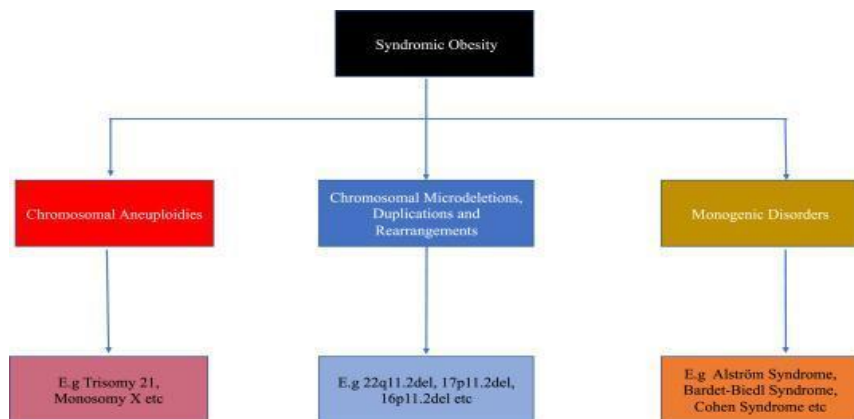
mendeteksi serta memproses berbagai sinyal metabolik, dengan aktivitas utama yang teramati di hipotalamus.

Banyak gangguan neuroendokrin monogenik yang melibatkan jalur leptin telah diidentifikasi dan dikaitkan dengan obesitas yang muncul sejak masa kanak-kanak. Genetika obesitas dapat diklasifikasikan menjadi obesitas sindromik dan non-sindromik, dengan atau tanpa cacat bawaan dan keterlambatan perkembangan. Sebagai contoh, sindrom Prader–Willi, fragile X, Bardet–Biedl, Cohen, dan Albright Hereditary Osteodystrophy (AHO) dikaitkan dengan keterlambatan perkembangan dan obesitas sejak dini. Obesitas non-sindromik dapat bersifat monogenik, poligenik, atau berasal dari kelainan kromosom. Obesitas monogenik disebabkan oleh variasi pada satu gen, sedangkan obesitas poligenik melibatkan beberapa gen dari keluarga gen tertentu, baik dengan maupun tanpa temuan sindromik, namun disertai dengan obesitas dan fenotipe yang dikenali.

Kemajuan baru dalam evaluasi dan analisis genetik telah memungkinkan identifikasi gen-gen yang berkaitan dengan obesitas. Misalnya, delapan gen telah dilaporkan sebagai penyebab obesitas, termasuk leptin (LEP), reseptor leptin (LEPR), proopiomelanocortin (POMC), prohormon convertase 1 (PCSK1), reseptor melanocortin 4 (MC4R), single-minded homolog 1 (SIM1), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), dan gen neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2), dari lebih dari 500 gen yang terkait obesitas.

Salah satu metode penting adalah GWAS, yang menggunakan ratusan hingga ribuan penanda DNA polimorfik dan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang tersebar di seluruh genom manusia, untuk mencari penanda gen baru yang sebelumnya belum dikaitkan dengan penyakit. Dalam satu dekade terakhir, hampir 1000 hasil GWAS telah diterbitkan, dan 165 sifat (traits) pada manusia ditemukan, dengan sejumlah SNP dari individu obes dan non-obes menandai lokus gen dan kandidat gen obesitas.

Dengan demikian, faktor genetik dapat dibagi menjadi tiga kategori: obesitas sindromik Mendelian (monogenik), obesitas non-sindromik Mendelian, dan obesitas poligenik. Sementara itu, NGS kini mulai digunakan dan muncul sebagai alat yang berguna untuk mencari gen kandidat obesitas dalam praktik klinis. Hasil dari penyelidikan terbaru ini perlu direplikasi untuk dapat dipertimbangkan lebih lanjut. (Mahmoud et al., 2022)



Gambar 8. Penyebab obesitas sindromik. (Horwitz & Birk, 2023)

2.2. Gen PPAR

Reseptor yang diaktifkan oleh proliferasi peroksisom (PPAR), yang termasuk dalam superfamili reseptor nuklir, adalah faktor transkripsi yang dapat diinduksi oleh ligan. PPAR memiliki tiga anggota pada manusia: PPAR α , PPAR β/δ dan PPAR γ . Diantaranya, PPAR γ adalah yang paling penting dan memainkan peran yang rumit dalam berbagai proses biologis. Delapan isoform PPAR γ (PPAR γ 1, PPAR- γ 2, PPAR γ 3, dll.) telah diidentifikasi pada manusia menurut database urutan referensi NCBI. Setelah diaktivasi oleh ligan lipid eksogen dan endogen, PPAR γ berikatan dengan reseptor retinoid X (RXR) untuk membentuk kompleks regulasi dan mampu menstimulasi adipogenesis, mendorong diferensiasi adiposit, dan meningkatkan sensitivitas insulin. PPAR γ berkaitan erat dengan gangguan lipid dan obesitas berdasarkan peran fundamentalnya dalam metabolisme lipid dan glukosa. (Ferré, 2004)

Reseptor yang diaktifkan oleh proliferasi peroksisom (PPAR) adalah faktor transkripsi yang termasuk dalam superfamili reseptor nuklir. Tiga isoform (α , δ dan γ) telah dijelaskan. PPAR bekerja pada elemen respons DNA sebagai heterodimer dengan reseptor asam retinoat nuklir.

Ligan pengaktif alami PPAR adalah asam lemak dan substrat turunan lipid. PPAR- α hadir di hati, jantung, dan, pada tingkat yang lebih rendah, otot rangka. Ketika diaktifkan, ia mempromosikan oksidasi asam lemak, sintesis tubuh keton, dan hemat glukosa. Fibrat, yang digunakan sebagai obat hipolipidemik, adalah ligan PPAR- α . PPAR- δ ada di mana-mana dan juga dapat mendukung oksidasi asam lemak di jaringan di mana PPAR- α tidak ada atau kurang diekspresikan.

PPAR- γ diekspresikan di jaringan adiposa, usus bagian bawah, dan sel-sel yang terlibat dalam imunitas. Aktivasi PPAR- γ menginduksi diferensiasi preadiposit menjadi adiposit dan menstimulasi penyimpanan trigliserida.

Anggota pertama dari keluarga PPAR (PPAR- α) dikloning sebagai reseptor nuklir murin baru yang memediasi efek transkripsi dari proliferasi peroksisom. reseptor lain yang terkait erat yang dikodekan oleh gen yang berbeda kemudian dikloning dan diberi nama PPAR- δ (atau - β) dan PPAR- γ . PPAR- δ maupun PPAR- γ tidak merespons proliferasi peroksisom. PPAR memiliki struktur

domain klasik dari reseptor nuklir lainnya (misalnya, reseptor steroid atau hormon tiroid). Mereka memiliki daerah terminal NH₂ dengan domain transaktivasi yang tidak bergantung pada ligan (AF-1), diikuti oleh domain pengikat DNA dan pada terminal COOH, domain ligan dan dimerisasi serta domain aktivasi yang bergantung pada ligan (AF-2).

