

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Obesitas adalah penyakit kronis kompleks ditentukan oleh adipositas berlebihan akibat paparan terhadap lingkungan obesogenik, faktor psikososial, dan varian genetik. Ini adalah faktor risiko yang signifikan untuk munculnya penyakit tidak menular (PTM) kronis lainnya, yang berdampak negatif pada kesejahteraan dan kualitas hidup mereka. (Duarte et al., 2024a)

Obesitas telah mencapai proporsi epidemik secara global dengan prevalensi hampir dua kali lipat sejak tahun 1980 (WHO 2013). Low dkk. (2009) melaporkan adanya peningkatan prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas di negara berkembang dan negara maju, dan di Indonesia, prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas menunjukkan peningkatan setiap tahunnya. (Sudikno et al., 2018)

Berdasarkan panduan terbaru dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2026, obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang menimbulkan risiko bagi kesehatan. Secara klinis, pada orang dewasa, WHO tetap menggunakan parameter Indeks Massa Tubuh (IMT) sebagai alat skrining utama, di mana seseorang diklasifikasikan mengalami obesitas jika memiliki IMT sama dengan atau lebih besar dari 30 kg/m<sup>2</sup>. Namun, pada tahun 2026, WHO semakin menekankan bahwa obesitas adalah penyakit kronis kompleks yang tidak hanya ditentukan oleh angka timbangan, tetapi juga oleh distribusi lemak tubuh (seperti lingkaran pinggang) dan dampaknya terhadap fungsi fisiologis tubuh secara keseluruhan. (WHO 2026)

Mengenai prevalensi global, data WHO tahun 2026 menunjukkan tren peningkatan yang signifikan dan mengkhawatirkan di hampir seluruh wilayah dunia. Laporan terbaru mengindikasikan bahwa lebih dari 1 miliar orang di seluruh dunia kini hidup dengan obesitas, angka yang dicapai lebih cepat dari proyeksi awal tahun 2030. Prevalensi ini mencakup sekitar 1 dari 8 orang secara global, dengan peningkatan tajam terlihat pada populasi anak-anak dan remaja. WHO memperingatkan bahwa tanpa intervensi kebijakan yang drastis pada sistem pangan dan lingkungan aktivitas fisik, beban penyakit tidak menular (PTM) yang terkait dengan obesitas, seperti diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular, akan terus membebani sistem kesehatan global secara masif. (WHO 2026)

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

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

Tingkat obesitas secara keseluruhan masih kurang dari rata-rata nasional adalah 19,1% (berat badan lebih 8,8% dan obesitas 10,3%). Sementara prevalensi obesitas umum berdasarkan jenis kelamin (11,5%) lebih rendah daripada perempuan (15,7% vs 18,4%) di Kota Makassar, semua kabupaten memiliki tingkat prevalensi obesitas umum yang lebih rendah daripada rata-rata nasional (Kemenkes, 2018).

Obesitas merupakan faktor risiko utama terhadap berbagai komplikasi penyakit kronik seperti sindrom metabolik, diabetes mellitus, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, stroke, kanker dan masalah tulang dan sendi, sleep apnea serta masalah-masalah sosial dan psikologis seperti stigmatisasi dan harga diri rendah, stres, dan psychiatric disorders dan gangguan kualitas hidup yang tentunya dapat menimbulkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta memberi dampak biaya kesehatan yang semakin meningkat. (WHO Technical Report Series, 2000)

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

Gen TCF7L2 adalah sebuah gen yang memiliki peran penting dalam regulasi sekresi insulin dan homeostasis glukosa darah. Gen ini sering dikaitkan dengan risiko peningkatan diabetes melitus tipe 2. Gen ini membantu seberapa banyak insulin yang diproduksi oleh pancreas. Insulin sangat penting untuk mengubah gula darah menjadi energi yang biasa digunakan oleh tubuh. Gen ini juga berperan dalam menjaga kadar gula darah agar tetap stabil. Mutasi atau perubahan pada gen TCF7L2 dapat mengganggu fungsi normalnya, sehingga meningkatkan risiko seseorang terkena diabetes tipe 2. (Dos Santos Rodrigues et al., 2018)

Ekspresi gen merupakan proses biologis fundamental yang melibatkan konversi informasi genetik yang tersimpan dalam DNA menjadi produk fungsional berupa protein melalui dua tahap utama, yaitu transkripsi dan translasi. Dalam konteks metabolisme, salah satu gen yang memiliki peran penting adalah Transcription Factor 7 Like 2 (TCF7L2). Gen ini mengkode suatu protein faktor transkripsi yang termasuk dalam keluarga TCF/LEF dan berperan dalam regulasi berbagai gen target yang terlibat dalam homeostasis metabolik.

Pada kondisi obesitas, ekspresi gen TCF7L2 mengalami perubahan signifikan yang berkontribusi pada disfungsi jaringan adiposa. Secara spesifik, varian genetik atau perubahan tingkat ekspresi TCF7L2 pada individu dengan obesitas sering kali dikaitkan dengan peningkatan kapasitas penyimpanan lemak dan gangguan pada proses adipogenesis (pembentukan sel lemak baru). (Dahlmans et al 2022)

Obesitas tidak hanya dipengaruhi oleh faktor genetik, tetapi juga oleh faktor non-genetik, termasuk pola diet, aktivitas fisik, usia, dan jenis kelamin. Interaksi antara faktor genetik dan non-genetik ini sangat penting untuk dipahami, karena dapat memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai mekanisme yang mendasari obesitas. (Enkhmaa & Berglund, 2022) Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi bagaimana hubungan ekspresi gen TCF7L2 dengan pola diet dan aktivitas fisik pada subyek dewasa obesitas dan non obesitas, serta mengidentifikasi strategi pencegahan yang lebih efektif berdasarkan profil genetik individu. (Trang & Grant, 2023a) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pemahaman mengenai peran gen TCF7L2 dan faktor non-genetik dalam obesitas, serta mendukung pengembangan pendekatan medis yang lebih personal dan berbasis bukti dalam penanganan obesitas di Indonesia.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan pola diet dan aktivitas fisik terhadap tingkat ekspresi Gen TCF7L2 pada subjek dewasa obesitas dan non obesitas?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk menganalisis hubungan pola diet dan aktivitas fisik terhadap tingkat ekspresi gen TCF7L2 pada subjek 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 ekspresi gen TCF7L2 dengan pola diet.
3. Menganalisis hubungan ekspresi gen TCF7L2 dengan aktivitas fisik.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai hubungan kompleks antara faktor genetik, epigenetik, dan non-genetik pada obesitas. Penelitian ini juga memberikan wawasan tentang ekspresi gen TCF7L2 pada subjek obesitas dan non-obesitas, yang dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan di bidang ini. Penelitian ini memberikan kontribusi penting sehingga dapat mendukung pengembangan strategi medis yang lebih efektif dan berbasis bukti.

### **1.4.2. Manfaat Praktis**

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

Menurut World Health Organization (WHO), obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan dan abnormal yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Obesitas terjadi ketika asupan energi (energy intake) tidak seimbang dengan energi yang digunakan (energy expenditure) dalam jangka waktu yang lama. Obesitas dan kelebihan berat badan dinilai menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), di mana obesitas ditandai dengan IMT lebih dari 30 kg/m<sup>2</sup>, sedangkan kelebihan berat badan (*overweight*) ditandai dengan IMT 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>.(Jin et al., 2023a) Kementerian Kesehatan Indonesia (Kemenkes) mengklasifikasikan obesitas dengan IMT sebagai berikut:

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



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

#### 2.1.2. Penilaian Obesitas

Ada beberapa cara menentukan obesitas :

##### a. Pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh (IMT) adalah metode yang menggunakan tinggi dan berat badan orang dewasa yang dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter kuadrat yang telah digunakan secara universal. Batas yang lebih rendah digunakan untuk etnis tertentu karena mereka memiliki lemak viseral yang lebih tinggi dan kecenderungan lebih besar terhadap penyakit kardiometabolik. BMI memiliki spesifisitas yang sangat tinggi (97%) tetapi sensitivitas yang rendah (42%) dalam mendeteksi obesitas.(Chourdakis, 2020)

Tabel 2. 1 Klasifikasi IMT Berdasarkan WHO dan Asia Pasifik.(Pedoman Umum,2015)

| Klasifikasi       | WHO (kg/m <sup>2</sup> ) | Asia Pasifik (kg/m <sup>2</sup> ) |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 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)

Lingkar pinggang merupakan salah satu indikator yang cukup bermanfaat untuk mengukur lemak perut dan sebagai penanda untuk penyakit kardiometabolik. Lingkar pinggang harus diukur pada saat pasien menggunakan pakaian yang tipis. Pengukuran dilakukan saat ekspirasi, pada titik tengah antara iga paling bawah dan penonjolan iliaka superior dengan menggunakan pita ukur secara horizontal.(KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA, n.d.)

