

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pergeseran pola hidup menjadi hal yang serius untuk dicermati karena berdampak erat dengan status kesehatan individu dan derajat kesehatan masyarakat. Kemajuan teknologi yang sangat berkembang saat ini, membuat pola hidup *sedentary* menjadi pola hidup yang cukup mendominasi dan berakibat meningkatnya angka kejadian obesitas di dunia pada umumnya dan di Indonesia secara khusus.

Meningkatnya prevalensi diabetes dan obesitas dapat dipahami melalui fenomena transisi makanan, faktor lingkungan, dan hipotesis “warisan genetik”. Teori-teori ini memberikan pemahaman tentang pergeseran pola makan dari pola makan tradisional tinggi karbohidrat dan rendah lemak ke pola makan tinggi energi (tinggi lemak jenuh, gula, dan garam), dan peran predisposisi genetik yang diwariskan pada penyakit yang berhubungan dengan gizi berlebih. Faktor-faktor diet dapat memengaruhi hasil dari suatu penyakit dan terdapat variasi genetik pada etnis yang memengaruhi mekanisme interaksi nutrisi ini. Selain itu, faktor gaya hidup/diet dapat mempengaruhi predisposisi genetik dari gangguan metabolisme, terutama obesitas, dan diabetes, sehingga penelitian nutrigenetik menjadi suatu keharusan pada populasi yang memiliki keragaman etnis seperti di Asia Tenggara. Ilmu gizi bersama dengan pemahaman yang lebih baik tentang nutrigenetik pada kelompok etnis yang berbeda penting untuk meningkatkan kesehatan pribadi dan masyarakat. Hal ini pada akhirnya akan menambah upaya penerapan gizi presisi yang spesifik untuk populasi. (Sekar et al., 2023)

Secara global, ada lebih banyak orang yang mengalami obesitas daripada kekurangan berat badan, yakni sebesar 2,8 juta orang meninggal karena penyakit seperti diabetes dan penyakit jantung sebagai akibat dari obesitas. (Yanasegaran et al., 2024) dan dikemukakan bahwa obesitas tidak hanya terjadi di negara-negara maju tapi juga di negara-negara berkembang termasuk Indonesia.

Menurut WHO 2022, 2,5 miliar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan, termasuk lebih dari 890 juta orang dewasa yang hidup dengan obesitas. Hal ini setara dengan 43% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas (43% pria dan 44% wanita) yang mengalami kelebihan berat badan meningkat dari tahun 1990, ketika 25% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan. Prevalensi kelebihan berat badan bervariasi berdasarkan wilayah, dari 31% di Wilayah Asia Tenggara dan Wilayah Afrika hingga 67% di Wilayah Amerika. (WHO 2000, n.d.)

Menurut Riskesdas 2018, provinsi Sulawesi Utara memiliki prevalensi sebesar 30,2% menjadi tingkat obesitas tertinggi, sedang menurut data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) terbaru tahun 2023, provinsi Sulawesi Utara 30,6% menduduki urutan ketiga setelah DKI Jakarta & Papua. (2018 Riskesdas, n.d.; Kebijakan Pembangunan et al., n.d.)

Dari data-data tersebut jelas dapat dilihat bahwa dari tahun ke tahun prevalensi obesitas terus meningkat. Akumulasi massa lemak yang berlebih pada jaringan adiposa sangat terkait dengan peningkatan status inflamasi dan berbagai kelainan metabolik yang meningkatkan risiko morbiditas secara keseluruhan.

Faktor genetik diketahui memainkan peran penting dalam menentukan kecenderungan seseorang untuk mengalami kenaikan berat badan. Penelitian epigenetik terbaru membahas hubungan antara genetika, epigenetik, dan lingkungan pada obesitas serta mengeksplorasi peran faktor epigenetik dalam regulasi metabolisme dan risiko obesitas serta komplikasi. (Darwish et al., 2022; Keller et al., 2023)

Gen PPAR γ pada manusia mengandung ribuan lokus polimorfik, di antaranya polimorfisme eksonik (rs1801282 pada gen PPAR γ), yang dilaporkan terkait dengan sindrom metabolik, dislipidemia, diabetes mellitus, dan obesitas pada populasi yang berbeda di seluruh dunia. Produk PCR dari rs1801282 gen PPARG mengidentifikasi genotipe heterozigot (CG) dan homozigot (GG/CC). (Baquer & Ali Ameen Shwan, 2023; Guclu-Geyik et al., 2023)

Variasi PPAR γ rs1801282 menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi dari genotipe GG pada individu obesitas diabetes, menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap obesitas dan diabetes bagi pembawa genotipe ini. Di antara penderita diabetes & obesitas, pembawa genotipe GG menunjukkan nilai BMI (*Body Mass Index*) yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan genotipe lainnya, mengisyaratkan hubungan potensial antara genotipe ini dan risiko obesitas melalui dampaknya pada jaringan adiposa. (AKTAŞ et al., 2024)

Peran SNP terhadap risiko obesitas dapat bervariasi antar populasi dunia atau adanya kombinasi dengan gen-gen yang berperan. Varian genetik yang terkait dengan perkembangan obesitas sebagian besar telah diidentifikasi pada keturunan Eropa dan beberapa populasi Asia, namun masih kurang pada populasi Indonesia, membuat penelitian ini layak untuk dilakukan, khususnya pada populasi Sulawesi Utara dengan harapan dapat mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan terhadap risiko terjadinya obesitas.

1.2 Rumusan Masalah

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

“Bagaimana hubungan antara variasi gen PPAR rs1801282 dengan IMT, Lingkar Pinggang dan Kolesterol HDL Dewasa Muda pada etnis Minahasa, Sangihe Talaud dan Bolaang Mongondouw di Sulawesi Utara?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara variasi gen PPAR rs1801282 dengan IMT, Lingkar Pinggang, dan Kolesterol HDL Dewasa Muda pada etnis Minahasa, Sangihe Talaud dan Bolaang Mongondouw di Sulawesi Utara

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui sebaran karakteristik berdasarkan usia, jenis kelamin, etnis, status gizi berdasar indeks massa tubuh (IMT), dan lingkar pinggang
- Mengetahui pola asupan makanan di subyek penelitian

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

- Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang ada tidaknya variasi gen PPAR rs1801282 pada dewasa muda di Sulawesi Utara dalam pencegahan penyakit tidak menular sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

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.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Obesitas

Kegemukan (*overweight*) adalah kondisi timbunan lemak yang berlebihan. Obesitas adalah penyakit kompleks kronis yang ditandai dengan timbunan lemak yang berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Diagnosis kelebihan berat badan dan obesitas dibuat dengan mengukur berat dan tinggi badan seseorang dan dengan menghitung indeks massa tubuh (BMI): berat badan (kg)/tinggi badan (m^2). Indeks massa tubuh adalah penanda pengganti kegemukan dan pengukuran tambahan, seperti lingkaran pinggang, dapat membantu diagnosis obesitas.(WHO, 2024)

Tabel 1. Klasifikasi BMI pada Dewasa Asia menurut WHO (*WHO 2000, n.d.*)

<i>Classification</i>	<i>BMI (kg/m²)</i>	<i>Risk of co-morbidities</i>
<i>Underweight</i>	<i>< 18.5</i>	<i>Low (but increased risk of other clinical problems)</i>
<i>Normal range</i>	<i>18.5-22.9</i>	<i>Average</i>
<i>Overweight:</i>	<i>≥ 23</i>	
<i>At risk</i>	<i>23-24.9</i>	<i>Increased</i>
<i>Obese I</i>	<i>25-29.9</i>	<i>Moderate</i>
<i>Obese II</i>	<i>≥ 30</i>	<i>Severe</i>