PPAR berikatan dengan elemen respon proliferasi peroksisom pada DNA dengan urutan AGGT CANAGGTCA (pengulangan langsung dengan pengatur jarak nukleotida tunggal) sebagai heterodimer obligat dengan reseptor asam retinoat 9-*cis* (RXR). (Ferré, 2004)

2.2.1 Gen PPAR- γ

2.2.1.1 Peran Gen PPAR- γ pada Obesitas

PPAR γ memainkan peran penting dalam pengaturan metabolisme lipid. Diaktifkan oleh ligan lipid endogen dan eksogen, PPAR γ menjalankan fungsinya sebagai faktor transkripsi dan terutama mengatur transkripsi enzim atau transporter yang memainkan peran penting dalam jalur metabolisme lipid seperti transpor kolesterol, transformasi kolesterol, lipogenesis, dan oksidasi asam lemak. Oleh karena itu, variasi dalam PPAR- γ dapat menyebabkan ekspresi abnormal dari gen ini dan / atau disfungsi PPAR γ , yang menghasilkan ekspresi yang menyimpang dari gen yang ditargetkan PPAR γ . (Ferré, 2004)

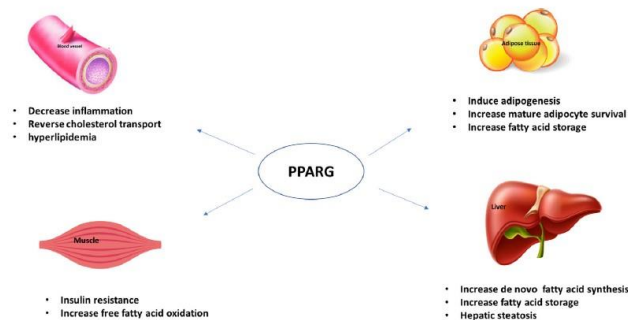
Reseptor yang Diaktifkan oleh Peroxisom Proliferasi- γ (PPAR- γ) dan koaktivatornya, Peroxisome Proliferasi- γ Reseptor Teraktivasi- γ Koaktivator-1 (PGC-1 α), adalah molekul penting dalam aterogenesis karena mereka terkait dengan faktor risiko metabolik, seperti obesitas dan diabetes. PPAR- γ mengatur sensitivitas insulin secara transkripsi mengaktifkan gen spesifik adiposit yang terlibat dalam pensinyalan insulin, pengambilan glukosa, pengambilan asam lemak, dan penyimpanan lipid. Selain itu, PPAR- γ memainkan peran penting dalam adipogenesis dan metabolisme subseluler dinding arteri sel busa makrofag. Selanjutnya, obat-obatan thiazolidinedione agonis PPAR- γ muncul menjadi antiaterogenik pada berbagai tingkatan, yang meliputi peningkatan umum dari pengurangan metabolisme akumulasi trigliserida, efek menguntungkan pada dinding pembuluh darah komponen (makrofag), dan peningkatan hasil dari penyakit aterosklerosis. Polimorfisme genetik dari gen PPAR- γ dan PGC-1 α sejauh ini telah dilaporkan berhubungan dengan titik akhir metabolisme dan kardiovaskular. Sebuah meta-analisis dari 8 studi kasus-kontrol dan 2 studi berbasis keluarga studi menemukan bahwa alel PPAR- γ A12 dikaitkan dengan mengurangi risiko diabetes tipe 2. juga dikaitkan dengan penurunan risiko infark miokard. (S. Li et al., 2022)

2.2.2. Hubungan GEN PPAR- γ dan adipositas, atherosclerosis dan steatosis

PPAR γ dianggap sebagai pengatur utama adipogenesis, dan karenanya telah dipelajari secara ekstensif dalam konteks obesitas. Pada manusia, PPAR- γ paling banyak diekspresikan di jaringan adiposa, namun tingkat mRNA PPAR- γ juga dapat ditemukan di organ lain termasuk otot rangka, usus besar, dan terutama paru-paru. Keberadaan mRNA PPAR- γ di paru-paru mungkin disebabkan oleh

kelimpahan makrofag di paru-paru. Setidaknya ada dua isoform yang berbeda dari PPAR- γ yang diketahui: PPAR γ 1, yang merupakan bentuk yang diekspresikan dalam jaringan nonadiposa, dan PPAR γ 2, yang spesifik untuk jaringan adiposa. Asam lemak tak jenuh dan beberapa eikosanoid berfungsi sebagai agonis endogen PPAR- γ , sedangkan obat antidiabetes yang termasuk dalam golongan thiazolidinediones berfungsi sebagai agonis sintesis PPAR- γ . Gen target PPAR- γ terlibat dalam diferensiasi adiposit, penyimpanan lipid, dan metabolisme glukosa, dan termasuk lipoprotein lipase, CD36, fosfoenolpiruvat karboksikinase, aquaporin 7, dan adiponektin. Di hati, PPAR- γ terlibat dalam homeostasis trigliserida dan berkontribusi terhadap steatosis. Pada saat yang sama, PPAR- γ hati melindungi jaringan lain dari akumulasi trigliserida dan resistensi insulin. Mirip dengan PPAR α , PPAR- γ terlibat dalam mengatur respons inflamasi, terutama pada makrofag. Saat ini, dua mekanisme molekuler yang berbeda telah diusulkan dimana tindakan anti-inflamasi PPAR- γ dilakukan:

- (1) melalui interferensi dengan transkripsi faktor proinflamasi termasuk STAT, NF- κ B, dan AP-1
- (2) dengan mencegah pemindahan kompleks korepresor dari daerah promotor gen yang mengakibatkan penekanan transkripsi gen inflamasi.



Gambar 9. Representasi skematik efek PPARG pada jaringan adiposa, hati, otot dan pembuluh darah. (Darwish et al., 2022)

2.2.2.1. PPAR- γ dan adipositas

PPAR- γ sangat diperlukan untuk diferensiasi adiposit baik secara in vivo maupun in vitro. Terlepas dari peran pentingnya dalam adipogenesis dan lipogenesis, ekspresi PPAR- γ itu sendiri tidak terlalu dipengaruhi selama obesitas. Obesitas yang diinduksi oleh diet dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen inflamasi pada jaringan adiposa melalui hipertrofi adiposit dan infiltrasi makrofag. PPAR- γ mampu membalikkan infiltrasi makrofag, dan kemudian mengurangi ekspresi gen inflamasi. Ekspresi adiposa penanda inflamasi A disintegrin dan metallopeptidase domain-8 (ADAM8), protein inflamasi makrofag-1 α (MIP-1 α), antigen makrofag-1 (MAC-1), F4 / 80+, dan CD68 diturunkan oleh aktivasi PPAR- γ tertentu. Adipokin inflamasi terutama berasal dari makrofag yang merupakan bagian dari fraksi vaskular stroma jaringan adiposa, dan karenanya, penurunan regulasi adipokin inflamasi dalam WAT oleh PPAR- γ mungkin terjadi melalui efek pada makrofag.

