

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas adalah masalah kesehatan global yang kompleks dan multifaktorial ditandai dengan akumulasi lemak tubuh yang berlebihan dan berisiko menimbulkan berbagai penyakit metabolik seperti diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular. Faktor lingkungan seperti pola makan dan aktivitas fisik juga penting, tetapi faktor genetik juga merupakan faktor yang signifikan. Obesitas dapat terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara energi dari makanan yang masuk lebih besar dibanding dengan energi yang digunakan tubuh (Lin & Li, 2021).

Obesitas menjadi masalah di berbagai belahan dunia dengan prevalensi yang semakin meningkat, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Terjadinya peningkatan obesitas di seluruh dunia memiliki peran penting pada gangguan kesehatan dan penurunan kualitas hidup. Obesitas memiliki kontribusi signifikan terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler, diabetes mellitus tipe 2, kanker, osteoarthritis, dan sleep apnea di seluruh dunia (Mohajan & Mohajan, 2023)

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

Secara umum, prevalensi obesitas di Indonesia menunjukkan tren peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2007, prevalensi obesitas pada orang dewasa Indonesia tercatat sebesar 19,1%, dan meningkat menjadi 35,4% pada tahun 2018. Selain itu, data dari UNICEF menunjukkan bahwa prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa Indonesia mencapai 23,4% pada tahun 2023. (Unicef, 2024) Sementara di Indonesia menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menemukan obesitas nasional 2023 umur >18 tahun meningkat dari 21,8% pada tahun 2018 menjadi 23,4% pada tahun 2023. Prevalensi tertinggi terdapat di DKI Jakarta (31,8%), Papua (31,3%), dan Sulawesi Utara (30,6%). Di Sulawesi Selatan (19,1%) dan diikuti oleh propinsi lainnya. (Risksdas, 2018). Laporan internal Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan mencatat prevalensi obesitas pada penduduk usia ≥ 18 tahun sebesar 4,35%. Di

Kota Makassar, prevalensi obesitas pada tahun 2024 tercatat mencapai 25,05%, lebih tinggi dari rata-rata nasional.

Terdapat banyak gen yang berperan dalam mengatur metabolisme energi, penyimpanan lemak, dan kontrol nafsu makan. Salah satu gen yang menjadi fokus penelitian dalam beberapa tahun terakhir adalah PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma). Gen ini merupakan salah satu anggota keluarga dari nuclear receptor yang berperan penting dalam regulasi diferensiasi adiposit, metabolisme lipid, dan homeostasis glukosa. Studi menunjukkan bahwa alel C dari varian ini dapat mengurangi kemungkinan terkena diabetes tipe 2, tetapi hubungannya dengan obesitas masih perlu dipelajari. Variasi genetik pada gen PPAR γ memiliki peran penting dalam memodulasi metabolisme lipid dan akumulasi jaringan adiposa. (N. P. W. Z. S. Li, 2022; Rodrigues, 2018). PPARG berperan penting dalam pengaturan metabolisme lemak dan sensitivitas insulin. Variasi genetik pada gen PPARG dapat memengaruhi proses-proses tersebut, dan berpotensi meningkatkan risiko individu untuk mengalami obesitas. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa mutasi atau polimorfisme pada gen PPARG dapat berhubungan dengan peningkatan akumulasi lemak visceral dan gangguan metabolik yang menyertainya, seperti resistensi insulin. (Darwish et al., 2022)

Salah satu polimorfisme genetik pada PPAR γ yang sering diteliti adalah rs1801282 (Pro12Ala). Studi meta-analisis yang melibatkan 73 penelitian dengan total 62.250 kasus dan 69.613 kontrol menunjukkan bahwa alel minor G (Ala) pada polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) berhubungan dengan penurunan risiko diabetes tipe 2 sebesar 18% pada populasi Eropa, Asia Timur, dan Asia Tenggara. Namun, asosiasi ini tidak ditemukan pada populasi Timur Tengah dan Afrika Selatan. Penelitian pada 149 individu obesitas menunjukkan bahwa alel G pada polimorfisme Pro12Ala berhubungan dengan peningkatan massa tubuh dan indeks massa tubuh (IMT) pada individu dengan obesitas parah (IMT ≥ 35 kg/m²). (Rodrigues, 2018).

Zahri dalam penelitiannya menyelidiki hubungan antara polimorfisme Pro12Ala pada gen PPAR γ dan obesitas pada subjek Melayu menemukan perbedaan signifikan dalam frekuensi genotipe Pro12Pro, Pro12Ala, dan Ala12Ala antara subjek obesitas dan non-obesitas, dengan genotipe Pro12Pro lebih banyak ditemukan pada individu non-obesitas. Alel Ala12 lebih banyak ditemukan pada kelompok obesitas (5,9%) dibandingkan dengan kelompok non-obesitas (1,1%). Individu obesitas yang membawa alel Ala12 memiliki IMT, persentase lemak tubuh yang lebih tinggi dibandingkan dengan bukan pembawa dari alel tersebut. Penelitian ini juga mengidentifikasi alel Ala12 sebagai faktor risiko independen untuk obesitas. Rasio odds (OR) menunjukkan bahwa pembawa alel Ala12 memiliki kemungkinan 5,46 kali lebih besar untuk menjadi obesitas dibandingkan bukan pembawa setelah disesuaikan dengan usia, trigliserida, dan LDL kolesterol. Meskipun penelitian ini tidak menemukan interaksi signifikan antara polimorfisme Pro12Ala dan profil lipid pada seluruh kelompok namun hasil pengamatan menemukan pembawa alel Ala12 memiliki kadar kolesterol total dan LDL-C yang lebih tinggi secara konsisten. Penelitian ini menyimpulkan bahwa polimorfisme Pro12Ala pada gen PPAR γ terkait dengan peningkatan risiko obesitas pada

subjek Melayu. Alel Ala12 dapat mempengaruhi metabolisme lipid dan adipositas, yang berkontribusi terhadap risiko obesitas pada populasi ini. Faktor-faktor seperti usia, trigliserida, dan LDL-C juga berperan dalam meningkatkan risiko obesitas.(Zahri et al., 2016)

Berdasarkan temuan dari studi yang mengkaji hubungan antara aktivitas fisik dan ekspresi Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) pada jaringan adiposa (baik visceral maupun subkutan) pada individu obesitas, dapat disimpulkan bahwa aktivitas fisik memiliki peran penting dalam meningkatkan ekspresi PPAR γ , yang berkontribusi pada pengelolaan metabolisme lipid dan sensitivitas insulin. Studi ini menunjukkan bahwa individu obesitas memiliki ekspresi PPAR γ yang lebih tinggi pada jaringan adiposa visceral dan subkutan dibandingkan dengan individu non-obesitas. Aktivitas fisik habitual yang teratur terbukti meningkatkan ekspresi PPAR γ pada kedua jenis jaringan adiposa tersebut. Temuan ini menggarisbawahi pentingnya promosi aktivitas fisik dalam gaya hidup sehat, sebagai bagian integral dari strategi pencegahan dan pengelolaan obesitas serta penyakit terkait metabolik seperti resistensi insulin dan diabetes tipe 2. (Zarkesh et al., 2022)

Penelitian oleh Nazari menemukan bahwa berbagai bentuk latihan aerobik, tanpa memandang jenis dan durasinya, terbukti meningkatkan ekspresi mRNA PPAR- γ pada jaringan adiposa, yang memiliki potensi untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan mengelola risiko metabolik, terutama pada individu obesitas dan penderita diabetes tipe 2. Latihan berintensitas tinggi seperti interval training juga menunjukkan hasil yang serupa dengan manfaat tambahan berupa pengurangan indeks massa tubuh (BMI) dan kadar glukosa darah.(Nazari et al., 2024)

Mahasiswa PPDS Universitas Hasanuddin merupakan kelompok dewasa muda yang berisiko mengalami obesitas akibat pola makan tidak teratur dan kurangnya aktivitas fisik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jumiaty Satrul pada tahun 2022 ditemukan bahwa proporsi signifikan mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Universitas Hasanuddin mengalami overweight dan obesitas. Dari 98 peserta dengan rentang usia 25-39 tahun yang tidak menderita diabetes, 47,06% menunjukkan obesitas berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), 52,94% mengalami obesitas sentral, dan 36,73% memiliki persentase lemak tubuh lebih dari batas normal. Temuan ini menunjukkan tingginya prevalensi overweight dan obesitas yang dapat berdampak pada kesehatan jangka panjang dan kualitas pelayanan kesehatan yang mereka berikan. (Jumiaty Satrul, 2022)

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian beberapa gen obesitas termasuk FTO, MC4R, PPAR- γ , TCF7L2 yang secara khusus melihat polimorfisme dan ekspresi gen dalam kaitannya dengan kejadian obesitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi bagaimana variasi gen PPAR- γ berinteraksi dengan faktor-faktor non-genetik dalam mempengaruhi IMT serta melihat ekspresi gen PPAR- γ pada individu yang mengalami obesitas. Informasi ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi strategi pencegahan yang lebih efektif berdasarkan profil genetik individu.

Studi mengenai interaksi antara polimorfisme PPAR γ rs1801282, pola diet, dan aktivitas fisik pada kelompok ini penting untuk memahami faktor-faktor yang memengaruhi status gizi dan kesehatan mereka. Interaksi antara faktor genetik dan non-genetik ini sangat penting untuk dipahami, karena dapat memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai mekanisme yang mendasari obesitas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi bagaimana variasi gen PPARG berinteraksi dengan faktor-faktor non-genetik dalam mempengaruhi IMT pada individu yang mengalami obesitas.

1. 2. Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara pola diet dan aktifitas fisik dengan SNP (single nucleotide polymorphisme) PPAR γ rs1801282 pada subyek dewasa obesitas dan non obesitas ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk menganalisis hubungan antara pola diet dan aktifitas fisik dengan SNP PPAR γ rs1801282 pada subyek dewasa obesitas dan non obesitas.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan pola diet dan aktivitas fisik pada kelompok obesitas dan non-obesitas.
2. Menganalisis hubungan SNP PPAR γ rs1801282 dengan pola diet.
3. Menganalisis hubungan SNP PPAR γ rs1801282 dengan aktivitas fisik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

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

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai strategi pencegahan obesitas yang lebih efektif dengan mempertimbangkan faktor genetik dan non-genetik sehingga dapat membantu dalam pengembangan intervensi kesehatan yang personal untuk resiko obesitas, serta mendukung kebijakan kesehatan masyarakat yang lebih komprehensif dalam menangani obesitas. Penelitian ini

juga berperan dalam meningkatkan kesadaran masyarakat tentang pentingnya faktor genetik dan gaya hidup dalam penanganan berat badan. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi yang lebih baik dalam bidang medis maupun praktik kesehatan Masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

2.1.1 Definisi Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai suatu kondisi medis di mana seseorang mengalami penumpukan lemak tubuh yang berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. (Kementrian kesehatan RI, 2015) Beberapa mekanisme fisiologis berperan penting dalam tubuh individu untuk menjaga keseimbangan antara asupan energi dengan keseluruhan energi yang digunakan dan mempertahankan berat badan tetap stabil (Lin & Li, 2021). Obesitas dan kelebihan berat badan dinilai dengan menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), di mana obesitas ditandai dengan IMT lebih dari 30 kg/m², sedangkan kelebihan berat badan (*overweight*) ditandai dengan IMT 25–29,9 kg/m² (WHO, 2024).

2.1.2 Penilaian Obesitas

Ada beberapa cara menentukan obesitas :

a. Pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT)

IMT dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter kuadrat dan digunakan secara universal untuk menentukan tingkat kelebihan berat badan atau obesitas. Batas yang lebih rendah digunakan untuk etnis tertentu karena mereka memiliki lemak visceral yang lebih tinggi dan kecenderungan lebih besar terhadap penyakit kardiometabolik. IMT memiliki spesifisitas yang sangat tinggi (97%) tetapi sensitivitas yang rendah (42%) dalam mendeteksi obesitas (Kementrian kesehatan RI, 2015).