Tabel 2. 2 Lingkar pinggang obesitas menurut jenis kelamin

| Klasifikasi            | Lingkar Pinggang |           |
|------------------------|------------------|-----------|
|                        | Laki-laki        | Perempuan |
| Konsensus Asia Pasifik | >90 cm           | >80 cm    |

c. Bioelectrical impedance analysis (BIA)

Penentuan obesitas dengan alat ini merupakan teknik yang praktis dan non invasif untuk mengukur total air tubuh (TBW) dan massa bebas lemak (FFM), sedangkan massa lemak dihitung dari selisih antara berat badan dan FFM.dan juga untuk populasi obesitas lebih akurat dalam memperkirakan lemak tubuh.Segal et al.,2020 Persamaan BIA yang spesifik untuk persentase lemak telah divalidasi untuk menentukan obesitas.(Mallik et al., 2023)

### 2.1.3. Etiologi Obesitas

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

a. Faktor yang tidak dapat di modifikasi

i. Faktor genetik

Penelitian menunjukkan bahwa variabel keturunan memainkan peran penting, dengan 40 hingga 70% dari BMI seseorang diwariskan. Remaja dengan satu orang tua yang obesitas memiliki kemungkinan tiga hingga empat kali lipat lebih tinggi untuk menjadi obesitas, dan risikonya lebih dari sepuluh kali lipat jika kedua orang tua biologisnya obesitas.(Kadouh & Acosta, 2017)

ii. Jalur leptin-melanocortin

Jalur leptin-melanocortin di hipotalamus peranan penting dalam pengaturan nafsu makan dan berkontribusi signifikan terhadap obesitas. Jalur ini melibatkan interaksi kompleks antara neuron yang mengekspresikan pro-opiomelanocortin (POMC) dan agouti-related protein (AGRP), yang secara bergantian mengurangi atau meningkatkan asupan makanan. Dimana, Leptin mengatur nafsu makan dengan mengirimkan sinyal kenyang ke otak. Namun, pada obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga sinyal kenyang tidak diterima dan tetap merasa lapar. Selain itu, sinyal dari usus, jaringan adiposa dan

hormon dari area hipotalamik lateral, menciptakan tantangan dalam mengendalikan nafsu makan dan menurunkan berat badan.(Masood & Moorthy, 2023a)

b. Faktor yang dapat di Modifikasi.

1. Epigenetik

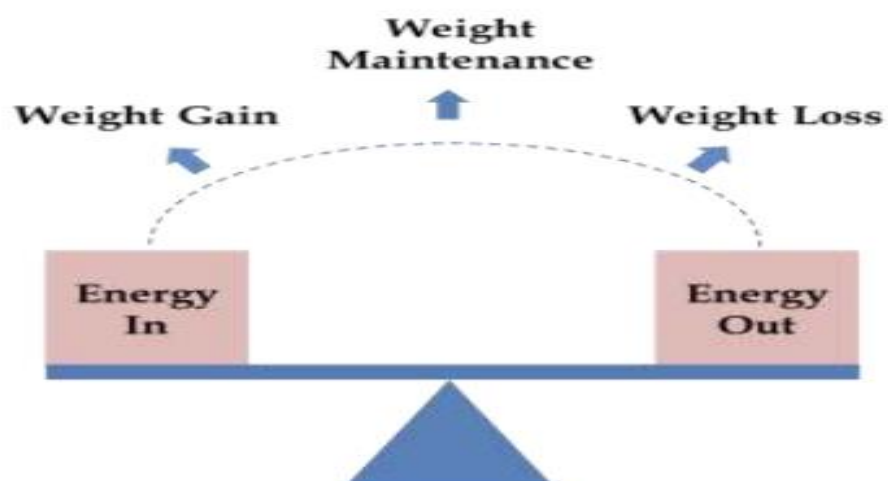
Epigenetik berperan penting dalam mempengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA dan dapat diperoleh melalui interaksi lingkungan dan diwariskan. Perubahan epigenetik ini dapat mempengaruhi risiko obesitas, seperti yang terlihat pada sindrom Prader-Willi. Studi internasional menggunakan *genome-wide association study* (GWAS) telah mengidentifikasi beberapa polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) terkait obesitas, yang membantu mengembangkan skor risiko genetik. Sekitar 40% hingga 70%, Heritabilitas obesitas baik factor genetic dan lingkungan menunjukkan bahwa baik faktor genetik maupun lingkungan yang berperan.(Masood & Moorthy, 2023a)

2. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik melalui olah raga ringan dapat mengurangi risiko obesitas, terutama pada risiko genetik tinggi. Pada tahun 2016, lebih dari 28% orang dewasa dan 81% remaja tidak aktif secara fisik walaupun hanya melalui olahraga ringan namun tingkat ketidakaktifan fisik global cukup tinggi.(Masood & Moorthy, 2023a)

3. Asupan Kalori Berlebihan

Obesitas bukan hanya masalah keseimbangan energi tetapi melibatkan faktor kompleks seperti interaksi antara sinyal metabolik, endokrin, dan sistem saraf. Diet tinggi karbohidrat dapat menyebabkan penumpukan lemak dan penurunan metabolisme. Selain itu, faktor eksternal seperti makanan cepat saji, makanan olahan dan lingkungan obesogenik mempengaruhi perilaku makan dan aktivitas fisik berperan pada peningkatan obesitas di seluruh dunia.(Masood & Moorthy, 2023a)



Gambar 2. Keseimbangan energi.(Masood & Moorthy, 2023a)

#### 4. Lingkungan dalam Rahim

Pentingnya lingkungan intrauterine dimana Faktor resiko Obesitas pada ibu merupakan perkembangan obesitas pada anak. Terutama Pada ibu dengan penambahan berat badan yang berlebihan dan merokok selama kehamilan. Sehingga dapat Mempengaruhi anak perempuan lebih dari anak laki-laki. Namun tidak ditemukannya Antara adipositas ayah dan anak-anaknya. (Masood & Moorthy, 2023a)

#### c. Faktor Obat-obatan dan Hormonal

##### 1. Obat-Obatan

Obat-obatan jenis steroid yang sering digunakan dalam jangka waktu yang lama untuk terapi asma, osteoarthritis dan alergi dapat menyebabkan nafsu makan yang meningkat sehingga meningkatkan risiko obesitas. Obat-obatan yang mengandung hormon untuk meningkatkan kesuburan dan sebagai alat kontrasepsi berisiko menyebabkan penumpukan lemak dalam tubuh sehingga dapat menimbulkan obesitas. (IDN\_B11\_Buku Obesitas-1, n.d.)

##### 2. Hormonal

Hormon yang berperan penting dalam kejadian obesitas, termasuk leptin, ghrelin, tiroid, insulin, dan estrogen. Leptin, yang dihasilkan oleh sel lemak, berfungsi memberi sinyal untuk berhenti makan, tetapi tidak efektif pada resistensi insulin meskipun kadarnya tinggi. Kurang tidur dapat meningkatkan kortisol, yang mengganggu fungsi leptin dan membuat sulit untuk berhenti makan. Ghrelin meningkatkan nafsu makan, dan jika kadarnya tinggi, seseorang akan merasa lebih lapar. Estrogen berperan dalam metabolisme energi, dan penurunan kadar estrogen, seperti pada wanita menopause, dapat menurunkan metabolisme basal dan meningkatkan berat badan. Insulin bersifat anabolik, memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel otot dan lemak. Asupan tinggi karbohidrat atau lemak merangsang insulin, yang mengubah energi menjadi lemak, terutama lemak visceral, yang dapat meningkatkan peradangan kronis dan resistensi insulin. (IDN\_B11\_Buku Obesitas-1, n.d.)