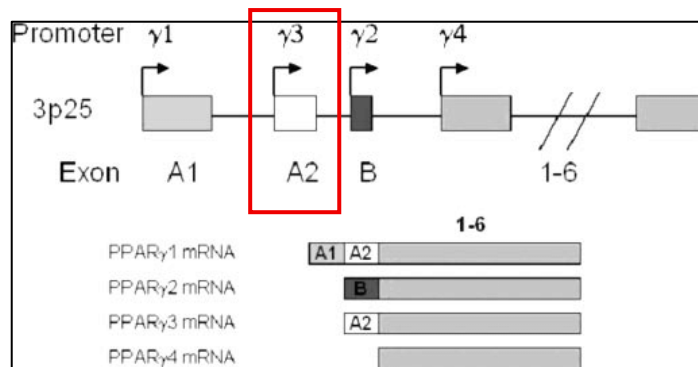
2.2 Gen PPAR-γ

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) adalah faktor transkripsi yang bergantung pada ligan dari superfamili reseptor nuklir yang memiliki fungsi fisiologis yang beragam dan kompleks, termasuk mengatur ekspresi gen target spesifik yang terlibat dalam metabolisme energi dan lipid, adipogenesis, dan peradangan, stres oksidatif, diferensiasi sel dan apoptosis, serta fungsi kognitif. PPARs telah dikaitkan dengan patogenesis sejumlah penyakit manusia utama, seperti penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, diabetes mellitus, obesitas dan sindrom metabolik. Pada mamalia PPAR memiliki tiga subtype: PPAR α , PPAR β/δ , dan PPAR γ . Di antara ketiganya, PPAR γ telah diteliti secara paling mendalam. PPAR- γ memiliki dua isoform utama yang dihasilkan oleh penggunaan promotor alternatif, di mana PPAR- γ 1 dan PPAR- γ 2 mengatur secara berbeda, misalnya metabolisme glukosa dan asam lemak serta diferensiasi sel epitel prostat jinak pada tikus.(Song et al., 2022)

Tabel 2. Peran isoform PPARs(Semple et al., 2006)

Simplified overview of current understanding of the metabolic roles of the 3 PPAR isoforms			
	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
Sites of highest expression	Liver, kidney, heart	Adipose tissue, macrophages	Adipose tissue, skin, brain, but widespread
Cellular processes activated	Fatty acid β -oxidation, lipoprotein synthesis, amino acid catabolism	Adipocyte differentiation, triglyceride synthesis	Fatty acid β -oxidation
Physiological function	Coordination of metabolic response to fasting	Differentiation of adipocytes, FA trapping	Muscle fiber type determination?
Examples of target genes	<i>Carnitine palmitoyl transferase I</i> , <i>HMG CoA synthase 2</i> , <i>apoA-I</i>	<i>Fatty acid-binding protein 4</i> , <i>lipoprotein lipase</i> , <i>adiponectin</i>	<i>Acyl-CoA oxidase</i> , <i>carnitine palmitoyl transferase I</i>
Metabolic phenotype of knockout mice	Fasting hypoglycemia, hypothermia, hypoketonemia, and hepatic steatosis	-/- Lethal, -/+ more insulin sensitive at baseline	Reduced base-line adiposity; increased obesity on high-fat feeding

Gen target PPAR γ terlibat dalam diferensiasi adiposit, metabolisme glukosa dan penyimpanan lipid. Target gen semua isoform PPAR memainkan peran penting dalam diferensiasi adiposit dan metabolisme glukosa; namun, ekspresinya berbeda. Isoform PPAR 1 diekspresikan di hampir semua sel, sedangkan PPAR 2 terbatas pada jaringan adiposa. Kedua bentuk PPAR γ -1 dan PPAR γ -2 sangat penting untuk perkembangan jaringan adiposa dan kontrol sensitivitas insulin. Namun demikian, PPAR γ -2 adalah isoform yang diatur sebagai respons terhadap asupan nutrisi dan obesitas. Isoform PPAR 1 diekspresikan secara luas di usus besar, retina, dan sel hematopoietik dan juga telah terdeteksi pada tingkat rendah di organ lain, seperti limpa dan jantung.(de Carvalho et al., 2021)



Gambar 1. Struktur organisasi gen PPAR γ pada kromosom 3p25 dan empat isoform mRNA PPAR(AI-Shali et al., 2004)

Keterangan:

- Panah : menunjukkan transkripsi awal untuk isoform mRNA tertentu.
- Ekson : gambar kotak pada peta genom.
- Struktur skematik dari 4 isoform mRNA ditampilkan di bawah peta genom.
- Ekson A1 dan A2 tidak diterjemahkan, dan ekson B diterjemahkan.
- PPAR1, 3, dan 4 mRNA diterjemahkan menjadi protein 477-asam amino.
- PPAR2 mRNA diterjemahkan menjadi protein 505-asam amino dengan 28 asam amino ekstra di ujung N terminal.

2.2.1 Mekanisme PPAR γ

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) merupakan faktor transkripsi yang berperan penting dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, khususnya dalam metabolisme lipid, adipogenesis, dan modulasi respons inflamasi. PPAR- γ termasuk dalam keluarga reseptor nuklir dan berfungsi utama sebagai pengatur homeostasis glukosa dan lipid. Reseptor ini diaktivasi oleh berbagai ligan, termasuk asam lemak alami serta agonis sintesis seperti thiazolidinediones (TZDs). Reseptor ini diaktivasi oleh berbagai ligan, termasuk asam lemak alami serta agonis sintesis seperti thiazolidinediones (TZDs). (Abdulazeez et al., 2024; J. Li et al., 2021)

Aktivasi PPAR- γ menunjukkan potensi terapeutik yang luas, terutama pada gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2, obesitas, dan penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD). Penelitian terbaru menunjukkan peran signifikan PPAR- γ dalam metabolisme lipid. PPAR- γ mendorong diferensiasi adiposit dan penyimpanan lipid melalui regulasi ekspresi gen-gen kunci yang terlibat dalam adipogenesis. (Abdulazeez et al., 2024; Pan et al., 2022)

Aktivasi PPAR- γ meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan inflamasi, kondisi yang sangat relevan dalam konteks obesitas, di mana inflamasi derajat rendah yang kronis umum terjadi. Selain itu, PPAR- γ mampu menekan ekspresi sitokin proinflamasi, sehingga berkontribusi terhadap profil metabolik yang lebih baik. Studi oleh Zhang et al. menunjukkan bahwa aktivasi jalur PPAR- γ /LXR- α berperan dalam mengurangi inflamasi makrofag dan akumulasi lipid, mencerminkan peran ganda reseptor ini sebagai mediator penyimpanan lemak dan agen anti-inflamasi. (Zhang et al., 2020; Zhao et al., 2020)

Regulasi PPAR γ diatur oleh beberapa *post-translational modifications* (PTM), termasuk fosforilasi, SUMO-ilasi, ubiquitinasi, asetilasi, dan glikosilasi: (de Carvalho et al., 2021)

