BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas dan gangguan metabolik kini menjadi tantangan kesehatan utama di berbagai belahan dunia, termasuk Indonesia.(KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA, 2019; WHO, 2021) Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi obesitas pada orang dewasa Indonesia mencapai 21,8% dan terus mengalami peningkatan dibandingkan tahun-tahun sebelumnya. Sulawesi Utara merupakan salah satu provinsi dengan prevalensi obesitas tertinggi secara nasional. Kondisi ini menjadi perhatian serius mengingat obesitas merupakan faktor risiko utama berbagai penyakit tidak menular, seperti diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskular.(Kementrian Kesehatan RI, 2018)

Penyebab obesitas bersifat multifaktorial dan kompleks, melibatkan interaksi antara faktor lingkungan, perilaku makan, aktivitas fisik, dan predisposisi genetik.(Wardle et al., 2008; WHO, 2021) Salah satu gen yang telah banyak diteliti dalam kaitannya dengan obesitas adalah gen Fat Mass and Obesity-Associated (FTO), khususnya varian polimorfisme rs1421085.(Fawcett & Barroso, 2010) Studi sebelumnya menunjukkan bahwa alel risiko (C) dari rs1421085 berasosiasi dengan peningkatan indeks massa tubuh (IMT), akumulasi lemak tubuh, lingkar pinggang, dan disfungsi metabolik. Mekanisme molekuler dari varian ini diyakini memengaruhi ekspresi gen IRX3 dan IRX5, yang berdampak pada penghambatan browning adiposit dan peningkatan lipogenesis.(Claussnitzer et al., 2015a; Fawcett & Barroso, 2010; Van Der Klaauw & Farooqi, 2015)

Namun, respons terhadap varian genetik ini dapat bervariasi tergantung pada latar belakang etnis, gaya hidup, serta pola makan masyarakat. Sulawesi Utara merupakan wilayah yang unik karena dihuni oleh masyarakat multietnik dengan kebiasaan makan tradisional yang beragam, termasuk konsumsi tinggi lemak dari kelapa, ikan laut, dan pangan lokal lainnya. Perbedaan ini memberikan peluang untuk melakukan pendekatan nutrigenetik berbasis populasi dalam memahami bagaimana pola makan tradisional dapat berinteraksi dengan faktor genetik dalam memengaruhi risiko metabolik.

Studi-studi nutrigenetik di Indonesia, khususnya yang mengkaji interaksi antara pola makan tradisional dan polimorfisme gen FTO rs1421085 terhadap indikator obesitas dan metabolik, masih sangat terbatas. Padahal, pendekatan ini penting untuk mengidentifikasi individu yang memiliki kerentanan genetik terhadap efek negatif dari diet tertentu, sehingga dapat dikembangkan strategi intervensi gizi yang bersifat personal dan berbasis budaya lokal.(Al-Jawadi et al., 2021)

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara pola makan tradisional, polimorfisme gen FTO rs1421085, dan risiko metabolik yang diukur melalui parameter IMT, lingkar pinggang, dan profil lipid, pada populasi multietnik di Sulawesi Utara. Dengan pendekatan nutrigenetik, diharapkan penelitian ini dapat memberikan kontribusi penting dalam perumusan strategi pencegahan obesitas dan penyakit metabolik yang lebih presisi, berbasis konteks lokal dan karakteristik genetik masyarakat Indonesia Timur.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana distribusi genotipe FTO rs1421085 pada populasi multietnik Sulawesi Utara?
2. Apakah genotipe FTO rs1421085 berhubungan dengan indikator antropometri, komposisi tubuh, asupan gizi, aktivitas fisik, dan profil lipid pada populasi multietnik Sulawesi Utara?
3. Faktor lingkungan apa saja (usia, jenis kelamin, asupan energi, konsumsi lemak jenuh, dan aktivitas fisik) yang berperan signifikan sebagai prediktor obesitas pada populasi multietnik Sulawesi Utara?
4. Bagaimana interaksi antara faktor genetik FTO rs1421085 dan faktor lingkungan dalam memengaruhi risiko obesitas dan dislipidemia pada populasi multietnik Sulawesi Utara?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Menilai peran genotipe FTO rs1421085 dan faktor lingkungan terhadap risiko obesitas dan profil lipid pada populasi multietnik Sulawesi Utara, serta mengidentifikasi faktor dominan yang memengaruhi status metabolik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan distribusi genotipe FTO rs1421085 pada populasi multietnik Sulawesi Utara.
2. Menganalisis hubungan genotipe FTO rs1421085 dengan indikator antropometri, komposisi tubuh, asupan gizi, aktivitas fisik, dan profil lipid.
3. Mengidentifikasi faktor lingkungan (usia, jenis kelamin, asupan energi, konsumsi lemak jenuh, dan aktivitas fisik) yang berperan signifikan sebagai prediktor obesitas.
4. Mengevaluasi interaksi antara faktor genetik FTO rs1421085 dan faktor lingkungan dalam memengaruhi risiko obesitas dan dislipidemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

- Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang ada tidaknya variasi gen FTO rs1421085 sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.
- Meningkatkan pemahaman tentang peran gen FTO dalam faktor resiko obesitas.

1.4.2 Aplikasi

- Penelitian ini diharapkan dapat menjadi media untuk konseling nutrisi mengenai pola diet yang sesuai dengan variasi gennya sehingga dapat menjadi sarana preventif maupun kuratif bagi subjek penelitian.
- Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan intervensi gaya hidup yang dipersonalisasi berdasarkan profil genetik individu

- Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana untuk meningkatkan kesadaran masyarakat mengenai pentingnya faktor genetik dan lingkungan dalam pencegahan dan pengelolaan obesitas

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

2.1.1 Definisi Obesitas

Obesitas adalah kondisi medis yang kompleks dan kronis yang ditandai oleh akumulasi lemak tubuh yang berlebihan. Kondisi ini bukan hanya masalah estetika, tetapi juga merupakan faktor risiko utama bagi berbagai penyakit serius, termasuk diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular, hipertensi, stroke, dan beberapa jenis kanker.(Mera-Charria et al., 2023; Obradovic et al., 2021)

Obesitas merupakan penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidak seimbangan asupan energi (energy intake) dengan energi yang digunakan (energy expenditure) dalam waktu lama (WHO, 2000).(KEMENTRIAN KESEHATAN RI, n.d.) Secara kuantitatif, obesitas sering diukur menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), yang dihitung dengan membagi berat badan seseorang (dalam kilogram) dengan kuadrat tinggi badannya (dalam meter). Seseorang dengan IMT 30 atau lebih umumnya dikategorikan obesitas, sedangkan IMT 25-29,9 dikategorikan kelebihan berat badan (WHO, 2016). Namun, penting untuk diingat bahwa IMT memiliki keterbatasan, terutama dalam membedakan antara massa lemak dan massa otot.