#### 2.1.4. Assessment Obesitas

1. Assessment Obesitas Berdasarkan Edmonton Obesity Staging System (EOSS) dan Indeks Massa Tubuh (IMT) *Canadian clinical practice guideline* tahun 2020 untuk obesitas pada orang dewasa menyoroti perlunya penilaian klinis yang komprehensif dari orang obesitas, termasuk penggunaan klasifikasi obesitas (berdasarkan indeks massa tubuh [BMI]) dan stadium penyakit (berdasarkan Edmonton Obesity Staging System [EOSS]). EOSS adalah alat klinis yang mengevaluasi komorbiditas terkait obesitas menurut skala 5 tahap; stadium pada skala ini telah terbukti berkorelasi dengan hasil klinis. EOSS memungkinkan penilaian efek dari komorbiditas terkait obesitas pada individu, di luar berat badan. Komorbiditas ini mendorong peningkatan morbiditas, mortalitas dan biaya sistem kesehatan untuk orang yang hidup dengan obesitas.. Penggunaan EOSS dapat meningkatkan pemberian informasi klinis obesitas dibandingkan dengan menggunakan IMT saja. EOSS adalah alat utama untuk menilai tingkat keparahan obesitas berdasarkan komorbiditas. yang ditentukan dalam tahap 0 hingga 4. Tingkat EOSS yang lebih tinggi menunjukkan risiko kematian yang lebih besar. (Swaleh et al., 2021)



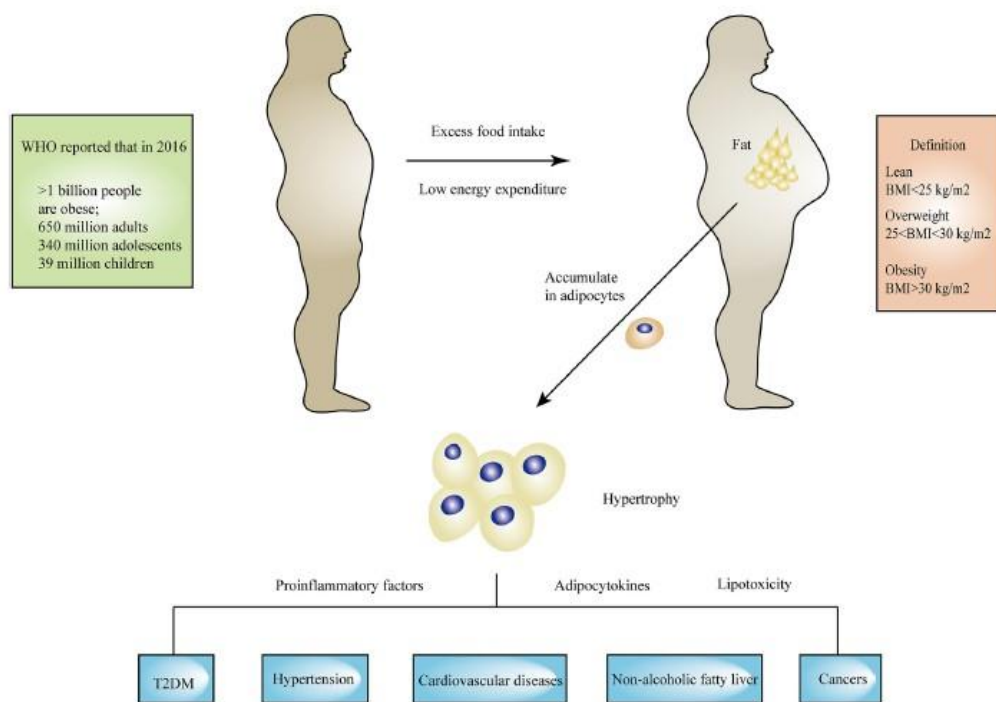
Gambar 3. Penilaian Obesitas Menurut Sistem Staging Obesitas Edmonton (EOSS) dan Kategori Indeks Massa Tubuh (IMT). (Swaleh et al., 2021)

## 2. Berdasarkan Metabolik

Obesitas merupakan faktor risiko untuk berbagai penyakit, terutama diabetes melitus tipe 2 (T2DM), penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD), non-alkohol steatohepatitis (NASH), penyakit kardiovaskular (CVD) dan beberapa jenis kanker. Obesitas diketahui terkait dengan 13 jenis kanker, termasuk payudara, rahim, ovarium, kerongkongan, lambung, usus besar dubur, hati, kandung empedu, pankreas, ginjal, tiroid, dan kanker meningeal, serta multiple myeloma, menurut International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. Obesitas dapat meningkatkan risiko CVD, termasuk arteri koroner koroner (CAD), gagal jantung (HF), dan aterosklerosis (AS).

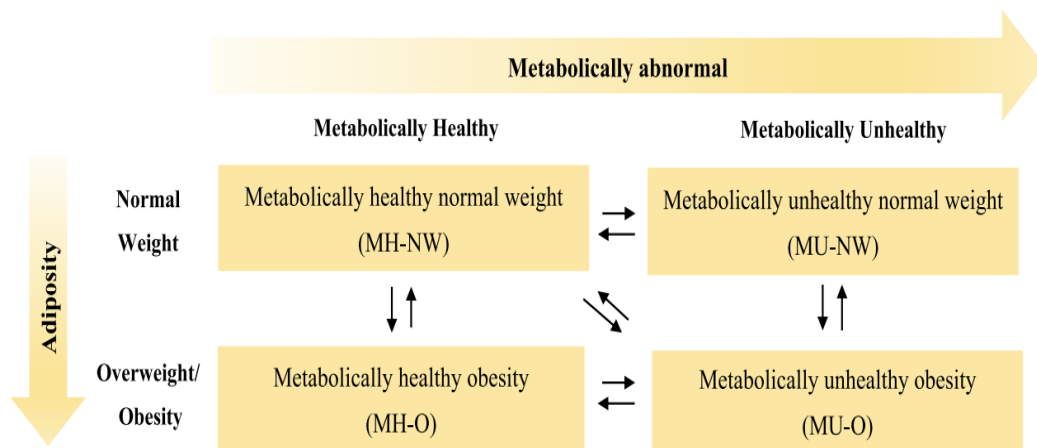
Obesitas diketahui sebagai faktor risiko utama untuk T2DM dan sekitar sepertiga dari orang yang mengalami obesitas mengalami T2DM. Orang dewasa dengan BMI >35 kg/m<sup>2</sup> memiliki kemungkinan 20 kali lebih besar untuk mengembangkan T2DM dibandingkan mereka yang memiliki BMI antara 18,5 dan 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Orang dewasa dengan BMI >35 kg/m<sup>2</sup> 20 kali lebih mungkin mengembangkan T2DM dibandingkan mereka yang memiliki BMI antara 18,5 dan 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Sebagai tambahan, 80% pasien T2DM mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Penyebab utama T2DM karena obesitas adalah resistensi insulin pada jaringan non-adiposa, dikombinasikan dengan sekresi insulin yang tidak mencukupi oleh sel  $\beta$  pankreas untuk mengatasi resistensi ini.

Obesitas mempengaruhi beberapa fungsi metabolisme hati. Hal ini terkait dengan perkembangan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD), steatosis terkait peradangan dan mencetuskan perkembangan beberapa penyakit hati lainnya, termasuk hepatitis C dan penyakit hati alkoholik.. Pasien NASH memiliki peningkatan risiko fibrosis hati, sirosis hati, dan HCC. Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa lebih dari 40% pasien NAFLD memiliki fibrosis progresif. NAFLD adalah penyakit multisistem, yang mempengaruhi organ lain dan jalur regulasi. Sebagai contoh, NAFLD meningkatkan risiko T2DM, CVD, dan penyakit ginjal kronis (CKD). (Jin et al., 2023b)



Gambar. 4 Obesitas dan penyakit terkait obesitas

Obesitas dan gangguan tidak selalu muncul bersamaan, mengarah pada berbagai fenotipe dan adipositas seperti MH-NW, MU-NW, MH-O, dan MU-O. Namun belum ada studi yang jelas. Ada beberapa studi menunjukkan individu dengan obesitas sehat (MH-O) tetap memiliki risiko kardiometabolik yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang memiliki berat badan normal. Sekitar 42-85% dari mereka berkembang menjadi MU-O dalam jangka waktu 7,8-20 tahun. Fenotipe ini juga bisa berubah seiring waktu, memengaruhi risiko di masa depan. Analisis menunjukkan transisi dari MH-O ke MU-O meningkatkan risiko CVD.(Chen et al., 2024)(Zhang, Ha, et al., 2023)

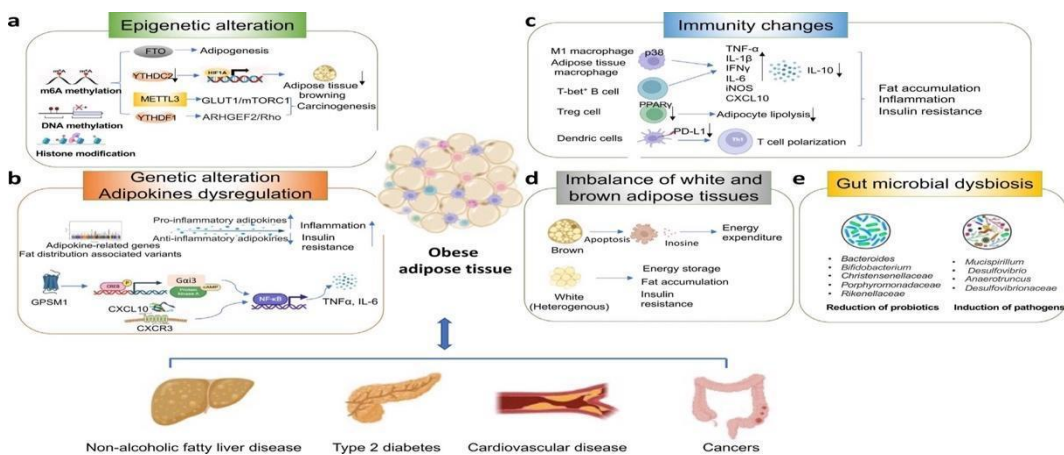


Gambar 5. Klasifikasi Kesehatan Metabolik, Adipositas dan transisi,(Enkhmaa & Berglund, 2022)

