

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kejadian Obesitas berdasarkan data 2000-2016 Indonesia menjadi negara 20 teratas dengan peningkatan yang cepat pada proporsi orang dewasa dengan overweight-obesitas ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) 3.4% dan diprediksi tingkat kejadian IMT tinggi pada tahun 2020-2035 sebesar 4% setara dengan 120 juta kasus.(Lobstein et al., 2024) Berdasarkan data Riskesdas Indonesia 2018 peringkat pertama angka kejadian overweight (IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) dan obesitas (IMT $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) terjadi di kota Manado.(Kemenkes RI, 2018) Beberapa daerah di Sulawesi utara yaitu kota Tomohon (36.4%), kota Minahasa (33.6%), kota Bitung (32.8%), kab Minahasa selatan (32.3%) dan Manado (32.1%) termasuk 10 kabupaten dengan prevalensi tinggi kejadian obesitas.(Ayuningtyas et al., 2022; Kementerian Kesehatan RI, 2019) Hasil dari penelitian oleh Joseph G 2017, Konsumsi pangan masyarakat Sulawesi Utara yang menyumbangkan energi paling besar yaitu Minyak sayur dan Lemak 256,8 kkal (12,8%) dibandingkan dengan sumber sayur dan buah 171,0 kkal (8,5%) (Joseph H Gabriel, 2017) Masyarakat etnis Minahasa 38,5% mengkonsumsi dua kali seminggu makanan khas Minahasa yang mengandung asam lemak jenuh.(Kandou D Grace, 2009) Peningkatan kejadian overweight-obesitas berdampak pada peningkatan penyakit non komunitas antara lain stroke, diabetes melitus dan penyakit jantung.(Lobstein et al., 2024) Angka kematian dan kecacatan terkait dengan Diabetes Melitus tipe 2 yang disebabkan oleh obesitas telah lebih dari tiga kali lipat selama periode 1990–2019, dengan tren peningkatan yang paling signifikan dilaporkan pada pria di negara berpenghasilan rendah dan menengah.(Koliaki et al., 2023)

Gangguan keseimbangan glukosa akan berdampak pada resisten insulin dan menyebabkan Diabetes Melitus tipe 2 (DM tipe 2). Gangguan pensinyalan insulin pada otot rangka dan hati yang berdampak dalam keseimbangan glukosa berkaitan dengan Indeks Massa Tubuh yang tinggi dikarakterisasikan dengan peningkatan lemak tubuh akibat kelebihan asupan energi.(Busebee et al., 2023a) Populasi Asia memiliki kadar lemak tubuh yang lebih tinggi pada IMT tertentu, terutama pada jaringan adiposa visceral berkaitan dengan resistensi insulin, yang diamati pada tingkat seluler dan fisiologis. Kejadian DM tipe 2 lebih tinggi terjadi pada populasi Asia dengan nilai lingkar pinggang yang lebih rendah dibandingkan dengan peningkatan persen lemak tubuh dan jaringan adiposa visceral. Lingkar pinggang terkait dengan peningkatan risiko kardiometabolik pada ukuran $\geq 90 \text{ cm}$ dan $\geq 80 \text{ cm}$ untuk pria dan wanita Asia dapat mengidentifikasi orang yang berisiko terkena DM tipe 2 atau komplikasi spesifik lainnya.(Tham et al., 2023)

Obesitas merupakan kombinasi dari faktor genetik dan kondisi lingkungan. Ada banyak interaksi gen-lingkungan yang jelas berkontribusi pada hereditabilitas obesitas.(Busebee et al., 2023) Nutrigenetika sebagai dasar dari nutrisi yang tepat. Variasi genetik dalam bentuk polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) berperan atas heterogenitas dalam respons diet individu, risiko obesitas dan diabetes tipe 2. Interaksi antara SNP dapat memengaruhi komposisi tubuh, sinyal insulin, dan faktor diet terhadap pengaruhnya pada tingkat adipositas dan homeostasis glukosa pada obesitas dan diabetes tipe 2.(Antwi, 2023) DM tipe 2 yang bersifat multigenetik TCF7L2 menjadi gen kandidat utama yang terlibat dalam pengaturan sekresi dan sensitivitas insulin.(Marcum, 2020)

Analisis subkelompok berdasarkan etnis menunjukkan bahwa semua TCF7L2 rs 12255372 semua genotipe secara signifikan terkait dengan DM tipe 2 untuk Asia, genotipe dan alel risiko T secara signifikan terkait dengan diabetes mellitus tipe 2.(Wang et al., 2013) Pada penelitian *GeNulne Collaboration* variasi genetik TCF7L2 rs 12255372 di Indonesia sebesar 9% selain pada populasi India

dan sri lanka. (Vimaleswaran, 2020) TCF7L2 yang dinonaktifkan dalam adiposit (sel lemak) menyebabkan hipertrofi adiposit (peningkatan ukuran sel) dan resistensi insulin, baik di jaringan perifer maupun hati. (Del Bosque-Plata et al., 2021a) Polimorfisme pada gen TCF7L2 dapat memengaruhi risiko DM tipe 2 dengan mengatur ekspresi GLP-1. Peran GLP-1 adalah merangsang sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon, sehingga berkontribusi dalam membatasi ekskresi glukosa post prandial. (Wang et al., 2013)

Obesitas dan penyakit metabolik merupakan masalah kesehatan yang semakin meningkat di Sulawesi Utara. Salah satu faktor genetik yang banyak dikaitkan dengan risiko tersebut adalah polimorfisme gen TCF7L2 rs12255372. Namun, hingga kini belum ada penelitian yang secara khusus menilai pengaruh polimorfisme ini terhadap indikator klinis seperti IMT, lingkaran pinggang, profil lipid, dan kadar glukosa darah puasa pada etnis Minahasa, Sangihe Talaud, dan Bolaang Mongondow. Mengingat adanya variasi budaya makan, ketersediaan pangan, serta kondisi sosial ekonomi di wilayah ini, penelitian ini penting dilakukan untuk memahami interaksi genetik-lingkungan dalam menentukan risiko obesitas dan gangguan metabolik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Obesitas masih menjadi permasalahan nutrisi baik ditingkat global dan nasional. Data RISKESDAS 2013-2018 peningkatan obesitas yang masih terjadi dengan kejadian lebih tinggi pada usia 18-25 tahun dan di perkotaan.
2. Faktor resiko terhadap penyakit DM tipe 2 akibat peningkatan berat badan pada obesitas dikaitkan dengan konsentrasi Glukosa darah sewaktu dan Profil lipid menandakan peningkatan resiko resistensi insulin akibat disfungsi jaringan adiposa.
3. Polimorfisme TCF7L2 rs 12255372 memengaruhi pengaturan sinyal penyimpanan jaringan adiposa dan sensitifitas insulin
4. Hubungan antara Polimorfisme TCF7L2 rs 12255372 pada lingkaran pinggang, glukosa darah sewaktu dan profil lipid pada usia dewasa muda Etnis Minahasa, Sangihe Talaud Dan Bolaang Mongondow Di Sulawesi Utara.