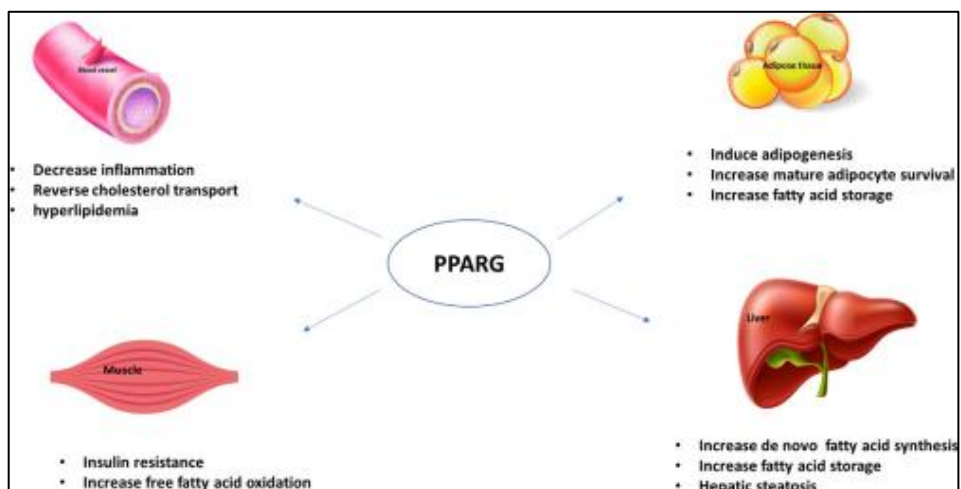
- Fosforilasi: Studi telah menunjukkan bahwa obat anti-hipertensi telmisartan mengatur fosforilasi PPAR γ dan ekspresi gen hilirnya, meningkatkan penyerapan glukosa, dan bertindak sebagai agen sensitisasi insulin secara keseluruhan pada adiposit.
- SUMO-ilasi : Ying dan kolaboratornya mengusulkan bahwa SUMOylasi PPAR γ oleh agonis menurunkan ekspresi sitokin melalui penghambatan NF κ B (*nuclear factor kappa B*) dalam peradangan ginjal yang diinduksi oleh LPS
- Ubiquitinasi : Ubiquitinasi PPAR γ hanya telah diteliti pada adiposit, ketika sel pendahulu saraf yang mengekspresikan protein 4 diekspresikan secara menurun selama perkembangan (NEDD4), sebuah ligase ubiquitin E3, berinteraksi dengan domain engsel dan domain pengikatan ligan PPAR. studi lain menunjukkan bahwa enzim ligase ubiquitin E3 dengan motif tripartit 23 (TRIM23) mengatur diferensiasi adiposit melalui stabilisasi PPAR γ .
- Asetilasi: Para peneliti mengidentifikasi lima residu lisin asetilasi pada posisi K98, K107, K218, K268, dan K293, di mana dua di antaranya (K268ac dan K293ac) dapat dihambat oleh pemberian TZD (Thiazolidinedione) rosiglitazone (agonis PPAR γ) atau oleh aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD-(-dependent deacetylase sirtuin-1 (SIRT1) *deacetylase*). Suatu studi menunjukkan SIRT1 mempromosikan efek menguntungkan melalui interaksi dengan PPAR γ , mengarah ke sensitisasi insulin dan mengimplikasikan efek terapi TZD dan agonis SIRT1 sebagai terapi kombinasi untuk obesitas.

- Glikosilasi : Modifikasi O-GlcNAc (*O-linked N-acetylglucosamine*), suatu modifikasi pasca-translasi pada berbagai protein nukleus dan sitoplasma, terlibat dalam regulasi fungsi protein. Studi menunjukkan bahwa PPAR γ dimodifikasi oleh O-GlcNAc pada sel adiposit 3T3-L1. Pada sel-sel ini, peningkatan modifikasi O-GlcNAc oleh inhibitor kami mengurangi aktivitas transkripsional PPAR γ dan diferensiasi adiposit terminal. Hasil ini menyarankan bahwa status O-GlcNAc pada PPAR γ mempengaruhi aktivitas transkripsinya, dan terlibat dalam diferensiasi adiposit.

PPAR γ dianggap sebagai pengatur utama adipogenesis. Ekspresi PPAR γ paling tinggi di jaringan adiposa, di mana merupakan pengatur utama kaskade transkripsi yang mendasari diferensiasi adiposit. PPAR γ juga memainkan peran utama dalam mengatur metabolisme lipid jaringan adiposa terhadap kondisi nutrisi. Ekspresinya paling tinggi pada saat postprandial, dan aktivasinya menyebabkan peningkatan regulasi gen yang memediasi *uptake* dan *trapping* asam lemak.(Semple et al., 2006)

PPAR dapat diaktifkan oleh asam lemak makanan dan turunan metaboliknya di dalam tubuh, dan dengan demikian berfungsi sebagai sensor lipid yang, ketika diaktifkan, dapat secara nyata mengarahkan metabolisme.

PPAR γ terutama mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam metabolisme lipid, peradangan yang disebabkan oleh obesitas, sindrom metabolik, dan aterosklerosis, juga menstimulasi diferensiasi preadiposit jaringan adiposa menjadi adiposit dan mendorong mobilisasi sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang yang bersirkulasi ke jaringan adiposa putih dan diferensiasi selanjutnya menjadi adiposit. PPAR γ juga mendorong pelepasan *free fatty acid* (FFA) dari lipoprotein yang bersirkulasi dan menstimulasi penyerapannya untuk meningkatkan penyimpanan lipid. PPAR γ yang diaktifkan menginduksi hiperlipidemia, resistensi insulin, steatosis hepatis, penyimpanan lipid dan merangsang sintesis asam lemak *de novo* (Gambar 2).



Gambar 2. Efek PPAR γ pada jaringan adiposa, hati, otot dan pembuluh darah(Darwish et al., 2022)

PPAR γ memberikan efek penangkal terhadap peradangan yang disebabkan oleh obesitas dengan mengendalikan respons inflamasi baik dengan menurunkan regulasi gen proinflamasi, atau dengan mempengaruhi metabolisme lipid. Kemampuan untuk mengurangi infiltrasi sel inflamasi lebih lanjut menggarisbawahi peran sentral PPAR γ dalam peradangan yang disebabkan oleh obesitas.⁶ Disregulasi peran PPAR berhubungan dengan gangguan metabolik seperti obesitas, resistensi insulin, dan diabetes tipe 2. (Abdulazeez et al., 2024).

Leptin bekerja dengan reseptor hipotalamus untuk menstimulasi rasa kenyang dengan menghambat aktivitas *neuropeptida Y* (NPY) / *agoutirelated peptide* (AgRP) orexigenic dan menstimulasi neuron *proopiomelanocortin* (POMC)/*amphetamine related transcript* (CART). POMC dibelah menjadi melancortin dan diproses untuk membentuk hormon α -melanosit, yang menggunakan aktivitas katabolik melalui reseptor melanocortin-4 (MC4R) untuk menghasilkan perasaan kenyang untuk menekan nafsu makan. Beberapa penelitian membuktikan bahwa defisiensi PPAR γ mengakibatkan peningkatan kadar leptin dan varian PPAR γ rs1801282 secara positif terkait dengan obesitas dan telah diperiksa secara ekstensif dalam studi epidemiologi.(Almeida et al., 2018)

2.3 Patogenesis obesitas

Obesitas merupakan penyakit metabolik yang diakibatkan oleh pola makan tinggi kalori yang menyebabkan penumpukan lemak yang berlebihan. Akumulasi massa lemak yang berlebih pada jaringan adiposa sangat terkait dengan peningkatan status inflamasi dan berbagai kelainan metabolik yang meningkatkan risiko morbiditas secara keseluruhan.(Darwish et al., 2022)

Semakin banyak etiologi atau defek penyebab obesitas yang diketahui merupakan hubungan antara *nurture* dan *nature*, genetik dan epigenetik, *environmental* dan *microenvironment*. Pengaturan nafsu makan, rasa kenyang di hipotalamus, hormon usus, jaringan adiposa, atau mikrobiota usus, dan peran disbiosis usus merupakan faktor-faktor yang berperan dalam perkembangan obesitas. Selain itu, faktor genetik diketahui memainkan peran penting dalam menentukan kecenderungan seseorang untuk mengalami kenaikan berat badan. Studi epigenetik baru-baru ini telah memberikan alat yang sangat berguna untuk memahami peningkatan obesitas di seluruh dunia. Penelitian epigenetik terbaru telah membahas hubungan antara genetika, epigenetik, dan lingkungan pada obesitas serta mengeksplorasi peran faktor epigenetik dalam regulasi metabolisme dan risiko obesitas serta komplikasinya.(Keller et al., 2023)

Patogenesis obesitas melibatkan regulasi pemakaian kalori, nafsu makan, dan aktivitas fisik, tetapi memiliki interaksi yang kompleks dengan ketersediaan sistem perawatan kesehatan, peran status sosial-ekonomi, faktor keturunan dan lingkungan.