Dengan mengganggu jalur pensinyalan NF- κ B, PPAR- γ diketahui dapat mengurangi peradangan pada makrofag yang teraktivasi. PPAR- γ juga dapat memengaruhi ekspresi gen inflamasi melalui efek pada morfologi adiposit. Adiposit yang lebih kecil diketahui mengeluarkan lebih sedikit penanda inflamasi dibandingkan dengan adiposit yang lebih besar. PPAR- γ dapat secara langsung berkontribusi pada penekanan peradangan kronis yang menyertai obesitas. Ringkasnya, efek anti-inflamasi dari aktivasi PPAR- γ dalam jaringan adiposa mungkin dicapai oleh efek pada adiposit dan makrofag yang tinggal di jaringan adiposa. PPAR- γ diinduksi baik selama diferensiasi makrofag dan adiposit, karena preadiposit yang ada di jaringan adiposa memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel tipe makrofag dan menjadi adiposit tergantung pada lingkungan lokal. Aktivasi PPAR- γ dapat mendukung diferensiasi adiposit yang mengakibatkan penurunan status inflamasi jaringan adiposa selama obesitas.

2.2.2.2. PPAR- γ dan atherosklerosis

PPAR- γ diekspresikan dalam sel darah putih dan makrofag yang berdiferensiasi dan telah terlibat dalam proses aterosklerosis. PPAR- γ bersifat antiaterogenik. Efek penghambatan pada aterosklerosis dapat dimediasi dengan meningkatkan ekspresi transporter ABCA1 pada makrofag, sehingga meningkatkan efflux kolesterol. Selain itu, aktivasi PPAR- γ sangat mengurangi ekspresi gen inflamasi pada makrofag, termasuk MCP-1, VCAM-1, ICAM-1, IFN γ , dan TNF α . Beberapa penelitian pada manusia juga menunjukkan efek antiaterogenik PPAR- γ pada pasien diabetes tipe II.

2.2.2.3. PPAR- γ dan steatosis

Telah diketahui dengan baik bahwa pada model tikus steatosis, perkembangan perlemakan hati dikaitkan dengan peningkatan ekspresi PPAR- γ hati. Selama perkembangan steatosis, hepatosit menjadi sarat lipid dan mendapatkan karakteristik fenotipik adiposit yang meliputi pembentukan tetesan lipid yang besar. Secara paralel, ekspresi gen adipogenik dan lipogenik seperti protein pengikat elemen pengatur sterol (SREBP), protein terkait diferensiasi adiposa (ADRP) dan PPAR- γ diregulasi dengan kuat pada hati yang mengalami steatosis. Data terbaru menunjukkan bahwa aktivasi PPAR- γ pada hati berlemak dapat melindungi dari peradangan. Analisis microarray mengungkapkan bahwa beberapa gen inflamasi yang diregulasi pada hati berlemak tikus yang diberi diet tinggi lemak sangat diregulasi oleh PPAR- γ yang diekspresikan secara berlebihan di hati. Gen-gen ini termasuk SAA, Chemokine (motif C-X-C) ligan 10 (CCL10) / IP10 dan protein yang dapat diinduksi interferon- γ , 47 kD. Aktivasi PPAR- γ hati oleh rosiglitazone dalam kondisi steatosis menghasilkan penurunan regulasi beberapa gen proinflamasi. Dengan demikian, meskipun aktivasi PPAR- γ di hati berkontribusi pada perkembangan steatosis, ekspresi gen inflamasi ditekan.

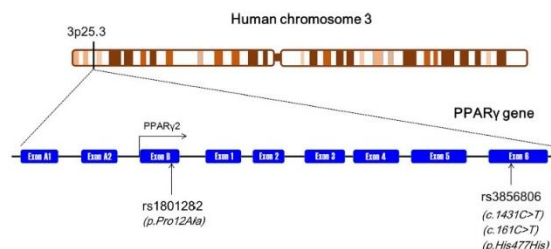
2.2.3 SNPs Gen PPAR- γ

PPAR- γ adalah gen pengkode protein yang terletak pada kromosom 3. Protein yang dikodekan oleh PPAR- γ adalah reseptor nuklir, bagian dari subfamili

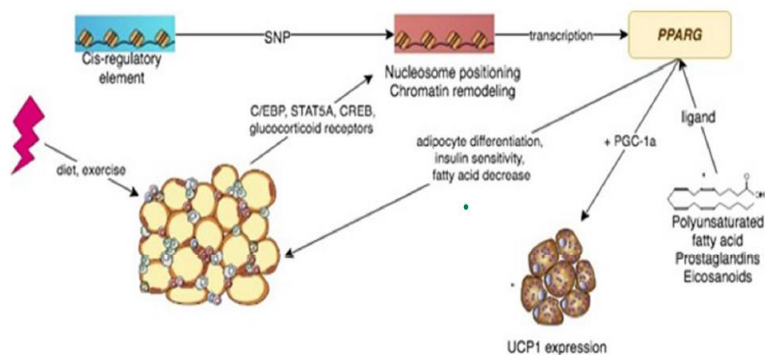
reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom dari reseptor nuklir. Setelah pengikatan ligan, protein memodulasi jalur oksidasi beta-oksidasi peroksisomal dari FA, homeostasis glukosa, dan diferensiasi adiposit. Mutasi dalam gen PPAR- γ telah dikaitkan dengan penyakit seperti aterosklerosis, diabetes, dan obesitas. SNP pada PPAR- γ telah berkorelasi dengan obesitas. Li et al. menggambarkan hubungan antara alel G di SNP rs1801282 dan tingkat BMI yang lebih tinggi, dan kolesterol total, meningkatkan kecenderungan obesitas dan hiperkolesterolemia, dibandingkan dengan homozigot CC. Frekuensi alel C di Amerika Latin adalah 0,92, dan untuk alel C adalah 0,08. Meskipun frekuensi alel risiko rendah, diet seimbang harus diikuti untuk gaya hidup sehat. (S. Li et al., 2022)