1.3 Tujuan Penelitian

- Mengetahui hubungan polimorfisme TCF7L2 rs 12255372 dengan IMT, Lingkaran Pinggang, Profil Lipid Dan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Dewasa Muda Etnis Minahasa, Sangihe Talaud Dan Bolaang Mongondow Di Sulawesi Utara terhadap menurunkan tingkat kematian di Indonesia akibat penyakit tidak menular.
- Mengetahui sebaran karakteristik berdasarkan usia, jenis kelamin, etnis, status gizi berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), lingkaran pinggang, dan asupan lemak.
- Mengetahui pola asupan makanan pada subyek penelitian
- Mengetahui distribusi genotipe TCF7L2 rs 12255372
- Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen TCF7L2 rs 12255372 dengan biomarker glukosa darah puasa dan profil lipid
- Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen TCF7L2 rs 12255372 IMT dan Lingkaran pinggang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu

- Memperkaya literatur mengenai bagaimana faktor genetik dan lingkungan saling berinteraksi dalam menentukan status metabolik, sehingga menjadi dasar bagi pengembangan strategi nutrisi yang lebih personal dan berbasis genetik.

- Memperluas ilmu pengetahuan di bidang gizi klinik dan nutrigenomik, dengan menekankan bahwa variasi genetik dapat memengaruhi respons tubuh terhadap pola makan
- Memperkaya ilmu pencegahan penyakit tidak menular (NCDs) melalui pendekatan nutrigenetik. Dengan memahami hubungan antara genotipe, pola makan, dan risiko metabolik, penelitian ini dapat membantu masyarakat luas dalam merancang pola diet yang lebih sehat dan sesuai dengan predisposisi genetik, sehingga mendukung program nasional dalam menurunkan prevalensi obesitas dan diabetes.

1.4.2 Aplikasi

a. Individu : Dari hasil penelitian diharapkan dapat memberi informasi tentang ada tidaknya polimorfisme gen TCF7L2 rs 12255372 terhadap IMT, Lingkar pinggang, Glukosa darah Puasa dan profil lipid pada Dewasa Muda Etnis Minahasa, Sangihe Talaud Dan Bolaang Mongondouw Di Sulawesi Utara dalam pencegahan penyakit tidak menular sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

b. Institusi : Dari hasil 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 dan menjadi tambahan informasi dalam program program institusi/pemerintah terkait pencegahan penyakit tidak menular.

c. Peneliti : Dari hasil penelitian ini diharapkan peneliti dapat menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama kuliah dan memanfaatkan hasil penelitian ini dalam melakukan penelitian lainnya dengan menggunakan metode penelitian yang baik dan benar

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

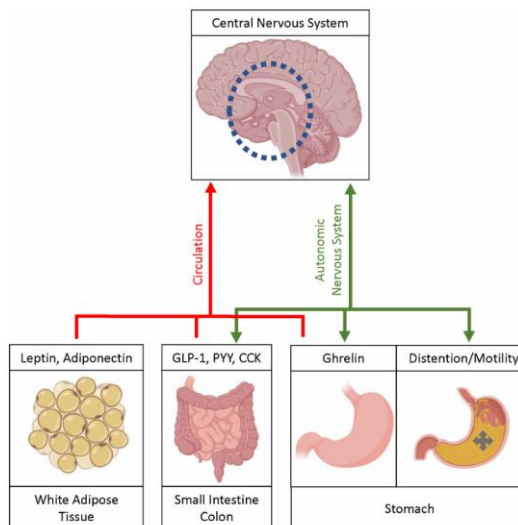
2.1.1 Karakteristik Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan jaringan adiposa hasil dari keseimbangan energi positif jangka panjang hasil dari beberapa interaksi yaitu faktor genetik, lingkungan, dan psikososial yang memediasi asupan makan dan pengeluaran energi. (Gjermeni et al., 2021) Penilaian status berat badan dengan indeks massa tubuh (IMT), yang didefinisikan sebagai berat badan (kg) / tinggi badan (m)². Kriteria klasifikasi IMT tahun 2002 pada populasi ASIA yaitu IMT 23–27,5 kg/m² sebagai kelebihan berat badan dan IMT $\geq$ 27,5 kg/m² sebagai obesitas. (Chooi et al., 2019) Lingkar pinggang menilai lemak perut atau viseral, yang sangat terkait dengan penyakit kardiometabolik dan kematian dini yang lebih baik dalam memprediksi mortalitas dan morbiditas dibandingkan dengan IMT. Pengukuran lingkar pinggang dapat menilai resiko individu terhadap komplikasi pada obesitas yang tidak dipengaruhi dengan IMT. (Tham et al., 2023) Lingkar pinggang dan rasio pinggang/pinggul (WHR) digunakan untuk menentukan status *Abdominal obesity*. *American Heart Association dan National Heart, Lung, and Blood Institute*, batas lingkar pinggang untuk status obesitas abdominal adalah 90 cm untuk pria Asia dan 80 cm untuk wanita Asia sedangkan WHR >0.90 pada pria dan >0.85 pada wanita berdasarkan pedoman WHO sebagai status obesitas abdominal. (W. Yang et al., 2007)

Lingkungan menjadi salah satu yang memengaruhi peningkatan risiko kelebihan berat badan dan obesitas. Akses mudah dan harga yang murah makanan berenergi tinggi disertai banyaknya promo produk makanan tidak sehat yang diproses dan berkadar energi tinggi. Masyarakat dengan status sosial ekonomi yang lebih rendah memiliki akses yang lebih mudah untuk mendapatkan makanan yang tidak sehat dan murah ini. Aktivitas fisik yang rendah karena akses terbatas ke aktivitas fisik atau kegiatan rekreasi dikaitkan dengan peningkatan obesitas. Perubahan pola asupan makan individu karena pengaruh dari pendapatan yang tinggi dari tradisional karbohidrat dan lemak menjadi pola makan tinggi gula, lemak, dan daging hewan selain itu minuman ringan gula tinggi, makanan cepat saji yang padat energi, dan produk hewani. (Ahmed et al., 2021)