2.3.1 Asupan Makanan & Keseimbangan Energi

Penyebab utama dari obesitas masih menjadi kontroversi. Manajemen obesitas saat ini didasarkan pada sifat fisiologis bahwa penumpukan lemak disebabkan oleh ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan. Epidemi obesitas sebagian besar dipicu oleh kemudahan ketersediaan makanan dan padat energi. Pola makan dan berbagai faktor sosial,

ekonomi, dan lingkungan yang terkait dengan pasokan makanan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kemampuan pasien untuk mencapai keseimbangan. Akumulasi metabolit lipid, inflamasi, atau mekanisme gangguan neuron hipotalamus lainnya juga dapat menyebabkan obesitas, yang mungkin menjelaskan pertahanan biologis dari peningkatan massa lemak tubuh

2.3.2 Riwayat Keluarga & Gaya Hidup

Riwayat keluarga, gaya hidup, dan faktor psikologis semuanya berperan dalam kecenderungan obesitas. Kemungkinan menjadi obesitas dapat dipengaruhi oleh *nature* dan *nurture*, diperkuat oleh genetika keluarga atau gaya hidup (pola makan yang buruk atau kebiasaan berolahraga).

Sebuah studi prospektif terhadap 3148 anak laki-laki sekolah (berusia 6-10 tahun) di Ariana menyoroti beberapa faktor risiko obesitas pada anak: obesitas pada orang tua, camilan di antara waktu makan terutama setelah makan malam, kurang tidur (<8 jam), dan konsumsi jus, minuman bersoda, permen, dan makanan bergula setiap hari. Sedang dua penelitian terhadap pasangan ibu dan anak di Amerika Serikat menemukan bahwa gaya hidup sehat ibu selama masa kanak-kanak dan remaja anak mereka berkaitan erat dengan penurunan risiko obesitas secara signifikan pada anak-anak mereka. Hasil ini menggaris bawahi manfaat dari intervensi di tingkat keluarga atau orang tua untuk mengurangi risiko obesitas pada anak-anak.

Namun, orang tua bukanlah satu-satunya pemicu obesitas pada anak. Faktor-faktor lain yang mungkin menyebabkan penurunan aktivitas fisik pada anak-anak termasuk meningkatnya waktu yang dihabiskan untuk bermain video game dan perangkat seluler dengan mengurangi waktu yang dihabiskan untuk beraktivitas di luar ruangan. Sulit untuk menentang kemajuan teknologi, tetapi berdasarkan penelitian ini, inovasi semacam itu mungkin berdampak pada kesehatan anak-anak.

2.3.3 Microenvironment & Gut Microbiome

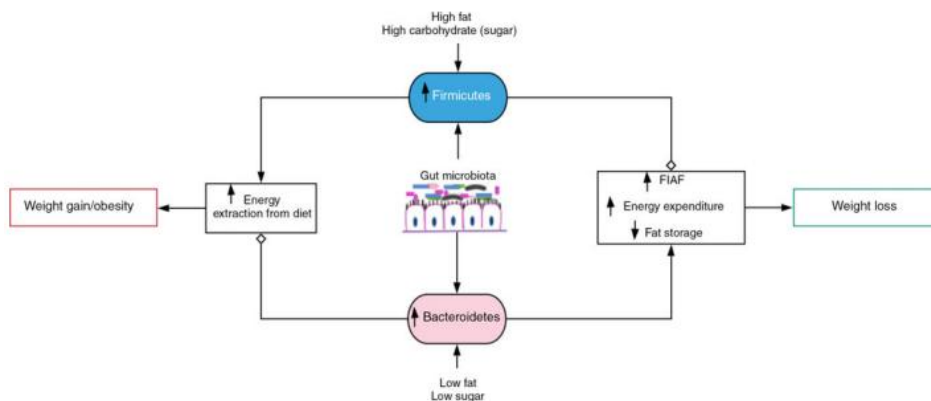
Tubuh manusia mengandung sekitar $3,8 \times 10^{13}$ mikroorganisme dan sebagian besar menempati saluran pencernaan. Keragaman mikrobioma usus yang sehat memungkinkan terjadinya **redundansi** fungsional, di mana beberapa mikroba dapat menjalankan fungsi yang sama. Mikrobiota usus memiliki peran penting yang bermanfaat misalnya keterlibatan dalam metabolisme karbohidrat dan lipid, sintesis vitamin dan asam amino, proliferasi sel epitel, perlindungan terhadap patogen, dan modulasi hormon. Bakteri usus juga dapat memecah molekul yang tidak dapat dicerna seperti oligosakarida susu manusia dan polisakarida tanaman.

Ketidakseimbangan populasi mikroba ('disbiosis') telah terbukti berhubungan dengan berbagai penyakit termasuk gangguan neurologis, penyakit radang usus, malnutrisi, kanker, diabetes, dan obesitas. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pembatasan kalori membentuk kembali mikrobioma usus dan bahwa penggunaan antibiotik merusak mikrobiota usus yang mengakibatkan terjadinya diabetes dan obesitas. Penelitian pada manusia mendukung temuan bahwa perubahan mikrobioma berhubungan dengan

obesitas; namun, mekanisme yang tepat (yaitu, rasio dan jumlah keanekaragaman mikroflora) masih belum diketahui.

Mikrobiota usus berperan utama dalam sistem kekebalan tubuh *host*. Gangguan pada mikroflora usus dapat menyebabkan peradangan lapisan usus. Respons ini dimediasi oleh TLR (*toll-like receptor*) yang menyerang mikroflora *host*. Serat makanan dan fermentasi pati pada saluran pencernaan bagian bawah yang diinduksi oleh mikrobioma juga dapat menghasilkan SCFA (*short chain fatty acid*), yang dapat mengatur produksi hormon usus seperti peptida YY (PYY) di epitel usus dan GLP-1, GLP-2 (*glucagon-like peptides*), dan sekresi *gastric inhibitory peptides* oleh sel-K.

Pada pasien obesitas, enzim yang terlibat atau jalur sinyal glukosa mengalami penurunan regulasi. perubahan pada populasi mikroba mengakibatkan perubahan pada enzim dan produksi SCFA, yang selanjutnya memengaruhi regulasi insulin dan glukosa, yang akhirnya mengarah pada perkembangan obesitas. (Lin & Li, 2021)



Gambar 3 Pemanfaatan energi yang oleh mikrobiota usus(Amabebe et al., 2020)

Diet tinggi lemak/karbohidrat menggeser mikrobiota usus yang mendukung *Firmicutes*, meningkatkan ekstraksi energi dari makanan dengan penambahan berat badan dan obesitas. Sebaliknya, konsumsi makanan rendah lemak dan gula meningkatkan dominasi *Bacteroidetes*, yang mendorong penurunan berat badan dengan merangsang peningkatan *fasting-induced adipocyte factor* (FIAF), meningkatkan pemakaian energi dan mengurangi penyimpanan lemak.(Amabebe et al., 2020)