Aktivasi gen PPAR- γ 2 menyebabkan peningkatan regulasi gen yang memediasi penyerapan dan perangkap asam lemak. Gen PPAR- γ 2 terletak di kromosom 3p25; varian gen Pro12Ala (rs1801282) dari gen ini, sebuah mutasi missense pada ekson B yang sangat lazim pada populasi Kaukasia, telah secara kontroversial dikaitkan dengan risiko obesitas. Mutasi ini adalah Substitusi C!G yang menghasilkan konversi prolin menjadi alanin pada residu 12 protein PPAR- γ 2. Analisis fungsional mengungkapkan bahwa reseptor yang mengekspresikan alel ini menampilkan pengurangan afinitas pengikatan asam deoksiribonukleat (DNA) dan gangguan transkripsi aktivitas transkripsi pada gen target. (Trang & Grant, 2023b) Alel G dari polimorfisme rs1801282 dikaitkan dengan tingkat indeks massa tubuh yang lebih tinggi (BMI), lingkar pinggang (WC), rasio pinggang-pinggul (WHR), kolesterol total (TC), kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) dan trigliserida (TG), dan tingkat kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) yang lebih rendah, sedangkan data penelitian dari laboratorium lain tidak mendukung temuan ini dan bahkan memberikan hasil yang kontradiktif. (S. Li et al., 2022)

Lokus genetik lain, polimorfisme rs3856806 (juga dikenal sebagai p.His477His, c.161C>T atau c.1431C>T), juga telah diselidiki secara luas, meskipun tidak sebanyak polimorfisme rs1801282. Polimorfisme rs3856806 adalah varian yang identik dan terletak di ekson 6 PPAR- γ . Variasi genetik ini dibentuk oleh perbedaan nukleotida tunggal dari C ke timin (T), tetapi residu asam amino yang sesuai dalam polipeptida PPAR γ 2 tidak berubah setelah substitusi nukleotida. Laporan ilmiah mengenai hubungan antara polimorfisme rs1801282 dan rs3856806 dengan indeks obesitas serta kadar lipid serum tidak konsisten dan bahkan saling bertentangan. (S. Li et al., 2022)



Gambar 10. Lapsang genomik dari polimorfisme rs1801282 dan rs3856806 dalam gen PPAR γ . (S. Li et al., 2022)



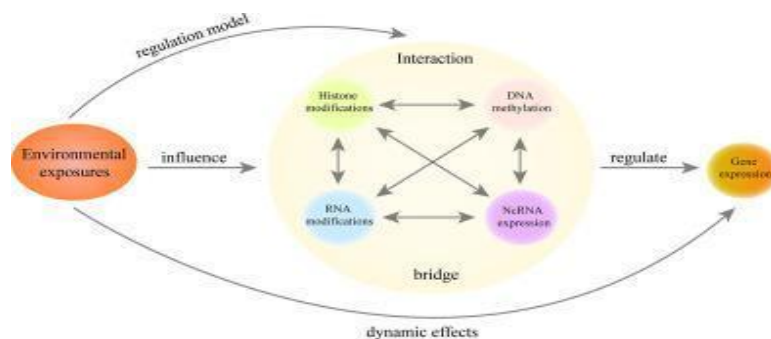
Gambar 11 Model teoretikal dari pengaruh intron SNPs pada ekspresi PPAR- γ pada lingkungan Latihan-moderate.(Mazur et al., 2020)

2.3. Epigenetik dan regulasi genetik

2.3.1. Regulasi Epigenetik dengan Lingkungan

Obesitas adalah akumulasi yang tidak normal atau berlebihan dari massa lemak. Hal ini juga dapat menyebabkan perkembangan banyak komorbiditas terkait, seperti kelainan lipid darah, tekanan darah tinggi, resistensi insulin, diabetes tipe 2 (T2D), sindrom metabolik (MetS), penyakit kardiovaskular, steatosis hati, dan lain-lain. Obesitas adalah penyakit genetik yang kompleks yang disebabkan oleh interaksi antara predisposisi genetik, epigenetik, metagenomik, dan risiko lingkungan faktor lingkungan. Epigenetik adalah subdisiplin genetika yang mempelajari perubahan yang dapat diwariskan dalam ekspresi gen tanpa adanya perubahan urutan nukleotida gen. Epigenetik adalah disiplin ilmu yang menghubungkan faktor lingkungan dengan pola perubahan genetik, seperti antara perubahan yang cepat dalam kebiasaan makan dan fenotipe obesitas yang diamati. Metilasi DNA (DNAm), sebagai bagian penting dari epigenetik, mungkin merupakan mekanisme yang menghubungkan obesitas dan manifestasi klinis. Gaya hidup, pola makan, mikrobiota usus, dan faktor lingkungan lainnya, dapat mempengaruhi pemrograman epigenetik melalui berbagai periode kehidupan, terutama gamet orang tua, janin, dan perkembangan awal pascakelahiran. Epigenetik biasanya diklasifikasikan menurut tingkat ketergantungan gen pada perubahan genetik. Ada 3 kelas variasi epigenetik (1) Varian epigenetik obligat mencerminkan ketergantungan penuh pada variasi genetik dan ada korespondensi satu-ke-satu yang ketat antara epigenotipe dan cis- atau variasi genetik yang bekerja secara trans (misalnya, penyisipan transposon). Epigenotipe lokus sangat ditentukan oleh genotipe, dan juga merupakan fenotipe wajib dari genotipe alternatif; (2) Varian epigenetik fasilitatif mencerminkan semi-independensi pada perubahan materi genetik (misalnya, penyisipan retrotransposon), genotipe mengarahkan atau mempotensiasi epigenotipe secara probabilistik tetapi tidak cara yang sangat deterministik; dan (3) Varian epigenetik murni tidak memiliki perubahan genetik, dihasilkan oleh peristiwa stokastik peristiwa yang sebagian besar tidak tergantung pada variasi genetik, peristiwa

stokastik menghasilkan epiallel alternatif pada beberapa frekuensi yang terbatas terlepas dari genotipe. Perubahan epigenetik pada obesitas, termasuk DNA metilasi dalam spesimen biologis yang berbeda seperti sampel darah (bayi baru lahir, anak-anak, remaja, pemuda, wanita, pria, kembar, ras, dan meta-analisis), jaringan adiposa, sel otot rangka, plasenta, dan air liur; histone modifikasi; regulasi yang dimediasi miRNA; pengaruhnya lingkungan intrauterin dan perkembangan awal lingkungan; serta efek dari endokrin yang mengganggu bahan kimia. Identifikasi terkait obesitas Perubahan DNAm pada populasi yang berbeda dapat membantu menghubungkan obesitas dengan gejala klinis yang terkait di awal penyakit, mengeksplorasi mekanisme potensial, dan dapat memberikan target baru untuk pencegahan dini obesitas. (Wu & Yin, 2022)



Gambar 12. Regulasi Epigenetik terhadap lingkungan. (D. Li et al., 2021)

Terdapat tiga regulator epigenetik yang mempengaruhi paparan lingkungan utama :

a. Metilasi DNA

Metilasi DNA adalah fitur epigenetik yang berkontribusi terhadap patogenesis obesitas. Proses ini melibatkan penambahan metil kelompok ke residu sitosin dalam DNA, khususnya di CpG. Modifikasi kimiawi ini dapat mencegah transkripsi faktor yang berinteraksi dengan DNA, sehingga mengganggu gen transkripsi.