2.1.2 Patomekanisme obesitas

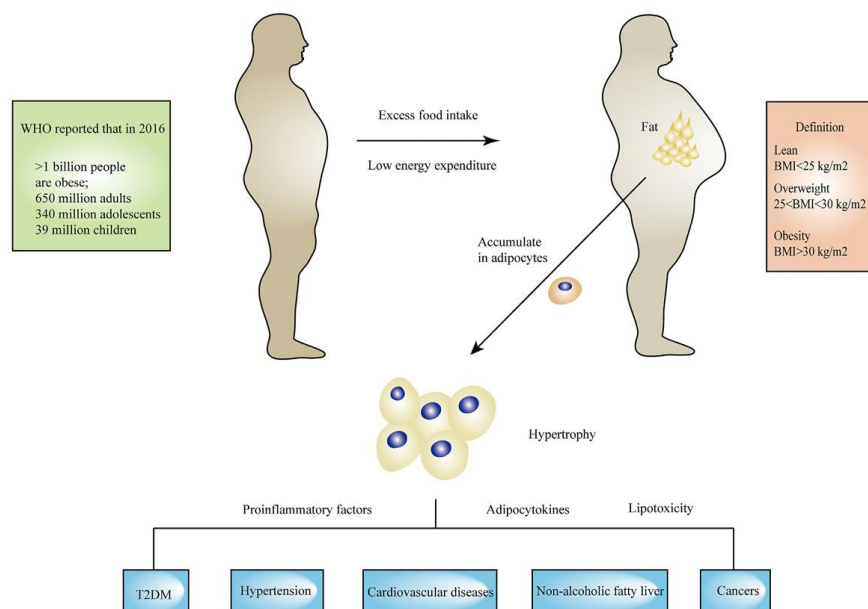
Keseimbangan energi dipengaruhi dari asupan energi dan pengeluaran energi. Peningkatan berat badan terjadi bila keseimbangan energi positif. Secara fisiologis, regulasi energi melibatkan proses yang kompleks dan saling berhubungan, termasuk proses sensorimotor enterik, sinyal hormon perifer, dan jalur neurologis perifer dan sentral. Pengaturan asupan makanan dan pengeluaran energi melalui hubungan antara otak dan jaringan perifer, termasuk jaringan adiposa dan usus (Gambar 1). Asupan energi diatur oleh jalur sensorik enterik yang menghasilkan sinyal aferen vagus dan kaskade endokrin yang mengaktifkan, antara lain, wilayah otak yang mengontrol nafsu makan dan perilaku makan. Sisa pengeluaran energi disebabkan oleh efek termik dari makanan dan aktivitas fisik. Jalur hormon dan neurologis spesifik memediasi domain pengeluaran energi ini yang mungkin berkontribusi pada obesitas.



Gambar 1 Pengaturan energi pusat dan perifer(Busebee et al., 2023b)

Ketika asupan energi lebih dari yang dibutuhkan, energi akan disimpan sebagai lemak dan glikogen dalam jaringan adiposa subkutan (SAT) dan organ tubuh. Jaringan adiposa (AT) terdiri dari jaringan adiposa putih (WAT) sebagai endokrin aktif dan merupakan organ penyimpan lipid yang utama dan aman, sedangkan jaringan adiposa coklat (BAT) menghasilkan panas pada saat stimulasi b-adrenergik atau paparan dingin, sebuah proses yang dikenal sebagai termogenesis adaptif dan sangat penting dalam menjaga homeostasis dan menunjukkan efek yang menguntungkan pada glukosa darah. (Jin et al., 2023) Jaringan adiposa (terutama jaringan adiposa putih) dibagi menjadi dua jenis yaitu subkutan dan viseral; yang menjadi simpanan subkutan adalah gluteal, femoralis, dan subkutan abdomen; dan beberapa simpanan viseral adalah omental, mesenterika, dan perirenal.

Komposisi utama jaringan adiposa adalah adiposit. Pembesaran massa lemak ditandai dengan pembesaran ukuran sel adiposit (hipertrofi) dan proliferasi (hiperplasia). Nutrisi yang lebih menyebabkan penumpukan lemak dalam bentuk trigliserida disimpan dalam adiposit. Ketika adiposit tidak dapat mengambil trigliserida berlebih, tubuh akan mensintesis adiposit baru; proses ini disebut adipogenesis sehingga terjadi peningkatan penyimpanan lemak. Jaringan adiposa yang tidak berfungsi, membatasi pembentukan kembali hiperplastik, yang menyebabkan hipertrofi adiposit dan disfungsi metabolisme sistemik.(Ahmed et al., 2021) Kelebihan adiposit (Gambar 2) pada obesitas terkait dengan berbagai perubahan metabolik, inflamasi, imun, dan mekanik yang memediasi kerusakan jaringan dan komorbiditas antara lain penyakit pembuluh jantung, diabetes mellitus tipe 2, dan kanker.(Busebee et al., 2023b)



Gambar 2 Patomekanisme hipertrofi adiposit

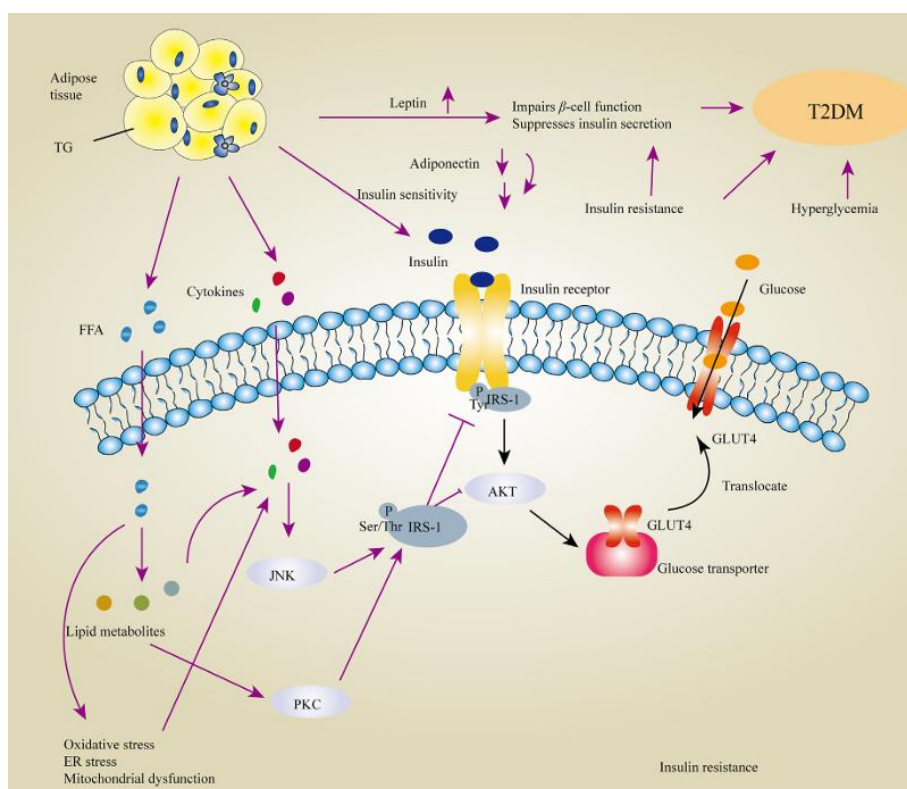
2.1.3 Gangguan metabolisme glukosa dan lipid