Tabel 2. 1 Klasifikasi IMT Berdasarkan WHO dan Asia Pasifik

Klasifikasi	WHO (kg/m ²)	Asia Pasifik (kg/m ²)
Underweight	<18,5	<18,5
Normal	18,5-24,9	18,5-22,9
Overweight	25-29,9	23-24,9
Obesitas kelas I	30-34,9	25-29,9
Obesitas kelas II	35-39,9	>30

b. Lingkar Pinggang (LP)

Pengukuran lingkar pinggang adalah ukuran yang akurat untuk mengetahui deposit lemak khususnya lemak Visceral. Pada Wanita jika Lingkar pinggang lebih dari 80 cm menunjukkan adanya risiko kesehatan yang lebih tinggi terkait obesitas. Demikian pula pada pria jika Lingkar pinggang lebih dari 90 cm menunjukkan adanya risiko kesehatan yang lebih tinggi terkait obesitas. (Kementrian kesehatan RI, 2015) Rasio lingkar pinggang terhadap tinggi badan (WHtR) dihitung dengan membagi lingkar dengan tinggi badan dalam satuan yang sama. WHtR merupakan indikator risiko gangguan kardiovaskuler dan diabetes melitus yang lebih baik daripada IMT.

c. Bioelectrical impedance analysis (BIA)

Penentuan obesitas dengan alat ini merupakan teknik yang praktis dan non invasive. BIA bertujuan mengukur total air tubuh (TBW) dan massa bebas lemak (FFM), sedangkan massa lemak dihitung dari selisih antara berat badan dan FFM. Persamaan BIA yang spesifik untuk persentase lemak telah divalidasi untuk menentukan obesitas (Mallik et al., 2023).

2.1.3 Etiologi obesitas

Penyebab obesitas bersifat multifaktorial dan saling berkaitan. Secara garis besar dapat diuraikan sebagai faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. (Masood & Moorthy, 2023)

1. Faktor yang Tidak Dapat Dimodifikasi

a. Genetik

Selama 20 tahun terakhir telah dilakukan berbagai penelitian mengenai obesitas genetik, yang menemukan bahwa mutasi genetik (perubahan abnormal pada urutan DNA), polimorfisme (variasi normal pada urutan DNA yang umum terdapat dalam populasi), dan perubahan pada ekspresi gen (proses di mana informasi yang dikodekan dalam gen diubah menjadi suatu fungsi), semuanya berperan dalam memengaruhi kerentanan seseorang terhadap obesitas. (Masood & Moorthy, 2023)

Melalui Genome-wide association studies (GWAS), para peneliti menemukan bahwa akumulasi varian genetik yang memengaruhi kerentanan individu terhadap obesitas umum atau poligenik. Gen-gen yang lebih sering ditemukan pada individu dengan obesitas kemudian dianalisis hubungannya dengan risiko berkembangnya obesitas, indeks massa tubuh (IMT), dan karakteristik komposisi tubuh lainnya, seperti persentase lemak tubuh, massa bebas lemak, jaringan adiposa berdasarkan pencitraan, kadar leptin sirkulasi, dan kadar reseptor leptin (LEPR). Penelitian-penelitian ini menegaskan peran epigenetik dalam obesitas. (Masood & Moorthy, 2023)

b. Jalur leptin-melanocortin

Sebagian besar penelitian mengenai obesitas genetik menunjukkan bahwa sirkuit leptin–melanokortin di hipotalamus memiliki peran utama dalam regulasi nafsu makan, dan gen-gen yang diekspresikan secara eksklusif dalam jalur ini berperan penting terhadap obesitas. Leptin adalah hormon pengatur nafsu makan yang disekresikan oleh sel lemak, dengan kadar yang beredar sebanding dengan massa lemak tubuh. Pada obesitas, terjadi sekresi leptin berlebih yang akhirnya mengarah pada resistensi leptin (mirip dengan resistensi insulin). Ketika sel-sel di hipotalamus menjadi resisten terhadap leptin, sinyal kenyang tidak diterima sehingga seseorang tetap merasa lapar. Kadar leptin menurun pada keadaan deprivasi makanan (misalnya puasa) dan meningkat setelah makan.

c. Obesitas hipotalamus

Leptin mengaktivasi LEPR (reseptor leptin) yang diekspresikan di berbagai area sistem saraf pusat. Di nukleus arkuata hipotalamus, LEPRb (isoform reseptor leptin) ditemukan pada dua jenis neuron yang memiliki peran penting dalam jalur melanokortin: satu jenis mengekspresikan pro-opiomelanokortin (POMC) dan jenis lain mengekspresikan agouti-related protein (AGRP). Neuron POMC pada nukleus arkuata terhubung dengan neuron melanocortin-4 receptor (MC4R) di nukleus paraventrikular melalui melanokortin, yang memberi sinyal untuk menurunkan asupan makanan. Sebaliknya, neuron AGRP bekerja pada neuron MC4R untuk meningkatkan asupan makanan. Keseimbangan antara aksi kedua jenis neuron ini diketahui mengendalikan perilaku makan. (Masood & Moorthy, 2023)

Hipotalamus menerima sinyal melalui peptida dan hormon (peptide YY, glucagon-like peptide-1, cholecystokinin, dan ghrelin), yang dilepaskan oleh usus sebagai respons terhadap makanan (bervariasi sesuai komposisi makronutrien), sinyal dari jaringan adiposa (leptin), serta informasi visseroceptif dari saraf vagus. Walaupun sinyal ini sepenuhnya berlangsung secara bawah sadar, hipokretin (melanin-concentrating hormone dan oreksin) yang disekresikan dari area lateral hipotalamus bekerja pada hipotalamus medial dan memengaruhi area otak yang terkait dengan sistem penghargaan, sehingga membentuk lingkaran penting antara sistem homeostatik dan sistem hedonik. “Cross-talk” atau percakapan silang antara metabolisme dan pencarian kesenangan inilah yang membuat sulit mengendalikan nafsu makan dan menurunkan berat badan. (Masood & Moorthy, 2023)

Faktor yang dapat dimodifikasi (Masood & Moorthy, 2023)

a. Epigenetik

Perubahan epigenetik adalah perubahan yang memengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA; perubahan ini diperoleh melalui interaksi dengan lingkungan dan, menariknya, juga dapat diturunkan. Beberapa sindrom obesitas, seperti Prader-Willi syndrome, terjadi akibat kegagalan imprinting. Studi GWAS yang menjadi dasar kolaborasi internasional, seperti Genetic

Investigation for Anthropometric Traits (GIANT) Consortium, menemukan adanya asosiasi antara gen terkait obesitas dan karakteristik tubuh. Meta-analisis GIANT melaporkan 32 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) yang berhubungan dengan obesitas, yang kemudian digunakan peneliti lain untuk menghasilkan skor risiko genetik obesitas. Early Growth Genetics (EGG) Consortium didirikan untuk menganalisis data genetik dari berbagai studi dan memperdalam pemahaman mekanisme dasar peningkatan berat badan sejak usia dini, masa kanak-kanak, hingga dewasa muda. Studi kembar, keluarga, dan adopsi memperkirakan heritabilitas obesitas berada pada kisaran 40–70%. Profil genetik berisiko tinggi membuat seseorang lebih rentan terhadap lingkungan obesogenik. Studi menyimpulkan bahwa keberadaan gen-gen ini meningkatkan risiko obesitas, tetapi tidak berarti obesitas pasti terjadi. Risiko ini dapat diminimalkan dengan pilihan makanan sehat, peningkatan aktivitas fisik, dan menghindari faktor penyebab obesitas lainnya yang telah dijelaskan. (Masood & Moorthy, 2023)

d. Pola Aktivitas Fisik

Pola aktivitas fisik sedentary (kurang gerak) menyebabkan energi yang dikeluarkan tidak maksimal sehingga meningkatkan risiko obesitas. Beberapa hal yang mempengaruhi berkurangnya aktivitas fisik antara lain adanya berbagai fasilitas yang memberikan berbagai kemudahan yang menyebabkan aktivitas fisik menurun. Faktor lainnya adalah adanya kemajuan teknologi di berbagai aspek sosial mendorong masyarakat untuk menjalani kehidupan yang tidak memerlukan kerja fisik yang berat (Kementrian kesehatan RI, 2015).

Dalam sebuah studi pada 109.000 orang di UK Biobank, hubungan antara aktivitas fisik dan skor risiko genetik untuk obesitas dianalisis, dan hasilnya menunjukkan bahwa aktivitas fisik menurunkan risiko obesitas. Bahkan, mereka dengan skor risiko genetik tinggi mendapatkan manfaat paling besar meskipun hanya dari aktivitas ringan. Menurut survei WHO tahun 2016, lebih dari 28% populasi dewasa dunia dan 81% remaja tergolong tidak aktif secara fisik. Peningkatan penggunaan transportasi pasif menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik. Selain itu, lockdown selama pandemi Covid-19 juga berkontribusi signifikan pada penurunan tingkat aktivitas di seluruh dunia. (Masood & Moorthy, 2023)

e. Asupan Kalori Berlebih

Secara historis, dogma utama ilmu obesitas adalah bahwa obesitas hanyalah gangguan keseimbangan energi: kalori masuk, kalori keluar. Jika model berbasis energi (Energy Balance Model/EBM) ini sepenuhnya benar, maka dengan berolahraga lebih banyak dan makan lebih sedikit seharusnya dapat berhasil bagi semua orang. Namun, kenyataannya tidak demikian. Banyak peneliti percaya bahwa patofisiologi obesitas lebih kompleks. (Masood & Moorthy, 2023)

Carbohydrate–Insulin Model (CIM) obesitas, pertama kali diusulkan oleh Gary Taubes dalam bukunya *Good Calories, Bad Calories* (2007) dan kemudian didukung pada 2018 oleh Ludwig dan Ebbeling berpendapat bahwa diet tinggi karbohidrat (terutama gula dan pati) menimbulkan hiperinsulinemia pasca makan. Kadar insulin tinggi ini mengalihkan kalori ke dalam sel lemak daripada ke jaringan tanpa lemak, sehingga tubuh mengalami kondisi “kelaparan” internal: laju metabolisme menurun dan rasa lapar meningkat. Namun, model ini ditentang oleh Hall dan kolega (2022), yang menyatakan bahwa CIM tidak akurat dan bahwa EBM merupakan teori obesitas yang lebih kuat dibandingkan CIM. Mereka berargumen bahwa otaklah yang bertanggung jawab atas regulasi berat badan melalui interaksi kompleks sinyal metabolik, endokrin, dan sistem saraf, yang merespons kebutuhan energi tubuh serta pengaruh lingkungan eksternal. Menurut Hall dan kolega, jaringan adiposa berfungsi sebagai organ endokrin dan sekresi leptin serta adipokin lainnya berperan langsung dalam meningkatkan asupan makanan. (Masood & Moorthy, 2023)

Selain mekanisme intrinsik obesitas, harus diakui pengaruh eksternal, seperti pesatnya pertumbuhan jaringan restoran cepat saji, promosi meal deals, ukuran minuman yang diperbesar, dan ketersediaan luas makanan ultraprocessed yang murah sebagai bagian dari masalah. Laporan Foresight on Tackling Obesities menegaskan bahwa meskipun gen, asupan energi, pola pertumbuhan awal, dan diet berperan penting dalam perkembangan obesitas, faktor lingkungan obesogeniklah yang mengubah perilaku manusia dan berinteraksi dengan fisiologi tubuh sehingga meningkatkan angka obesitas. Saat ini, terdapat banyak peluang untuk mengonsumsi makanan tinggi kalori. Faktor lain yang juga berkontribusi adalah:

- Harga makanan dan minuman yang lebih murah,
- Meningkatnya pemasaran produk pangan,
- Kemajuan teknologi (TV, komputer, video game, virtual reality yang mendorong gaya hidup sedentari),
- Meningkatnya pekerjaan sedentari,
- Jam kerja lebih panjang,
- Aksesibilitas makanan yang lebih mudah (minimarket, mesin penjual otomatis).