Tabel 1. Klasifikasi obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO

IMT < 18,5	Berat Badan Kurang (Underweight)
IMT 18,5 – 22,9	Berat Badan Normal
IMT 23 – 24,9	Kelebihan Berat Badan (Overweight)
IMT 25 – 29,9	Obesitas I
IMT ≥ 30	Obesitas II

Selain itu, terdapat juga konsep obesitas sentral, yang ditandai dengan akumulasi lemak berlebih di sekitar organ-organ internal di perut. Obesitas sentral dinilai sangat berbahaya karena terkait erat dengan peningkatan risiko penyakit metabolik, seperti diabetes tipe 2 dan penyakit jantung.(Shuster et al., 2012a)

2.1.2. Epidemiologi

Menurut data WHO, prevalensi obesitas global hampir tiga kali lipat antara tahun 1975 dan 2016. Pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa di seluruh dunia mengalami kelebihan berat badan, dan 650 juta di antaranya mengalami obesitas.(Sekar et al., 2023; WHO, 2021) Meskipun obesitas sebelumnya dianggap sebagai masalah negara-negara berpenghasilan tinggi, saat ini prevalensi obesitas juga meningkat pesat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, terutama di perkotaan. Obesitas merupakan faktor risiko utama bagi berbagai penyakit tidak menular (PTM), termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, gangguan muskuloskeletal (terutama osteoarthritis), dan beberapa jenis kanker (endometrium, payudara, ovarium, prostat, hati, kandung empedu, ginjal, dan usus besar).(WHO, 2021)

Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi obesitas di Indonesia mencapai 21,8%, meningkat dari 14,8% pada tahun 2013. Ini menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam waktu relatif singkat. Prevalensi obesitas lebih tinggi pada wanita (25,5%) dibandingkan pria (17,7%).(Kementrian Kesehatan RI, 2018) Prevalensi obesitas meningkat seiring bertambahnya usia, dengan kelompok usia 45-54 tahun

dan 55-64 tahun memiliki prevalensi tertinggi. Prevalensi obesitas bervariasi antar provinsi, dengan Sulawesi Utara memiliki prevalensi tertinggi (31,2%) dan Nusa Tenggara Timur terendah (10,3%).(Kementrian Kesehatan RI, 2018) Beberapa faktor risiko obesitas di Indonesia meliputi pola makan yang tidak sehat (tinggi lemak, gula, dan kalori), kurangnya aktivitas fisik, serta faktor genetik dan sosial ekonomi. (Soewondo, 2013)

Sulawesi Utara memiliki prevalensi obesitas tertinggi di Indonesia, mencapai 31,2% pada tahun 2018.(Kementrian Kesehatan RI, 2018) Beberapa daerah di sulawesi utara yaitu kota tomohon (33,8%), kota minahasa (31.7%), kab minahasa selatan (30%) dan kota bitung (29.9%) termasuk 10 kabupaten dengan prevalensi tinggi kejadian obesitas.(Ayuningtyas et al., 2022) Konsumsi pangan masyarakat Sulawesi Utara yang sumber asupan energi paling besar yaitu Minyak dan Lemak 256,8 kkal (12,8%) dibandingkan dengan sumber sayur dan buah 171,0 kkal (8,5%)(Joseph et al., 2017) Masyarakat etnis minahasa 38,5% mengkonsumsi dua kali seminggu makanan khas Minahasa yang mengandung asam lemak jenuh.(Kandou, 2009)

2.1.3. Patomekanisme Obesitas

Obesitas adalah kondisi medis kompleks yang dipicu oleh berbagai faktor, mulai dari genetika dan lingkungan hingga perubahan metabolik dan fisiologis. Berikut adalah uraian lengkap tentang bagaimana obesitas berkembang:

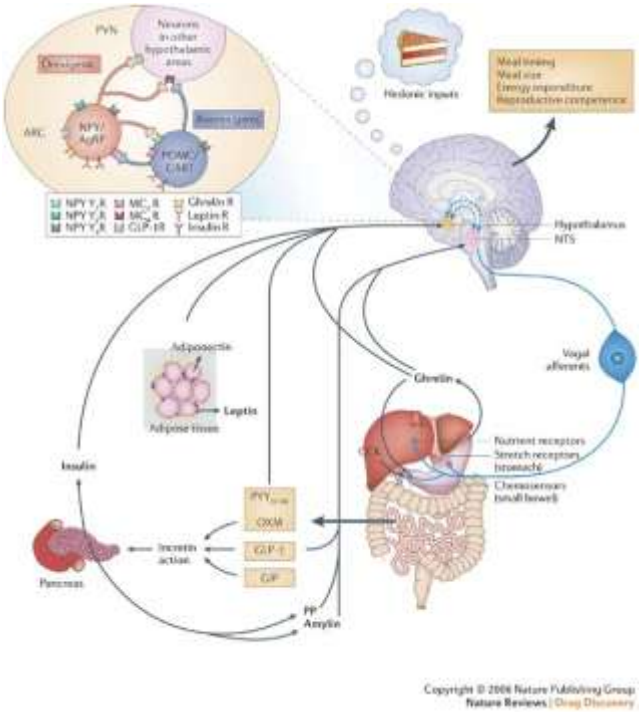
a. Faktor Genetik

Gen dan lingkungan berinteraksi secara rumit untuk mengatur keseimbangan energi, proses fisiologis terkait, dan berat badan. Gen dapat memengaruhi produksi hormon seperti leptin, yang memberi sinyal kenyang ke otak. Variasi pada gen leptin atau reseptornya dapat mengganggu sinyal ini, sehingga meningkatkan nafsu makan dan asupan kalori.(Heymsfield & Wadden, 2017) Gen juga berperan dalam metabolisme, yaitu proses pengolahan makanan menjadi energi. Variasi genetik dapat memengaruhi efisiensi pembakaran kalori atau penyimpanan lemak. Gen dapat memengaruhi distribusi dan penyimpanan lemak dalam tubuh.

Nukleus arkuata hipotalamus adalah bagian penting dari otak yang berperan dalam mengatur keseimbangan energi dan berat badan.(Heymsfield & Wadden, 2017; Van Der Klaauw & Farooqi, 2015) Di dalam nukleus arkuata terdapat dua set neuron yang berperan penting, yaitu neuron POMC (pro-opiomelanocortin) dan neuron NPY/AgRP (neuropeptide Y/agouti-related peptide).(Obradovic et al., 2021) Neuron POMC melepaskan hormon α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) yang berikatan dengan reseptor melanocortin 4 (MC4R) di hipotalamus sehingga menghambat nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi. Sedangkan Neuron NPY/AgRP melepaskan neuropeptide Y (NPY) dan agouti-related peptide (AgRP). NPY dan AgRP merangsang nafsu makan dan menurunkan pengeluaran energi. (Obradovic et al., 2021; Van Der Klaauw & Farooqi, 2015)

Hormon-hormon yang berperan dalam mengatur aktivitas neuron POMC dan NPY/AgRP adalah Leptin, Insulin dan Ghrelin. Leptin diproduksi oleh sel-sel lemak (adiposit), meningkat seiring dengan peningkatan massa lemak dan mengaktifkan neuron POMC dan menghambat neuron NPY/AgRP, sehingga menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi. Insulin diproduksi oleh pankreas, mengaktifkan neuron POMC dan menghambat neuron NPY/AgRP, sehingga menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi. Sedangkan hormon ghrelin diproduksi oleh lambung bekerja dengan mengaktifkan neuron NPY/AgRP, sehingga merangsang nafsu makan (Obradovic et al., 2021; Van Der Klaauw & Farooqi, 2015).