Asupan nutrisi yang berkontribusi pada peningkatan obesitas yaitu konsumsi gula dan lemak jenuh yang tinggi. Gula tambahan adalah gula ekstra yang ditambahkan di atas kandungan gula alami dalam makanan, seperti glukosa, sukrosa, maltosa, dekstrosa, dan fruktosa. Glukosa yang tinggi secara langsung merusak sensitivitas insulin dalam hepatosit dan menghasilkan glukotoksisitas. Asupan fruktosa berlebih secara signifikan meningkatkan kandungan trigliserida hati, merusak sensitivitas insulin. Konsumsi makanan dengan lemak jenuh tinggi berdampak pada sensitivitas insulin dan meningkatkan gula darah postprandial dan peradangan, yang berkontribusi pada obesitas. Asupan Lemak memiliki efek rendah terhadap penurunan asupan makanan dan meningkatkan sekresi insulin. (Ahmed et al., 2021)

Asupan nutrisi berlebih, lemak cenderung menumpuk di simpanan visceral dan subkutan, terjadi hipertrofi dan hiperplasia membuat simpanan lebih besar dan tidak sehat yang dikaitkan dengan obesitas abdominal, yang lebih merusak kesehatan metabolik, merekrut makrofag, dan sel imun lainnya, meningkatkan inflamasi sistemik, dan meningkatkan akumulasi lemak ektopik. Obesitas ditandai dengan resistensi insulin dan hiperglikemia, sebagai akibat dari peningkatan kadar asam lemak bebas, akhirnya mengakibatkan hiperinsulinemia. Peningkatan sekresi insulin dengan merangsang penyerapan asam lemak dan glukosa oleh adiposit dan penyimpanan kalori dalam bentuk lemak, yang secara bersamaan menghambat lipolisis. Massa lemak visceral yang lebih besar dan massa lemak subkutan yang lebih rendah. Gangguan kapasitas penyimpanan lemak pada jaringan adiposa menyebabkan penimbunan lemak ektopik dan berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin. (Ahmed et al., 2021) Metabolisme insulin dipengaruhi oleh jumlah lemak visceral terhadap pelepasan asam lemak bebas sehingga mengurangi pembersihan insulin oleh hati, yang menyebabkan resistensi insulin dan hiperinsulinemia. (ZHANG et al., 2016)

Resistensi insulin (IR) didefinisikan sebagai ketidakmampuan jaringan target insulin seperti otot rangka, hati, dan jaringan adiposa dalam melakukan penyerapan dan penggunaan glukosa terhadap insulin yang bersirkulasi secara baik. Jaringan adiposa visceral mengatur homeostasis metabolik dan resistensi insulin progresif sehingga meningkatkan risiko DM tipe 2. Resistensi insulin menyebabkan

penurunan penghambatan lipolisis yang bergantung pada insulin dan adiposit tidak dapat menerima TG dari VLDL atau menghidrolisis TG intraseluler, yang menyebabkan lebih banyak FFA yang dilepaskan ke dalam sirkulasi. Ketika kapasitas penyimpanan jaringan adiposa subkutan terlampaui, atau ketika metabolisme lipid normal terganggu pada pasien obesitas, lemak mulai terakumulasi di organ jaringan non-adiposa lainnya, yang mendorong pembentukan jaringan adiposa visceral. Peningkatan produksi dan sekresi adipokin proinflamasi oleh jaringan adiposa dapat meningkatkan apoptosis yang diinduksi IL-1 β pada sel β dengan mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B dan JAK/STAT. Hiperlipidemia yang diinduksi oleh insulin menyebabkan akumulasi lipid pada sel β dan menginduksi apoptosis sel β . Hiperglikemia yang diinduksi oleh resistensi insulin memicu apoptosis sel β melalui efek glukotoksik pada sel β yang menunjukkan efek negatif pada sekresi insulin. Setiap peningkatan standar deviasi pada massa jaringan adiposa subkutan (SAT) menurunkan kemungkinan terjadinya IR sebesar 48%, sedangkan setiap peningkatan standar deviasi pada massa AT visceral (VAT) meningkatkan kemungkinan terjadinya IR sebesar 80%. (Jin et al., 2023)



Gambar 3 Patofisiologi resistensi insulin pada obesitas. (Jin et al., 2023)

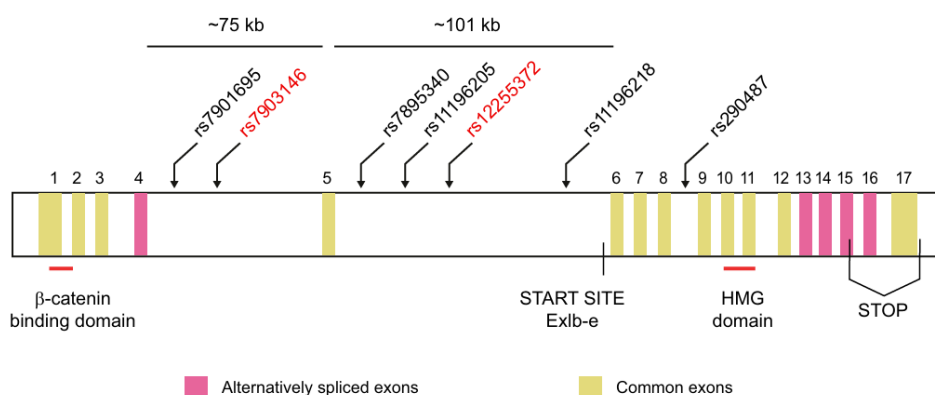
Faktor risiko komorbiditas dari obesitas yaitu diabetes melitus tipe 2. Kejadian diabetes melitus secara umum meningkat, kejadian diabetes tipe 2-yang menyumbang lebih dari 90% kasus diabetes-meningkat dengan kecepatan empat kali lipat dalam empat dekade terakhir. Meskipun diabetes melitus tipe 2 bersifat multigenetik, gen kandidat utama adalah gen transcription factor 7-like 2 (TCF7L2), yang terlibat dalam mengatur sekresi dan sensitivitas insulin. Terakhir, penelitian berdasarkan nutrigenetik/nutrigenomik memberikan wawasan tentang dampak nutrisi, seperti lemak tak jenuh ganda, terhadap gen, seperti TCF7L2.