Penelitian telah menemukan hasil yang beragam untuk hipometilasi DNA global pada obesitas, tetapi temuan yang lebih konsisten untuk metilasi gen kandidat tertentu. Sebagai contoh, hubungan negatif telah ditemukan antara berat badan pada orang dewasa dengan obesitas dan BMI pada subyek dengan obesitas dan metilasi pada promotor LEP dan gen adiponektin. Hubungan positif ditemukan untuk metilasi status anggota jalur pensinyalan insulin, termasuk INS, IRS1 dan PIK3R1, dengan obesitas dan penyakit metabolik. Peningkatan POMC dan metilasi NPY yang lebih rendah telah dilaporkan pada subyek yang mengalami resistensi terhadap penurunan berat badan. TNF, IL6 dan TFAM menunjukkan perubahan metilasi DNA pada subyek yang mengalami obesitas. Secara kolektif, perbedaan metilasi DNA diamati pada obesitas dan mungkin menawarkan jalan baru untuk pendekatan diagnostik dan intervensi terapeutik. Ketidakseimbangan dalam aktivitas enzim yang

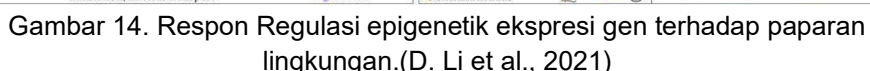
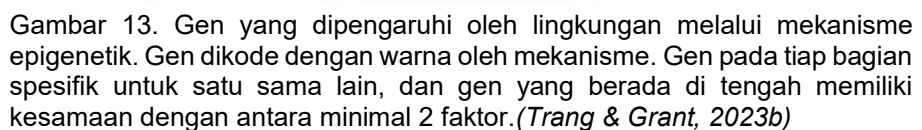
bertanggung jawab untuk metilasi dan demetilasi, seperti DNA Methyltransferases (DNMTs) dan Tet methylcytosine dioxygenases (TET) dapat menyebabkan perubahan ini. Akan tetapi, diperlukan lebih banyak penelitian untuk sepenuhnya memahami mekanisme di balik perubahan tersebut.

b. Modifikasi Histon

Histon membantu memadatkan DNA ke dalam kromatin. Perubahan Histone dengan mekanisme seperti metilasi dan asetilasi dapat memengaruhi bagaimana DNA menjadi padat dan selanjutnya mempengaruhi ekspresi gen. Enzim yang memodifikasi histon termasuk histone methyltransferases, histone demethylases, histone deacetylases (HDAC) dan histone acetyltransferases. Perubahan tingkat enzim ini telah terkait dengan obesitas, dan enzim tertentu, seperti HDAC dan Jhdm2a, telah terbukti mempercepat perkembangan obesitas dalam studi klinis. Modifikasi histone telah terbukti mengatur gen ekspresi yang terkait dengan adipogenesis, termasuk C/EBPB, C/EBPA, Pref-1, aP2 dan PPAR- γ , kontrol nafsu makan, termasuk NPY dan POMC. Perubahan asetilasi histon yang disebabkan oleh diet tinggi lemak telah dikaitkan dengan obesitas.

c. RNA non-coding

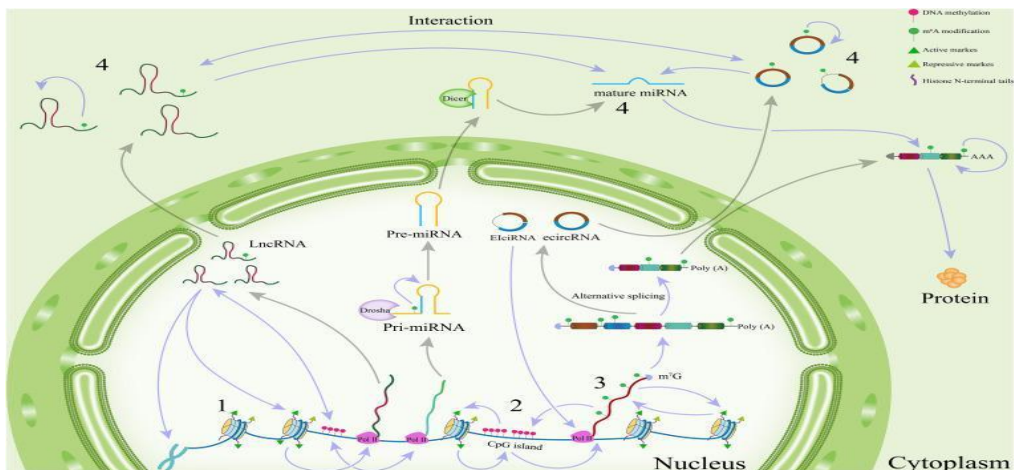
RNA non-coding tidak mengkode protein tetapi dapat memiliki dampak penting pada ekspresi gen. MikroRNA (miRNA) dan long non-coding RNA (lncRNA) keduanya telah terlibat dalam patogenesis obesitas. Beberapa miRNA yang terlibat dalam adipogenesis telah terbukti diekspresikan baik pada subyek dan tikus dengan obesitas yang menjalani diet tinggi lemak. Selain itu, miRNA spesifik telah dilaporkan diekspresikan pada tingkat yang lebih tinggi pada jaringan lemak visceral yang berasal dari subyek dengan obesitas. miR21 dan miR221 telah dilaporkan memiliki ekspresi yang lebih tinggi pada adiposa putih subyek dengan obesitas, sementara peningkatan regulasi miR221 telah diamati pada tikus yang mengalami obesitas yang diinduksi oleh diet. Membungkam miRNA ini dapat menyebabkan penurunan adipogenesis, akumulasi trigliserida, dan perubahan pada BMI. Beberapa miRNA kini telah ditemukan yang menunjukkan perbedaan ekspresi pada subyek dengan obesitas, termasuk yang beroperasi dalam adipogenesis, pensinyalan insulin dan hipoksia. Beberapa lncRNA, termasuk GYG2P1, lncRNAp21015 dan lncRNA-p5549, telah mengurangi tingkat ekspresi pada obesitas. RP11-20G13.3, lnc-dPrm16 dan MIST adalah beberapa di antara lncRNA yang memengaruhi metrik adipogenesis. Dengan demikian, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa lncRNA memiliki peran spesifik dalam obesitas.(Trang & Grant, 2023b)



Sebuah studi kohort kelahiran di Belanda melaporkan adanya hubungan antara nutrisi orang tua sebelum pembuahan dan pola epigenetik yang diwariskan. Hal ini dapat diperburuk oleh perkawinan asortatif, yang dapat meningkatkan

kecenderungan obesitas pada keturunannya. Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa obesitas dapat memengaruhi modifikasi DNA, histones dan ncRNA pada sperma dan oosit. Efek negatif dari obesitas pada oosit telah dipelajari terutama pada organisme model untuk obesitas, di mana terjadi perubahan modifikasi histon dan metilasi DNA dalam pengaturan ini diamati.