Interaksi antara neuron POMC, neuron NPY/AgRP, dan hormon-hormon tersebut menciptakan sistem pengaturan yang kompleks untuk menjaga keseimbangan energi. Keseimbangan energi positif terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi, kadar leptin dan insulin meningkat, yang mengaktifkan neuron POMC dan menghambat neuron NPY/AgRP.(Obradovic et al., 2021) Hal ini akan menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi untuk mengembalikan keseimbangan. Keseimbangan energi negatif terjadi ketika pengeluaran energi melebihi asupan energi, kadar leptin dan insulin menurun, dan kadar ghrelin meningkat. Hal ini akan mengaktifkan neuron NPY/AgRP dan menghambat neuron POMC, yang merangsang nafsu makan dan menurunkan pengeluaran energi. (Van Der Klaauw & Farooqi, 2015)



Gambar 1. Mekanisme hormon

b. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang berperan penting antara lain pola makan, aktivitas fisik, dan faktor psikososial. Konsumsi makanan tinggi kalori, tinggi lemak, dan tinggi gula secara berlebihan merupakan faktor utama obesitas. Kurangnya aktivitas fisik menyebabkan ketidakseimbangan energi, di mana asupan kalori melebihi pengeluaran energi. Stres, kurang tidur, dan kondisi sosial ekonomi dapat memengaruhi perilaku makan dan aktivitas fisik, yang pada akhirnya berkontribusi pada obesitas.

c. Faktor Anatomi

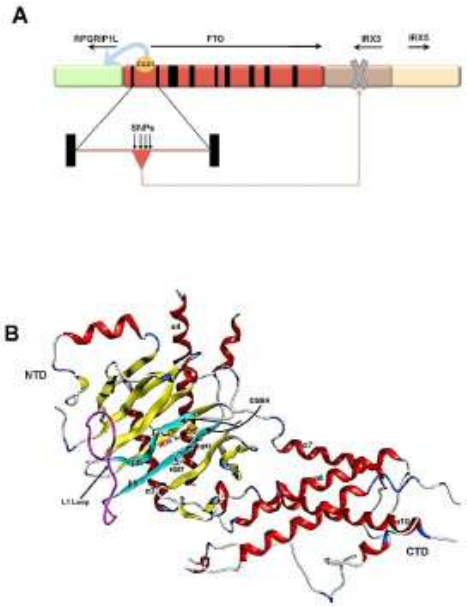
Kelebihan adipositas biasanya berkembang secara bertahap dari waktu ke waktu, menghasilkan keseimbangan energi yang lebih baik dalam jangka waktu yang lama. Penumpukan lipid, terutama trigliserida, dalam jaringan adiposa berkorelasi dengan peningkatan ukuran otot rangka, hati, dan organ dan jaringan lainnya; pada orang yang kelebihan berat badan atau obesitas, proporsi organ dan jaringan ini bervariasi. Dengan bertambahnya berat badan, lemak berlebih tersebar di banyak

area tubuh. Sebagian besar lipid disimpan di jaringan adiposa subkutan karena sifat metabolik dan fisiologisnya. Lipid ini disimpan di berbagai tempat anatomis yang berbeda. Karena penyimpanan trigliserida, sebagian besar adiposit dalam jaringan adiposa subkutan berwarna putih. Adiposit coklat dan krem termogenik relatif kecil dan bervariasi pada orang dewasa. Adiposit mensintesis adipokines (protein pensinyalan sel) dan hormon, tingkat sekresi dan efeknya dipengaruhi oleh distribusi dan jumlah jaringan adiposa yang ada. Sekresi berlebihan proinflamasi adipokines oleh adiposit dan makrofag dalam jaringan adiposa menyebabkan keadaan peradangan sistemik tingkat rendah pada beberapa orang dengan obesitas.(Claussnitzer et al., 2015a; Obradovic et al., 2021; Van Der Klaauw & Farooqi, 2015)

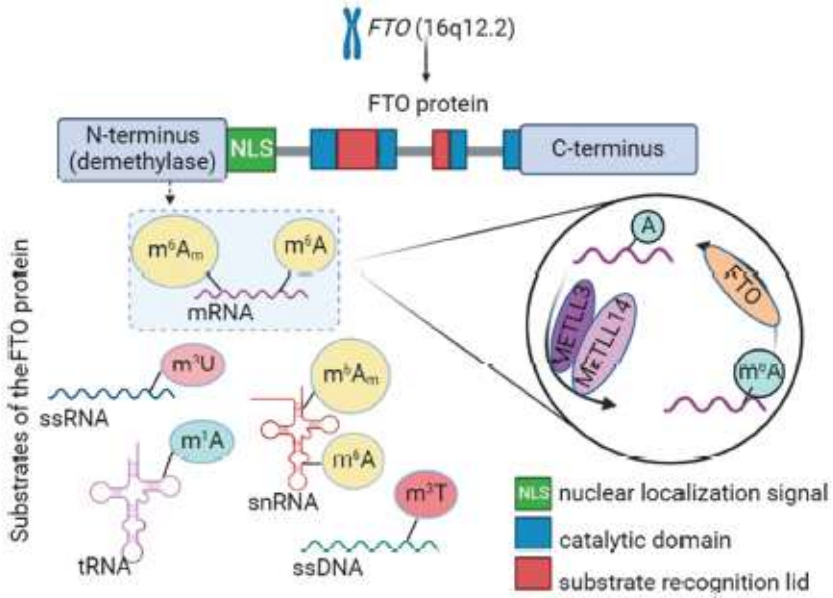
2.2 Gen FTO (Fat Mass and Obesity Associated)