Semua faktor ini berujung pada menurunnya aktivitas fisik secara keseluruhan. (Masood & Moorthy, 2023)

f. Lingkungan Intrauterin

Obesitas pada ibu telah lama diketahui sebagai faktor risiko terkuat obesitas pada anak. Sebuah studi prospektif di University of Southampton menyimpulkan adanya asosiasi kuat antara adipositas ibu dengan anak perempuannya, tetapi tidak dengan anak laki-lakinya. Sebaliknya, tidak ditemukan asosiasi antara adipositas ayah dengan anak dalam studi ini. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan lebih kuat antara massa lemak ibu dan anak perempuan mungkin berhubungan dengan peran lingkungan intrauterin dalam

perkembangan obesitas di kemudian hari. Namun, bukti yang mengaitkan diet ibu selama kehamilan dengan berat lahir saat ini masih kurang. Lingkungan rahim yang hangat dan kaya nutrisi memiliki dampak besar pada perkembangan awal. Meta-analisis dari 14 studi menemukan bahwa merokok selama kehamilan meningkatkan risiko obesitas masa kanak-kanak sebesar 50%. Kenaikan berat badan ibu selama kehamilan dapat menyebabkan resistensi insulin dan diabetes gestasional, yang bermanifestasi dalam ukuran bayi yang besar saat lahir. Selain itu, beberapa studi menemukan hubungan langsung antara berat lahir dengan IMT di kemudian hari. Kini diketahui bahwa kenaikan berat badan ibu hamil dan diabetes gestasional berkontribusi pada obesitas anak. (Masood & Moorthy, 2023).

g. Pengaruh Paska kelahiran

Lingkungan pascakelahiran juga sangat penting dalam menentukan laju kenaikan berat badan sepanjang hidup. Faktor pascakelahiran yang dapat dimodifikasi dan memengaruhi berat badan di kemudian hari meliputi :

- Durasi tidur. Durasi tidur singkat pada bayi berhubungan langsung dengan kenaikan berat badan pada masa bayi maupun dewasa. Meta-analisis dari 42 studi menyimpulkan bahwa durasi tidur singkat adalah faktor risiko obesitas pada segala usia. Penelitian menemukan bahwa depresi antenatal, pemberian makanan padat sebelum usia 4 bulan, dan menonton TV pada bayi berhubungan dengan berkurangnya durasi tidur bayi.
- Lama menyusui. Meta-analisis dari 17 studi melaporkan bahwa durasi menyusui lebih lama berhubungan dengan risiko kenaikan berat badan yang lebih rendah pada bayi, dengan setiap bulan menyusui mengurangi risiko sebesar 4%.
- Kecepatan kenaikan berat badan bayi. Kecepatan pertumbuhan awal bayi berhubungan dengan obesitas di kemudian hari. Sebuah tinjauan sistematis dari 10 studi melaporkan adanya kaitan antara pertumbuhan cepat pada awal kehidupan dengan risiko obesitas di masa depan. (Masood & Moorthy, 2023)

f. Kurang Tidur

Tidur berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan fungsi neuroendokrin. Kurang tidur menurunkan toleransi glukosa, sensitivitas insulin, serta kadar leptin, sekaligus meningkatkan kadar kortisol dan ghrelin (yang pada akhirnya meningkatkan nafsu makan). Tidur dan olahraga saling menguntungkan, karena olahraga sudah lama diketahui meningkatkan kualitas tidur malam, sementara penelitian terbaru menunjukkan bahwa kurang tidur menurunkan tingkat aktivitas fisik. (Masood & Moorthy, 2023)

g. Obat-obatan

Beberapa obat-obatan tertentu dapat menyebabkan penambahan berat badan yang signifikan. Obat-obatan jenis steroid yang sering digunakan dalam

jangka waktu yang lama untuk terapi asma, osteoarthritis dan alergi dapat menyebabkan nafsu makan meningkat sehingga meningkatkan Risiko obesitas. Obat-obatan yang mengandung hormon untuk meningkatkan kesuburan dan sebagai alat kontrasepsi berisiko juga menyebabkan penumpukan lemak dalam tubuh sehingga dapat menimbulkan obesitas (Kementrian kesehatan RI, 2015).

Tabel 2. 2 Obat-obatan yang berhubungan dengan obesitas

Golongan Obat	Efek
Anti depresan Amitriptilin Nortriptilin Phenelzin Citalopram	Peningkatan kadar serotonin, dopamin, norepinefrin meningkatkan nafsu makan dan mengganggu metabolisme
Antipsikotik Lithium Clozapin Quetiapin Haloperidol	Nafsu makan meningkat dan peningkatan keinginan untuk makanan manis atau berlemak
Antidiabetik Thiazolidinedion Sulfonylurea Insulin	Peningkatan massa lemak dan cairan Peningkatan pelepasan insulin Dapat terjadi hipoglikemia
α2-adrenergic agonist Clonidin	Retensi cairan
β2-adrenergic agonist Atenolol Steroid	Metabolisme menurun dan berubah homeostatis energi Peningkatan kadar kortisol menyebabkan kadar glukosa serum dan kadar insulin meningkat

h. Hormonal

Hormonal yang berperan dalam kejadian obesitas antara lain adalah hormon leptin, ghrelin, tiroid, insulin dan estrogen. Hormon leptin yang dihasilkan oleh sel lemak berfungsi sebagai pemberi sinyal berhenti makan. Kurang tidur juga meningkatkan kadar kortisol yang berdampak pada resistensi leptin sehingga sulit untuk berhenti makan. Hormon leptin mempunyai peran dalam mengontrol nafsu makan. Jika jumlahnya rendah maka seseorang sulit merasakan kenyang sehingga keinginan makan menjadi lebih besar. Hormon ghrelin mempunyai peran meningkatkan nafsu makan. Jika jumlahnya tinggi maka nafsu makan semakin meningkat. Hormon estrogen mempunyai peran

dalam metabolisme energi, jika jumlah estrogen berkurang terutama pada wanita menopause maka akan mengalami penurunan metabolisme basal tubuh sehingga mempunyai kecenderungan untuk meningkat berat badannya (Kementrian kesehatan RI, 2015).

sHormon insulin bersifat anabolik dan memfasilitasi masuknya glukosa dalam sel otot dan lemak. Jika asupan tinggi karbohidrat dan lemak (densitas energi tinggi) maka akan menstimulasi insulin sehingga memfasilitasi energi tinggi tersebut menjadi lemak terutama lemak visceral. Dengan membesarnya sel lemak visceral akan meningkatkan derajat peradangan (chronic low grade inflammation), yang berdampak pada resistensi insulin (Kementrian kesehatan RI, 2015).

Obesitas juga dapat berhubungan dengan ketidakseimbangan hormonal. Misalnya, kadar tiroksin yang menurun pada hipotiroidisme menyebabkan perlambatan metabolisme tubuh dan pada akhirnya meningkatkan berat badan. Pada sindrom Cushing, peningkatan kadar kortisol serum menyebabkan peningkatan kadar insulin serum, yang mempercepat metabolisme glukosa dan sintesis lemak. Kortisol yang tinggi juga meningkatkan nafsu makan dan keinginan terhadap makanan manis maupun asin. Mekanisme serupa terkait hiperinsulinemia juga menyebabkan peningkatan berat badan pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS). (Masood & Moorthy, 2023)

i. Kondisi Medis

Kondisi medis dapat menyebabkan peningkatan berat badan melalui berbagai mekanisme. Sebagai contoh, insulinoma adalah tumor neuroendokrin pankreas yang jarang, sebagian besar bersifat jinak, dan ditandai dengan peningkatan berat badan serta gejala hipoglikemia akibat sekresi insulin berlebih oleh sel tumor. Insulinoma dapat muncul secara terisolasi atau sebagai bagian dari sindrom multiple endocrine neoplasia (MEN-1). Insulinoma sangat jarang, dengan insidensi sekitar 1–32 per juta per tahun. (Masood & Moorthy, 2023)

Sindrom metabolik adalah kondisi lain yang ditandai oleh koeksistensi hipertensi, resistensi insulin, intoleransi glukosa, obesitas abdominal, trigliserida tinggi, dan kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL) yang rendah. Pada kondisi ini, peningkatan berat badan terutama disebabkan oleh kadar insulin yang tinggi. Peningkatan berat badan, terutama di sekitar leher, dapat menyebabkan penyempitan jalan napas, sleep apnea, dan gangguan tidur (obstructive sleep apnea). Bila tidak ditangani, kondisi ini menghambat penurunan berat badan karena siklus tidur yang terganggu menyebabkan peningkatan kadar kortisol. (Masood & Moorthy, 2023)

Akhirnya, kondisi yang menyebabkan edema, seperti gagal jantung kongestif dan hipoproteinemia akibat malabsorpsi atau gangguan fungsi hati dan ginjal, juga dapat menyebabkan peningkatan berat badan. Namun, hal ini dapat dikatakan bukan peningkatan berat badan sejati karena lebih berkaitan dengan penumpukan cairan dibandingkan dengan penumpukan lemak. (Masood & Moorthy, 2023)

j. Status Sosial Ekonomi

Menurut National Child Measurement Programme 2021–22 di Inggris, terdapat hubungan kuat antara kemiskinan dan obesitas pada anak. Prevalensi obesitas berat pada anak usia pra-sekolah hampir tiga kali lebih tinggi di daerah termiskin (4,6%) dibandingkan hanya 1,3% pada anak di daerah paling sejahtera. Demikian pula, sekitar 31,3% anak kelas 6 (usia 10–12 tahun) di daerah miskin mengalami obesitas dibandingkan dengan 13,5% di daerah paling sejahtera. (Masood & Moorthy, 2023)

Status sosial ekonomi juga merupakan determinan penting obesitas pada orang dewasa. Pada sekitar 9.000 orang Eropa non-Hispanik, status sosial ekonomi rendah/menurun meningkatkan skor risiko genetik untuk obesitas, sementara status sosial ekonomi tinggi/meningkat menurunkan asosiasi tersebut. Spinosa dan kolega menghubungkan temuan ini dengan distress psikososial dan emotional eating. (Masood & Moorthy, 2023)

Hal ini berbeda dengan studi lain yang menganalisis hubungan antara obesitas, produk domestik bruto (PDB), dan status sosial ekonomi di 67 negara. Studi tersebut menemukan bahwa obesitas meningkat seiring dengan peningkatan perkembangan ekonomi suatu negara. Tren menarik juga muncul: di negara berpendapatan rendah, individu dengan status sosial ekonomi tinggi lebih mungkin mengalami obesitas, sedangkan di negara berpendapatan tinggi, individu dengan status sosial ekonomi tinggi lebih jarang mengalami obesitas. Fenomena ini dijelaskan dengan perbedaan pola hidup: di negara berpendapatan rendah, peningkatan status sosial ekonomi mendorong konsumsi makanan tinggi kalori dan berkurangnya aktivitas fisik, sementara di negara berpendapatan tinggi, justru diikuti dengan peningkatan aktivitas fisik dan pola makan sehat. Beberapa negara berpendapatan rendah, seperti India, menghadapi tantangan ganda berupa peningkatan obesitas sekaligus malnutrisi. (Masood & Moorthy, 2023)

k. Etnisitas

Beberapa etnis lebih rentan mengalami peningkatan berat badan dibandingkan yang lain. Data pada November 2021 menunjukkan bahwa sekitar 63,5% orang dewasa mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Dari jumlah tersebut, 72% adalah etnis kulit hitam, 64,5% kulit putih Inggris, 57% Asia, 57,9% kelompok kulit putih lain, dan 59,5% kelompok etnis campuran. Hanya 37,5% orang dewasa keturunan Tionghoa yang mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. (Masood & Moorthy, 2023)

i. Stres Psikososial

Menurut sebuah studi pada 2.983 orang dewasa di komunitas Chicago, AS, berbagai stresor ditemukan meningkatkan risiko obesitas. Studi lain menunjukkan bahwa stres psikososial kronis dapat berinteraksi dengan predisposisi genetik dalam menentukan adipositas. Stres meningkatkan paparan kronis terhadap glukokortikoid (yang memicu obesitas abdominal) dan berkontribusi pada emotional/comfort eating. (Masood & Moorthy, 2023)