Penelitian terus berkembang tentang bagaimana epigenetik dapat diturunkan melalui sperma pria dan mempengaruhi generasi berikutnya. Penelitian telah menunjukkan diet tinggi lemak, rendah protein, dan bariatric dapat menyebabkan perubahan dalam ekspresi jenis tertentu pola metilasi RNA dan DNA dalam sperma, yang menyebabkan resistensi insulin dan perubahan berat badan pada keturunannya. (Trang & Grant, 2023b)



Gambar 15. Interaksi Regulasi Epigenetik dalam Ekspresi Gen. (D. Li et al., 2021)

2.3.3. Modifikasi Epigenetik dan Sindrom Metabolik (OMS) pada Obesitas

Epigenetik berperan penting sebagai modifikasi histon, metilasi DNA, dan RNA non-coding berkontribusi pada komplikasi yang diinduksi obesitas. Metilasi DNA lebih banyak ditemukan pada individu obesitas dibandingkan yang kurus. Methylation terlibat dalam perubahan ekspresi gen terkait metabolisme lipid, seperti ABCG1 dan CPT1A. Modifikasi epigenetik ini juga dapat digunakan sebagai biomarker respons penurunan berat badan. Penelitian juga menunjukkan bahwa miRNA mempengaruhi homeostasis energi dan metabolik, dan perubahan ekspresi terkait dengan adipositas visceral. Modifikasi pasca-translasi protein, seperti ubiquitination, memiliki peran penting dalam reprogramming metabolik dan respons imun pada obesitas. (Ghosh et al., 2023)

2.4. Ekspresi Gen

Obesitas dianggap sebagai masalah kesehatan global, yang mempengaruhi sebagian besar dari populasi dan menjadi salah satu penyebab utama penurunan kualitas hidup, morbiditas dan mortalitas. Beberapa penelitian telah mengusulkan bahwa mekanisme sentral yang mendasari obesitas dan komorbiditas terkait berasal dari keadaan peradangan kronis tingkat rendah

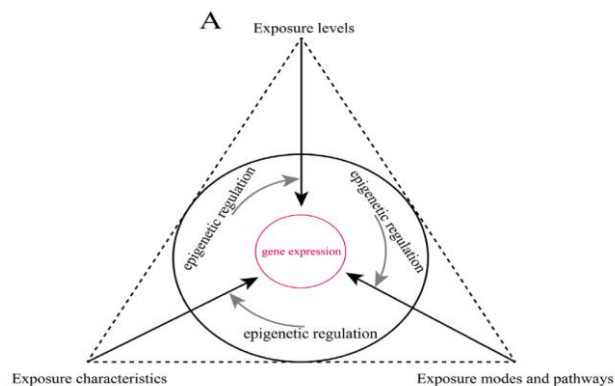
bersama dengan disregulasi dalam mekanisme umpan balik peradangan-stres, terutama karena peningkatan produksi pro-inflamasi penanda seperti leptin, interleukin-6 (IL-6), nekrosis tumor faktor- α (TNF- α), protein C-reaktif (CRP) dan monosit protein kemotaktik - 1 (MCP1) dalam jaringan adiposa, bersama dengan infiltrasi fenotipe makrofag M1 dalam hal ini jaringan yang terkait dengan obesitas.

Selain itu, telah diusulkan bahwa disfungsi adiposit terlibat dalam produksi stres oksidatif melalui generasi spesies oksigen reaktif, yang melibatkan peradangan lebih lanjut dan kerusakan jaringan. Kerusakan sel terlihat muncul ketika tingkat ini meningkat (seperti dalam kasus obesitas) dan sel-sel kekebalan bawaan, seperti makrofag, menunjukkan produksi oksidatif yang terlalu aktif dan senyawa inflamasi yang terjadi terutama di tidak adanya rangsangan antigenik dan tidak dapat dinetralkan oleh pertahanan antioksidan maupun anti-inflamasi, sehingga mengarah ke keadaan kronis stres oksidatif dan inflamasi. Teknologi mikroarray memungkinkan pemantauan hampir semua gen yang diekspresikan dalam berbagai kondisi. Pola ekspresi gen sebagai respons terhadap obesitas dan diabetes telah menghasilkan wawasan penting tentang patogenesis diabetes dan hubungannya dengan obesitas. Pada otot, studi mikroarray telah memotivasi penelitian tentang fungsi mitokondria. Pada jaringan adiposa, petunjuk telah menunjukkan pentingnya peradangan pada obesitas. Di hati, gen yang responsif terhadap pengatur utama metabolisme lipid telah diidentifikasi. Pada sel β , gen yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel, proliferasi sel, dan sekresi insulin telah diidentifikasi. Berbagai studi telah memperluas pemahaman mengenai mekanisme yang mendasari patogenesis diabetes yang disebabkan oleh obesitas. Ketika dikombinasikan dengan informasi genetik, data mikroarray dapat digunakan untuk membangun model jaringan kausal yang menghubungkan ekspresi gen dengan penyakit. Banyak penemuan spektakuler telah dilakukan melalui eksperimen mikroarray. Banyak gen yang ekspresinya dinilai dalam eksperimen mikroarray tidak diberi anotasi, konteks di mana ekspresi diferensial (DE) dideteksi dapat membantu menentukan fungsi biologisnya. Mereka menguji hipotesis bahwa urutan gen dengan cara ini akan bertepatan dengan kategori gen tertentu; yaitu, akan ada pengayaan gen DE menurut fungsinya, metode yang disebut analisis pengayaan set gen (GSEA) yang meningkatkan kekuatan statistik mereka untuk mendeteksi ekspresi diferensial sekitar 100 kali lipat dan juga memungkinkan mereka untuk menempatkan gen DE ke dalam konteks yang lebih luas. Penerapan metode GSEA mengidentifikasi hanya satu jalur yang diperkaya; gen yang produknya berperan dalam fosforilasi oksidatif mengalami penurunan regulasi yang sederhana, tetapi temuan utamanya adalah bahwa ekspresi gen-gen ini terko-regulasi secara bersamaan. Ekspresi yang terko-regulasi ini berkorelasi dengan penurunan ekspresi koaktivator transkripsional yang terlibat dalam biogenesis mitokondria, reseptor pengaktif proliferasi peroksisom γ -1 α (PGC1 α) yang sederhana (~20%).