2.2.1 Struktur dan Patomekanisme

Karena peran pentingnya dalam regulasi berat badan dan metabolisme energi, gen FTO (Fat Mass and Obesity-Associated) telah menjadi subjek penelitian intensif dalam beberapa dekade terakhir. Gen FTO terletak pada lengan panjang kromosom 16, di wilayah 16q12.2. Gen ini memiliki panjang lebih dari 400 kb dan terdiri dari 9 ekson dan 8 intron. Protein FTO memiliki lipatan beta heliks ganda dan struktur kristalnya menunjukkan aktivitas yang bergantung pada Fe(II) dan alfa-ketoglutarat di ujung N-terminal. Produk dari gen FTO adalah protein yang berhubungan dengan massa lemak dan obesitas, yang merupakan RNA demetilase pertama yang diidentifikasi. Protein FTO terdiri dari domain N-terminal (NTD, residu asam amino 32-326) yang diketahui memiliki aktivitas oksigenase/demetilase, dan domain C-terminal (CTD, residu asam amino 327-498) yang fungsinya terutama untuk menstabilkan struktur NTD. Domain C-terminal juga mungkin terlibat dalam interaksi dengan protein lain untuk menyediakan interaksi spesifik dalam regulasi gen. Protein FTO adalah oksigenase yang bergantung pada alfa-ketoglutarat dengan motif jelly-roll yang terkonservasi.(Popović et al., 2023a; Yang et al., 2022)



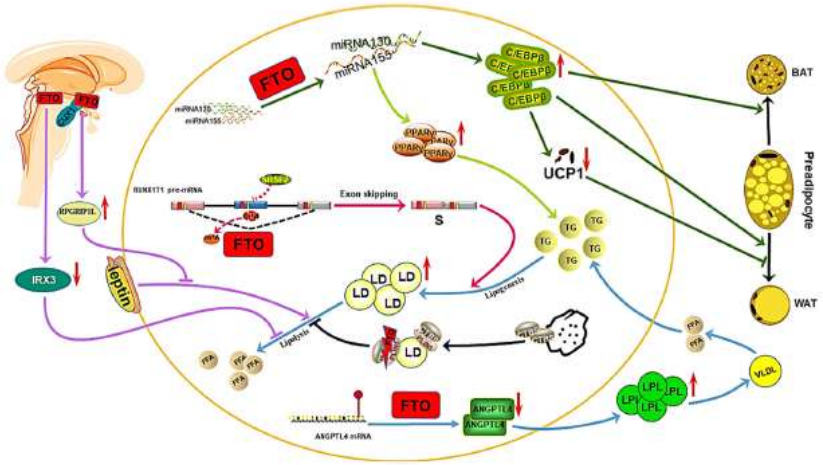
Gambar 2. Struktur gen FTO



Gambar 3. Posisi gen FTO dan jalur molekuler protein FTO

Gen FTO berfungsi sebagai demetilase RNA dengan aktivitas utama pada modifikasi RNA yang paling umum, yaitu N6-methyladenosine (m^6A). FTO memiliki afinitas 50 kali lebih besar untuk m^6A dibandingkan dengan 3-methyluracil (3-meU). (Popović et al., 2023a)FTO juga dapat mendemetilasi 1-methyladenine (1-meA), 1-methylguanine (1-meG), 3-methylcytosine (3-meC), dan 3-methylthymine (3-meT) pada asam nukleat rantai tunggal.(Popović et al., 2023a) Selain itu, FTO memiliki aktivitas demetilasi yang signifikan pada N^6,2'-O-dimethyladenosine (m^6A_m), yang memiliki aktivitas demetilasi 100 kali lebih besar.(Popović et al., 2023a)

Demetilasi m6A yang bergantung pada FTO menurunkan regulasi ekspresi miRNA130 dan miRNA155, menyebabkan peningkatan regulasi C/EBPb dan diferensiasi yang diinduksi dari preadiposit. Ekspresi C/EBPb yang diregulasi oleh FTO mengurangi ekspresi UCP-1 dan menghambat hasil adiposit coklat. Demetilasi m6A yang bergantung pada FTO mengubah penyambungan alternatif RUNX1T1 dan meningkatkan produksi subtipe spliceosome, yang menstimulasi adipogenesis pada preadiposit dan meningkatkan massa lemak tubuh. Ekspresi miRNA130 yang diatur oleh FTO meningkatkan ekspresi PPARg dan adipogenesis pada preadiposit. FTO mengganggu pengikatan CTSB dengan LDs dan menghambat fosforilasi plin1 oleh CTSB, yang mengakibatkan kegagalan hidrolisis TG dalam preadiposit. Demetilasi m6A yang bergantung pada FTO mengurangi kadar protein ANGPTL4, mempercepat pelepasan LPL dan hidrolisis TG ekstraseluler yang menyediakan bahan untuk sintesis TG dan LD dalam adiposit. Peningkat jarak jauh dari gen FTO menurunkan regulasi IRX3 hipotalamus dan menghambat lipolisis pada adiposit perifer.



Gambar 4. Peran dan mekanisme yang mendasari FTO dalam metabolisme lipid dalam jaringan adiposa

Pada subset tertentu dari neuron hipotalamus, situs pengikatan dalam intron FTO 1 berinteraksi dengan faktor transkripsi CUX1 untuk meningkatkan ekspresi RPGRIPLI, yang mengurangi transduksi sinyal leptin dan lipolisis yang diinduksi oleh leptin dalam adiposit. Peningkatan aktivitas FTO di hipotalamus menghasilkan resistensi progresif terhadap leptin di hipotalamus, yang menghasilkan peningkatan asupan kalori dan mengurangi steatolisis. Dengan demikian, CUX1 meningkatkan regulasi RPGRIP1L dengan mengikat intron 1 FTO, sehingga mengurangi sensitivitas leptin dan lipolisis, serta mendorong terjadinya dan berkembangnya obesitas.(Yang et al., 2022)

2.2.2 Variasi Genetik Gen FTO

Lebih dari 1% populasi mengalami variasi urutan DNA yang dikenal sebagai polimorfisme gen. Variasi ini dapat berupa penghapusan, penyisipan, atau pengulangan basa DNA, dan dapat terjadi di wilayah pengkodean gen atau non-pengkodean gen. Polimorfisme gen dapat memengaruhi fungsi gen, ekspresi gen, atau bahkan dapat tidak terdeteksi sama sekali. Polimorfisme tertentu terkait dengan risiko penyakit tertentu. (Inandiklioğlu & Yaşar, 2021a; Najd-Hassan-Bonab et al., 2022) Berdasarkan varian FTO yang dilaporkan, polimorfisme rs1421085 pada intron pertama gen ini menarik banyak perhatian. Studi GWA yang dipublikasikan sebelumnya melaporkan polimorfisme rs1421085 meningkatkan risiko obesitas, BMI, T2D, asupan makronutrien, dan massa lemak pada populasi Eropa dan Jepang. Namun, pada beberapa kelompok etnis yang berbeda, hasilnya masih kontroversial.(Najd-Hassan-Bonab et al., 2022)

Jenis polimorfisme gen yang paling umum adalah SNP, yang terjadi ketika satu nukleotida (basa DNA) dalam urutan DNA diganti dengan nukleotida lain. Misalnya, SNP rs1421085 melibatkan penggantian basa T dengan basa C pada intron pertama gen FTO.(Czajkowski et al., 2020) SNP yang terjadi di wilayah gen yang dikodekan dapat mengubah asam amino yang dihasilkan, yang dapat memengaruhi fungsi protein. SNP yang terjadi di wilayah gen yang tidak dikodekan dapat memang

banyak SNP tidak berdampak pada fenotipe yang diketahui, tetapi beberapa SNP telah dikaitkan dengan perbedaan kerentanan terhadap penyakit atau respons terhadap obat.(Nasreddine et al., 2019)