Transisi antara status metabolik dan obesitas dapat mempengaruhi risiko jangka panjang terhadap penurunan Kesehatan metabolik meningkatkan penyakit diabetes tipe 2 (T2DM) dan penyakit kardiovaskular (CVD). Namun Peningkatan kesehatan metabolik dapat menurunkan risiko penyakit tersebut terutama bagi individu yang memiliki berat badan normal atau obesitas. Konsep obesitas sehat secara metabolik (MH-O) berhubungan dengan risiko kardiometabolik. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa individu yang sehat secara metabolik berisiko lebih rendah terhadap T2DM dan CVD dibandingkan yang tidak sehat, tanpa status obesitas mereka. (Zhang, Zhu, et al., 2023)

### 2.1.5. Patomekanisme Obesitas

Kelebihan berat badan (EBW) terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi, sering terkait dengan obesitas, dan berkontribusi pada penyakit seperti diabetes tipe 2, penyakit hati berlemak non-alkohol, penyakit kardiovaskular, serta beberapa jenis kanker. Meskipun meningkatkan risiko morbiditas metabolik, tidak semua penderita obesitas mengalami komplikasi parah. Faktor seperti profil genetik, regulasi imun, dan mikrobiota usus memengaruhi komorbiditas ini. Lemak visceral dan lemak putih cenderung memicu penyakit metabolik, sedangkan lemak subkutan dan coklat bersifat protektif. Akumulasi lemak visceral yang meningkatkan risiko penyakit metabolik harus diidentifikasi. Indeks lemak viscerosomatik (VSI) diusulkan sebagai pengukuran yang lebih akurat daripada BMI. Perawatan EBW mencakup modifikasi gaya hidup, terapi farmakologis, dan pembedahan, tetapi diperlukan pendekatan baru untuk mengurangi akumulasi lemak visceral. Prevalensi EBW meningkat drastis di seluruh dunia, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah, dan tetap menjadi beban kesehatan global. Patogenesis EBW dan penyakit terkaitnya melibatkan faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan, dengan pemahaman yang semakin maju berkat teknologi multi-omik terbaru. (Zhang, Zhu, et al., 2023)



Gambar 6. Patomekanisme overweight dan komorbiditasnya. (Zhang, Zhu, et al., 2023)

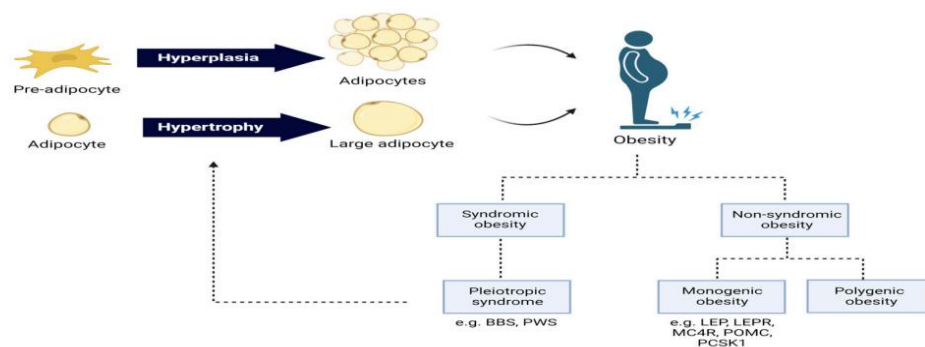
Patogenesis obesitas melibatkan banyak faktor yang saling berkontribusi dalam perkembangan kondisi ini. Obesitas bukan hanya akibat penumpukan berat badan berlebih, melainkan merupakan gangguan sistem keseimbangan energi. Dua mekanisme utama yang menyebabkan obesitas adalah ketidakseimbangan energi yang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

ini. Obesitas juga sangat dipengaruhi oleh hormon adiposit leptin, yang konsentrasinya proporsional dengan massa lemak tubuh.(Ganeff et al., 2019)

#### 2.1.6. Faktor Resiko Obesitas

##### a. Faktor Genetik

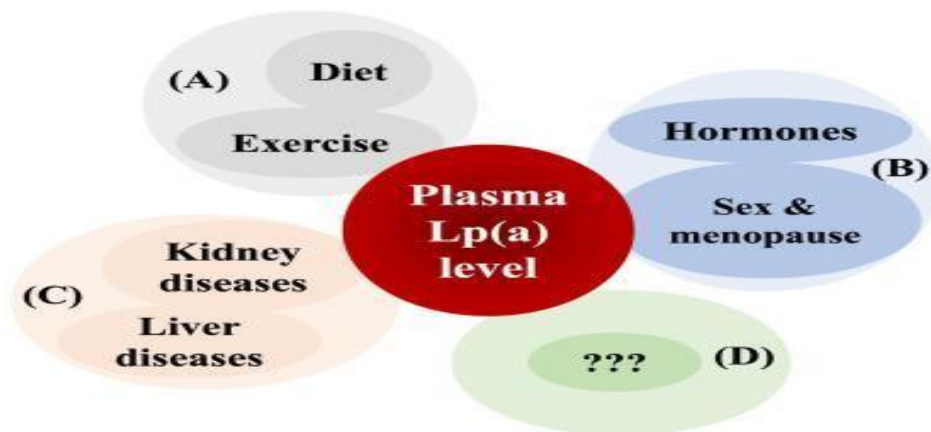
Obesitas sebagian besar bersifat genetik dan poligenik yang berhubungan dengan varian genetik. predisposisi genetik pada obesitas tidak dapat diubah, studi interaksi gen-lingkungan menunjukkan bahwa faktor gaya hidup seperti aktivitas fisik dapat mengurangi efek gen obesitas. Hubungan antara faktor risiko genetik dan gaya hidup terhadap obesitas.Obesitas genetik lebih jarang terjadi dan biasanya disebabkan oleh mutasi pada satu gen, sering kali diwariskan dengan pola Mendelian, dan pengaruh lingkungan yang minimal. Penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik berkontribusi sekitar 40-70% terhadap risiko obesitas.(Horwitz & Birk, 2023)



Gambar 7. Genetik Obesitas.(Horwitz & Birk, 2023)

##### b. Faktor non genetik

Selain faktor genetik, faktor non-genetik seperti diet, aktivitas fisik, jenis kelamin, dan hormon juga mempengaruhi konsentrasi Lipoprotein Lp(a). Peran faktor non genetik memodifikasi tingkat Lp(a) dan dampaknya terhadap risiko penyakit

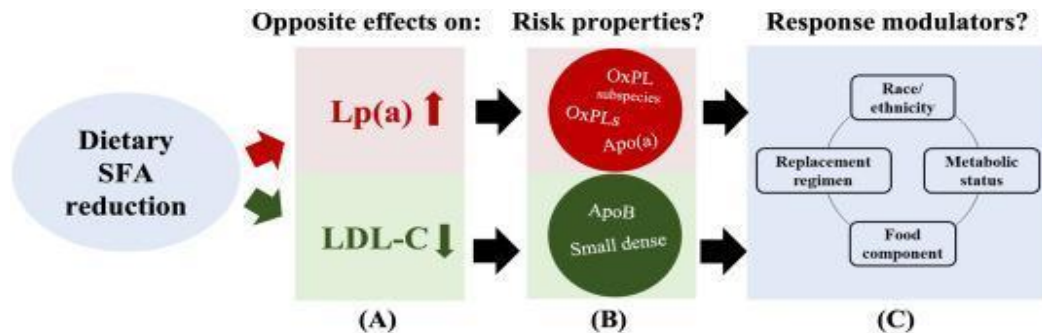


kardiovaskular.(Enkhmaa & Berglund, 2022)

Gambar 8. Faktor Non-genetik yang Mempengaruhi Tingkatan Plasma Lp(a).(Enkhmaa & Berglund, 2022)

Strategi diet dengan pembatasan asupan lemak jenuh (SFA) diganti dengan karbohidrat kompleks, MUFA, atau PUFA dapat mempengaruhi tingkat Lp(a) untuk meningkatkan kadar Lipoprotein(a) dalam menurunkan kolesterol LDL-C. Beberapa

penelitian di mana komposisi makronutrien dalam diet dapat berperan dalam perubahan Lp(a), Dengan menunjukkan peningkatan Lp(a) dengan diet rendah SFA.(Enkhmaa & Berglund, 2022)