2.2 TCF7L2

2.2.1 Karakteristik Struktur dan fungsi TCF7L2

Gen TCF7L2, yang terletak pada kromosom 10q25.3, terlibat dalam pengaturan ekspresi gen dan memainkan peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk perkembangan dan kanker. Karakteristiknya berdasarkan deskripsi :

1. Struktur Gen: TCF7L2 terdiri dari 18 ekson, dan pola penyambungannya (splicing) kompleks, yang bervariasi di berbagai jaringan. Kompleksitas ini menunjukkan pembentukan berbagai isoform dengan fungsi yang berbeda.
2. Domain Fungsional:
 - o Domain Pengikatan β -Catenin: Terletak pada ekson 1, domain ini berinteraksi dengan β -catenin, yang merupakan pemain kunci dalam jalur sinyal Wnt, yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel.
 - o Domain Pengikatan HMG Box: Ditemukan pada ekson 10 dan 11, domain ini bertanggung jawab untuk pengikatan DNA, yang sangat penting untuk mengatur ekspresi gen.
3. Konservasi Antar Spesies: Domain pengikatan β -catenin maupun domain HMG box sangat terjaga di berbagai spesies, yang menunjukkan peran fungsional yang sangat penting. Selain itu, pola splicing pada wilayah 3' dari ekson 18 menunjukkan tingkat konservasi yang signifikan di spesies seperti *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, dan ayam.
4. Isoform Alternatif: Penyambungan alternatif dari gen ini dapat menghasilkan isoform dengan aktivitas transaktivasi yang berbeda. Isoform ini dapat bertindak sebagai agonis (pengaktif) maupun antagonis (penghambat) transkripsi gen, yang mempengaruhi berbagai proses seluler, termasuk yang terlibat dalam kanker kolorektal (CRC).
5. Konservasi Evolusi: Motif pengikatan yang terjaga pada wilayah COOH-terminal lebih lanjut mendukung pentingnya evolusioner gen ini, karena motif tersebut telah dipertahankan sepanjang evolusi. (Del Bosque-Plata et al., 2021a)



Gambar 4 Struktur gen TCF7L2 (Del Bosque-Plata et al., 2021a)

Peran TCF7L2, berikut :

1. Mengatur ekspresi gen, diferensiasi jaringan, dan berbagai proses seluler melalui jalur sinyal Wnt dan interaksinya dengan faktor transkripsi TCF/LEF yaitu
 - a. Komponen Jalur Wnt
Jalur ini melibatkan 19 glikoprotein yang disekresikan, yang memiliki 22 atau 24 residu sistein yang sangat terjaga. Protein-protein ini memiliki tujuh domain transmembran

yang bertindak sebagai ligan untuk reseptor yang memediasi peristiwa sinyal di jaringan perkembangan dan dewasa.

b. Peran Jalur Wnt/ β -Catenin

Jalur sinyal Wnt/ β -catenin terlibat dalam berbagai respons spesifik jaringan. Jalur ini mempengaruhi berbagai protein efektor nuklir, termasuk protein TCF (faktor transkripsi T-cell), yang merupakan faktor transkripsi penting yang terlibat dalam mengatur transkripsi gen. Faktor transkripsi ini merespons sinyal Wnt dengan berinteraksi dengan β -catenin, mediator kunci dalam jalur ini.

c. Faktor Transkripsi TCF/LEF

Keluarga faktor transkripsi TCF/LEF (yang mencakup TCF7, TCF7L1, TCF7L2, dan LEF1) adalah pemain kunci dalam kaskade sinyal ini. Faktor-faktor ini merespons sinyal Wnt dengan mengatur transkripsi melalui mekanisme yang disebut "interrupter transkripsional." Interrupter ini sebagian memodulasi interaksi antara β -catenin dan faktor TCF/LEF, mempengaruhi kemampuan mereka untuk merekrut kompleks koaktivator.

d. Regulasi oleh Isoform

Spesifisitas dan pengaturan halus jalur Wnt/ β -catenin dikendalikan oleh ekspresi seluler dari empat anggota keluarga TCF/LEF. Faktor-faktor transkripsi ini memiliki berbagai isoform, masing-masing dengan afinitas pengikatan DNA yang berbeda, fungsi regulasi (aktivasi atau represi), dan spesifisitas yang bervariasi untuk gen target yang mereka kendalikan. Hal ini memungkinkan regulasi yang tepat dari ekspresi gen dan aktivitas jalur dalam konteks seluler yang berbeda. (Del Bosque-Plata et al., 2021a)

2. Peran penting dalam mengatur kadar glukosa darah melalui

- a. Aksi sentral TCF7L2 dalam mengendalikan homeostasis glukosa melalui jalur pensinyalan GLP-1 di otak. Produksi GLP-1 otak terbatas di batang otak, reseptor GLP-1 diekspresikan melalui inti hipotalamus. TCF7L2 otak mengaktifkan ekspresi GLP-1 di batang otak, dan GLP-1 bekerja di inti hipotalamus yang mendorong aktivasi pensinyalan Wnt melalui Camp / protein kinase yang bergantung pada Camp lalu protein kinase yang diaktifkan oleh AMP memediasi efek anorektik GLP-1. (Nobrega, 2013)
- b. Sekresi insulin yang bergantung pada glukosa. Gen proglukagon (GCG) yang terletak pada kromosom 2q24.2 dapat diaktifkan oleh TCF7L2 di jalur pensinyalan WNT, dan mengekspresikan peptida mirip glukagon (GLP-1) di usus. (Del Bosque-Plata et al., 2021b)
- c. GLP-1, produk transkripsi gen glukagon (Gcg) dalam sel L usus dan neuron batang otak memberikan tindakan kuat yang mendorong pembuangan glukosa dalam tubuh, termasuk stimulasi sekresi insulin dalam sel-b dan efek anoreksia sentral di otak. (Nobrega, 2013)