2.1.4 Patogenesis obesitas

1. Asupan Makanan dan Keseimbangan Energi

Penyebab utama obesitas masih menjadi perdebatan. Manajemen kesehatan saat ini didasarkan pada sifat fisiologis mendasar bahwa penumpukan lemak dipicu oleh ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang digunakan. Epidemi obesitas sebagian besar didorong oleh peningkatan energi akibat ketersediaan makanan yang sangat menggugah selera dan padat energi. Pola makan serta berbagai faktor sosial, ekonomi, dan lingkungan yang berkaitan dengan pasokan makanan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kemampuan individu dalam mencapai keseimbangan energi. Dalam sebuah studi tindak lanjut selama 13 tahun pada 3.000 orang muda, mereka yang mengonsumsi makanan cepat saji jauh lebih banyak ditemukan memiliki berat badan rata-rata sekitar 6 kg lebih tinggi dan lingkaran pinggang lebih besar, serta memiliki insiden masalah kesehatan terkait berat badan yang lebih tinggi, seperti kadar trigliserida yang meningkat dan kemungkinan dua kali lipat untuk mengalami sindrom metabolik (MetS) (23) dibandingkan dengan mereka yang sedikit mengonsumsi makanan cepat saji. Masalah ini diperparah pada individu tertentu yang memiliki kerentanan genetik terhadap penumpukan lemak. Akumulasi metabolit lipid, sinyal inflamasi, atau mekanisme lain yang mengganggu neuron hipotalamus juga dapat menyebabkan obesitas. (Lin & Li, 2021)

2. Riwayat keluarga dan gaya hidup

Riwayat keluarga, gaya hidup, dan faktor psikologis semuanya berperan dalam kecenderungan terjadinya obesitas. Kemungkinan menjadi obesitas dapat dipengaruhi oleh faktor bawaan (nature) maupun lingkungan (nurture), yang diperkuat oleh faktor genetik keluarga (kecenderungan untuk menimbun lemak) atau gaya hidup (pola makan yang buruk maupun kebiasaan kurang berolahraga). Seorang anak dengan salah satu orang tua obesitas memiliki risiko tiga kali lipat untuk menjadi obesitas pada usia dewasa, sedangkan bila kedua orang tua obesitas, anak tersebut memiliki risiko sepuluh kali lipat mengalami obesitas di masa depan. Suatu studi observasional potong lintang terhadap 260 anak (139 perempuan, 121 laki-laki, usia 2,4–17,2 tahun) menunjukkan bahwa riwayat keluarga dengan penyakit kardiometabolik dan obesitas merupakan faktor risiko penting terhadap tingkat keparahan obesitas pada masa kanak-kanak. (Lin & Li, 2021)

Sebuah survei prospektif terhadap 3.148 anak laki-laki sekolah (usia 6–10 tahun) di Ariana menyoroti beberapa faktor risiko obesitas pada anak, termasuk obesitas pada orang tua, kebiasaan mengonsumsi camilan di antara waktu makan khususnya setelah makan malam, kurang tidur (<8 jam), serta konsumsi minuman bersoda, permen, dan makanan manis. Dua penelitian pada pasangan ibu–anak di Amerika Serikat menemukan bahwa gaya hidup sehat ibu selama

masa kanak-kanak dan remaja berhubungan erat dengan penurunan risiko obesitas yang signifikan pada anaknya. Hasil ini menekankan manfaat intervensi pada tingkat keluarga atau orang tua untuk menurunkan risiko obesitas pada anak. Namun orang tua bukan satu-satunya faktor pemicu obesitas pada anak. Faktor lain yang juga berkontribusi terhadap menurunnya aktivitas fisik pada anak termasuk meningkatnya waktu penggunaan permainan video dan perangkat seluler yang menggantikan waktu untuk aktivitas fisik dan bermain di luar ruangan. Sulit untuk menolak kemajuan teknologi, tetapi berdasarkan studi-studi tersebut, inovasi semacam ini dapat berdampak negatif terhadap kesehatan anak. (Lin & Li, 2021)

3. Mikrolingkungan dan Mikrobiota Usus

Obesitas berhubungan dengan perubahan mikrolingkungan usus yang mendukung keberadaan spesies virus yang lebih beragam dibandingkan pada individu dengan tubuh yang lebih ramping. Lingkungan ini lebih rentan terhadap terbentuknya varian patogen yang dapat memicu penyakit yang lebih serius. Bukti yang semakin banyak menunjukkan bahwa variasi mikrobiota usus dapat menyebabkan perubahan berat badan dan metabolisme inang. Sebagai contoh, dibandingkan dengan hewan yang memiliki mikrobiota usus normal, tikus jantan bebas kuman (tanpa mikroflora usus) memiliki 42% lebih sedikit lemak tubuh total, meskipun mengonsumsi 29% lebih banyak makanan setiap harinya. Namun, setelah kolonisasi mikroba sekum, lemak tubuh total pada tikus tersebut meningkat 57%, massa tubuh tanpa lemak menurun 7%, dan asupan makanan harian menurun 27%. Studi lanjutan menunjukkan bahwa perubahan ini terjadi akibat penurunan laju metabolisme, bersamaan dengan peningkatan deposisi jaringan adiposa, karena densitas kapiler pada vili usus halus distal meningkat 25% setelah kolonisasi mikroflora. Hasil serupa juga diamati pada tikus betina. (Lin & Li, 2021)

Tubuh manusia mengandung sekitar $3,8 \times 10^{13}$ mikroorganisme dan sebagian besar menempati saluran pencernaan. Lebih dari setengah populasi mikroba adalah bakteri, diikuti oleh Archaea dan Eukarya. Keanekaragaman mikrobiota usus yang sehat memungkinkan terjadinya redundansi fungsional, di mana beberapa mikroba dapat menjalankan fungsi yang serupa. Secara normal, mikrobiota usus memiliki peran yang sangat bermanfaat bagi inang, termasuk keterlibatan dalam metabolisme karbohidrat dan lipid, sintesis vitamin dan asam amino, proliferasi sel epitel, perlindungan terhadap patogen, serta modulasi hormon. Bakteri usus juga mampu memecah molekul yang tidak dapat dicerna seperti oligosakarida pada ASI dan polisakarida tumbuhan. 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 dapat memperbaiki komposisi mikrobiota usus, sedangkan penggunaan antibiotik dapat merusak mikroflora usus dengan cara yang memicu diabetes dan obesitas. Studi pada manusia mendukung temuan bahwa perubahan mikrobiota berhubungan dengan obesitas; namun, mekanisme

pastinya (misalnya rasio dan jumlah keragaman mikroflora) masih belum diketahui. (Lin & Li, 2021)

Mikrobiota usus merupakan pemain sentral dalam sistem imun inang. Gangguan mikroflora usus dapat menyebabkan peradangan pada lapisan usus. Respons ini diperantarai oleh *toll-like receptors* (TLRs) yang mengenali serta menyerang mikroba inang. Sebagai contoh, TLR4 mengenali LPS (lipopolisakarida) pada dinding sel bakteri Gram-negatif, sedangkan TLR5 mengenali flagelin bakteri. Massa tubuh tikus yang kehilangan gen TLR5 meningkat 20% dan ukuran bantalan lemak epididimalnya meningkat 100% dibandingkan dengan tikus kontrol liar. Fermentasi serat pangan dan pati di saluran pencernaan bagian bawah oleh mikrobioma juga menghasilkan asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids*/SCFAs) yang dapat mengatur produksi hormon usus, seperti peptide YY (PYY) pada epitel usus, GLP-1, GLP-2 (glucagon-like peptides), serta sekresi *gastric inhibitory peptides* oleh sel K (44). Pada pasien obesitas, enzim yang berperan dalam jalur pensinyalan glukosa mengalami penurunan ekspresi. Kemungkinan, perubahan pada populasi mikroba tertentu lebih berpengaruh dibandingkan rasio filogenetik secara keseluruhan, sehingga memengaruhi produksi enzim dan SCFAs yang selanjutnya memengaruhi regulasi insulin dan glukosa, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap perkembangan obesitas. (Lin & Li, 2021)

4. Faktor Genetik

Studi pada keluarga dan kembar menunjukkan bahwa sekitar 40–70% variasi obesitas pada manusia disebabkan oleh faktor genetik. Meskipun dalam 20 tahun terakhir perubahan lingkungan telah meningkatkan angka obesitas, faktor genetik tetap memegang peranan penting dalam perkembangan obesitas. Pendekatan GWAS (*Genome-wide association scans*) telah mengidentifikasi lebih dari 400 gen yang berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2, namun gen-gen ini hanya mampu memprediksi sekitar 5% risiko obesitas. Rendahnya kemampuan prediksi ini mungkin disebabkan oleh belum teridentifikasinya secara menyeluruh interaksi gen–gen, gen–lingkungan, dan faktor epigenetik dengan metode genetika populasi yang ada saat ini. Banyak gen yang berhubungan dengan obesitas diketahui terlibat dalam jalur regulasi homeostasis energi. (Lin & Li, 2021)

Klasifikasi Penyebab Genetik Obesitas (Lin & Li, 2021)

a. Obesitas monogenik

Disebabkan oleh mutasi tunggal pada satu gen, terutama yang berada di jalur leptin–melanokortin. Beberapa gen seperti AgRP (Agouti-related peptide), PYY (oreksigenik), atau MC4R (melanocortin-4 receptor) telah diidentifikasi dalam obesitas monogenik, yang mengganggu sistem pengatur nafsu makan dan berat badan. Sinyal hormonal (ghrelin, leptin, insulin) dideteksi oleh reseptor yang terletak di nukleus arkua hipotalamus.

b. Obesitas sindromik

Merupakan obesitas berat yang diikuti dengan kelainan neurodevelopmental dan malformasi organ/sistem lainnya. Hal ini dapat disebabkan oleh perubahan pada satu gen atau pada wilayah kromosom yang lebih besar yang mencakup beberapa gen.

c. Obesitas poligenik

Disebabkan oleh kontribusi kumulatif dari banyak gen. Sebagian individu dengan obesitas mengalami kelebihan berat badan karena kombinasi gen yang dimilikinya yang membuat mereka lebih menyukai makanan dan cenderung mengonsumsi lebih banyak kalori. Kehadiran gen-gen ini dapat meningkatkan asupan kalori, menambah rasa lapar, menurunkan kontrol terhadap makan berlebih, mengurangi rasa kenyang, meningkatkan kecenderungan menyimpan lemak tubuh, serta mendorong gaya hidup sedentary. (Lin & Li, 2021)

Kelainan gen tunggal yang jarang ditemukan dapat menimbulkan rasa lapar berlebihan dan menyebabkan obesitas berat pada anak kecil. Individu dengan obesitas berat sebelum usia dua tahun perlu berkonsultasi dengan spesialis obesitas dan dipertimbangkan untuk menjalani skrining *MC4R deficiency*, defisiensi leptin, dan defisiensi *POMC*. Defisiensi leptin dapat menyebabkan obesitas akibat pola makan dan disregulasi metabolik. Sekitar 50% wanita dengan polimorfisme mengalami *binge eating*. Polimorfisme *MC4R* memengaruhi pelepasan ghrelin. Kromosom 2p22 (wilayah yang mencakup gen *POMC*) telah diidentifikasi sebagai lokasi gen yang memengaruhi obesitas dan karakteristik terkait obesitas. Studi-studi ini menyarankan bahwa obesitas anak harus dipertimbangkan dalam konteks kombinasi antara faktor lingkungan dan warisan genetik. (Lin & Li, 2021)

Beberapa faktor genetik, neuroendokrin, dan kelainan kromosom dapat menyebabkan obesitas. Prader-Willi Syndrome (PWS) adalah kelainan neurodevelopmental dengan disfungsi hipotalamus akibat defisiensi gen yang mengalami cetakan (*imprinted genes*). Gangguan endokrin seperti PCOS (Polycystic Ovary Syndrome) juga dapat meningkatkan lemak tubuh. Selain itu, kelainan kromosom dapat menyebabkan obesitas, termasuk:

- Delesi 16p11.2
- 2q37 (*brachydactyly mental retardation syndrome*; BDMR)
- 1p36 (*monosomy 1p36 syndrome*)
- 9q34 (*Kleefstra syndrome*)
- 6q16 (*PWS-like syndrome*)
- 17p11.2 (*Smith Magenis syndrome*; SMS)
- 11p13 (*WAGR syndrome*) (62).