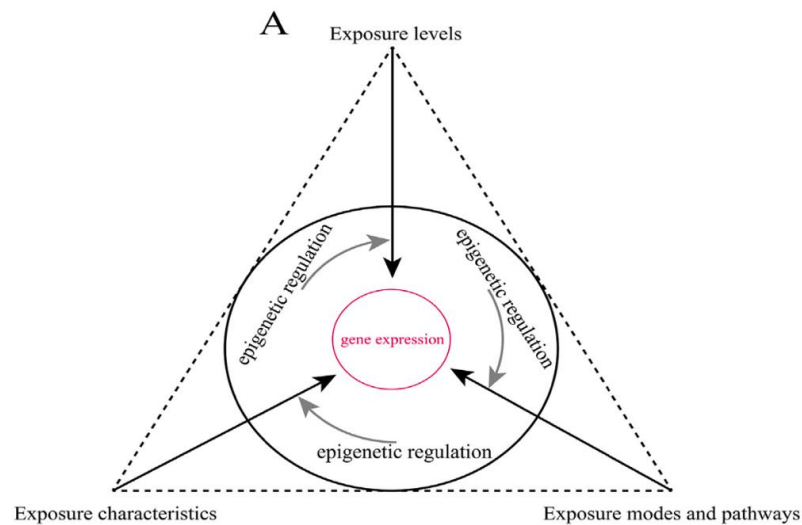
Gambar 9. Dampak Asupan Lemak Jenuh Terhadap Konsentrasi Lp(a) dan LDL-C.(Enkhmaa & Berglund, 2022)

## 1. Peran Faktor Lingkungan, Genetik, dan Epigenetik terhadap penyakit metabolik pada Obesitas.

Penyakit tidak menular (NCDs) disebut sebagai "gangguan gaya hidup" yang disebabkan oleh kebiasaan makan buruk, kurang aktivitas fisik, postur tubuh yang salah, dan gangguan jam biologis. Penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit pernapasan kronis, dan diabetes adalah penyebab utama kematian akibat NCDs. Indeks massa tubuh (BMI) tinggi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan gangguan endokrin seperti diabetes tipe 2 dan sindrom ovarium polikistik dan kanker. Sindrom metabolik terkait obesitas.(Ghosh et al., 2023)

## 2. Hubungan paparan Lingkungan dengan perubahan Gen

Paparan lingkungan dapat memicu perubahan epigenetik melalui aktivasi atau inhibisi faktor transkripsi, yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan dan adaptasi seluler. Radikal bebas dan inflamasi juga berperan dalam regulasi epigenetik, termasuk modifikasi histon dan ekspresi ncRNA. Regulasi epigenetik mempengaruhi ekspresi gen melalui efek sinergik atau antagonistic. Model tiga dimensi-empat skala merupakan cara baru untuk mengidentifikasi biomarker dengan mempertimbangkan sinergi atau antagonisme antara modifikasi epigenetik, dan pentingnya memperhitungkan dampak lingkungan terhadap regulasi epigenetik yang mempengaruhi ekspresi gen.(D. Li et al., 2021)



Gambar 10. Hubungan antara Paparan Lingkungan dan Ekspresi Gen.(D. Li et al., 2021)

### 3. Hubungan Asupan Energi dengan Genetik

Kebiasaan mengonsumsi makanan ringan berenergi tinggi secara rutin dapat meningkatkan risiko obesitas secara signifikan. Studi oleh Yamin et al. (2013) menemukan bahwa siswa yang sering mengonsumsi makanan berenergi tinggi memiliki risiko empat kali lebih besar untuk menjadi obesitas. Ayu et al. (2018) menjelaskan bahwa kelebihan energi disimpan sebagai lemak, yang berkontribusi pada obesitas, yang kemudian dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan serius seperti hipertensi dan diabetes, serta masalah psikologis akibat stigma sosial, sebagaimana diuraikan oleh Fernando (2019).

#### 2.1.7. Gen yang mempengaruhi Faktor Resiko Obesitas

Gen-gen yang terlibat dalam risiko obesitas dikategorikan menjadi tiga:

##### 1. Obesitas Non Sindromik

###### a. Obesitas poligenik

Obesitas ini menyumbang 60% dari obesitas turunan, melibatkan banyak gen yang mempengaruhi penggunaan energi dan keseimbangan nafsu makan. Obesitas ini juga merupakan modifikasi epigenetik yang berperan dalam obesitas melalui mekanisme metilasi DNA dan modifikasi histone.(Trang & Grant, 2023b)

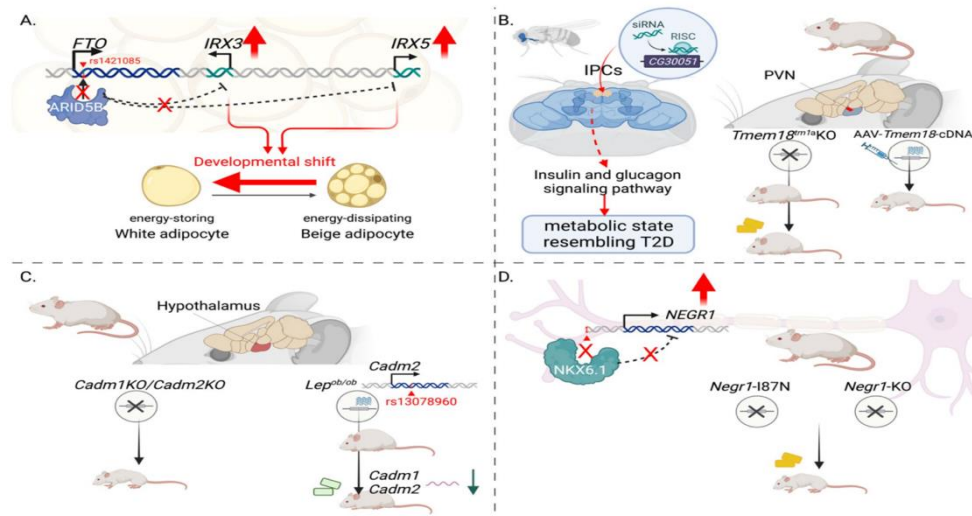
Penelitian *genome-wide association study* (GWAS) telah digunakan untuk menemukan hubungan antara lokus genetik dan obesitas poligenik untuk mengidentifikasi varian penyebab ratusan lokus BMI seperti :

##### - Gen TCF7L2

TCF7L2 mengatur adiposit, fungsi endokrin adiposit, dan metabolisme glukosa. TCF7L2 adalah pelaksana terminal dari jalur pensinyalan Wnt yang bekerja pada promotor gen hilir. Jalur pensinyalan dalam menjaga keseimbangan glukosa dan lipid di pulau pancreas dan adiposity. Aktivasi pensinyalan Wnt kanonik, akumulasi  $\beta$  catenin berikatan dengan TCF7L2 di dalam nucleus dan mengatur ekspresi gen hilir. (Horwitz & Birk, 2023)

##### - Jalur sinyal leptin-melanokortin

Gen yang mengatur Jalur sinyal leptin-melanokortin, yang penting dalam pengaturan keseimbangan energi dan nafsu makanyang mutasinya dapat menyebabkan obesitas parah.(Horwitz & Birk, 2023)



Gambar 11. Strategi Fungsional locus Obesitas Melalui GWAS.(Trang & Grant, 2023a)

#### b. Obesitas monogenik

Jenis obesitas yang berasal dari mutasi genetik yang mengikuti pola pewarisan Mendel. Kondisi ini ditandai oleh kelebihan lemak tubuh (adiposity) dan sering disertai gangguan endokrin serta kebiasaan makan berlebih. Penelitian awal menggunakan tikus transgenik yang menunjukkan obesitas spontan dan hiperfagia membantu mengidentifikasi gen penyebab obesitas, seperti gen encoding leptin (*ob*) yang mengkode leptin dan encoding the leptin reseptor (gen *db*) yang mengkode reseptor leptin. Selain itu, beberapa gen manusia yang terlibat dalam jalur leptin-melanokortin, yang mengontrol nafsu makan, juga telah diidentifikasi.(Trang & Grant, 2023a)

#### 2. Obesitas Sindromik

Obesitas sindromik adalah obesitas yang disertai dengan berbagai komorbiditas seperti Dismorfisme kraniofasial, disabilitas neurodevelopmental dan malformasi kongenital dan di sebabkan oleh 2 kelompok:

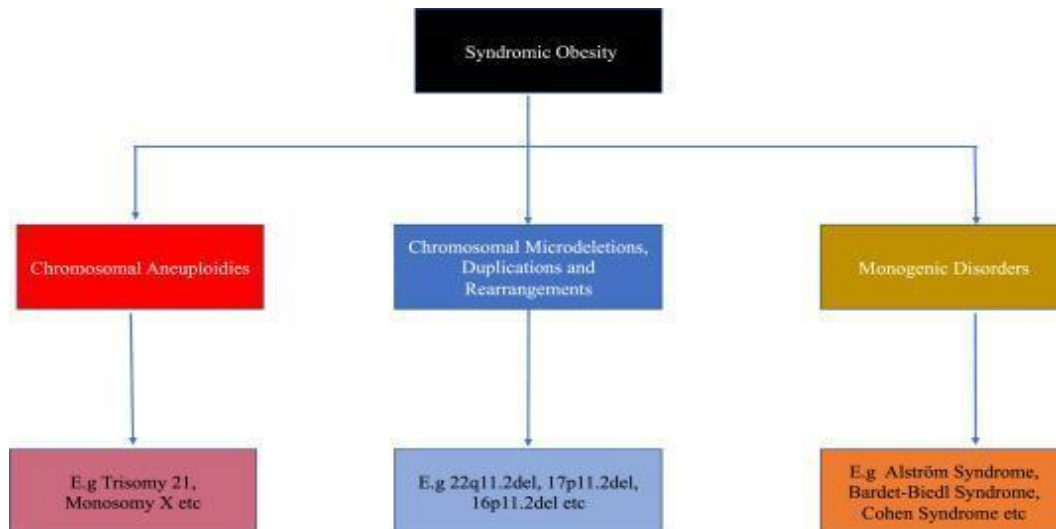
##### a. Gangguan kromosom

Obesitas sindromik seringkali dikaitkan dengan aneuploidi kromosom seperti trisomi 21 dan monosomi X. Trisomi 21, atau Down Syndrome sebagai penyebab utama obesitas sindromik dengan insidensi 1 per 700 kelahiran serta berbagai risiko disabilitas neurodevelopmental dan cacat bawaan.(Aslam et al., n.d.) Murray dan Ryan-Krause, 2010; Basil et al., 2016; Amr, 2018 membahas tentang Penurunan metabolisme basal terkait Down Syndrome meningkatkan kecenderungan obesitas. Monosomi X, dikenal sebagai Sindrom Turner, terjadi pada 1 per 2000 kelahiran perempuan dan melibatkan fenotip seperti perawakan pendek dan risiko obesitas, akibat peristiwa non disjungsi.(Sun et al., 2019)(Cui et al., 2018)

##### b. Gangguan monogenik

Kemajuan dalam teknologi sekuensing generasi dapat mengidentifikasi penyebab monogenik baru dari obesitas sindromik.(Al Tuwaijri & Alfadhel, 2019) Fragile X syndrome (FXS) adalah penyebab monogenik paling umum dari keterlambatan perkembangan dan gangguan spektrum autisme.(Kaufman et al., 2018) Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome (BFLS) adalah gangguan terkait X yang juga melibatkan obesitas dan gangguan

kognitif (Borjeson et al., 1962). Penelitian Sarathi dan Wadhwa, 2021 dan (Bosch et al., 2021; Izumi et al., 2015) menemukan bahwa inaktivasi GNAS merupakan penyebab monogenik yang signifikan dengan manifestasi fenotip Albright Hereditary Osteodystrophy yang mencakup obesitas umum dan disabilitas neurodevelopmental. Kemajuan teknologi berkelanjutan terus memperkenalkan penyebab baru, seperti Blakemore-Durmaz Vasileiou (BDV) syndrome dan CHOPS syndrome. (Horwitz & Birk, 2023)



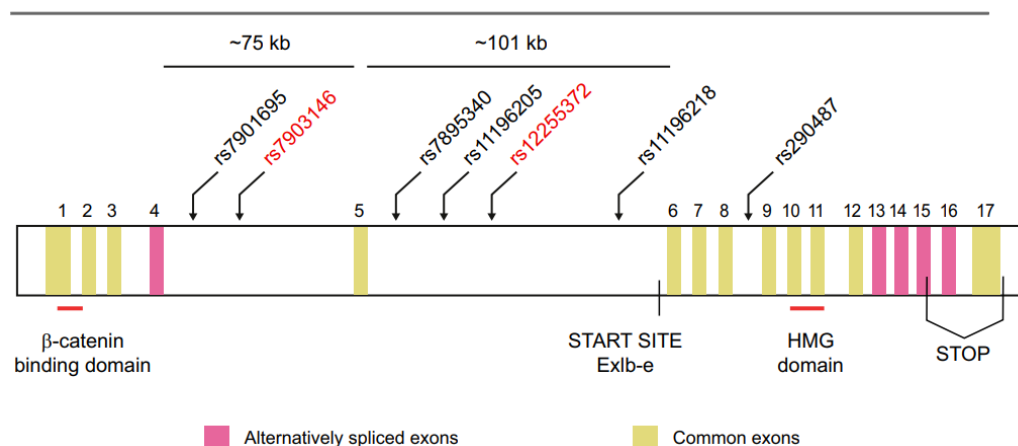
Gambar 12. Penyebab Obesitas sindromik. (Horwitz & Birk, 2023)

## 2.2. Gen TCF7L2

### 2.2.1. Definisi dan Struktur Gen TCF7L2

Gen TCF7L2 adalah gen yang paling kuat untuk risiko diabetes tipe 2 (T2D) dan lokus pertama yang telah dilaporkan secara kuat oleh studi dengan keterkaitan genom. TCF7L2 adalah faktor transkripsi yang membentuk bagian dasar dari jalur sinyal Wnt. Gen ini memiliki urutan yang sangat terkonservasi sesuai dengan fungsional dominan. Hubungan TCF7L2 dengan DM Tipe 2 adalah salah satu genetik yang kuat ditemukan dalam studi kompleks penyakit, karena telah direplikasi secara konsisten di berbagai populasi dengan asal-usul genetik yang beragam. (S. Li et al., 2022)

Gen TCF7L2 sudah menjadi objek dan banyak perhatian antara hubungan genetik yang kuat dengan diabetes tipe 2 (T2D). Protein yang terlibat dalam jaringan Wnt, seperti halnya TCF7L2, telah dikaitkan dengan berbagai penyakit umum yang beragam, serta model kanker yang berbeda dengan demikian mencerminkan pentingnya perkembangan jalur ini dalam patogenesis penyakit manusia. Sebuah meta-analisis dari asosiasi genetik yang ditemukan pada populasi yang berbeda menunjukkan bahwa varian TCF7L2 yang terkait dengan DM T2 memberikan efek di bawah model genetik multiplikasi. Hal ini menunjukkan bahwa TCF7L2 terlibat hampir seperlima dari kasus DM T2. (Pleskovič et al., 2016)



Gambar 13. Struktur gen TCF7L2.(S. Li et al., 2022)

### 2.2.2 Peran gen TCF7L2 terhadap obesitas

TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) adalah faktor transkripsi kunci dari jalur Wnt/β-catenin yang berperan mengatur diferensiasi adiposit (adipogenesis), ukuran sel adiposa, fungsi endokrin jaringan lemak, metabolisme glukosa/lipid, dan proliferasi progenitor adiposa. Perubahan ekspresi atau varian genetik TCF7L2 terkait dengan perubahan risiko obesitas/komposisi tubuh dan interaksi risiko diabetes tipe 2, tetapi efeknya kompleks dan bergantung pada tipe sel (progenitor vs adiposit matang), jaringan, serta varian genetik spesifik.

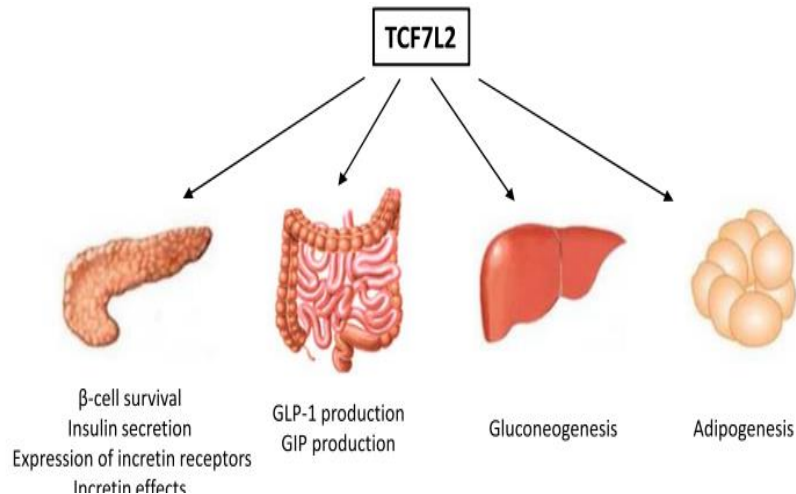
Perubahan ekspresi pada jaringan adiposa manusia melaporkan penurunan ekspresi TCF7L2 pada jaringan adiposa subkutan pada obesitas secara keseluruhan, tetapi paradoks ekspresi dapat meningkat di adipose progenitor tertentu, menegaskan heterogenitas respon antar-sel. Selain itu, regulasi splicing TCF7L2 juga dilaporkan berubah setelah penurunan berat badan. Varian TCF7L2 (termasuk rs7903146) adalah salah satu penanda genetik terkuat untuk risiko diabetes tipe 2. Hubungan varian ini dengan obesitas bersifat kompleks, beberapa studi melaporkan asosiasi dengan BMI atau perubahan berat badan, sementara studi lain menemukan efek kecil atau tidak konsisten dan ada bukti adanya interaksi antara genotipe TCF7L2, status adipositas, usia, dan jenis kelamin. Dengan kata lain, varian genetik TCF7L2 memodulasi risiko metabolik tetapi efeknya pada obesitas murni bervariasi antar populasi.