Analisis mikroarray memberikan kumpulan data yang besar yang darinya seseorang dapat mengidentifikasi gen atau set gen yang ekspresinya bervariasi atau berubah-ubah pada serangkaian kondisi tertentu. Sebagai contoh, sebagai dijelaskan di atas, gen yang mengendalikan lipogenesis, Srebf-1c, dan targetnya

diregulasi dalam hati hewan yang mengalami obesitas. Ekspresi gen-gen ini diregulasi secara terkoordinasi, dan hal ini dapat dengan mudah dilihat dalam percobaan microarray. Tetapi percobaan microarray oleh itu sendiri tidak memungkinkan seseorang untuk menyimpulkan garis kausalitas yang dimulai dengan Srebf-1c dan mengarah ke gen yang mengkode enzim lipogenik. Data microarray hanya memberikan informasi korelasi yang memiliki beberapa interpretasi potensial.

Metode ini melibatkan pemetaan lokus yang mengontrol ekspresi gen dan kemudian menggunakan lokus-lokus ini sebagai titik jangkar untuk mengembangkan model kausal.



Gambar 16. Hubungan antara Paparan Lingkungan dan Ekspresi Gen.(D. Li et al., 2021)

Genomik Genetik : Ekspresi Lokus Sifat Kuantitatif

Ketika digunakan dalam konteks persilangan dalam organisme model atau pemetaan asosiasi dalam populasi outbred, lokus genom dapat dipetakan yang mengatur kelimpahan molekul mRNA tertentu. Ketika genotipe pada lokus tertentu (biasanya SNP) berkorelasi dengan tingkat kelimpahan mRNA, lokus tersebut disebut sebagai ekspresi kuantitatif lokus sifat (eQTL). Cakupan yang disediakan oleh microarray seluruh genom, yang mewakili semua gen yang diketahui, berarti bahwa ribuan eQTL dapat diidentifikasi dalam studi ini, yang telah disebut sebagai genomik genetik.

Pengembangan alat statistik yang diperlukan untuk menganalisis set data yang banyak ini telah menjadi subyek penelitian intensif oleh beberapa kelompok. Lebih jauh lagi, mengintegrasikan analisis eQTL dengan studi QTL terkait penyakit yang lebih tradisional (cQTL) (misalnya, lokus yang mengatur berat badan) telah mengarah pada pengembangan jaringan regulasi gen-gen kausal sebagai bagian dari pendekatan biologi sistem untuk lebih memahami keadaan penyakit yang kompleks. Ada dua kelas eQTL: cis dan trans. Cis-eQTL terjadi ketika posisi genomik gen yang terkait dengan mRNA tertentu bertepatan dengan eQTL-nya. Secara konseptual, cis-eQTL menyiratkan variasi genetik di atau dekat situs awal transkripsi, di mana variasi tersebut mengakibatkan perubahan dalam ekspresi

gen. Berbeda dengan eQTL pemetaan cis, trans-eQTL menunjukkan keterkaitan dengan daerah genomik yang jauh dari gen terkaitnya. Contoh sederhananya adalah variasi pada gen yang mengkode faktor transkripsi, yang menyebabkan variasi dalam kelimpahan mRNA gen targetnya. Ciri kelimpahan mRNA dari target akan memetakan ke lokasi gen yang mengkode faktor transkripsi.

Premis utama yang memungkinkan jaringan kausal terarah dibangun dari set data ekspresi yang digerakkan oleh QTL adalah bahwa variasi dalam DNA adalah asal, atau titik awal, dari hubungan kausatif.

DNA → mRNA → sifat klinis (kausal)

Premis ini berasal dari gagasan bahwa variasi DNA dapat menyebabkan perubahan dalam ekspresi gen, tetapi tidak sebaliknya. Hubungan satu arah antara variasi DNA dan perubahan dalam ekspresi gen ini sangat menyederhanakan kemungkinan kombinasi yang menghubungkan locus genomik, eQTL, dan cQTL. Dalam bentuk yang disederhanakan, tiga dari banyak model yang mungkin yang menghubungkan komponen jaringan ini adalah :

- a. Locus → eQTL → sifat klinis (kausal)
- b. Locus → sifat klinis → eQTL (reaktif)
- c. eQTL ← locus → sifat klinis (independen)

Dalam semua model, locus adalah titik jangkar model kausal secara searah. Lebih jauh, jika kita berasumsi bahwa locus secara langsung memengaruhi eQTL, dapat disimpulkan bahwa sifatnya adalah pemetaan cis. cQTL yang diilustrasikan dalam model kausal (a) akan memiliki QTL yang tumpang tindih dengan eQTL yang berada tepat di hulu. Dengan asumsi bahwa cis-eQTL yang digambarkan dalam model kausal ini mengendalikan cQTL yang berada di hilir (model a di atas), kita akan mengharapkan ekspresi dan sifat klinis yang terkait dengan setiap QTL berkorelasi (positif atau negatif). Gen penyebab penyakit baru telah diidentifikasi dalam berbagai sistem dengan menggunakan pendekatan integratif ini. Kemampuan untuk menginterogasi seluruh transkriptom secara tidak bias, melalui teknologi mikroarray, telah memberikan dampak yang mendalam di hampir setiap bidang biologi. Teknologi baru dalam spektrometri massa sekarang memungkinkan perkembangan dramatis serupa dalam proteomik dan metabolomik. Kemampuan untuk mengukur kelimpahan protein secara akurat dan menilai modifikasi pascatranslasi (misalnya, fosforilasi, asetilasi, metilasi, ubiquitinasi, glikosilasi, prenilasi, dan asilasi lemak) menjanjikan untuk mengungkap mekanisme regulasi baru yang penting dan hubungannya dengan fungsi sel dan penyakit. Studi metabolomik kemungkinan akan mengidentifikasi metabolit baru. Studi metabolomik yang ditargetkan mulai menunjukkan pola metabolit yang jelas terkait dengan penyakit metabolik dan kanker. Studi-studi ini juga dapat menghasilkan biomarker yang andal untuk merancang dan memantau perawatan penyakit. Terakhir, integrasi berbagai sumber data bervolume tinggi ini dapat menghasilkan hipotesis yang dapat diuji yang menghubungkan metabolit, protein, dan/atau tingkat transkrip. (Keller & Attie, 2010)

2.4.1 Ekspresi Gen PPAR- γ

Akumulasi trigliserida di hati, atau steatosis, adalah ciri awal dalam perkembangan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) yang terkait dengan obesitas manusia, yang merupakan sindrom multifaktorial. Dilaporkan bahwa ekspresi faktor transkripsi yang mengendalikan metabolisme lipid terganggu di hati pasien NAFLD yang mengalami obesitas. Hal ini ditandai dengan: 1) peningkatan ekspresi mRNA dari *sterol receptor element binding protein 1c* (SREBP-1c) yang menginduksi gen lipogenik seperti *fatty acid synthase* (FAS); 2) penurunan ekspresi mRNA dari *peroxisome proliferator-activated receptor- α* (PPAR- α) yang mengendalikan oksidasi dan sekresi asam lemak (FA); dengan 3) peningkatan rasio SREBP-1c/PPAR- α yang menjadi faktor penentu yang menguntungkan lipogenesis hepatik daripada oksidasi FA yang menyebabkan steatosis.