2.2.2 Polimorfisme TCF7L2 rs 12255372

Variasi genetik individu (misalnya SNPs) memengaruhi respons tubuh terhadap nutrisi. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) merupakan sumber utama variasi genetik manusia, perubahan satu basa DNA yang umum terjadi di populasi. Variasi ini memengaruhi kebutuhan gizi dan risiko penyakit kronis tidak menular (NTCDs), termasuk obesitas. Nutrigenetik dapat menjelaskan *siapa* yang lebih rentan terhadap obesitas karena membawa SNP tertentu. (Sales et al., 2014)

SNP, muncul akibat perubahan satu basa DNA (misalnya A $\rightarrow$ T atau G $\rightarrow$ C) yang terjadi selama replikasi DNA dengan sifatnya alami terjadi mutasi kecil yang diwariskan dari orang tua ke anak,

sehingga menjadi bagian dari keragaman genetik populasi. Lingkungan tidak menciptakan SNP baru secara langsung. SNP adalah variasi genetik yang sudah ada dalam genom. Namun, lingkungan dan gaya hidup (diet, aktivitas fisik, paparan zat tertentu) dapat memengaruhi ekspresi gen (nutrigenomik) dan memperkuat atau melemahkan efek SNP terhadap risiko obesitas atau diabetes. SNP dapat:

- Mengubah metabolisme nutrisi (misalnya lemak, karbohidrat, vitamin).
- Mempengaruhi preferensi makanan dan perilaku makan.
- Meningkatkan atau menurunkan risiko obesitas dan penyakit metabolik. (Guevara-Ramírez et al., 2022)

Polimorfisme genetik (misalnya SNP pada TCF7L2, FTO, PPAR γ , dll.) tidak bekerja sendirian. Efeknya terhadap risiko obesitas, sindrom metabolik, atau diabetes tipe 2 sangat dipengaruhi oleh lingkungan, terutama diet dan aktivitas fisik. *Gene–environment interaction* yaitu gen tertentu meningkatkan resiko, tetapi manifestasi klinisnya muncul atau diperberat oleh pola makan tinggi lemak, konsumsi energi berlebih, atau gaya hidup sedentari. (Phillips, 2013)

Varian gen yang berkontribusi pada DM tipe 2 beberapa varian berada dalam ketidakseimbangan hubungan (LD), serta terletak di wilayah non-kode tanpa efek fungsional yang jelas. Varian risiko kandidat yang paling mungkin dengan rasio odds 1.4, adalah polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) rs12255372, pada ketidakseimbangan hubungan yang kuat dengan penanda mikrosatelit DG10S478, sedangkan alel rs12255372-T menunjukkan hubungan yang paling signifikan secara statistik dengan T2D. (Adams & Vella, 2018; ZHANG et al., 2016)

SNP rs12255372 adalah salah satu polimorfisme yang terdapat pada gen TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2), yang terletak di kromosom 10q25.2–q25.3. Gen TCF7L2 berperan penting dalam jalur Wnt signaling dan regulasi metabolisme glukosa, terutama melalui pengaruhnya terhadap fungsi sel β pankreas dan sekresi insulin.

- Lokasi SNP: rs12255372 berada di intron 4 dari gen TCF7L2, bukan di daerah promotor. Jadi, SNP ini termasuk intron variant, bukan promotor SNP.
- Fungsi gen TCF7L2: gen ini mengkode faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi ekspresi gen target jalur Wnt, memengaruhi proliferasi sel, diferensiasi, dan metabolisme glukosa.
- Relevansi klinis: alel T dari rs12255372 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 dan obesitas abdominal, melalui mekanisme predisposisi terhadap disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin

TCF7L2 rs 12255372 berada di wilayah noncoding, tidak mengubah struktur protein TCF7L2 secara langsung, tetapi: Mengatur ekspresi gen melalui efek cis-regulatory, memengaruhi aktivitas enhancer dan struktur kromatin terbuka di sel pankreas. Berhubungan dengan splicing alternatif, sehingga dapat menghasilkan isoform TCF7L2 yang berbeda dengan fungsi agonistik atau antagonistik terhadap transaktivasi gen target. Konsekuensi fisiologis: varian ini memengaruhi sekresi insulin, regulasi glukosa, dan sensitivitas insulin. Studi menunjukkan bahwa pembawa alel risiko memiliki penurunan fungsi sel β pankreas dan peningkatan risiko onset T2D. (del Bosque-Plata et al., 2022)

Setiap PCR menggunakan primer common sense (CFW) dan salah satu dari dua primer antisense (Rev G atau Rev T) yang spesifik untuk alel Poli T dan Poli G dari polimorfisme rs12255372. Pada penelitian Olefongo D, dkk 2025 diperoleh alel T pada non-diabetes sebagai tanda predisposisi terjadinya diabetes melitus tipe 2 meskipun secara genetik memiliki kecenderungan, belum mengembangkan penyakit atau mendapat manfaat dari faktor perlindungan sehingga menunda timbulnya penyakit. Ada kemungkinan juga bahwa pada populasi spesifik ini, faktor genetik atau lingkungan lainnya memoderasi efek gen TCF7L2. (Oléfongo et al., 2025) .

Pada populasi Asia, frekuensi alel T jauh lebih rendah, sering kali <5% pada beberapa studi. Distribusi genotipe didominasi oleh GG, dengan TT hampir tidak ditemukan. Berbeda dengan populasi eropa yang alel T relatif tinggi (20-30%), populasi kaukasia alel T (25-42%), populasi afrika alel T (28-32%) dan populasi Amerika alel T (2-31%). Meskipun demikian, meta-analisis tetap menunjukkan adanya asosiasi

signifikan pada populasi Asia antara alel T dengan T2DM, meski efeknya lebih kecil dibanding Eropa dan Kaukasia.(Wang et al., 2013)

Tabel 1 Polimorfisme TCF7L2 rs 12255372 alel Gen G/T

Polymorphism	primers Nucleotide sequences
rs12255372 G/T	CFw: 5'CTGGAACTAAGGCGTGAGGGA 3'
	Rev_G: 5'CAGAGGCCTGAGTAATTATCAGAATATGATC 3'
	Rev_T: 5'CAGAGGCCTGAGTAATTATCAGAATATGCTA 3'

2.2.3 Patomekanisme TCF7L2 terhadap Resistensi Insulin

Diabetes melitus dikaitkan dengan obesitas ditandai dengan peningkatan glikemia yang disebabkan oleh gangguan kerja insulin atau resistensi insulin (IR), dan disfungsi sel beta. (del Bosque-Plata et al., 2022a) Resistensi insulin merupakan kondisi efek biologis insulin yang lebih rendah dari yang diharapkan disebabkan oleh kerusakan pada pengambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin, khususnya dalam sintesis glikogen dan oksidasi glukosa.(Ormazabal et al., 2018)