TCF7L2 mempengaruhi pembentukan dan fungsi sel lemak (adipogenesis, ukuran adiposit, adipokin) menjadi perubahan ekspresi dapat memperbesar atau mengubah kapasitas penyimpanan lemak dan profil inflamasi jaringan lemak. Varian genetik TCF7L2 meningkatkan risiko diabetes tipe 2 dan berinteraksi dengan adipositas; beberapa alel juga berhubungan dengan pola berat badan tetapi hubungan langsung dengan obesitas mayoritas bersifat heterogen. (Guevara-Ramírez et al., 2022)

### 2.2.3. Peran gen TCF7L dalam sel β pancreas.

Investigasi awal tentang peran TCF7L2 dalam sel β pankreas, sel-sel β pankreas menunjukkan potensi efek merusak dari TCF7L2. Sebagai contoh, Lyssenko dkk. menemukan bahwa genotipe CT/TT dari SNP rs7903146 sangat terkait dengan risiko T2D dalam dua kelompok independen. (Guevara-Ramírez et al., 2022)

Mereka mengamati bahwa pulau pankreas pada pasien DM Tipe 2 menunjukkan peningkatan kadar mRNA TCF7L2. Lebih lanjut, pembawa alel T menunjukkan peningkatan yang signifikan dari TCF7L ekspresi mRNA di pulau pankreas mereka, terkait dengan gangguan sekresi insulin dan efek incretin. <sup>35</sup>



Gambar 14. Ringkasan fungsi metabolik potensial, peran TCF7L2, GLP-1, glukagon-1 dan GIP. (Galbete et al., 2013)

Pengamatan ini berbeda dengan beberapa penelitian yang dilakukan oleh Shu dan rekan-rekannya, yang mengungkapkan efek menguntungkan potensial dari TCF7L2 dalam sel  $\beta$  pankreas. Mereka menemukan bahwa pada manusia yang terisolasi atau pulau pankreas pada tikus, penipisan TCF7L2 yang dimediasi siRNA menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam apoptosis sel  $\beta$  dan penurunan proliferasi sel  $\beta$ , terkait dengan pelemahan sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. (Galbete et al., 2013)

Sebaliknya, ekspresi berlebih dari pulau-pulau yang dilindungi TCF7L2 dari apoptosis yang dimediasi oleh glukosa dan sitokin. Dalam penelitian lain, mereka menunjukkan peningkatan TCF7L2 tingkat ekspresi mRNA di pulau-pulau dari berbagai hewan pengerat Model DM T2, mereka menunjukkan bahwa protein TCF7L2 tingkat sebenarnya menurun. Secara paralel, ekspresi TCF7L2 serta reseptor GLP-1 (GLP-1R) dan reseptor GIP (GIPR) juga menurun di pulau-pulau dari manusia dengan DM T2 terisolasi yang kehabisan TCF7L2 melalui pengobatan siRNA. (S. Li et al., 2022)

Stimulasi sekresi insulin oleh glukosa, GLP-1 dan GIP, tidak dengan KCl atau cAMP, terganggu di pulau manusia yang diobati dengan TCF7L2 siRNA yang di isolasi, sedangkan hilangnya TCF7L2 mengakibatkan penurunan GLP-1 dan GIP yang distimulasi fosforilasi AKT, dan dimediasi oleh AKT Fosforilasi FOXO dan pengecualian nuklir. (S. Li et al., 2022)

### 2.2.3 Jalur pensinyalan Wnt dan TCF7L2 mengatur ekspresi dan fungsi incretin hormon.

Peran TCF7L2 dalam ekspresi gen menemukan bahwa ekspresi gen proglukagon (gcg) dan produksi GLP-1 distimulasi dalam sel endokrin L endokrin usus oleh litium, yang meniru aktivasi pensinyalan Wnt oleh ligan Wnt. Regulasi positif dari usus ekspresi gcg oleh pensinyalan Wnt kemudian dikonfirmasi menggunakan mutan  $\beta$ -kucing yang aktif secara konstitutif dan TCF7L2 yang dominan negative serta penggunaan ligan Wnt.

ligan Wnt-3a (data Chiang dan Jin yang tidak dipublikasikan). Secara mekanis, aktivasi ini disebabkan oleh pengikatan  $\beta$ -cat/TCF7L2 ke elemen penambah G2 dari promotor gcg, yang ditunjukkan oleh imunopresipitasi kromatin kuantitatif (ChIP). (Galbete et al., 2013) Hormon incretin lainnya, GIP, diproduksi oleh sel K endokrin usus. Usus kecil tikus garis sel STC-1 mengekspresikan GLP-1 dan GIP. GarcíaMartínez menunjukkan bahwa litium dan Wnt-3 tidak hanya merangsang ekspresi gcg, tetapi juga meningkatkan GIP transkripsi dalam garis sel ini. Sel  $\beta$  pankreas adalah target yang paling penting dari GLP-1 dan GIP. GLP-1 dan analognya yang bekerja jangka panjang exendin-4 (Ex-4) tidak hanya merangsang sekresi insulin oleh sel  $\beta$ , tetapi juga mengatur ekspresi gen pro-insulin,

mengaktifkan proliferasi sel  $\beta$ , dan melindungi sel  $\beta$  dari apoptosis yang diinduksi stres. (Galbete et al., 2013)

Liu dan Habener menemukan bahwa Ex-4 menginduksi pensinyalan Wnt dalam sel  $\beta$  pancreas mereka menemukan bahwa ekspresi dari dua target Wnt yang diketahui, cyclin D1 dan c-Myc, yang pada dasarnya terlibat dalam proliferasi sel  $\beta$ , dapat dirangsang oleh Ex-4. Selanjutnya, mereka menunjukkan bahwa  $\beta$ -cat Fosforilasi Ser675 dirangsang oleh pengobatan Ex-4 di garis sel Ins-1. Akhirnya, mereka menunjukkan peran penting TCF7L2 baik di basal dan Ex-4 merangsang proliferasi sel  $\beta$  dengan menggunakan siRNA pendekatan dan molekul TCF7L2 dominan-negatif. (Mazur et al., 2020)

#### 2.2.4. TCF7L2 dan jalur pensinyalan wnt mengatur glukoneogenesis hati.

TCF7L2 diekspresikan di organ selain usus dan pulau pankreas, termasuk hati, otak, otot dan lemak jaringan. Karena organ-organ ini juga terlibat dalam memediasi homeostasis metabolik, maka perlu dan menarik untuk memeriksa fungsi metabolisme TCF7L2 dan Wnt pensinyalan di organ-organ tersebut. Ekspresi berlebih dari  $\beta$ -cat, bagaimanapun, menghasilkan timbal balik efek pada glukoneogenesis hati. Norton dan rekannya, bagaimanapun, menunjukkan bahwa pembungkaman TCF7L2 meningkatkan kadar basal produksi glukosa hati di garis sel hati tikus, terkait dengan ekspresi berlebih gen glukoneogenik. Dengan demikian, TCF7L2 adalah potensi pengatur negatif glukoneogenesis. Ditemukan bahwa ligan Wnt Wnt-3a menekan produksi glukosa dalam hepatosit primer dan garis sel hati yang dikultur (data Ip dan Jin yang tidak dipublikasikan). Pengamatan yang tampaknya kontradiktif antara peran  $\beta$ -cat dan TCF7L2 dapat diselesaikan dengan mempertimbangkan crosstalk di antara Wnt, insulin metabolik dan pensinyalan FOXO penuaan / stress. . (Galbete et al., 2013)