Polimorfisme rs1421085 pada gen FTO adalah varian genetik yang ditemukan pada posisi nukleotida "53.820.533" pada kromosom 16, di wilayah intronik gen FTO dan diidentifikasi dengan perubahan basa dari "T" ke "C". Meskipun mekanisme bagaimana varian ini mempengaruhi risiko obesitas belum sepenuhnya diketahui, diyakini bahwa varian ini mempengaruhi tingkat ekspresi gen FTO.(RIA HASNITA, 2017)

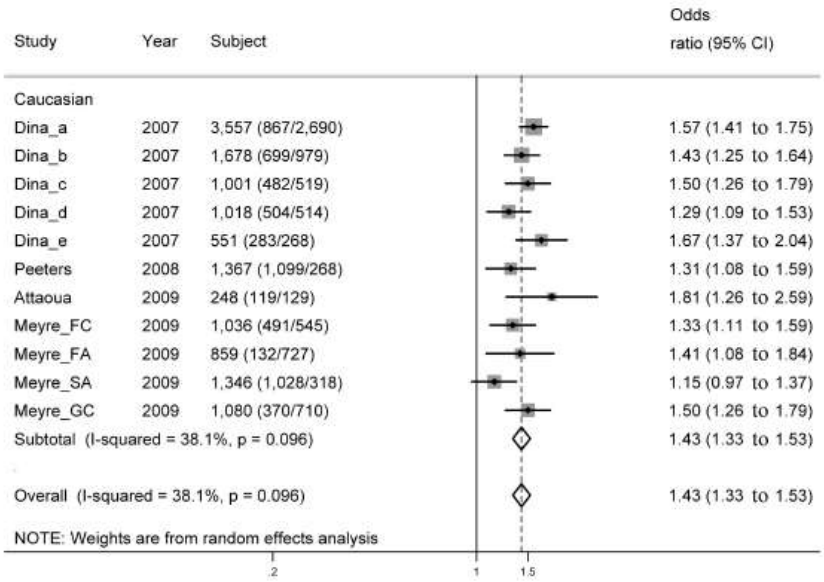
Polimorfisme RS1421085 berbeda-beda dalam populasi. Beberapa studi telah mengonfirmasi hubungan antara SNP rs1421085 dan peningkatan risiko obesitas di berbagai populasi. Misalnya, meta-analisis yang melibatkan 5.169 individu obes dan 7.772 individu non-obes menunjukkan bahwa rs1421085 secara signifikan meningkatkan risiko obesitas di bawah berbagai model genetik.(Najd-Hassan-Bonab et al., 2022)

Tabel 2. Meta Analisis gen FTO (Peng S. dkk)

Study	N (case/control)						OR [95% CI], *P*-value	
	Subtotal	MAF	PHWE	11[a]	12	22	Additive model	Allelic comparison
				rs1421085				
Causian:								
Dina_a	3,557 (867/2,690)	0.52/0.41	0.218	200/944	425/1,273	242/473	1.55 (1.39 to 1.73)	1.57 (1.41 to 1.75)
Dina_b	1,678 (699/979)	0.51/0.42	0.896	173/323	334/481	192/175	1.42 (1.24 to 1.63)	1.43 (1.25 to 1.64)
Dina_c	1,001 (482/519)	0.51/0.41	0.205	119/187	233/237	130/95	1.47 (1.24 to 1.75)	1.50 (1.26 to 1.79)
Dina_d	1,018 (504/514)	0.52/0.46	0.051	123/161	235/233	146/120	1.26 (1.07 to 1.49)	1.29 (1.08 to 1.53)
Dina_e	551 (283/268)	0.53/0.40	0.637	62/246	142/343	79/110	1.69 (1.38 to 2.06)	1.67 (1.37 to 2.04)
Peeters	1,367 (1,099/268)	0.48/0.41	0.900	300/93	544/129	255/46	1.31 (1.08 to 1.59)	1.31 (1.09 to 1.59)
Attaoua	248 (119/129)	0.55/0.41	0.585	24/47	58/59	37/23	1.78 (1.24 to 2.54)	1.81 (1.27 to 2.59)
Meyre_FC	1,036 (491/545)	0.49/0.41	0.077	137/197	231/244	123/104	1.31 (1.11 to 1.55)	1.33 (1.12 to 1.59)
Meyre_FA	859 (132/727)	0.51/0.43	0.820	31/238	67/359	34/130	1.42 (1.09 to 1.85)	1.41 (1.09 to 1.84)
Meyre_SA	1,346 (1,028/318)	0.50/0.46	0.055	286/100	460/141	282/77	1.13 (0.96 to 1.34)	1.15 (0.96 to 1.37)
Meyre_GC	1,080 (370/710)	0.55/0.45	0.081	76/227	181/328	113/155	1.47 (1.23 to 1.75)	1.50 (1.25 to 1.79)
Total N (rs1421085)	13,741 (6,074/7,667)					Pooled ORs	**1.41 (1.31 to 1.51)**	**1.43 (1.33 to 1.53)**

Meta-analisis dari Peng.S dkk (2011) ini adalah yang pertama yang mempelajari hubungan antara polimorfisme FTO dan risiko obesitas di berbagai kelompok etnis. Berdasarkan hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Peng et al. (2011), ditemukan bahwa polimorfisme genetik rs1421085 pada gen FTO (Fat Mass and Obesity-associated gene) memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan risiko obesitas. Analisis ini mencakup 11 studi kasus-kontrol yang melibatkan total 13.741 subjek, terdiri atas 6.074 individu dengan obesitas dan 7.667 individu sehat sebagai kontrol. Seluruh studi yang dianalisis berasal dari populasi Caucasian (Eropa). Hasil analisis model per-allele menunjukkan bahwa alel risiko dari rs1421085 berkorelasi dengan peningkatan risiko obesitas dengan odds ratio (OR) sebesar 1,43 dan 95% confidence interval (CI): 1,33–1,53. Nilai I^2 sebesar 38,1% mengindikasikan tingkat heterogenitas sedang antar studi, sedangkan uji Begg's (P = 0,76) dan Egger's (P = 0,84) tidak menunjukkan adanya bias publikasi yang signifikan. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa rs1421085 merupakan salah satu varian

genetik dalam gen FTO yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko obesitas, khususnya pada populasi Eropa.