2.3.4 Faktor Genetik

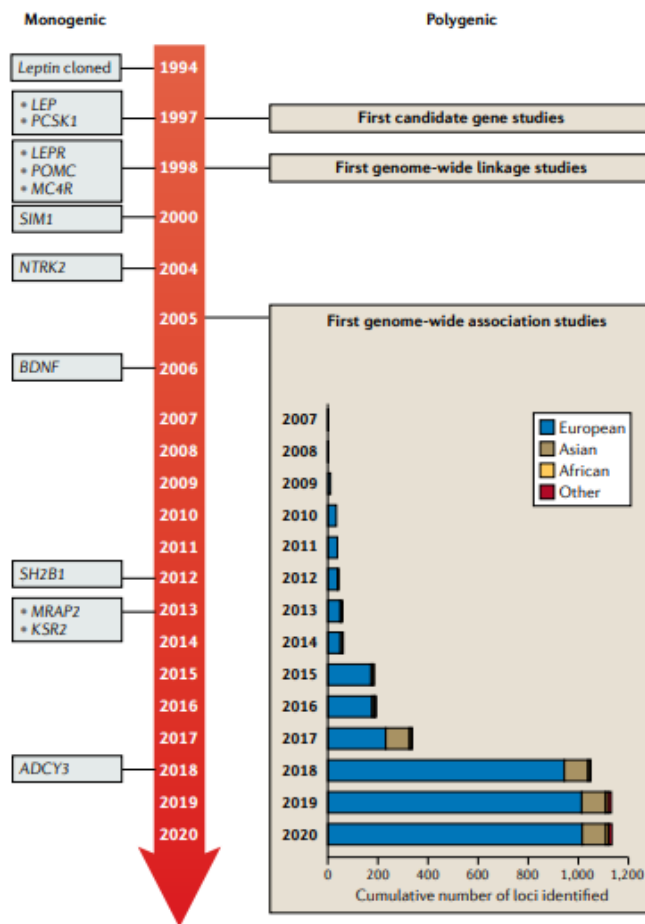
Penelitian dari studi keluarga dan studi kembar menunjukkan bahwa sekitar 40-70% dari variasi obesitas pada manusia diakibatkan oleh faktor genetik. Meskipun selama 20 tahun terakhir, perubahan lingkungan telah meningkatkan tingkat obesitas, faktor genetik memainkan peran kunci dalam perkembangan obesitas.(Lin & Li, 2021)

Penyebab genetik dari obesitas dapat diklasifikasikan:

1. Obesitas monogenik

Banyak gen dan jalur yang terkait dengan pengaturan berat badan awalnya diidentifikasi pada tikus, seperti garis tikus obesitas (ob)¹³ dan diabetes (db)¹⁴, di mana hiperfagia dan obesitas yang parah muncul secara spontan. Gen ob terbukti mengkode leptin, hormon yang diproduksi dari lemak, dan bahwa kekurangan leptin yang dihasilkan dari mutasi pada gen ob menyebabkan obesitas parah yang terlihat pada tikus ob/ob¹⁵ (Gambar 4) (Loos & Yeo, 2022)

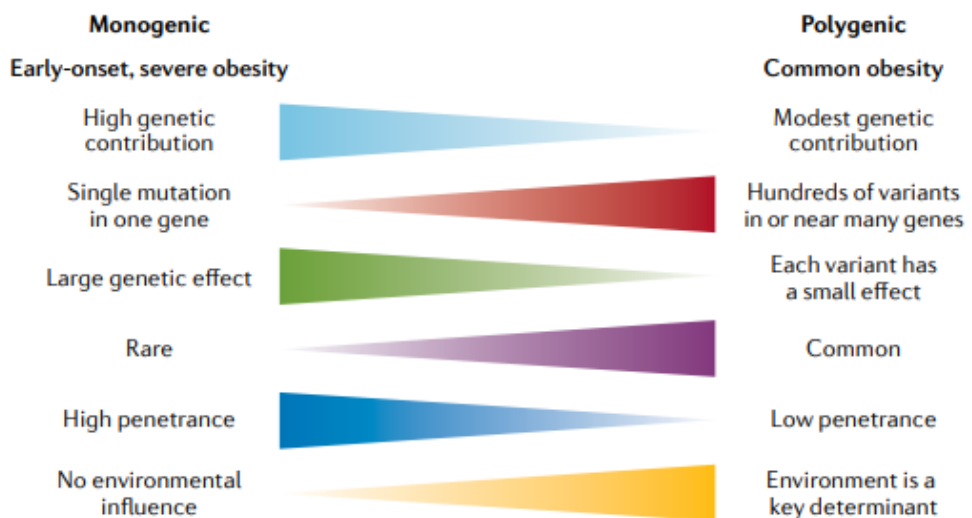
Obesitas monogenik diakibatkan oleh mutasi gen tunggal, terutama yang terletak pada jalur leptin-melanokortin. Banyak gen, seperti AgRP (*Agouti-related peptide*), PYY (*orexogenic*), atau MC4R (reseptor *melanocortin-4*), penyebab obesitas monogenik mengganggu sistem pengaturan nafsu makan dan berat badan, sinyal hormonal (ghrelin, leptin, insulin) yang diterima oleh reseptor yang terletak di nukleus arkuata hipotalamus. Sebagian besar mutasi obesitas monogenik telah diidentifikasi pada kelompok pasien dengan obesitas yang parah dan onset dini (<10 tahun). (Lin & Li, 2021; Loos & Yeo, 2022)



Gambar 5. Timeline penemuan penting dalam genetika obesitas. (Loos & Yeo, 2022)

2. Obesitas poligenik

Obesitas yang disebabkan oleh kontribusi kumulatif dari banyak gen. Berbeda dengan obesitas monogenik non-sindromik yang hanya mempengaruhi sekitar 5% dari populasi obesitas, sekitar 95% dari individu dengan obesitas mengalami obesitas poligenik. Beberapa orang dengan obesitas mengalami kelebihan berat badan karena beberapa gen yang mereka miliki, dan gen-gen ini membuat mereka lebih “menyukai” makanan, dengan demikian memiliki asupan kalori yang lebih tinggi. Kehadiran jenis gen ini dapat menyebabkan peningkatan asupan kalori, peningkatan rasa lapar, berkurangnya kontrol makan berlebihan, berkurangnya rasa kenyang, peningkatan kecenderungan untuk menyimpan lemak tubuh, dan kecenderungan untuk tidak banyak bergerak. (Keller et al., 2023; Lin & Li, 2021)



Gambar 6. Ciri utama obesitas monogenik dan poligenik. (Loos & Yeo, 2022)

2.3.5 Modifikasi Epigenetik

Beberapa gen terbukti berperan sebagai penyebab obesitas monogenik, tetapi perubahan genom manusia dalam rentang waktu yang terlalu lama untuk genom menjadi penyebab utama pandemi obesitas saat ini. Teori epigenetik menawarkan penjelasan logis peningkatan prevalensi obesitas selama beberapa dekade terakhir tanpa berhubungan dengan perubahan radikal pada genom. Studi epigenetik menunjukkan bahwa perubahan regulasi dapat diwariskan dalam ekspresi genetik tidak memerlukan perubahan pada urutan nukleotida. Lingkungan dan *gut microbiota* dapat memengaruhi pemrograman epigenetik gamet orang tua, atau pemrograman pada tahap-tahap selanjutnya dalam kehidupan.

Mekanisme epigenetik yang diketahui meliputi metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi yang dimediasi oleh miRNA. Proses ini dapat diwariskan dari satu generasi ke generasi lainnya secara meiotik atau mitosis.

- Metilasi DNA tampaknya merupakan mekanisme epigenetik yang paling penting untuk mengatur ekspresi gen. Perubahan dalam metilasi DNA dapat menjadi ciri khas dari banyak penyakit seperti kanker.