#### 2.2.. Efek metabolik potensial dari TCF7L2 di tempat lain organ

Pensinyalan Wnt secara negatif mengatur adipogenesis dan secara positif juga mengatur pembentukan tulang. Selanjutnya, Ligan Wnt yang dilepaskan oleh adiposit merangsang sekresi insulin. TCF7L2 diekspresikan dalam adiposit dan Ekspresi dapat diatur oleh insulin. Dalam Uji in vitro menunjukkan bahwa insulin menekan ekspresi mRNA TCF7L2 ekspresi mRNA, dan represi dapat dilemahkan oleh resistensi insulin dengan penambahan asam lemak bebas palmitat atau oleat. Subjek manusia yang resisten terhadap insulin mengekspresikan tingkat TCF7L2 yang lebih tinggi dalam adiposa subkutan jaringan adiposa subkutan. Prokunina-Olsson dan menunjukkan bahwa jaringan adiposa omental dan subkutan mengekspresikan berbagai bentuk TCF7L2 yang disambung secara alternatif. Tidak ada hubungan antara ekspresi dari isoform TCF7L2 yang disambung secara alternatif dan TCF7L2nSNP risiko T2D [16]. TCF7L2 juga diekspresikan dalam kerangka otot, meskipun perannya dalam pengambilan glukosa atau insulin pensinyalan saat ini tidak diketahui. TCF7L2 diekspresikan di batang otak, hipotalamus, dan area otak lainnya. Tikus KO TCF7L2 menunjukkan kelainan pada kelenjar hipofisis mereka. Sejak baik hormon incretin dan reseptornya adalah diekspresikan dalam neuron otak, dan pensinyalan GLP-1 otak mengontrol rasa kenyang dan pensinyalan insulin perifer, penting untuk memeriksa apakah otak TCF7L2 berperan dalam homeostasis energi dan glukosa. . (Galbete et al., 2013)

#### 2.3. Ekspresi TCF7L2 pada Obesitas

Ekspresi gen TCF7L2 memainkan peran krusial dalam patofisiologi obesitas. tanpa melibatkan variabel insulin yaitu jaringan lemak matang terjadi karena penurunan ekspresi (**downregulation**) secara signifikan pada individu dengan obesitas, hipertrofi adiposit terjadi karena penurunan ekspresi gen ini berkaitan langsung dengan pembesaran ukuran sel lemak (hipertrofi) yang tidak terkendali, diferensiasi sel terjadi karena gangguan

pada TCF7L2 menghambat kemampuan sel progenitor untuk berkembang menjadi sel lemak baru yang fungsional, sehingga memicu penumpukan lemak pada sel yang sudah ada. Inflamasi Jaringan terjadi karena ketidakseimbangan ekspresi ini memicu stres seluler dan peradangan kronis pada jaringan adiposa. Secara spesifik, varian genetik atau perubahan tingkat ekspresi TCF7L2 pada individu dengan obesitas sering kali dikaitkan dengan peningkatan kapasitas penyimpanan lemak dan gangguan pada proses adipogenesis (pembentukan sel lemak baru). Gen tersebut bekerja sebagai regulator yang mempengaruhi bagaimana tubuh mengelola cadangan energi, di mana ekspresi yang menyimpang dapat memperburuk akumulasi lemak visceral dan memicu peradangan sistemik tingkat rendah yang khas pada penderita obesitas. (Dahlmans, et al, 2023)

#### 2.4 Ekspresi TCF7L2 pada Non-Obesitas

Pada individu non-obesitas dengan berat badan normal, ekspresi gen TCF7L2 cenderung berada dalam kondisi homeostatis yang mendukung fungsi metabolisme yang sehat. Dalam keadaan normal, protein yang dihasilkan oleh gen ini memastikan bahwa jalur pensinyalan seluler berjalan optimal untuk menjaga keseimbangan antara oksidasi lemak dan penyimpanan energi. Gen TCF7L2 pada kondisi non-obesitas berperan dalam mempertahankan sensitivitas metabolisme tubuh terhadap asupan nutrisi tanpa menyebabkan penumpukan jaringan lemak yang berlebihan. Hal ini menunjukkan bahwa kontrol ekspresi genetik yang tepat dari TCF7L2 sangat penting untuk mencegah transisi menuju profil metabolik yang patologis. (Zhu, Y, et al, 2024)

#### 2.5 Hubungan Ekspresi Gen TCF7L2 Pada Obesitas dan Non Obesitas

Pada individu dengan obesitas, ekspresi gen TCF7L2 di jaringan adiposa seringkali menunjukkan pola yang berbeda dibandingkan dengan individu non obesitas. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat ekspresi mRNA TCF7L2 cenderung lebih rendah pada jaringan adiposa subkutan individu obesitas, yang berkaitan dengan gangguan pada diferensiasi adiposit. Penurunan ekspresi ini berkontribusi pada hipertrofi adiposit (pembesaran ukuran sel) daripada hiperplasia (penambahan jumlah sel), di mana sel-sel lemak yang membesar ini menjadi kurang efisien dalam menyimpan lipid. Sebaliknya, pada individu non-obesitas dengan metabolisme yang sehat, ekspresi TCF7L2 berada pada tingkat optimal yang mendukung perkembangan sel lemak yang sehat dan teratur. (Al-Daghri, et al 2022)

Selain perbedaan tingkat ekspresi, variasi genetik atau polimorfisme pada gen TCF7L2 juga memengaruhi bagaimana tubuh merespons akumulasi lemak. Meskipun mekanismenya kompleks, perbedaan ekspresi antara kelompok obesitas dan non obesitas menunjukkan bahwa TCF7L2 bertindak sebagai regulator penting dalam distribusi lemak tubuh dan fungsi jaringan adiposa itu sendiri. Pada kondisi obesitas, disregulasi TCF7L2 memicu respons inflamasi kronis tingkat rendah di jaringan lemak dan mengganggu homeostasis energi secara keseluruhan. Hal ini menegaskan bahwa tingkat ekspresi gen TCF7L2 bukan hanya sekadar penanda status berat badan, tetapi juga merupakan faktor determinan dalam patofisiologi disfungsi jaringan adiposa yang membedakan profil metabolik antara individu obesitas dan mereka yang memiliki berat badan normal. (Kim, H et al, 2023)

#### 2.6 Hubungan Ekspresi Gen TCF7L2 dengan Pola Diet Pada Obesitas dan Non Obesitas

Gen Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor genetik terkuat yang mempengaruhi metabolisme energi dan risiko obesitas melalui interaksinya dengan asupan nutrisi. Pada individu dengan obesitas maupun non-obesitas, ekspresi gen ini menunjukkan sensitivitas yang signifikan terhadap komposisi makronutrien dalam pola diet sehari-hari, terutama lemak dan serat. Penelitian menunjukkan bahwa variasi genetik pada TCF7L2 dapat memodulasi respon tubuh terhadap diet rendah kalori atau diet tinggi lemak; misalnya, individu yang membawa alel risiko tertentu cenderung mengalami kesulitan dalam penurunan berat badan atau lebih rentan terhadap peningkatan massa lemak ketika mengonsumsi diet tinggi asam lemak jenuh. (Dahl, M. et al, 2023)

Perbedaan ekspresi gen TCF7L2 antara kelompok obesitas dan non-obesitas oleh interaksi gen-diet yang mempengaruhi homeostasis energi di jaringan adiposa dan

hipotalamus. Pada individu non-obesitas, pola diet yang seimbang cenderung menjaga ekspresi TCF7L2 pada level basal yang mendukung oksidasi lemak yang efisien. Sebaliknya, pada kondisi obesitas, pola diet tinggi lemak dapat memicu perubahan epigenetik yang mengubah ekspresi TCF7L2, yang kemudian berkontribusi pada disfungsi jaringan lemak dan peningkatan akumulasi lipid terlepas dari jalur persinyalan hormon lainnya. Oleh karena itu, pengaturan pola diet yang dipersonalisasi berdasarkan profil genetik TCF7L2 menjadi krusial dalam manajemen berat badan untuk mencegah transisi dari kondisi metabolik normal menuju obesitas klinis.(Dahl,M.et al, 2023)

## 2.7 Hubungan Ekspresi Gen TCF7L2 dengan Aktivitas Fisik Pada Obesitas dan Non Obesitas

Ekspresi gen ini memiliki interaksi yang dinamis dengan tingkat aktivitas fisik seseorang. Pada individu dengan variasi genetik risiko tertentu pada TCF7L2, aktivitas fisik yang rendah cenderung memperparah akumulasi lemak tubuh dan meningkatkan indeks massa tubuh (IMT). Sebaliknya, aktivitas fisik yang teratur dan intensitas sedang hingga tinggi terbukti dapat memodulasi ekspresi gen ini, sehingga menekan risiko obesitas meskipun seseorang memiliki kecenderungan genetik. (Trang et al.,2023)

Pada kelompok non-obesitas, ekspresi TCF7L2 yang stabil sering kali didukung oleh gaya hidup aktif yang menjaga homeostasis energi, sementara pada kelompok obesitas, sering ditemukan adanya interaksi antara varian polimorfisme TCF7L2 dengan perilaku yang memperburuk kondisi klinis mereka. Secara keseluruhan, aktivitas fisik berperan sebagai faktor modifikasi lingkungan yang krusial; ia mampu "mengumpulkan" dampak negatif dari ekspresi varian risiko gen TCF7L2, baik pada individu yang sudah mengalami obesitas maupun yang belum, dengan cara meregulasi jalur metabolisme energi di jaringan adiposa dan otot rangka tanpa harus melibatkan jalur pensinyalan insulin secara langsung.( Zhang et ai., 2023)