Kondisi-kondisi ini menekankan bahwa meskipun ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan dikeluarkan adalah penyebab utama obesitas, pada beberapa keadaan, metode penatalaksanaan berat badan konvensional mungkin tidak efektif. (Lin & Li, 2021)

5. Modifikasi epigenetik

Beberapa gen telah berhasil diidentifikasi berperan dalam bentuk obesitas monogenik, namun perubahan genom manusia terjadi dalam skala waktu yang terlalu panjang untuk menjadikan genom sebagai faktor utama dalam pandemi obesitas saat ini. Epigenetik dapat memberikan penjelasan logis terhadap meningkatnya prevalensi obesitas selama beberapa dekade terakhir tanpa memerlukan perubahan radikal pada genom. Pada organisme multiseluler, kode genetik bersifat homogen di seluruh tubuh, tetapi ekspresi kode tersebut dapat berbeda pada berbagai jenis sel. Studi epigenetik menunjukkan bahwa perubahan regulasi ekspresi gen yang dapat diturunkan tidak memerlukan perubahan dalam urutan nukleotida. Modifikasi epigenetik dapat dipahami sebagai perbedaan pengemasan DNA yang memungkinkan atau menonaktifkan ekspresi gen tertentu pada jaringan. Faktor lingkungan dan mikrobiota usus dapat memengaruhi pemrograman epigenetik pada gamet parental, atau pemrograman pada tahap kehidupan selanjutnya. Mekanisme epigenetik yang diketahui meliputi metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi melalui miRNA. Mekanisme ini dapat diwariskan secara miosis maupun mitosis. Bukti menunjukkan bahwa periode perinatal dan perkembangan embrio–fetal berperan penting dalam program jaringan dan organ manusia. Metilasi DNA menjadi mekanisme epigenetik terpenting dalam regulasi ekspresi gen. Perubahan pada metilasi DNA dapat menjadi penanda banyak penyakit, termasuk kanker. Leptin (LEP) berperan penting dalam regulasi jaringan adiposa. Status metabolik maternal dapat memengaruhi metilasi DNA gen LEP saat lahir, sehingga berdampak pada remodeling metabolik terkait obesitas. Status epigenetik Adiponektin (ADIPOQ) juga berhubungan dengan obesitas, dan ditemukan adanya keterkaitan antara kadar kolesterol LDL dengan metilasi DNA pada gen LEP dan ADIPOQ. Obesitas paternal juga berhubungan dengan penurunan kadar metilasi di wilayah IGF2 (insulin-like growth factor 2), yang berperan dalam pembelahan dan pertumbuhan berbagai jenis sel (69). Gen lain yang telah diteliti dalam konteks metabolisme dan obesitas meliputi: TNF, HIF3A, NPY, IRS1, TFAM, IL6, LY86, dan GLUT4. (Lin & Li, 2021)

Histon adalah protein yang berfungsi dalam pengemasan DNA, dan modifikasinya berhubungan dengan regulasi epigenetik pada adipogenesis serta perkembangan obesitas. Lima gen regulator utama dalam adipogenesis, yaitu C/EBP β , Pref-1, aP2, PPAR γ , dan C/EBP α , dimodulasi oleh modifikasi histon selama diferensiasi adiposity. Enzim-enzim yang berperan dalam modifikasi histon juga berfungsi dalam regulasi obesitas. Mereka turut mengatur ekspresi HDACs (histone deacetylases) yang berperan dalam kontrol epigenetik ekspresi gen yang dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan. MicroRNAs (miRNAs) adalah sekuens RNA non-koding pendek sepanjang 18–25 nukleotida yang dapat mengatur ekspresi gen melalui mekanisme gene silencing dan perubahan pascatranskripsi. miRNA berfungsi dalam berbagai proses biologis, termasuk diferensiasi dan proliferasi adiposit, serta berhubungan dengan inflamasi derajat rendah dan resistensi insulin yang ditemukan pada individu obesitas. Peningkatan kadar beberapa miRNA seperti miR-486-3p, miR-142-3p, miR-486-5p, miR-423-5p, dan miR-130b ditemukan pada anak-anak dengan nilai IMT tinggi, di mana 10

miRNA menunjukkan perubahan signifikan seiring peningkatan berat badan. Zhao dan koleganya mengidentifikasi miRNA sebagai penanda peningkatan berat badan, dan menunjukkan bahwa individu dengan skor risiko tinggi pada 8 miRNA memiliki kemungkinan lebih dari 3 kali lipat mengalami kenaikan berat badan. Perubahan pada miRNA yang berasal dari eksosom adiposit juga terlihat setelah penurunan berat badan dan perbaikan resistensi insulin pasca operasi bypass lambung. miRNA terbukti memainkan peran penting dalam obesitas, dan perubahan metabolik yang terkait dapat menjadi biomarker atau bahkan target terapeutik potensial. Dengan demikian, mempertimbangkan faktor genetik dan epigenetik sebagai penyebab obesitas memberikan alat yang berharga dalam penatalaksanaan klinis obesitas. (Lin & Li, 2021)

2.1.5 Dampak Obesitas

1. Dampak metabolik

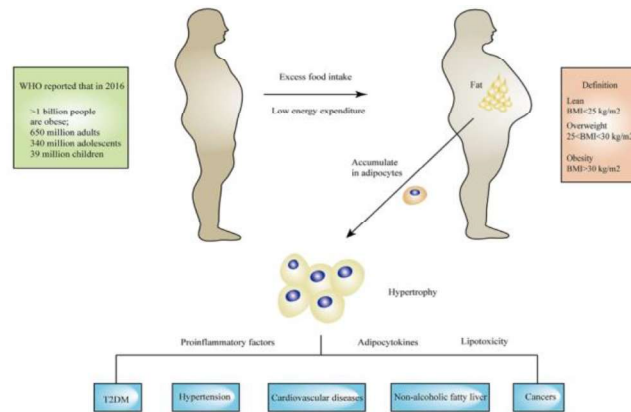
Obesitas menyebabkan resistensi insulin serta peningkatan asam lemak bebas dari jaringan adiposa dan lemak ektopik. Penimbunan lemak menyebabkan disfungsi sel β pancreas yang apabila dibiarkan akan berkembang menjadi gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah puasa 101 mg/dl - 125 mg/dl, dan atau peningkatan glukosa darah sewaktu/setelah makan antara 141 mg/dl - 199 mg/dl. (Kementrian kesehatan RI, 2015). Pada umumnya keadaan ini akan menimbulkan gangguan pembuluh darah yang jika dibiarkan akan berkembang menjadi DM tipe 2. Lemak hati memperburuk resistensi insulin hati, sementara lemak pankreas memengaruhi sekresi insulin dan toleransi glukosa. Dalam sebuah meta-analisis menyimpulkan indeks massa tubuh lebih tinggi secara konsisten dikaitkan dengan DM tipe 2 (Lam et al., 2023).

Ada pula bukti mengenai peran obesitas dalam meningkatnya kejadian DM tipe 1. Penelitian di Amerika Utara dan Inggris menunjukkan meningkatnya prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dengan DM tipe 1. Terdapat hipotesis bahwa resistensi insulin yang disebabkan oleh obesitas terlibat dalam percepatan hilangnya sel β pankreas melalui stimulasi berlebihan dan keadaan proinflamasi kronis (Vilarrasa et al., 2021)

Obesitas dikaitkan dengan dislipidemia yang ditandai dengan meningkatnya trigliserida (TG) dan asam lemak bebas, menurunnya kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) disertai disfungsi HDL serta meningkatnya kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C), khususnya LDL-C padat kecil yang bersifat aterogenik. Mekanisme yang mendasarinya melibatkan akumulasi lemak hati, resistensi insulin, dan peradangan kronis. Lingkar pinggang pada ukuran tertentu (pria > 90 cm dan wanita > 80cm) akan berisiko meningkatkan sitokin pro inflamasi yang berdampak pada peningkatan trigliserida dan penurunan kolesterol HDL. Dalam studi terkini menemukan IMT yang diprediksi secara genetik lebih tinggi dikaitkan secara signifikan dengan dislipidemia (kadar HDL-C rendah). Di Singapura, dalam sampel multi-etnis yang terdiri dari 4.723 peserta

dewasa menemukan peningkatan TG lebih umum terjadi pada orang dengan obesitas dengan prevalensi peningkatan TG seiring dengan peningkatan IMT dan rasio pinggang-pinggul (WHR) (Lam et al., 2023)

Risiko Hipertensi dua kali lebih tinggi terjadi pada orang dengan obesitas dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal. Mekanisme hipertensi akibat obesitas bervariasi (melibatkan adipokin, sitokin, asam lemak bebas, insulin, sistem renin–angiotensin–aldosteron) yang saling berhubungan. Jalur umum terakhir adalah disfungsi endotel, kelebihan cairan ekstraseluler, dan aktivasi sistem saraf simpatik. Obesitas merupakan faktor risiko hipertensi yang memiliki tingkat adipositas yang lebih tinggi dengan profil metabolik yang lebih buruk (lebih tinggi lemak visceral dan ektopik). Di Singapura, peningkatan prevalensi hipertensi dengan BMI dan WHR yang lebih tinggi konsisten terutama pada pria. (Lam et al., 2023)



Gambar 2. 1 Epidemi obesitas dan hubungannya dengan penyakit

2. Dampak Penyakit lainnya

a. Penyakit hati berlemak nonalkohol

Penyakit hati berlemak nonalkohol atau *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah kondisi di mana lemak terakumulasi di hati tanpa adanya konsumsi alkohol yang berlebihan. Varian genetik yang meningkatkan kandungan lemak hati telah terbukti berhubungan dengan peningkatan enzim hati, kerusakan hepatoseluler, dan fibrosis yang menunjukkan bahwa akumulasi lemak hati memediasi perkembangan fibrosis hati. NAFLD dapat menyebabkan steatohepatitis nonalkohol atau *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) dan akhirnya menjadi sirosis atau karsinoma hepatoseluler. (Lam et al., 2023)

Prevalensi NAFLD telah meningkat seiring dengan epidemi obesitas global dengan NAFLD menjadi penyebab paling umum penyakit hati kronis di seluruh dunia. Di Singapura, penelitian secara konsisten menemukan bahwa peserta dengan bukti NAFLD memiliki IMT dan lingkaran pinggang yang secara signifikan lebih tinggi. (Lam et al., 2023)

NAFLD adalah penyakit hati yang kompleks yang berkembang dari steatosis sederhana menjadi steatosis dengan peradangan lobular dan cedera seluler, yang kemudian dapat berkembang menjadi steatohepatitis non-alkoholik (NASH). Pasien NASH berisiko mengalami fibrosis hati, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler (HCC). Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa lebih dari 40% pasien NAFLD mengalami fibrosis progresif. NAFLD meningkatkan risiko diabetes mellitus tipe 2 penyakit kardiovaskular (CVD), dan penyakit ginjal kronis (CKD). Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa NAFLD meningkatkan angka kematian secara keseluruhan sebesar 57%, terutama akibat penyebab yang berkaitan dengan hati dan CVD, serta meningkatkan risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2 sekitar dua kali lipat (Jin et al., 2023)

b. Penyakit kardiovaskular

Hubungan antara obesitas dan peningkatan kejadian penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung, penyakit jantung koroner, dan stroke telah lama diketahui. Obesitas menyebabkan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular ini melalui mekanisme seperti sekresi adipokin, sitokin proinflamasi, dan faktor hipofibrinolitik yang bersama-sama meningkatkan stres oksidatif dan disfungsi endotel yang mengakibatkan aterosklerosis. Selain itu adipositas yang berlebihan mengakibatkan perubahan hemodinamik melalui berbagai kelainan neurohormonal dan metabolik yang menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri yang kemudian menyebabkan kegagalan ventrikel kiri. Kegagalan ventrikel kiri difasilitasi oleh hipertensi arteri paru akibat hipoksia apnea tidur obstruktif (OSA) dan/atau sindrom hipoventilasi obesitas (OHS), selanjutnya dapat menyebabkan kegagalan ventrikel kanan. Peran kausal dari obesitas ini adalah didukung oleh beberapa studi dimana terdapat hubungan kuat antara IMT dan gagal jantung, IMT dan penyakit arteri koroner serta IMT dan stroke. (Lam et al., 2023)

Penyakit kardiovaskular lain yang berhubungan dengan obesitas adalah fibrilasi atrium (AF) dengan bukti yang menunjukkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko independen untuk AF. Penelitian lain menemukan adanya hubungan kuat antara IMT dengan risiko AF persisten dan IMT yang lebih tinggi dengan risiko AF pasca ablasi. Mekanisme yang menghubungkan obesitas dan AF sangat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami melibatkan peningkatan lemak epikardial dan perikardial, peradangan serta kelainan metabolik dan neurohormonal. Hubungan ini didukung dengan studi MR yang secara konsisten menunjukkan bahwa IMT secara genetik dikaitkan dengan AF. Di Singapura, sebuah studi longitudinal yang melibatkan 2.605 peserta Tiongkok menemukan bahwa mortalitas kardiovaskular dan stroke paling tinggi pada kelompok obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) di antara mereka yang berusia ≥ 65 tahun (Lam et al., 2023).

c. Apnea tidur obstruktif dan sindrom hipoventilasi

Peningkatan tekanan intra-abdominal dan intrathoraks akibat adipositas berlebihan menghambat inflasi paru-paru yang dapat secara signifikan mempengaruhi fungsi paru-paru sehingga menyebabkan hipoventilasi dan ketidakseimbangan ventilasi perfusi. Hipoventilasi yang ditandai dengan hiperkapnia dan hipoksemia serta gangguan pernapasan saat tidur tanpa

penyebab alternatif untuk hipoventilasi dikenal sebagai Apnea tidur obstruktif (OHS) dengan perkiraan prevalensi 8%–20% pada pasien dengan obesitas (Lam et al., 2023).