TCF7L2 sebagai gen yang rentan terhadap penyakit diabetes melitus dalam mengatur sekresi dan sensitivitas insulin.(Marcum, 2020) Sinyal Wnt, miRNA dapat memodulasi perkembangan sel lemak, berkaitan dengan obesitas dan resistensi insulin. TCF7L2 bila dinonaktifkan dalam adiposit (sel lemak), menyebabkan hipertrofi adiposit (peningkatan ukuran sel) dan resistensi insulin, baik di jaringan perifer maupun hati. TCF7L2- *Silencing* memberikan efek negatif pada sekresi insulin yang dimediasi oleh glukosa yang diduga kerusakan sekresi insulin yang mendasari peningkatan kejadian diabetes tipe 2 pada pembawa alel TCF7L2 yang berisiko. (Del Bosque-Plata et al., 2021b)

Organ hati menyumbang 30% dari pembuangan glukosa yang dirangsang insulin dan resistensi insulin menyebabkan gangguan keluaran glukosa dan metabolisme asam lemak yang menyebabkan peningkatan kandungan trigliserida dan sekresi VLDL dari hati.(Ormazabal et al., 2018) Obesitas terjadi peningkatan asam lemak bebas (FFA) dapat memicu resistensi insulin melalui akumulasi lipid (lipid ektopik). PKC atipikal yang aktif dapat menurunkan stimulasi insulin pada pengambilan glukosa pada otot rangka, serta menurunkan sintesis glikogen sehingga peningkatan pengiriman glukosa oleh hati. Selain itu, FFA dapat mengaktifkan langsung Toll-like Receptor 4 (TLR4) dan respon imun bawaan sehingga memicu resistensi insulin. Faktor inflamasi pada peningkatan akumulasi ATM (makrofag jaringan adiposa) dapat meningkatkan lipolisis dan meningkatkan sintesis trigliserida hati, dan hiperlipidemia karena peningkatan esterifikasi asam lemak. ATM juga menstimulasi sitokin inflamasi yang menghambat sinyal insulin dan mempercepat glukoneogenesis hati, dan hiperglikemia postprandial. Dislipidemia yang disebabkan oleh resistensi insulin dan diabetes tipe 2 (dislipidemia diabetes) ditandai dengan tiga serangkai lipid: (1) kadar trigliserida plasma yang tinggi, (2) kadar HDL yang rendah, dan (3) diperoleh lipoprotein densitas rendah padat (sdLDL) yang kecil, serta lipemia postprandial yang berlebihan.(Ormazabal et al., 2018)

2.2.4 Patomekanisme TCF7L2 terhadap Obesitas

Interaksi gen-lingkungan berkontribusi pada hereditabilitas obesitas. Peningkatan kejadian obesitas dipengaruhi oleh faktor non-genetik, termasuk aktivitas fisik, diet, dan merokok.(Busebee et al., 2023b) Obesitas diwariskan, dan risiko obesitas seseorang meningkat ketika ia memiliki kerabat yang obesitas. Perkiraan yang diturunkan antara lain indeks massa tubuh, lingkaran pinggang rasio pinggang-pinggul (WHR) dan persentase lemak tubuh (W. Yang et al., 2007).

Peran TCF7L2 dalam adipogenesis, yaitu proses di mana sel-sel lemak (adiposit) berkembang, sangat kompleks dan penting untuk proses perkembangan dan metabolisme dalam jaringan adiposa. TCF7L2 mengatur ukuran adiposit dan fungsi endokrin adiposit.

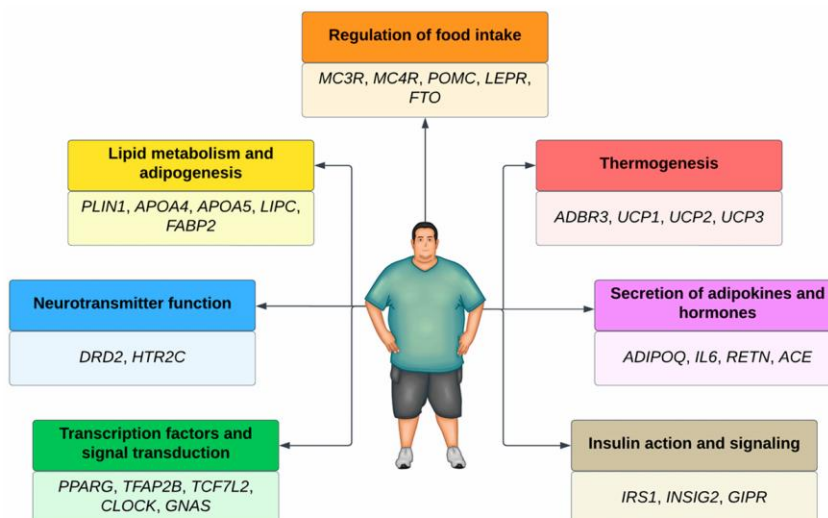
- a. Pengaturan adipogenesis yang aktivitasnya dimodulasi oleh sinyal Wnt dan miRNA.

Sinyal Wnt terlibat dalam mengatur adipogenesis. Sinyal Wnt dan miRNA (mikroRNA) mengatur diferensiasi adiposit pada garis sel 3T3-L1 (model untuk preadiposit). Dengan menghambat sinyal Wnt dapat mengaktifkannya dengan inhibitor GSK-3 β (yang mencegah fosforilasi β -catenin), 18 miRNA memainkan peran berlawanan: beberapa miRNA mempromosikan adipogenesis dengan menekan sinyal Wnt, sementara yang lain mengaktifkan sinyal Wnt untuk menghambat adipogenesis. MiRNA210 menekan sinyal Wnt. Penekanan ini mempromosikan adipogenesis, yang menunjukkan bagaimana miRNA spesifik mengatur perkembangan sel lemak dengan memodulasi ekspresi TCF7L2.