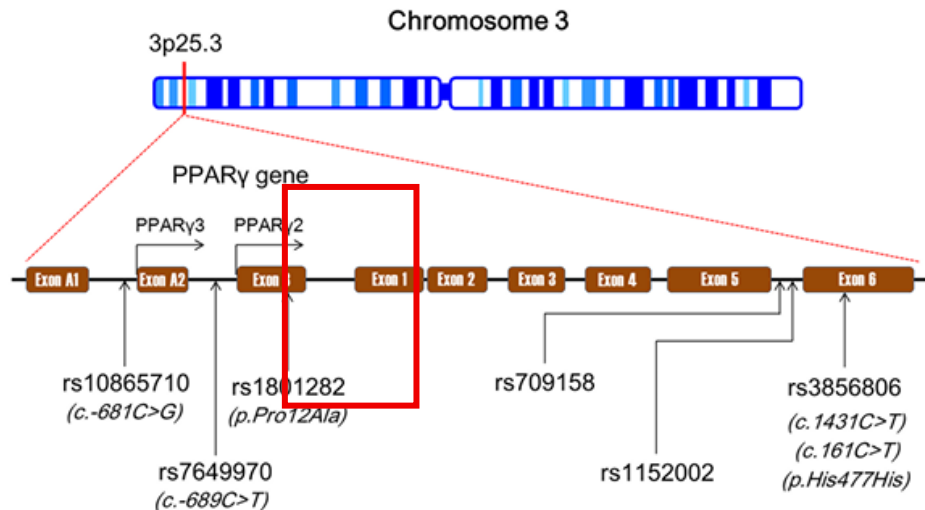
- Histones adalah protein yang berfungsi dalam pengemasan DNA dan modifikasi pada histones dikaitkan dengan regulasi epigenetik adipogenesis dan perkembangan obesitas. Lima gen pengatur utama dalam adipogenesis, *CCAAT-enhancer-binding protein b* (C/EBP b), *pre-adipocyte factor-1* (Pref-1), *adipocyte protein 2* (aP2), PPAR γ , dan C/EBP α , dimodulasi oleh modifikasi histon selama diferensiasi adiposit. Enzim-enzim yang berperan dalam modifikasi histon juga berfungsi dalam obesitas.
- MicroRNA (miRNA) adalah sekuens RNA non-kode pendek sepanjang 18 hingga 25 nukleotida yang dapat mengatur ekspresi gen melalui pembungkaman gen dan perubahan pascatranskripsi. MicroRNA berfungsi dalam berbagai proses biologis, termasuk diferensiasi dan proliferasi adiposit, dan berhubungan dengan peradangan tingkat rendah dan resistensi insulin yang ditunjukkan pada individu yang mengalami obesitas. miRNA telah terbukti memainkan peran kunci dalam obesitas dan bahwa perubahan metabolik yang terkait dapat berfungsi sebagai biomarker, atau berpotensi menjadi target terapeutik untuk intervensi. (Lin & Li, 2021)

2.4 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) PPAR γ

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), jenis variasi genetik paling umum antara individu, merupakan faktor utama dalam pendekatan kedokteran presisi. SNPs bertanggung jawab atas lebih dari 80 persen variasi antara individu, sehingga menjadikannya ideal untuk studi asosiasi genotipe dan fenotipe. (Sarhangi et al., 2020)

SNP rs1801282 adalah **polymorphism Pro12Ala** yang berlokasi pada gen **PPARG** (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*), khususnya pada isoform PPARG2. Polimorfisme rs1801282 (juga dinamai rs1805192) pada gen PPAR γ adalah transversi C (*cytosine*) ke G (*guanine*) pada posisi 34 di ekson B, $\rightarrow$ menyebabkan perubahan **asam amino** prolin ke alanin pada kodon 12 (Pro12Ala), telah terbukti mengatur aktivitas transkripsi PPAR γ dan terkait dengan sensitivitas insulin yang menyimpang & berisiko menjadi T2D. (Guclu-Geyik et al., 2023)

Gen PPAR γ manusia terletak pada kromosom 3p25, terdiri dari 9 ekson: ekson A1, A2, B, dan 1-6 (gambar di bawah). Terdapat *splicing* alternatif dalam proses pematangan mRNA PPAR γ . Menurut basis data RefSeq NCBI, sejauh ini telah diidentifikasi enam belas varian *splicing* mRNA PPAR γ pada manusia akibat penggunaan promotor yang berbeda dan *splicing* alternatif. PPAR γ sangat polimorfik. Sejumlah besar varian genetik PPARG telah tercatat dalam basis data dbSNP NCBI, dan sebagian besar di antaranya tersebar di wilayah intron. Lokus-lokus ini dapat dibagi menjadi polimorfisme wilayah promotor (misalnya, rs10865710 dan rs7649970), **polimorfisme wilayah ekson (misalnya, rs1801282 dan rs3856806)**, dan polimorfisme di wilayah intron (misalnya, rs1152002 dan rs709158) berdasarkan distribusinya di dalam gen. Varian missense (rs1801282, juga dikenal sebagai Pro12Ala) yang terletak di ekson B telah diteliti secara mendalam terkait hubungannya yang signifikan dengan indeks obesitas dan kadar lipid serum. (S. Li et al., 2022; Song et al., 2022)



Gambar 7. Peta genomik polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs) pada gen reseptor aktivator proliferasi peroksisom gamma (PPARG). SNPs, polimorfisme nukleotida tunggal; PPARG, gen reseptor aktivator proliferasi peroksisom gamma.

Single nucleotide polymorphism (SNP) adalah jenis varian genom yang paling umum. Hampir setengah juta SNP terdapat pada ekson genom manusia. SNP didefinisikan sebagai nukleotida yang terpisah, dan populasi memiliki setidaknya 1%, rata-rata 300 nukleotida, yang akan berbeda dari semua orang di planet ini. SNP dari berbagai jenis dapat mengubah fungsi atau regulasi dan ekspresi protein. Produk PCR dari rs1801282 gen PPAR γ mengidentifikasi genotipe heterozigot (CG) dan homozigot (GG/CC). (Guclu-Geyik et al., 2023)

Semakin banyak penelitian yang menunjukkan bahwa polimorfisme gen PPAR γ dapat menjadi penanda genetik untuk penyakit kompleks seperti sindrom metabolik, diabetes melitus, obesitas, dan hiperlipidemia, yang berkembang sebagai akibat dari gangguan metabolisme glukosa dan lipid. rs1801282 pada gen PPAR γ , dilaporkan terkait dengan sindrom metabolik, dislipidemia, diabetes mellitus, dan obesitas pada populasi yang berbeda di seluruh dunia. (Guclu-Geyik et al., 2023)

2.4.1 Hubungan *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) dengan Risiko Obesitas

Dalam suatu penelitian di Iraq, mengidentifikasi hubungan antara varian rs1801282 dengan diabetes tipe 2 (T2D), dimana 200 sampel direkrut, 100 di antaranya menderita T2D (type 2 *diabetes melitus*), dan 100 lainnya merupakan kelompok kontrol non-diabetes. Analisis menunjukkan bahwa varian rs1801282 terkait dengan risiko T2D. Selain itu, berdasarkan model log-additif, genotipe GG memiliki risiko dua kali lipat dibandingkan genotipe heterozigot GC. (Baquer & Ali Ameen Shwan, 2023)

Dalam suatu penelitian lain menyatakan, varian gen PPAR γ 2 rs1801282 berkorelasi dengan BMI sebagai ukuran fisiologis. Di penelitian sebelumnya melaporkan bahwa polimorfisme gen PPAR γ 2 dari alel ALa di Pro12Ala berhubungan dengan pembentukan sel lemak di jaringan adiposa, terkait dengan

resistensi insulin, obesitas, dan BMI. Sehingga disimpulkan, polimorfisme gen PPAR γ 2 rs1801282 adalah prediktor signifikan untuk menilai BMI seseorang. (Brown et al., 2023)

Dalam suatu jurnal menyatakan Pro12Ala, polimorfisme umum PPAR γ yang ditemukan pada berbagai etnis, terbukti mengurangi akumulasi jaringan adiposa dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan menurunkan kapasitas transaktivasi PPAR γ 2, yang mengarah pada penurunan indeks massa tubuh (BMI) dan tingkat prevalensi diabetes. (Stalin et al., 2022)

Di jurnal lainnya menyatakan peran SNP pada obesitas juga dapat tidak terlalu nampak karena keterlibatan beberapa gen dalam patogenesisnya. Beberapa SNP ini, bila secara terpisah, tidak memberikan risiko tambahan untuk obesitas. Namun, ketika dikombinasikan, SNP ini meningkatkan risiko obesitas. Sebagai contoh, rs1801282 dari gen *peroxisome proliferator-activated receptor γ 2* (PPAR γ 2) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan obesitas pada populasi Taiwan hingga dikombinasikan dengan SDC3 rs2282440. Hal ini menunjukkan hubungan yang signifikan dengan obesitas ketika dikombinasikan, dengan gen-gen yang berperan. Hingga saat ini, banyak varian genetik yang terkait dengan perkembangan obesitas telah diidentifikasi melalui studi asosiasi genom (*genome-wide association studies/GWAS*), sebagian besar dilakukan pada keturunan Eropa dan beberapa populasi Asia. (Sarhangi et al., 2020)

2.4.2 Hubungan Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) dengan Biomarker & Antropometrik

Polimorfisme Pro12Ala mengurangi aktivitas PPAR γ , menyebabkan peningkatan peradangan pada jaringan adiposa. Berkurangnya aktivitas PPAR γ memicu aktivasi NF- κ B, yang meningkatkan jumlah makrofag yang mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , yang berkontribusi pada resistensi insulin dan obesitas. (AKTAŞ et al., 2024).