Gangguan pernapasan saat tidur Apnea tidur obstruktif (OHS) pada pasien dengan obesitas terjadi kolaps saluran napas karena penumpukan lemak di sekitar saluran napas atas. Sekitar 50% penderita OSA mengalami obesitas dan sekitar 40%–90% orang yang kelebihan berat badan menderita OSA (Lam et al., 2023).

d. Sindrom ovarium polikistik

Obesitas erat kaitannya dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS) dengan karakteristik disfungsi reproduksi seperti adanya oligomenorea dan infertilitas, hiperandrogenisme dengan gejala hirsutisme, jerawat, alopecia androgenik, dan hiperandrogenisme dan morfologi ovarium polikistik yang ditandai dengan umlah folikel antral tinggi atau peningkatan volume ovarium. Sekitar 88% wanita dengan PCOS mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Meta-analisis menunjukkan wanita dengan obesitas memiliki risiko dua hingga tiga kali lipat lebih tinggi terkena PCOS dibandingkan dengan wanita tanpa obesitas. Patogenesis PCOS melibatkan resistensi insulin dengan hiperinsulinemia sekunder mengakibatkan peningkatan steroidogenesis dalam ovarium khususnya produksi androgen. Oleh karena itu, lingkungan yang resistan terhadap insulin yang terkait dengan obesitas dapat menyebabkan perkembangan PCOS (Lam et al., 2023).

e. Penyakit ginjal kronis

Adipositas berlebih mengakibatkan proses patologis seperti lipotoksitas, peradangan, stres oksidatif, dan aktivasi sistem renin–angiotensin–aldosteron yang menyebabkan cedera glomerulus dan tubulus (nefropati akibat obesitas). Beberapa penelitian mengkonfirmasi hubungan kausal antara obesitas dan penyakit ginjal termasuk satu penelitian yang dilakukan pada populasi Asia Timur menggunakan varian terkait IMT. Peningkatan adipositas secara longitudinal dikaitkan dengan penurunan ginjal progresif. Hasil penelitian di Singapura pada kelompok kohort multietnis prospektif dengan diabetes mellitus tipe 2 menunjukkan peningkatan adipositas dapat menyebabkan gangguan ginjal seiring berjalannya waktu (Lam et al., 2023).

f. Kanker

Obesitas berhubungan dengan 13 jenis kanker antara lain adenokarsinoma esofagus, karsinoma sel ginjal, kanker payudara pascamenopause, kanker endometrium, kanker kolorektal, meningioma, multiple myeloma, dan kanker usus besar, kardias lambung, hati, kantong empedu, pankreas, ovarium dan tiroid. Mekanisme yang berpeluang meningkatkan risiko kanker pada obesitas meliputi hiperinsulinemia, peradangan kronis, dan kelebihan estrogen. Obesitas meningkatkan kadar insulin dan faktor pertumbuhan mirip insulin-1 (IGF-1) dalam darah yang dapat mendorong perkembangan kanker usus besar, ginjal, prostat, dan endometrium. Pada wanita dengan IMT tinggi dapat menyebabkan kanker payudara pada wanita pascamenopause dan menyebabkan kanker pada endometrium melalui produksi estrogen dalam jumlah berlebihan (Mohajan & Mohajan, 2023). Peran obesitas terutama untuk kanker sistem pencernaan (esofagus, kolorektal, lambung, hati, kantong empedu, pankreas) berasosiasi

positif dengan IMT yang diprediksi secara genetik berdasarkan meta-analisis studi MR (Lam et al., 2023).

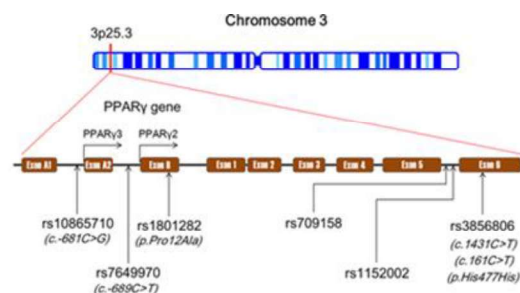
g. Depresi dan kecemasan

Prevalensi depresi lebih tinggi di antara orang-orang dengan obesitas dibandingkan dengan populasi umum. Kecemasan lebih sering terjadi pada orang yang kelebihan berat badan atau obesitas dibandingkan dengan orang dengan berat badan. Temuan penelitian secara konsisten menunjukkan bahwa orang dengan obesitas sering menderita masalah psikologis mulai dari stres yang terkait dengan masalah badan, persepsi diskriminasi karena kelebihan berat badan dan stigmatisasi hingga ketidakpuasan terhadap bentuk tubuh. Selain itu, terdapat bukti bahwa jaringan adiposa disfungsi yang ada pada obesitas mengakibatkan kelainan metabolik, seperti perubahan glukokortikoid, adipokine, insulin, leptin dan sinyal inflamasi yang secara langsung atau tidak langsung berdampak pada pengendalian emosi dan suasana hati (Lam et al., 2023).

2.2 Gen PPAR γ

2.2.1 Definisi PPAR γ

Peroxisome proliferator activated receptors (PPAR), yang termasuk dalam superfamily reseptor nuklir, merupakan faktor transkripsi yang diinduksi oleh ligan. PPAR memiliki tiga anggota pada manusia, yaitu PPAR α , PPAR β/δ , dan PPAR γ . Di antara ketiganya, PPAR γ merupakan yang terpenting dan berperan kompleks dalam berbagai proses biologis. Setelah diaktivasi oleh ligan lipid endogen maupun eksogen, PPAR γ berikatan dengan retinoid X receptor (RXR) untuk membentuk kompleks regulasi dan mampu menstimulasi adipogenesis, mempromosikan diferensiasi adiposit serta meningkatkan sensitivitas insulin. PPAR γ sangat terkait dengan gangguan lipid dan obesitas karena perannya yang fundamental dalam metabolisme lipid dan glukosa (N. P. W. Z. S. Li, 2022)



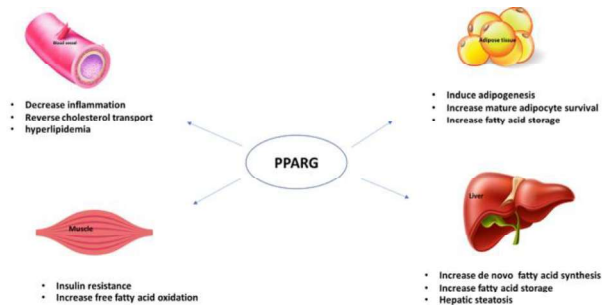
Gambar 2. 2 Genon SNP pada gen PPAR γ

PPAR γ adalah anggota dari superfamili reseptor hormon nuklir dan berperan penting dalam penyimpanan energi, diferensiasi adiposit, peningkatan sensitivitas insulin, serta metabolisme asam lemak. PPAR γ 1, PPAR γ 2, dan PPAR γ 3 dihasilkan oleh promotor dan ekson 5' yang terpisah. Promotor dan ekson 5' yang berbeda tersebut menghasilkan tiga isoform mRNA: PPAR γ 1, PPAR γ 2, dan PPAR γ 3. mRNA PPAR γ 1 dan PPAR γ 3 mengkodekan produk protein yang sama, sedangkan protein PPAR γ 2 memiliki tambahan daerah NH₂-terminal yang tersusun dari 30 asam amino. Gen PPAR γ 1 diekspresikan hampir di semua jenis sel, sementara ekspresi PPAR γ 2 terutama terbatas pada jaringan adiposa. Kedua isoform PPAR γ 1 dan PPAR γ 2 merupakan regulator penting adipogenesis dan esensial untuk pengendalian sensitivitas insulin. Namun, PPAR γ 2 mengatur respons terhadap asupan nutrisi dan obesitas. Karakteristik tersebut menjadikannya molekul kunci dalam mengatur ekspresi adipokin seperti leptin, adiponektin, resistin, dan kemerin, yang dapat bertindak sebagai modulator metabolisme energi dan aksi insulin. Selain itu, PPAR γ 2 juga memediasi ekspresi gen spesifik pada jaringan lemak yang turut berperan dalam jalur lipogenik dan hipertrofi adipositas (Becer & Çırakoğlu, 2018)

2.2.2 Mekanisme PPAR γ

Gen PPAR γ manusia (disebut PPARG) terletak pada kromosom 3p25.3 dan terdiri atas sembilan ekson: ekson A1, A2, B, dan 1–6. Lokus ini dapat dibagi menjadi polimorfisme wilayah promotor (misalnya, rs10865710 dan rs7649970), polimorfisme wilayah ekson (misalnya, rs1801282 dan rs3856806), dan polimorfisme wilayah intronik (misalnya, rs1152002 dan rs709158) (gambar 2). Di antara varian tersebut, terdapat satu varian missense (rs1801282, juga dikenal sebagai *p.Pro12Ala*) yang terletak pada ekson B dan telah banyak diteliti terkait hubungannya dengan indeks obesitas serta kadar lipid. Polimorfisme rs1801282 terbentuk akibat adanya variasi nukleotida tunggal dari sitosin (C) menjadi guanin (G), yang mengakibatkan substitusi prolin menjadi alanin pada polipeptida PPAR γ . Laporan ilmiah mengenai hubungan antara polimorfisme rs1801282 dengan indeks obesitas maupun kadar lipid serum menunjukkan hasil yang tidak konsisten bahkan saling bertentangan. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa alel G dari polimorfisme rs1801282 berhubungan dengan peningkatan indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang, rasio pinggang-pinggul, kadar kolesterol total, kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C), dan trigliserida, serta penurunan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C). Namun demikian, data penelitian dari laboratorium lain tidak mendukung temuan tersebut dan bahkan menunjukkan hasil yang bertolak belakang. (N. P. W. Z. S. Li, 2022)

Faktor transkripsi PPAR γ merupakan salah satu gen yang paling banyak diteliti terkait dengan patogenesis obesitas, karena diekspresikan terutama pada jaringan adiposa. PPAR γ berperan penting dalam mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam metabolisme lipid, inflamasi akibat obesitas, sindrom metabolik, dan aterosklerosis (Darwish et al., 2022).