- b. Pengaturan ekspresi gen metabolisme lipid dan glukosa secara langsung oleh TCF7L2 yang berfungsi sebagai regulator transkripsi sentral dari program metabolisme adiposit yaitu miR-181a-5p dan Sinyal Wnt. MiR-181a-5p, mempromosikan diferensiasi preadiposit 3T3-L1 menjadi adiposit dengan mengatur jalur TGF- β /Smad. Selain itu, miR-181a-5p mengaktifkan jalur sinyal Wnt dengan menargetkan langsung Smad7 dan TCF7L2, yang semakin menyoroti jaringan regulasi rumit yang mengontrol adipogenesis.(Del Bosque-Plata et al., 2021)

Nutrigenetik menekankan bahwa individu dengan polimorfisme TCF7L2 mungkin memiliki respons berbeda terhadap diet rendah kalori atau intervensi berbasis nutrisi Variasi genetik pada TCF7L2 dapat memengaruhi respons individu terhadap diet rendah kalori atau intervensi nutrisi lain, sehingga relevan untuk personalized nutrition.(Solas et al., 2016) Variasi genetik TCF7L2 dapat memengaruhi respons individu terhadap diet, terutama diet yang memengaruhi metabolisme glukosa dan lipid. Hal ini mendukung konsep personalised nutrition, di mana intervensi diet dapat disesuaikan dengan profil genetik untuk menurunkan risiko T2DM dan MetS.(Phillips, 2013)

Asupan makan tinggi lemak menekan ekspresi TCF7L2 (Gambar 6) dalam jaringan adiposa putih pada obesitas. TCF7L2 langsung mengatur gen-gen yang terlibat dalam metabolisme seluler dan kontrol siklus sel. Penghapusan kondisional TCF7L2 pada adiposit uji coba hewan diuji dengan diet tinggi lemak, terjadi perkembangan intoleransi glukosa, sensitivitas insulin yang terganggu, peningkatan berat badan, dan peningkatan massa jaringan adiposa subkutan. Pemberian makanan tinggi lemak menghasilkan intoleransi glukosa setelah 3 hari dan sensitivitas insulin berkurang setelah 3 bulan.(Del Bosque-Plata et al., 2021b)



Gambar 5 Ekspresi Gen Terkait Obesitas

2.2.5 Beberapa penelitian TCF7L2 terhadap obesitas dan DM type 2

- TCF7L2 rs12255372 (G/T) didapatkan pada populasi Indonesia sebesar 9%, selain pada populasi India dan Sri Lanka. (Vimalaswaran, 2020)
- TCF7L2 rs12255372 tidak dikaitkan dengan obesitas pada populasi Kamerun karena jumlah sampel yang dinilai sedikit yaitu 35 obesitas (≥ 30 kg/m²) and 30 non-obesitas (18-25 kg/m²) orang dewasa Cameroon. Hasil yang diperoleh pembawa alel T memiliki kadar trigliserida lebih tinggi dibandingkan dengan non-carriers ($p = 0,012$) namun tidak ada asosiasi dengan obesitas ($p > 0,5$). Profil lipid lainnya yaitu kolesterol, HDL, LDL, tidak ada hubungan signifikan baik kelompok obesitas maupun non obesitas. Frekuensi alel T di populasi Kamerun relatif rendah (~18%), berbeda dengan populasi Eropa (~77%) dan Asia (~1%). (Ngwa et al., 2015)
- Pada sistematik review, intervensi diet penurunan berat badan jangka panjang, individu dengan non-diabetes, overweight dan obesitas, dan genotipe risiko rs12255372 mengalami penurunan konsentrasi glukosa dan insulin yang lebih besar per unit penurunan IMT dibandingkan dengan alel yang tidak berisiko. Selain itu, intervensi gaya hidup di antara anak-anak yang kelebihan berat badan menunjukkan bahwa peningkatan resistensi insulin lebih rendah di antara pembawa alel T. Dalam studi POUNDS LOST dan NUGENOB, penurunan berat badan, lingkar pinggang, dan resistensi insulin yang lebih signifikan didokumentasikan sebagai respons terhadap diet rendah lemak, tetapi bukan diet tinggi lemak, pada individu dengan alel risiko genotipe rs12255372 dan rs7903146. Temuan ini sejalan dengan penelitian observasional, yang menunjukkan bahwa TCF7L2 dapat berinteraksi dengan asam lemak pada status resistensi insulin. (Hosseinpour-Niazi et al., 2022)
- Dalam penelitian North Indian population yang melihat hubungan polimorfisme TCF7L2 rs12255372 dengan risiko DM type 2 dengan jumlah sampel 360 DM tipe 2 dan 343 kontrol sehat. Usia 25-95 tahun dengan insidensi DM tipe 2 di usia 46-65 tahun. Hasil penilaian antropometri IMT, Lingkar pinggang, Waist to hip ratio, lemak tubuh dan Trigliserida lebih tinggi terjadi pada kelompok yang DM tipe 2. Jumlah frekuensi genotipe TT lebih tinggi pada pasien T2DM dibanding kontrol (19.4% vs. 9.8%). Alel T: lebih sering ditemukan pada pasien T2DM (36%) dibanding kontrol (32%). Hasil nilai risiko relatif: Genotipe TT meningkatkan risiko T2DM sekitar 1.9 kali lipat dibanding GG (OR = 1.91; 95% CI: 1.16–3.16; $p = 0.014$). Dalam model

dominan (GT + TT vs. GG), risiko meningkat signifikan (OR = 2.22; 95% CI: 1.38–3.57; p = 0.0008). (Kaur et al., 2020)

- TCF7L2 terhadap trigliserida, pada penelitian oleh Oktavianthi dkk, 2018 adanya hubungan rasio Trigliserida/HDL kolesterol pada beberapa gen SNP TCF7L2, yang salah satunya rs12255372. (Oktavianthi et al., 2018)
- rs12255372 (G/T) : Protein TCF7L2 adalah efektor transkripsi kunci dari jalur sinyal Wnt/ β -catenin, yang merupakan jalur perkembangan penting yang mengatur adipogenesis secara negatif. Inaktivasi protein TCF7L2 dengan menghapus domain pengikat DNA kelompok mobilitas tinggi (high-mobility group-box) pada adiposit dewasa in vivo menyebabkan intoleransi glukosa tubuh secara keseluruhan dan resistensi insulin hepatic. (Del Bosque-Plata et al., 2021)
- Penelitian intervensi pada orang dewasa overweight/obesitas tanpa diabetes, IMT 25-50 kg/m² diberikan diet rendah lemak atau tinggi lemak selama 2 tahun. Memiliki genetik TCF7L2 rs 12255372 ada 591 peserta dengan hasil genotipe resiko TT mengalami penurunan lebih besar pada IMT, total massa lemak dan *trunk fat mass* setelah menjadi diet rendah lemak (20% energi dari lemak) dibandingkan yang tinggi lemak (40%) selama 6 bulan. Namun efek ini tidak terlihat jelas pada genotipe GG atau GT (Mattei et al., 2012)