Variasi PPAR γ rs1801282 menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi dari genotipe GG pada individu obesitas diabetes, menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap obesitas dan diabetes bagi pembawa genotipe ini. Di antara penderita diabetes & obesitas, pembawa genotipe GG menunjukkan nilai BMI yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan genotipe lainnya, mengisyaratkan hubungan potensial antara genotipe ini dan risiko obesitas melalui dampaknya pada jaringan adiposa. (S. Li et al., 2022)

Pada populasi dewasa di Turki, distribusi frekuensi genotipe PPAR γ rs1801282 C>G antara kelompok dislipidemia dan non-dislipidemia menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam kelompok studi, dengan genotipe CC+CG lebih sering ditemukan pada individu dengan dislipidemia dibandingkan dengan individu non-dislipidemia. Dalam analisis regresi logistik, setelah disesuaikan dengan jenis kelamin, usia, penggunaan obat penurun lipid, status merokok, dan aktivitas fisik, alel G rs1801282 memiliki hubungan yang kuat dengan dislipidemia. (Guclu-Geyik et al., 2023)

Lingkar pinggang (LP) memberikan estimasi lemak perut atau visceral, yang sangat terkait dengan penyakit kardiometabolik dan kematian dini, sehingga lebih baik dalam memprediksi mortalitas dan morbiditas dibandingkan pengukuran BMI. Pengukuran LP sangat berharga untuk penilaian risiko pada individu dengan komplikasi terkait obesitas, terlepas dari apakah BMI meningkat atau tidak. Seperti

halnya BMI, risiko kardiometabolik yang terkait dengan peningkatan pengukuran LP bervariasi di antara etnis. Sebagai contoh, orang Asia Selatan dan Asia Timur cenderung mengalami dislipidemia dan T2DM dengan nilai LP yang lebih rendah daripada orang Kaukasia. Perbedaan ini mencerminkan, setidaknya sebagian, peningkatan persen lemak tubuh dan jaringan adiposa visceral yang terlihat bahkan pada nilai LP yang lebih rendah pada populasi Asia.

Analisis subkelompok dilakukan berdasarkan etnis, kondisi kesehatan, usia, dan jenis kelamin subjek, didapatkan orang Asia Timur, pembawa alel G memiliki tingkat BMI yang lebih tinggi, lingkaran pinggang (LP), rasio pinggang terhadap pinggul (WHR), kolesterol total (TC), dan trigliserida (TG) dibandingkan dengan homozigot CC. Pada orang Asia Barat, pembawa alel G memiliki tingkat TC dan TG yang lebih tinggi dibandingkan dengan homozigot CC. Pembawa alel G memiliki tingkat BMI yang lebih tinggi dibandingkan dengan non-pembawa pada orang Asia Selatan dan Afrika, masing-masing. Yang menarik, tidak ditemukan asosiasi signifikan antara polimorfisme rs1801282 dan indeks obesitas atau tingkat lipid serum pada orang Kaukasia Eropa dan Kaukasia Amerika. (S. Li et al., 2022)

Pada pasien dengan T2DM, pembawa alel G memiliki tingkat BMI yang lebih tinggi, LP, WHR, dan TC dibandingkan dengan homozigot CC. Pada pasien dengan MetS, pembawa alel G memiliki tingkat TC yang lebih tinggi dan LDL-C dibandingkan dengan homozigot CC. Pembawa alel G memiliki tingkat BMI yang lebih tinggi dibandingkan dengan non-pembawa pada pasien dengan kelebihan berat badan/obesitas dan pasien CAD, masing-masing. Pada subjek populasi umum/kontrol/subjek sehat, pembawa alel G memiliki tingkat BMI yang lebih tinggi dibandingkan dengan homozigot CC. (S. Li et al., 2022)

Interaksi signifikan antara polimorfisme rs1801282 dan usia serta jenis kelamin terhadap indeks obesitas atau tingkat lipid serum telah terdeteksi. Pembawa alel G memiliki tingkat BMI yang lebih tinggi WHR dan TC dibandingkan dengan homozigot CC pada orang dewasa, tetapi tidak pada anak-anak dan remaja. Tingkat BMI yang lebih tinggi pada pembawa alel G dibandingkan dengan homozigot CC hanya diamati pada pria, dan tingkat LP yang lebih tinggi pada pembawa alel G. (S. Li et al., 2022)

Dalam suatu study, didapatkan frekuensi genotipe GG yang jauh lebih tinggi diamati pada kelompok obesitas diabetes (62,5%) dibandingkan dengan kelompok obesitas non-diabetes (33,75%) dan kelompok sehat (35,45%; $p < 0,001$). Sebaliknya, genotipe CG secara signifikan lebih banyak ditemukan pada kelompok sehat (59,5%) dibandingkan dengan kelompok obesitas diabetes (35%) dan kelompok obesitas non-diabetes (47,5%; $p < 0,001$). Khususnya, genotipe CC menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi pada kelompok obesitas non-diabetes (18,75%) dibandingkan dengan kelompok obesitas diabetes (2,5%) dan kelompok kontrol (5,06%; $p < 0,001$). (AKTAŞ et al., 2024)

Peningkatan kadar HDL yang diamati pada pembawa alel C pada kelompok kontrol mendukung hubungan antara polimorfisme PPAR γ dan metabolisme lipid, menyiratkan manfaat potensial dari alel C dalam mengurangi risiko kardiovaskular. Individu yang membawa alel C menunjukkan kadar kolesterol HDL yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pembawa alel G. (AKTAŞ et al., 2024)

Dalam sebuah meta-analysis menyebutkan hubungan antara polimorfisme rs1801282 dalam gen PPAR γ dan efeknya pada indeks obesitas dan kadar lipid serum. Ditemukan bahwa pembawa alel G rs1801282 memiliki indeks massa tubuh, LP, dan kolesterol total yang lebih tinggi, (S. Li et al., 2022)

Sejumlah studi observasional menunjukkan bahwa alel rs1801282 terkait dengan peningkatan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL-C, serta penurunan kadar HDL-C, yang sejalan dengan temuan beberapa studi kasus-kontrol bahwa pembawa alel G memiliki risiko *coronary artery disease* (CAD) yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan homozigot CC. Pada populasi Tiongkok, Wang dkk. menemukan bahwa pembawa alel G pada polimorfisme rs1801282 memiliki tingkat kolesterol total dan LDL-C yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan subjek dengan genotipe CC, serta bahwa pembawa alel G memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami *miocard infark* (MI). (Song et al., 2022)

Pada populasi diabetes di Mesir, menunjukkan bahwa pembawa alel G dari polimorfisme rs1801282 memiliki tingkat kolesterol total dan LDL-C yang secara signifikan lebih tinggi, serta tingkat HDL-C yang lebih rendah dibandingkan dengan homozigot CC pada populasi penderita diabetes. Para peneliti juga mengamati bahwa risiko CAD tiga kali lebih tinggi pada pembawa alel G dibandingkan dengan non-pembawa. Sama seperti adanya kontradiksi dalam hubungan antara polimorfisme rs1801282 dan CAD, beberapa ketidakkonsistenan yang mencolok juga terdapat dalam hubungan antara polimorfisme rs1801282 dan kadar lipid plasma. Pada populasi lansia Tiongkok (usia >90 tahun), tingkat kolesterol total, LDL-C, dan HDL-C sebanding antara genotipe rs1801282 (CG + GG vs. CC), tetapi pembawa alel G memiliki tingkat trigliserida yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan subjek dengan genotipe CC ($p < 0,001$). Koohdani dkk. juga melaporkan kadar trigliserida yang lebih rendah pada pembawa alel G polimorfisme rs1801282 dibandingkan dengan homozigot CC di antara pasien diabetes tipe 2 (T2DM) Iran. (Song et al., 2022)