Gambar 5. Forest Plot hubungan antara obesitas dan SNP rs1421085 dengan perbandingan per alel

2.3 Sedentary Lifestyle

Sedentary lifestyle atau gaya hidup kurang gerak, yang menjadi semakin umum di kalangan dewasa muda, telah diidentifikasi sebagai faktor yang dapat memengaruhi ekspresi gen, termasuk gen FTO. Studi menunjukkan bahwa kurangnya aktivitas fisik dapat mengubah ekspresi FTO di berbagai jaringan, termasuk di otak dan jaringan adiposa.(Popović et al., 2023a) Perubahan ini dapat menyebabkan peningkatan nafsu makan, penurunan pengeluaran energi, dan peningkatan penyimpanan lemak, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan risiko obesitas, terutama pada individu dengan polimorfisme rs1421085 pada gen FTO.

Meskipun mekanisme pasti bagaimana sedentary lifestyle memengaruhi ekspresi rs1421085 masih terus diteliti, para ilmuwan menduga bahwa hal itu melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Studi menunjukkan bahwa aktivitas fisik dapat memicu perubahan epigenetik yang menguntungkan, seperti metilasi DNA, yang dapat mengurangi ekspresi FTO dan mengurangi dampak alel risiko rs1421085. Sebaliknya, sedentary lifestyle dapat meningkatkan ekspresi FTO dan berpotensi memperburuk efek alel risiko, yang menyebabkan peningkatan risiko obesitas.

Selain itu, sedentary lifestyle dapat memengaruhi jalur metabolik lain yang terkait dengan obesitas, seperti resistensi insulin dan peradangan kronis. Kondisi ini dapat berinteraksi dengan polimorfisme rs1421085 untuk semakin meningkatkan risiko obesitas dan penyakit metabolik terkait. Oleh karena itu, penting untuk memahami bahwa pilihan gaya hidup, termasuk tingkat aktivitas fisik, dapat secara signifikan memengaruhi ekspresi gen kita dan berinteraksi dengan susunan genetik kita untuk memengaruhi kesehatan dan risiko penyakit.

2.4 Hubungan Gen FTO dengan Obesitas

Salah satu faktor genetik utama yang berkontribusi pada perubahan komposisi tubuh dan obesitas adalah polimorfisme gen FTO (gen yang terkait dengan massa lemak dan obesitas), terutama varian rs1421085. Gen FTO memainkan peran penting dalam metabolisme energi, nafsu makan, distribusi dan akumulasi lemak tubuh. Untuk menilai risiko obesitas sentral, alel risiko C pada rs1421085 telah terbukti berkorelasi dengan peningkatan massa lemak tubuh, indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang, lingkar lengan, dan rasio pinggang-pinggul (WHR).(Czajkowski et al., 2020; Peng et al., 2011)

Studi dari Hebbar P, et al (2020)(Hebbar et al., 2020) menyatakan bahwa polimorfisme FTO rs1421085 menunjukkan hubungan kuat dengan obesitas melalui pengaruhnya terhadap komposisi tubuh dan interaksi dengan biomarker metabolik. Dalam studi pada populasi Arab Kuwait, alel risiko C ditemukan pada 42% individu, dengan genotipe TC+CC dimiliki oleh sekitar 67% subjek. Kelompok pembawa alel risiko ini memiliki berat badan rata-rata 7,2% lebih tinggi, serta peningkatan soft lean mass (SLM) sebesar 6,8% dan total body water (TBW) sebesar 7,8% dibandingkan dengan genotipe TT. Selain itu, alel risiko C berinteraksi signifikan dengan ApoA1 ($p = 0.0081$) dan ApoB48 ($p = 0.032$), serta hormon ghrelin ($p = 0.041$), yang bersama-sama memediasi peningkatan berat badan dan massa tubuh bebas lemak.

Tabel 3. Hubungan antara varian FTO rs1421085 dan interaksi antara soft lean mass (SLM), total body water (TBW), dan berat badan dengan ghrelin, ApoA1, dan ApoB48.

Trait (response/ dependent variable)	Genotype and/ or interacting trait (Predict variable)	Estimate	Std. Error	P-value	Adjusted R-square (model)
SLM (TT count: 62; TC+CC count: 116)	TC+CC	8.161	3.259	0.013	0.587
	TC+CC*ghrelin	-0.010	0.005	0.041	
SLM	TC+CC	10.68	2.912	0.00036	0.663
	TC+CC*ApoA1	-9.34E-07	3.56E-07	0.0098	
SLM	TC+CC	9.51	2.85	0.0016	0.687
	TC+CC*ApoB48	-9.15E-05	4.27E-05	0.034	
TBW (TT count: 62; TC+CC count: 116)	TC+CC	6.533	2.61	0.013	0.562
	TC+CC*ghrelin	-0.0085	0.004	0.042	
TBW	TC+CC	8.54	2.313	0.00033	0.646
	TC+CC*ApoA1	-7.47E-07	2.83E-07	0.0094	
TBW	TC+CC	7.63	2.269	0.0015	0.671
	TC+CC*ApoB48	-7.35E-05	3.4E-05	0.032	
Weight (TT count: 93; TC+CC count: 178)	TC+CC	15.55	6.514	0.018	0.162
	TC+CC*ghrelin	-0.017	0.011	0.109	
Weight	TC+CC	0.225	5.95	0.0002	0.304
	TC+CC*ApoA1	-2.05E-06	7.64E-07	0.0081	
Weight	TC+CC	9.71	5.41	0.074	0.221
	TC+CC*ApoB48	-5.25	7.98E-05	0.511	

1. Hubungan dengan Indeks Massa Tubuh (IMT):

Polimorfisme FTO rs1421085 menunjukkan asosiasi yang kuat dengan peningkatan IMT. Studi oleh Al-Jawadi et al. (2021) pada populasi dewasa di Jakarta menemukan bahwa individu dengan genotipe CC memiliki BMI yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan genotipe TT dan TC ($p < 0.001$). Efek ini lebih dominan dalam model genetik resesif, meskipun frekuensi genotipe CC rendah. Hal ini menunjukkan bahwa risiko obesitas lebih tinggi bila seseorang memiliki dua salinan alel risiko (homozygote C).(Al-Jawadi et al., 2021a)

Mekanisme molekuler yang mendasari hal ini melibatkan regulasi gen IRX3 dan IRX5 oleh elemen regulatori rs1421085, yang memengaruhi diferensiasi adiposit. Alel risiko C meningkatkan ekspresi IRX3/IRX5, sehingga mendorong pembentukan adiposit putih penyimpan lemak, bukan adiposit beige/coklat yang membakar lemak. Akibatnya, terjadi peningkatan akumulasi lemak dan IMT.(Laber et al., 2021)

2. Tingkat Rasio Pinggang-Pinggul (WHR)

Rasio pinggang-pinggul (waist-hip ratio, WHR) adalah parameter antropometri yang digunakan untuk menilai distribusi lemak tubuh, khususnya obesitas abdominal. Polimorfisme rs1421085 dikaitkan dengan peningkatan ukuran lingkar pinggang serta rasio WHR yang lebih tinggi, menunjukkan akumulasi lemak viseral. Dalam studi oleh Priliani et al. (2020), individu dengan genotipe risiko memiliki WHR dan lingkar pinggang yang lebih tinggi dibandingkan kelompok non-risiko.