Gambar 2. 3 Dampak PPAR γ pada jaringan adiposa, hati dan pembuluh darah

PPAR γ menstimulasi diferensiasi preadiposit pada jaringan adiposa menjadi adiposit serta memfasilitasi mobilisasi sel progenitor sirkulasi yang berasal dari sumsum tulang ke jaringan adiposa putih, kemudian mendorong diferensiasi lebih lanjut menjadi adiposit. Selain itu, PPAR γ merupakan regulator kunci metabolisme lipid, glukosa, dan inflamasi. Aktivitasnya memengaruhi berbagai jaringan tubuh antara lain mengatur pembentukan dan penyimpanan lemak, mengontrol respons inflamasi dan metabolisme kolesterol dan memengaruhi sensitivitas insulin dan homeostasis energi. Namun aktivasi berlebihan dapat menyebabkan efek samping seperti hiperlipidemia, resistensi insulin, dan steatosis hepatic. (gambar 3) Hubungan genetik antara PPAR γ dan diabetes melitus tipe 2 telah terbukti. PPAR γ juga memiliki efek penyeimbang terhadap inflamasi yang diinduksi obesitas dengan cara mengendalikan respons inflamasi, baik melalui penekanan gen proinflamasi maupun dengan memodulasi metabolisme lipid. Kemampuan PPAR γ untuk mengurangi infiltrasi sel inflamasi semakin menegaskan perannya yang sentral dalam inflamasi akibat obesitas (N. P. W. Z. S. Li, 2022)

Ikatan ligan agonis pada PPAR γ memicu perubahan konformasi yang menarik koaktivator transkripsi, termasuk anggota keluarga *steroid receptor coactivator (SRC)*. Dalam keadaan tanpa ligan, PPAR γ berpotensi untuk secara aktif menekan gen-gen tempat ia berikatan dengan merekrut kompleks korepresor transkripsi yang mengandung *nuclear receptor corepressor (N-CoR)* atau *SMRT (silencing mediator of retinoid and thyroid receptors)*. Koaktivator dan korepresor transkripsi tersebut hadir dalam bentuk kompleks multiprotein yang mencakup enzim pengubah histon, seperti histone acetyltransferases (terutama p300/CBP) dan histone deacetylases (terutama HDAC 3). Aktivitas enzim pengubah histon ini memengaruhi transkripsi gen dengan cara mengubah struktur kromatin. Berbagai zat telah diusulkan sebagai ligan alami untuk PPAR γ , termasuk asam lemak dan eikosanoid, komponen lipoprotein densitas rendah teroksidasi (ox-LDL), serta fosfolipid alkil teroksidasi seperti lisofosfatidat dan nitrolinoleat. Turunan prostaglandin J2, yaitu 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ2, secara alami tidak terdapat dalam konsentrasi yang cukup untuk mengaktivasi PPAR γ pada sel mamalia dan juga

memengaruhi jalur seluler selain PPAR γ . Selain itu, penelitian terbaru memberikan bukti fungsional adanya ligan yang belum teridentifikasi, yang hanya diproduksi secara sementara selama proses diferensiasi adipositas. (Lehrke & Lazar, 2018). Secara keseluruhan, meskipun penelitian intensif telah dilakukan, masih belum dapat dipastikan apakah PPAR γ memiliki ligan alami yang sangat spesifik atau berfungsi sebagai sensor fisiologis lipid yang diaktifkan oleh kombinasi konsentrasi asam lemak dan eikosanoid dengan aktivitas lemah (Lehrke & Lazar, 2018)

Selain berperan penting dalam adipogenesis, PPAR γ juga memiliki peran penting dalam mengatur metabolisme lipid pada adiposit matang. Banyak pengetahuan mengenai peran ini dan juga berbagai aspek lain dari biologi PPAR γ muncul setelah penemuan bahwa obat antidiabetes thiazolidinedione (TZD) merupakan ligan agonis dengan afinitas tinggi terhadap PPAR γ . TZD tampaknya secara terkoordinasi mengaktifkan ekspresi gen yang mengarah pada peningkatan partisi lipid bersih ke dalam adiposit. Gen target yang secara langsung diatur oleh PPAR γ dalam jalur ini antara lain: Lipoprotein lipase, Fatty-acid transport protein, Reseptor LDL teroksidasi 1. Semuanya mendukung pengambilan asam lemak sirkulasi oleh adiposit. Selain itu, PPAR γ juga mengatur gen yang mendorong daur ulang asam lemak intraseluler, seperti Phosphoenolpyruvate carboxykinase, Glycerol kinase, Aquaporin 7, transporter gliserol. Secara keseluruhan, jalur ini menyebabkan aliran bersih asam lemak dari sirkulasi dan jaringan lain menuju adipositas. Meskipun penyimpanan lemak yang meningkat diharapkan akan memperbesar ukuran adiposit, pengobatan dengan TZD justru menghasilkan adiposit yang lebih kecil. Hal ini sebagian disebabkan oleh peningkatan diferensiasi adiposit, yang menghasilkan sel-sel baru berukuran lebih kecil. Selain itu, TZD menginduksi koaktivator PPAR γ -coactivator 1 α (PGC-1 α), yang mendorong biogenesis mitokondria sehingga meningkatkan oksidasi asam lemak yang lebih lanjut melindungi dari hipertrofi adiposit (Lehrke & Lazar, 2018)

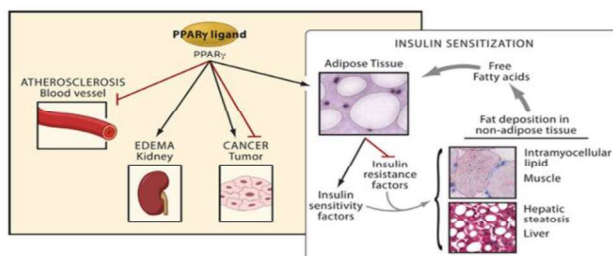
a. Modulasi selektif PPAR γ

Kemampuan unik ligan PPAR γ dalam memperbaiki resistensi insulin jelas dibatasi oleh efek samping yang membatasi penggunaannya secara klinis. Dalam kasus reseptor nuklir lain, yaitu estrogen receptor α (ER α), pertimbangan serupa telah mendorong pengembangan selective estrogen receptor modulators (SERMs), yang memiliki indeks terapeutik lebih baik pada kanker payudara dan osteoporosis karena mengatur aktivitas ER α secara selektif tergantung jaringan dan gen. PPAR γ diperlukan untuk ekspresi protein pengikat asam lemak spesifik adiposit aP2. Pada adiposit matang, bahkan tanpa adanya ligan farmakologis, PPAR γ berikatan dengan promotor aP2 bersama protein koaktivator. Pada sel yang sama, gen target PPAR γ lain seperti glycerol kinase dan OLR-1 memerlukan ligan eksogen untuk aktivasi. Tanpa TZD atau ligan sintetik kuat lainnya, PPAR γ merekrut korepresor ke gen-gen tersebut. Pengamatan ini mungkin terkait dengan peningkatan sensitivitas insulin yang mengejutkan pada tikus PPAR γ heterozigot null, di mana gen target PPAR γ pada jaringan adiposa dapat *derepressed* karena

kandungan PPAR γ yang berkurang tanpa adanya ligan eksogen. Modulasi diferensial aktivitas PPAR γ juga tampak dari efek bentuk protein ini yang secara konstitutif aktif melalui fusi dengan domain transaktivasi kuat VP16. VP16-PPAR γ cukup untuk mengaktifkan program gen adipogeni. Aktivitas PPAR γ juga dapat dimodulasi secara selektif pada tingkat ketersediaan koaktivator. Misalnya, koaktivator keluarga SRC, yaitu TIF2 (SRC-2), lebih dominan mengatur penyimpanan lemak di jaringan adiposa putih, sedangkan pada jaringan adiposa coklat, koaktivator terkait SRC-1 bekerja sama dengan PGC-1 α untuk memfasilitasi induksi uncoupling protein 1 dan stimulasi metabolisme oksidatif. Perlu dicatat bahwa perekrutan kofaktor selektif jaringan ini juga merupakan ciri khas SERMs. Beberapa ligan PPAR γ yang berfungsi sebagai agonis parsial tampak efektif meningkatkan sensitivitas insulin dengan efek yang lebih sedikit pada diferensiasi adiposit. Salah satu senyawa tersebut adalah MCC-555, yang kemampuannya menstimulasi aktivitas PPAR γ sangat tergantung pada konteks. Selain hanya sedikit mengaktifkan gen target, beberapa agonis parsial seperti FMOC-L-leucine dapat memiliki efek spesifik-gen yang terkait dengan perekrutan koaktivator yang berbeda. Dengan demikian, agonis parsial dapat memodulasi aktivitas PPAR γ secara selektif dengan menciptakan antarmuka yang memengaruhi pengikatan koaktivator baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Aktivasi parsial juga dapat dicapai dengan mencegah fosforilasi PPAR γ , yang meningkatkan sensitivitas insulin tanpa menambah berat badan. (Lehrke & Lazar, 2018)

b. PPAR γ dan Sensitivitas Insulin

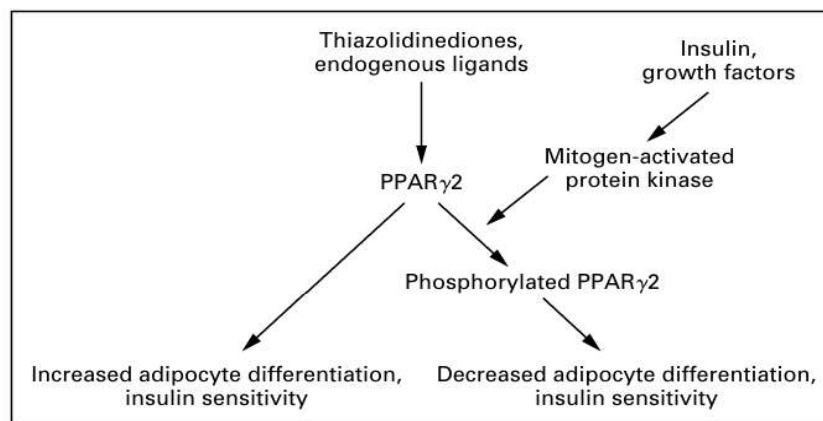
Sebelum diidentifikasi sebagai ligan PPAR γ , TZD telah diketahui efektif untuk mengobati diabetes melitus tipe 2 karena secara langsung menurunkan resistensi insulin sistemik pada jaringan perifer. Saat ini, dua senyawa TZD, yaitu rosiglitazon dan pioglitazon, digunakan secara klinis untuk tujuan tersebut. Bukti bahwa PPAR γ merupakan target *insulin-sensitizing* dari aksi TZD mencakup adanya korelasi kuat antara pengikatan reseptor dan agonisme dengan potensi biologis efek penurunan glukosa *in vivo* serta adanya aktivitas antidiabetes dari agonis PPAR γ non-TZD. Studi genetik juga konsisten dengan peran PPAR γ dalam homeostasis glukosa.



Gambar 2. 4 Beberapa jaringan yang dipengaruhi PPAR γ

Pada manusia, pasien dengan mutasi dominant-negative pada PPAR γ menunjukkan resistensi insulin yang berat sedangkan pembawa polimorfisme Pro12Ala pada gen PPAR γ memperlihatkan peningkatan homeostasis glukosa. Meskipun PPAR γ memiliki relevansi metabolik luas di berbagai organ (gambar 4), jaringan adiposa kemungkinan besar merupakan target utama aksi penurun glukosa TZD. (Lehrke & Lazar, 2018)

PPAR γ 2 akan teraktivasi apabila berikatan dengan ligan, seperti thiazolidinediones. Aktivasi PPAR γ 2 berperan dalam mendorong diferensiasi sel prekursor menjadi adiposit matang serta meningkatkan sensitivitas terhadap insulin. Hal ini menunjukkan bahwa tubuh dapat menyimpan lemak secara lebih efisien di jaringan adiposa, sekaligus memfasilitasi metabolisme glukosa sehingga resistensi insulin dapat berkurang. Selain itu, sinyal dari insulin maupun *growth factors* dapat mengaktifkan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang selanjutnya memfosforilasi PPAR γ 2. PPAR γ 2 yang mengalami fosforilasi akan menunjukkan penurunan aktivitas dalam mendorong diferensiasi adiposit dan mempertahankan sensitivitas insulin. Dengan demikian, fosforilasi tersebut menghambat kemampuan PPAR γ 2 dalam mengaktifkan transkripsi gen target yang bermanfaat (gambar 5). Secara keseluruhan, hasil akhir bergantung pada keseimbangan antara aktivasi PPAR γ 2 melalui ikatan ligan atau agonis dengan inaktivasi melalui fosforilasi oleh enzim kinase. Dominasi fosforilasi akibat tingginya sinyal *growth factor* atau hiperinsulinemia kronis dapat mengganggu fungsi protektif PPAR γ 2, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan obesitas dan resistensi insulin. (Ahmadian et al., 2023)



Gambar 2. 5 Peran PPAR γ dan regulasi melalui fosforilasi

2.2.3 Gen PPAR γ polimorfisme rs1801282 dan Obesitas

Indeks massa tubuh (IMT), rasio pinggang-pinggul (WHR), dan lingkaran pinggul (WC) merupakan indikator umum obesitas. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa alel G dari polimorfisme dikaitkan dengan IMT yang lebih tinggi, prevalensi obesitas sentral dan persentase lemak tubuh yang meningkat.