Penelitian pada kelompok Wanita prediabetes Eropa Timur didapatkan bahwa risiko Diabetes Tipe 2 (T2D) dipengaruhi oleh sejumlah polimorfisme, termasuk PPAR γ rs1801282. Alel C dari SNP PPAR γ rs1801282 menunjukkan penurunan risiko T2D secara signifikan. *Carrier* genotipe PPAR γ rs1801282 CC mengalami penurunan berat badan yang lebih besar, rasio pinggang/pinggul dan BMI dibandingkan dengan pembawa alel G dalam kelompok terapi diet. Selain itu, ditemukan bahwa alel pelindung terhadap obesitas (PPAR γ rs1801282 alel C) dikaitkan dengan penurunan berat badan efektivitas. Namun, dalam studi kelompok etnis lain, efek perlindungan ini belum ditemukan, dan alel rs1801282 alel G dikaitkan dengan peningkatan risiko obesitas pada populasi Spanyol, India, dan Meksiko. (Valeeva et al., 2022).

Tabel 3. *Difference of significance according to biochemical parameters in study groups*(AKTAŞ et al., 2024)

	Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	p
BMI (kg/m²)	Control-Diabetic Obese	-94,100	9,088	-10,354	<0,001	<0,001
	Control-Nondiabetic Obese	-102,659	10,958	-9,369	<0,001	<0,001
	Diabetic Obese-Nondiabetic Obese	8,559	10,784	0,794	0,427	1,000
Glucose (mg/dl)	Nondiabetic Obese -Control	5,790	12,269	0,472	0,637	1,000
	Nondiabetic Obese- Diabetic Obese	-85,546	12,124	-7,056	<0,001	<0,001
	Control- Diabetic Obese	-79,756	8,181	-9,749	<0,001	<0,001
HDL (mg/dl)	Diabetic Obese- Nondiabetic Obese	39,558	11,998	3,297	0,001	0,003
	Diabetic Obese -Control	40,793	8,139	5,012	<0,001	<0,001
	Nondiabetic Obese -Control	1,235	12,144	0,102	0,919	1,000
Creatinine (mg/dl)	Nondiabetic Obese -Control	21,620	12,170	1,777	0,076	0,227
	Nondiabetic Obese- Diabetic Obese	-53,513	12,079	-4,430	<0,001	<0,001
	Control- Diabetic Obese	-31,893	8,148	-3,914	<0,001	<0,001
Triglyceride (mg/dl)	Nondiabetic Obese -Control	7,946	12,150	0,654	0,513	1,000
	Nondiabetic Obese- Diabetic Obese	-51,050	12,004	-4,253	<0,001	<0,001
	Control- Diabetic Obese	-43,104	8,143	-5,293	<0,001	<0,001
HbA1c (%)	Control- Nondiabetic Obese	-81,186	12,099	-0,015	0,988	1,000
	Control- Diabetic Obese	-81,741	8,215	-9,951	<0,001	<0,001
	Nondiabetic Obese - Diabetic Obese	-81,556	11,989	-6,803	<0,001	<0,001
Urea (mg/dl)	Nondiabetic Obese -Control	14,172	11,982	1,183	0,237	0,711
	Nondiabetic Obese - Diabetic Obese	-42,444	11,908	-3,564	<0,001	0,001
	Control- Diabetic Obese	-28,273	8,089	-3,495	<0,001	0,001

Tabel 4. *Distribution of PPAR-γ (rs1801282) genotypes and alleles according to study groups*(AKTAŞ et al., 2024)

PPAR-γ (rs1801282)	Control n (%)	Non-diabetic Obese n (%)	Diabetic Obese n (%)	χ^2	p
GG	28 (%35,45)	27 (%33,75)	50 (%62,5)	16,876	<0,001
CG	47 (%59,5)	38 (%47,50)	28 (%35,0)	28,390	<0,001
CC	4 (%5,06)	15 (%18,75)	2 (%2,5)	15,220	<0,001
C Allele	55 (%35)	68 (%42,5)	32 (%20)	0,050*	0,822*
				11,644**	0,001**
				13,244***	<0,001***
G Allele	103 (%65)	92 (%57,5)	128 (%80)	0,077*	0,008*
				0,719**	0,396**
				11,123***	0,001***

Frekuensi genotipe GG secara signifikan lebih tinggi pada kelompok obesitas diabetes (62,5%). Sebaliknya, genotipe CG secara signifikan lebih banyak ditemukan pada kelompok kontrol (59,5%) Khususnya, genotipe CC menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi pada kelompok obesitas non-diabetes (18,75%) dibandingkan dengan kelompok obesitas diabetes (2,5%) dan kelompok kontrol (5,06%; $p < 0,001$).

Tabel 5. Distribution of demographic data in study groups according to PPAR- γ C and G alleles (AKTAŞ et al., 2024)

Biochemical Parameters	Diabetic Obese				Non diabetic Obese				Control			
	C Allele		G Allele		C Allele		G Allele		C Allele		G Allele	
	Median (min-max)	<i>p</i>	Median (min-max)	<i>p</i>	Median (min-max)	<i>p</i>	Median (min-max)	<i>p</i>	Median (min-max)	<i>p</i>	Median (min-max)	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	35,21 (30-45)	0,183	34,83 (30-45)	0,386	32,87 (30-52)	0,004	34,73 (30-65)	0,852	25,82 (18-30)	0,165	25,33 (18-30)	0,785
Glucose (mg/dl)	182,0 (97-385)	0,272	176,0 (48-422)	0,183	90,0 (75-105)	0,594	90,0 (75-105)	0,141	92,5 (80-111)	0,935	92,0 (72-111)	0,172
HDL (mg/dl)	44,0 (26-60)	0,622	44,0 (23-66)	1,000	55,0 (34-111)	0,594	51,5 (20-73)	0,722	55,0 (33-75)	0,034	53,0 (32-80)	0,232
Weight (kg)	96,5 (68-125)	0,405	95,0 (68-140)	0,035	87,9 (73-160)	0,080	93,65 (73-160)	0,712	71,0 (53-96)	0,496	70,0 (50-98)	0,664
Creatinine (mg/dl)	0,70 (0,4-1,6)	0,017	0,80 (0,4-2,66)	0,332	0,58 (0,37-0,9)	0,967	0,57 (0,34-0,9)	0,222	0,66 (0,41-1,1)	0,602	0,68 (0,39-1,1)	0,745
Trygliceride (mg/dl)	168,0 (59-815)	0,372	165,0 (50-815)	0,136	84,5 (29-936)	0,712	99,5 (36-936)	0,273	100,5 (31-278)	0,924	100,5 (31-364)	0,695
HbA1c (%)	8,20 (5,5-13,7)	0,575	8,10 (5,1-13,7)	0,795	5,40 (4,9-6)	0,174	5,40 (4,5-6)	0,186	5,30 (4,8-5,9)	0,855	5,35 (4,7-6)	0,824
Urea (mg/dl)	29,0 (16-64)	0,041	31,5 (16-105)	0,612	25,0 (13-37)	0,652	25,0 (15-35)	0,042	26,5 (16-47)	0,622	26,0 (12-47)	0,916

Analisis varian gen PPAR- γ rs1801282 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada kadar kreatinin, HDL, dan urea di seluruh kelompok studi ketika membandingkan distribusi alel C dan G. Pada kelompok obesitas diabetes. Pada kelompok kontrol, individu yang membawa alel C menunjukkan kadar kolesterol HDL yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pembawa alel G (53,0 mg/dl) ($p = 0,034$).