Efek ini konsisten dengan mekanisme rs1421085 yang mengarahkan diferensiasi sel punca menjadi adiposit putih di jaringan viseral, melalui aktivasi IRX3 dan IRX5. Akibatnya, lipolisis, atau pemecah lemak, terganggu di jaringan adiposa, terutama di area visceral. Selain itu, gen FTO berinteraksi dengan jalur metabolik yang mengatur transportasi dan penyimpanan lipid. Akibatnya, jaringan visceral lebih banyak menghasilkan trigliserida daripada jaringan subkutan. Perubahan distribusi lemak ini tidak hanya meningkatkan berat badan secara keseluruhan, tetapi juga meningkatkan risiko obesitas sentral, yang lebih berbahaya secara kardiometabolik dibandingkan obesitas general.(Doaei et al., 2019; Hebbar et al., 2020)

3. Lingkar dan Massa Otot Lengan

Selain itu, polimorfisme gen FTO rs1421085 mempengaruhi lingkar lengan, yang merupakan representasi dari komposisi tubuh, termasuk massa otot dan lemak subkutan. Lingkar lengan atas (MUAC) mencerminkan status gizi dan komposisi jaringan otot dan lemak perifer. Dalam studi Priliani et al. (2020), MUAC dianalisis sebagai salah satu parameter antropometri yang dikaitkan dengan status genetik FTO rs1421085. Meskipun tidak secara eksplisit dilaporkan adanya hubungan signifikan, nilai MUAC yang tinggi pada kelompok risiko mengindikasikan adanya akumulasi jaringan lemak subkutan, terutama di ekstremitas atas.(*T1_412014021_Isi,* n.d.)

Pengaruh rs1421085 terhadap jaringan lemak perifer dimediasi oleh jalur yang sama yang memengaruhi distribusi lemak tubuh. Perubahan ini juga mencerminkan peningkatan massa jaringan lunak akibat dominasi adiposit putih, yang mendukung pola obesitas perifer atau campuran.

Gen FTO rs1421085 juga memengaruhi massa otot secara fisiologis dengan mengatur metabolisme energi. Penelitian oleh Hebbar et al. (2020) menunjukkan bahwa rs1421085 berasosiasi positif dengan soft lean mass (SLM) dan total body

water (TBW). Individu dengan genotipe TC atau CC memiliki massa otot yang lebih tinggi, dan ini dimediasi oleh interaksi dengan ghrelin, ApoA1, dan ApoB48. Lean body mass (LBM) memainkan peran penting dalam metabolisme energi, dan rendahnya LBM dapat meningkatkan risiko gangguan metabolik.(Hebbar et al., 2020)

Namun, peningkatan massa otot yang ditemukan ini belum tentu bersifat protektif, karena tetap disertai peningkatan massa lemak total dan berat badan. Artinya, walaupun massa otot meningkat, proporsi lemak tubuh yang juga tinggi tetap menjadi faktor utama dalam peningkatan risiko obesitas dan komplikasinya. Bagi individu dengan alel risiko, penurunan aktivitas fisik seringkali memperburuk kondisi mereka. Peningkatan aktivitas fisik dan latihan resistensi telah terbukti meningkatkan massa otot dan mengurangi dampak alel risiko terhadap komposisi tubuh. Sebuah penelitian baru oleh Ponce-Gonzalez et al. (2023) menemukan bahwa orang dengan alel risiko yang aktif secara fisik memiliki distribusi massa otot yang lebih baik dan metabolisme yang lebih efisien dibandingkan dengan orang yang tidak berolahraga.(Ayu et al., n.d.; Daya et al., 2019; Peng et al., 2011)

4. Interaksi antara Gen dan Lingkungan

Dampak gen FTO rs1421085 terhadap risiko obesitas tidak hanya bergantung pada genetik; faktor lingkungan seperti pola makan, aktivitas fisik, dan gaya hidup juga berpengaruh. Studi oleh Laber et al. (2021) menekankan bahwa efek rs1421085 sangat bergantung pada konteks lingkungan, seperti pola makan tinggi lemak dan aktivitas fisik. Pada model tikus dengan mutasi ortholog rs1421085, ditemukan bahwa paparan diet tinggi lemak memperparah akumulasi lemak, sedangkan pada kondisi diet rendah lemak efek genetiknya berkurang. Hal ini menunjukkan bahwa efek rs1421085 bersifat nutrisi-dependen.(Laber et al., 2021)

Pola makan tradisional masyarakat Sulawesi Utara ditandai oleh dominasi beras sebagai sumber energi utama, dengan kontribusi mencapai lebih dari separuh total konsumsi energi harian (±58,3%). Selain itu, penggunaan minyak kelapa dan santan sebagai bahan masakan menjadi ciri khas yang menyumbang sekitar 12,8% energi, sementara konsumsi protein relatif tinggi (±57,5 g/kapita/hari) terutama berasal dari pangan hewani lokal seperti ikan dan hasil ternak. Namun, konsumsi sayur, buah, dan umbi-umbian masih rendah, sehingga skor Pola Pangan Harapan (PPH) masyarakat hanya mencapai 89,8, di bawah skor ideal 100. Pola makan ini mencerminkan preferensi budaya dan ketersediaan pangan lokal, tetapi sekaligus menunjukkan keterbatasan dalam keberagaman dan keseimbangan gizi, sehingga berpotensi meningkatkan risiko obesitas dan penyakit metabolik bila tidak diimbangi dengan pola konsumsi yang lebih beragam dan seimbang.(Joseph, 2017)

Selain itu, FTO berperan dalam regulasi homeostasis energi, termasuk melalui jaringan saraf di hipotalamus yang mengatur nafsu makan dan perilaku makan. Oleh karena itu, aktivitas fisik yang teratur dan pola makan seimbang dapat membantu menetralkan efek genetik, menjadikan modifikasi gaya hidup sebagai strategi utama pencegahan obesitas pada pembawa alel risiko.