SREBP-1c muncul sebagai mediator utama lipogenesis hepatik, yang dikendalikan oleh transkripsi insulin dalam kondisi normal dan resistensi insulin (IR) serta aktivasi liver X receptor, faktor transkripsi seperti *carbohydrate responsive element binding protein* dan PPAR- γ juga dapat memainkan peran. Aktivasi *carbohydrate responsive element binding protein* terutama dicapai oleh kelebihan glukosa; namun, ekspresinya di hati pasien NAFLD secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan hati kontrol. PPAR- γ memainkan peran penting dalam adipogenesis dan sensitisasi insulin, faktor transkripsi yang diekspresikan di hati pada tingkat 9-12% dari jaringan adiposa pada manusia. Data assay perlindungan ribonuklease mengungkapkan peningkatan signifikan dalam ekspresi mRNA PPAR- γ pada jaringan adiposa subkutan abdominal dari pasien obes dibandingkan dengan subyek kurus, sebuah proses yang diatur secara sinergis oleh insulin dan kortikosteroid setelah paparan in vitro pada adiposit manusia terisolasi. Berdasarkan penelitian Paulina dkk. kadar PPAR- γ mRNA hati secara signifikan meningkat pada pasien NAFLD obesitas dengan steatosis atau steatohepatitis, di atas nilai kontrol, sesuai dengan data yang menilai isoform PPAR- γ 2. Peran utama PPAR- γ di hati terkait dengan regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Meskipun PPAR- γ hati tidak diekspresikan secara melimpah dalam kondisi normal, tingkat ekspresi yang tinggi dikaitkan dengan induksi gen responsif PPAR- γ yang terkait dengan metabolisme lipid. Ini termasuk: 1) lipoprotein lipase; 2) protein yang terlibat dalam penyerapan, pengikatan, dan pengangkutan FA, seperti FA translocase (FAT / CD36), protein pengangkut FA 2 dan 5 (FATP2 dan FATP5), dan protein pengikat FA 1 dan 5 (FABP1 dan FABP5); dan 3) reseptor X hati yang mendukung ekspresi PPAR- dan FAT/CD36. Peningkatan regulasi PPAR- γ yang diamati pada hati pasien NAFLD yang mengalami obesitas mungkin memiliki efek prosteatotik, dengan mempertimbangkan: 1) pengembangan mobilisasi yang lebih tinggi yang bergantung pada IR dari FA yang tidak teresterifikasi dari jaringan adiposa ke hati; dan 2) peningkatan regulasi lipoprotein lipase, FAT/ CD36, dan FATP5 yang meningkatkan penyerapan dan pengikatan/ pengangkutan intraseluler FA yang tidak teresterifikasi, sehingga mengarah pada peningkatan biosintesis FA de novo.

Peningkatan regulasi PPAR- γ bertepatan dengan regulasi SREBP-1c (*sterol receptor element-binding protein 1c*) di hati pasien obesitas dibandingkan

dengan kontrol, sesuai dengan data sebelumnya yang menilai SREBP-1c dengan analisis RT-PCR, parameter yang berkorelasi secara signifikan. Penting untuk dicatat bahwa kedua faktor transkripsi sangat penting dalam menentukan hasil lipogenik karena dilaporkan bahwa penghapusan gen SREBP-1c pada tikus menghasilkan pengurangan 50% dalam sintesis FA, menunjukkan bahwa aktivitas SREBP-1c saja tidak cukup untuk menjelaskan aktivasi ekspresi gen lipogenik sebagai respons terhadap karbohidrat. Selain itu, pola ekspresi gen lipogenik yang dikendalikan oleh kedua faktor transkripsi bersifat komplementer daripada serupa, mengingat SREBP-1c mengaktifkan ekspresi sebagian besar gen yang diperlukan untuk lipogenesis hati, seperti asetil-KoA karboksilase, FAS, dan stearil-KoA desaturase-1, sedangkan PPAR- γ terutama menginduksi protein yang terkait dengan penyerapan, pengikatan, dan pengangkutan FA. Pengamatan ini menunjukkan bahwa ekspresi PPAR- γ hati yang tinggi pada obesitas merupakan faktor prolipogenik yang penting, yang dapat memperkuat tindakan lipogenik yang terkait dengan regulasi SREBP-1c, sehingga mewakili perubahan kunci dalam pensinyalan sel hati yang mengarah ke steatosis hati. Ekspresi PPAR- γ hati secara signifikan terkait dengan kadar serum insulin dan indeks HOMA-IR yang ditetapkan pada kontrol dan pasien obesitas dengan steatosis dan steatohepatitis, mendukung anggapan bahwa pensinyalan insulin terlibat dalam regulasi PPAR- γ pada obesitas, seperti yang dilaporkan dalam kondisi normal dan pada kondisi IR. Akhirnya, peningkatan regulasi PPAR- γ hati pada pasien obesitas terjadi bersamaan dengan tingkat serum yang lebih rendah dari total adiponektin dan HMW-adiponektin, bentuk molekuler dari adipokin berkorelasi positif dengan sensitivitas insulin. Hipoadiponektinemia pada obesitas dapat dianggap sebagai faktor prolipogenik tambahan, karena gangguan pada jalur protein kinase yang diaktifkan PPAR- α /AMP yang menghambat enzim pembatas laju dalam sintesis FA asetil-KoA karboksilase. Usulan ini didukung oleh berkurangnya tingkat ekspresi PPAR- α mRNA hati yang diamati pada pasien obesitas dibandingkan dengan kontrol dan oleh korelasi negatif antara kadar PPAR- γ mRNA hati dan kadar adiponektin total serum dan HMWadiponektin yang ditetapkan.

Ekspresi PPAR- γ ditingkatkan dalam hati pasien NAFLD obesitas dalam hubungannya dengan IR, yang dapat mewakili mekanisme tambahan yang mengatur gen yang mengkode untuk protein lipogenik yang menyebabkan steatosis hati. Tindakan prosteatosis dari regulasi PPAR- γ atas kemungkinan akan memperkuat yang berasal dari induksi SREBP-1c, suatu kondisi yang dapat dikontribusikan oleh 1) peningkatan ekspresi reseptor X hati yang mengaktifkan SREBP-1c dan PPAR- γ ; 2) regulasi PPAR- α yang mengurangi oksidasi FA; 3) stimulasi sintesis FA oleh hipoadiponektinemia terkait; dan / atau 4) penipisan FA tak jenuh ganda rantai panjang n-3 yang lebih menyukai lipogenesis daripada oksidasi FA. Efek yang terakhir ini disebabkan oleh konsumsi FA tak jenuh ganda rantai panjang n-3 hati akibat stres oksidatif yang mendasari NAFLD, ketidakseimbangan pola makan, dan / atau gangguan desaturasi FA.(Pettinelli & Videla, 2011a)