Hal ini dapat menjelaskan dari satu aspek mengapa alel G dari polimorfisme rs1801282 berkorelasi dengan peningkatan risiko CAD dalam beberapa studi kasus-kontrol. Hubungan antara polimorfisme rs1801282 dan IMT divalidasi oleh dua meta-analisis yang menyimpulkan bahwa pembawa alel G memiliki IMT yang secara signifikan lebih tinggi dan prevalensi obesitas yang lebih tinggi daripada subjek dengan genotipe CC. Namun, beberapa penelitian telah sampai pada kesimpulan yang saling bertentangan. Da Silva dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa homozigot CC memiliki IMT dan WHR yang lebih tinggi dibandingkan dengan heterozigot CG di antara pria dewasa di Brasil. Temuan serupa diamati pada remaja dari Meksiko Utara, dan para peneliti mencatat bahwa pembawa alel G dari polimorfisme rs1801282 menunjukkan risiko kelebihan berat badan/obesitas yang lebih rendah daripada homozigot CC. Zafar dan kawan Kawan menemukan bahwa IMT dan lingkaran pinggul secara signifikan lebih rendah pada homozigot GG dibandingkan dengan homozigot CC di antara pasien dengan sindrom metabolik (Song et al., 2022a)

2.2.4 Gen PPAR γ Polimorfisme rs1801282 dan Penyakit Arteri Koroner

Peneliti dari berbagai laboratorium di seluruh dunia menyatakan bahwa alel G dari polimorfisme rs1801282 berhubungan dengan peningkatan risiko CAD. Zhang dkk mengevaluasi asosiasi polimorfisme rs1801282 dengan risiko CAD dalam studi berbasis rumah sakit di Beijing, Tiongkok, dan menemukan bahwa pembawa alel G memiliki risiko CAD lebih tinggi dibandingkan non-pembawa (OR, 1,69; 95% CI, 1,27–2,09; $p < 0,001$). Pada studi *case-control* di Mongolia Dalam, Tiongkok, para peneliti menyimpulkan bahwa alel G merupakan faktor risiko independen untuk infark miokard (MI) setelah penyesuaian faktor risiko konvensional (OR, 2,68; 95% CI, 1,04–6,95; $p = 0,04$). Hasan dkk menunjukkan bahwa pembawa alel G tiga kali lebih berisiko mengalami CAD dibandingkan non-pembawa (OR, 3,0; 95% CI, 1,5–6,0; $p = 0,001$) pada pasien Mesir dengan diabetes melitus tipe 2 (T2DM). Maciejewska-Skrendo dkk menemukan bahwa pasien dengan angina tidak stabil memiliki frekuensi alel G lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat di antara populasi Kaukasia Eropa (17,28% vs 9,26%; $p < 0,001$) (Song et al., 2022).

Namun, beberapa studi *case-control* dan kohort prospektif menunjukkan hasil sebaliknya, yaitu bahwa alel G justru berhubungan dengan penurunan risiko CAD. Ho dkk melakukan studi prospektif *case-control* pada pasien Tiongkok Hong Kong dengan Diabetes mellitus tipe 2 dan menemukan bahwa pasien dengan genotipe CC memiliki risiko CAD lebih tinggi dibandingkan pembawa alel G (HR, 4,38; 95% CI, 1,03–18,57; $p = 0,05$). Beberapa studi pada populasi Kaukasia Amerika dan Eropa juga menegaskan bahwa alel G berhubungan dengan risiko CAD yang lebih rendah. Pada populasi Afrika, Youssef dkk menunjukkan bahwa pasien ACS memiliki frekuensi alel G lebih rendah dibandingkan kontrol (12,3% vs 19,3%; $p < 0,01$), serta pasien ACS dengan satu atau dua alel G memiliki skor Gensini lebih rendah ($p < 0,001$) dan jumlah arteri koroner yang sakit lebih sedikit

($p < 0,001$) dibandingkan genotipe CC. Banyak studi dengan desain baik tidak menemukan asosiasi signifikan antara polimorfisme rs1801282 dan CAD. Tiga studi *case-control* yang dilakukan di Universitas Zhejiang, Universitas Shanghai Jiao Tong, dan Universitas Medis Tiongkok tidak menemukan hubungan bermakna. Demikian pula, tidak ada asosiasi signifikan yang terdeteksi pada berbagai populasi lain seperti Inggris, Jerman, Kanada, Korea, Turki, Belanda, India, dan Thailand. Ketidakkonsistenan antar studi ini mungkin disebabkan oleh interaksi antara polimorfisme PPAR γ dengan faktor lingkungan terhadap faktor risiko kardiovaskular, di mana alel berbeda dapat memengaruhi pola ekspresi PPAR γ secara berbeda dalam kondisi lingkungan yang bervariasi. Abaj dkk meneliti interaksi polimorfisme rs1801282 dengan indeks diet seperti *Dietary Quality Index-International*, *dietary phytochemical index*, dan *healthy eating index* pada pasien T2DM, dan menemukan bahwa pola diet tersebut berpengaruh signifikan terhadap faktor risiko kardiovaskular pada pasien dengan genotipe rs1801282 yang berbeda. Selain itu, ukuran sampel yang kecil, perbedaan ras, serta heterogenitas populasi juga berkontribusi terhadap ketidakkonsistenan hasil penelitian. (Song et al., 2022).

Polimorfisme gen PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma) dapat mengganggu ekspresi atau fungsinya, yang berpengaruh pada metabolisme kolesterol dan lemak, sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (CAD) (gambar 6). Gangguan pada metabolisme kolesterol terjadi melalui penurunan fungsi LXR α dan ABCA1, yang mengurangi transportasi kolesterol terbalik, serta penurunan aktivitas enzim CYP7A1, CYP8B1, dan CYP27A1 yang menghambat transformasi kolesterol, mengarah pada hiperkolesterolemia. Di sisi lain, polimorfisme pada PPAR γ juga mempengaruhi metabolisme lemak, meningkatkan sintesis asam lemak melalui ME1 dan SCD1, yang berkontribusi pada hipertrigliseridemia, serta menghambat oksidasi asam lemak dengan menurunkan aktivitas CPT1/2, ACO, MCAD, LCAD, dan Thiolase B, yang berujung pada obesitas. Ketidakseimbangan ini menyebabkan hipertensi dan peradangan metabolik, yang keduanya berperan dalam meningkatkan risiko CAD. (Song et al., 2022a)

2.2.5 Gen PPAR γ Polimorfisme rs1801282 dan Kadar Lipid Plasma

Sejumlah studi observasional menunjukkan bahwa alel G dari polimorfisme rs1801282 berhubungan dengan peningkatan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL-C, serta penurunan kadar HDL-C. Temuan ini sejalan dengan beberapa studi kasus-kontrol yang melaporkan bahwa pembawa alel G memiliki risiko penyakit arteri koroner (CAD) yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan homozigot CC. Pada populasi Tiongkok, Wang et al. menemukan bahwa pembawa alel G dari polimorfisme rs1801282 memiliki kadar kolesterol total dan LDL-C yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan subjek dengan genotipe CC, serta bahwa pembawa alel G juga memiliki risiko infark miokard (MI) yang lebih tinggi. Demikian pula, Hasan et al. menunjukkan bahwa pada populasi

diabetes di Mesir, pembawa alel G dari polimorfisme rs1801282 memiliki kadar kolesterol total dan LDL-C yang lebih tinggi, serta kadar HDL-C yang lebih rendah dibandingkan homozigot CC. (Song et al., 2022).

Peneliti juga melaporkan bahwa risiko CAD tiga kali lebih tinggi pada pembawa alel G dibandingkan dengan non-pembawa. Sebagaimana terdapat kontradiksi dalam hubungan antara polimorfisme rs1801282 dan CAD, terdapat pula sejumlah ketidakselarasan dalam hubungan polimorfisme rs1801282 dengan kadar lipid plasma. Pada populasi lansia Tiongkok (usia >90 tahun), kadar kolesterol total, LDL-C, dan HDL-C serupa antara genotipe rs1801282 (CG + GG vs. CC), tetapi pembawa alel G memiliki kadar trigliserida yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan subjek dengan genotipe CC ($p < 0,001$) (110). Koohdani et al. juga melaporkan bahwa pada pasien diabetes tipe 2 di Iran, pembawa alel G dari polimorfisme rs1801282 memiliki kadar trigliserida yang lebih rendah dibandingkan homozigot CC. (Song et al., 2022).

2.2.6 Gen PPAR γ polimorfisme rs1801282 dan Tekanan Darah

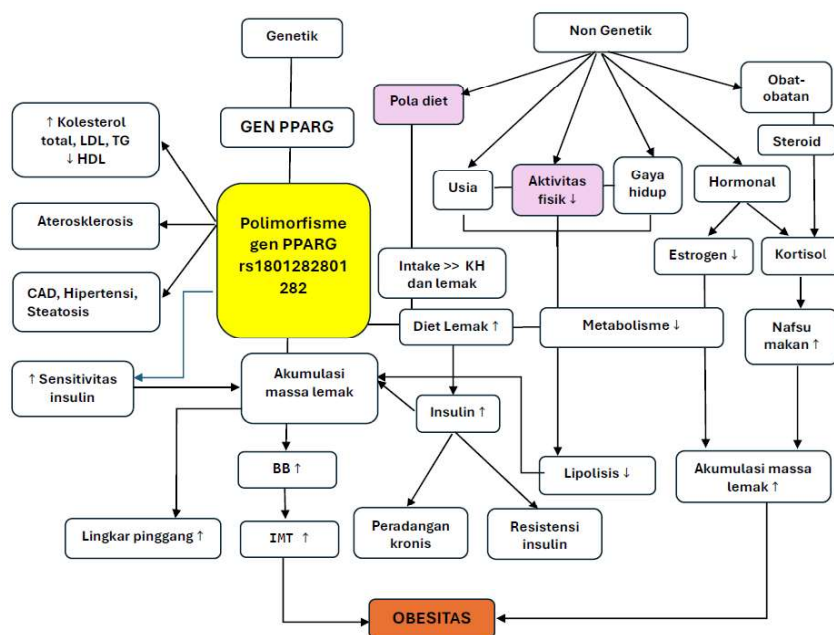
Satu studi berbasis populasi dan tiga meta-analisis secara kolektif menunjukkan bahwa alel G dari polimorfisme rs1801282 berhubungan dengan penurunan tekanan darah yang signifikan. Hal ini konsisten dengan temuan bahwa alel G dari polimorfisme rs1801282 berkorelasi dengan penurunan risiko CAD dalam studi kasus–control (Song et al., 2022).

Lu et al. melaporkan bahwa alel G dari polimorfisme rs1801282 tampaknya memiliki efek protektif terhadap hipertensi. Temuan ini divalidasi oleh Regieli et al. pada populasi Belanda dan oleh tiga meta-analisis. Namun demikian, beberapa penelitian lain melaporkan hasil berbeda. Li et al menemukan bahwa pembawa alel G dari polimorfisme rs1801282 memiliki tekanan darah sistolik yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan non-pembawa pada pasien dengan infark miokard (MI), dan sesuai dengan itu, frekuensi alel G secara signifikan lebih tinggi pada pasien MI dibandingkan subjek sehat. Hasan et al. menunjukkan bahwa alel G dari polimorfisme rs1801282 berhubungan signifikan dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan alel C pada pasien diabetes tipe 2 di Mesir, serta pembawa alel G memiliki risiko CAD yang secara signifikan lebih tinggi (Song et al., 2022).

BAB III

KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka teori



3.2 Kerangka konsep