Sebaliknya, pengubahan gaya hidup dapat mengurangi efek alel risiko FTO terhadap obesitas. Aktivitas fisik yang intens, seperti latihan aerobik dan resistensi, dapat mengurangi dampak alel risiko C terhadap peningkatan indeks massa tubuh (IMT) dan akumulasi lemak abdominal. Sebagai hasil dari studi longitudinal, orang dengan genotipe risiko yang aktif secara fisik memiliki distribusi lemak tubuh yang lebih sehat dan metabolisme energi yang lebih efisien dibandingkan dengan orang yang sedentari. Orang dengan alel risiko dapat mengurangi penumpukan lemak

visceral dengan mengikuti pola makan yang tinggi serat dan rendah lemak jenuh. Menurut penelitian baru-baru ini oleh Ponce-Gonzalez et al. (2023), bahkan pada orang yang memiliki kecenderungan genetik untuk obesitas, profil antropometri yang lebih baik dapat dihasilkan dari hubungan positif antara genetik dan lingkungan.(Huđek et al., 2018; Peng et al., 2011; Ponce-Gonzalez et al., 2023)

5. Profil Lipid

Studi oleh Cha et al. (2008) yang melibatkan 1.733 subjek Korea meneliti hubungan antara SNP FTO rs1421085 dengan parameter lipid seperti kolesterol total, trigliserida, dan HDL-kolesterol. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara rs1421085 dengan nilai total kolesterol, trigliserida, maupun HDL. Namun, polimorfisme ini secara signifikan berhubungan dengan peningkatan BMI, khususnya pada laki-laki.(Cha et al., 2008)

Hal ini menunjukkan bahwa meskipun pengaruh langsung rs1421085 terhadap profil lipid konvensional (seperti kolesterol dan trigliserida) mungkin tidak terlihat dalam populasi umum, dampaknya terhadap peningkatan massa lemak tubuh dan distribusi jaringan adiposa tetap dapat secara tidak langsung memengaruhi metabolisme lipid jangka panjang. Profil lipid yang tidak terganggu pada awalnya bisa menjadi abnormal akibat kelebihan jaringan lemak viseral yang disebabkan oleh ekspresi FTO.

Penelitian oleh Hebbar et al. (2020) menunjukkan bahwa rs1421085 berinteraksi dengan apolipoprotein A1 (ApoA1) dan ApoB48, dua protein utama dalam transportasi lipid. Genotipe risiko pada rs1421085 berkorelasi dengan peningkatan massa otot lunak dan kadar air tubuh, yang dimediasi oleh perubahan kadar ghrelin serta perubahan komposisi apolipoprotein tersebut. Ghrelin sendiri merupakan hormon yang juga memengaruhi nafsu makan dan penyimpanan lemak.(Hebbar et al., 2020)

ApoA1 adalah komponen utama HDL (kolesterol baik), sedangkan ApoB48 berperan dalam pembentukan kilomikron yang membawa trigliserida dari usus ke jaringan. Interaksi rs1421085 dengan keduanya menunjukkan bahwa meskipun tidak secara langsung meningkatkan kadar lipid, varian ini dapat memodulasi metabolisme lipid melalui jalur hormon dan protein pengangkut lipid, yang pada akhirnya dapat memengaruhi risiko dislipidemia sekunder akibat obesitas.(Hebbar et al., 2020; Popović et al., 2023b)

Berdasarkan studi oleh Inandiklioğlu dan Yaşar (2021) pada anak-anak dan remaja obesitas di Turki, polimorfisme FTO rs1421085 (genotipe CT dan CC) menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap perubahan profil lipid, terutama terhadap kadar HDL dan trigliserida. Individu dengan alel risiko C memiliki kadar HDL yang lebih rendah secara signifikan ($p = 0.011$) dan kadar trigliserida yang lebih tinggi secara signifikan ($p = 0.010$) dibandingkan individu dengan genotipe TT. Perbedaan ini mendukung peran rs1421085 dalam dislipidemia yang berkontribusi terhadap risiko obesitas dan komplikasi metabolik. Studi ini memberikan bukti bahwa varian genetik ini tidak hanya berperan dalam peningkatan indeks massa tubuh, tetapi juga secara langsung berkaitan dengan komponen lipid darah, terutama pada populasi anak dan remaja obesitas.(Inandiklioğlu & Yaşar, 2021b)

Tabel 4. Rata-rata variabel kuantitatif hubungan FTO rs1421085 dengan umur, glukosa, HOMA-IR, dan profil lipid

Genotypes	Age	Glucose (mg/dL)	Insulin (μIU/mL)	HOMA-IR	Total cholesterol	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
rs1297013								
GG	10.13 ± 3.29	88.36 ± 8.37	13.66 ± 10.58	3.10 ± 2.99	163.77 ± 23.28	43.48 ± 6.62	94.17 ± 20.88	121.04 ± 44.90
AG	10.52 ± 3.12	89.07 ± 7.71	14.09 ± 9.45	3.16 ± 2.38	162.60 ± 28.93	42.89 ± 9.34	91.29 ± 24.45	142.83 ± 90.75
AA	8.39 ± 3.35	87.82 ± 8.35	12.25 ± 8.02	2.64 ± 1.72	164.91 ± 14.96	47.27 ± 12.60	89.11 ± 13.85	117.73 ± 65.85
p-Value	0.046[b]	0.861	0.860	0.841	0.955	0.322	0.718	0.287
rs7782313								
TT	10.18 ± 3.19	89.02 ± 8.01	13.64 ± 10.28	3.11 ± 2.90	165.88 ± 25.62	42.84 ± 6.64	96.23 ± 23.99	131.84 ± 76.71
CT	10.46 ± 3.31	88.19 ± 8.41	13.87 ± 9.90	3.09 ± 2.51	161.41 ± 26.18	44.37 ± 9.96	88.68 ± 20.24	133.49 ± 63.41
CC	8.60 ± 3.25	88.15 ± 5.61	13.34 ± 7.99	2.88 ± 1.73	159.54 ± 18.35	44.69 ± 11.38	88.28 ± 14.15	111.69 ± 63.27
p-Value	0.077	0.869	0.985	0.962	0.398	0.647	0.213	0.607
rs1421085								
TT	10.52 ± 3.66	89.04 ± 7.30	13.10 ± 6.11	2.92 ± 1.47	164.0 ± 27.10	48.09 ± 6.98	95.06 ± 23.87	107.44 ± 28.27
CT	9.99 ± 2.99	88.77 ± 8.65	14.02 ± 10.75	3.19 ± 3.02	160.51 ± 25.74	42.21 ± 7.89	92.43 ± 21.57	122.57 ± 55.98
CC	9.79 ± 3.18	87.93 ± 7.05	13.65 ± 10.98	3.01 ± 2.75	167.71 ± 21.54	42.10 ± 9.93	89.99 ± 20.54	162.0 ± 101.61
p-Value	0.462	0.861	0.931	0.903	0.481	0.011[a]	0.702	0.010[a]
rs9939609								
TT	10.35 ± 3.53	89.77 ± 7.07	12.10 ± 6.03	2.73 ± 1.47	166.81 ± 26.23	48.51 ± 7.50	98.20 ± 22.09	107.54 ± 29.46
AT	10.20 ± 3.05	88.21 ± 8.62	14.50 ± 10.53	3.28 ± 2.97	158.96 ± 24.95	42.32 ± 8.25	89.94 ± 22.49	121.58 ± 55.47
AA	9.47 ± 3.24	88.15 ± 7.19	13.77 ± 11.45	3.05 ± 2.84	168.19 ± 23.02	41.24 ± 8.72	91.16 ± 19.64	167.35 ± 103.35
p-Value	0.405	0.680	0.608	0.694	0.228	0.003[b]	0.282	0.004[b]