

KAJIAN PUSTAKA: POLIMORFISME GENETIK SEBAGAI FAKTOR RISIKO OBESITAS

Diah Ayu Aguspa Dita¹, Elvira Yunita^{2*}, Risti Dwi Ocktaviani³, Putjha Melati⁴

¹Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas
Bengkulu

²Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan Universitas Bengkulu

^{3,4}Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas
Bengkulu

*)Email Korespondensi: elvirayunita@unib.ac.id

Abstract: Genetic Polymorphism as A Risk Factor for Obesity: Literature Review Approach. Obesity is increasing in incidence, especially if it is associated with patterns of excessive food consumption and lack of physical activity. The etiology and pathology of obesity are still dynamically reported by researchers. Obesity risk factors are not only related to modifiable external risk factors such as diet and lifestyle, but also internal factors such as genetics which cannot be modified. These internal risk factors are associated with the genetic polymorphism of the FTO rs9939609 gene. This gene polymorphism is associated with the control of energy intake which leads to obesity. The effect of FTO genetic variants on obesity is stronger over the age range. In addition, this gene variant is also associated with insulin resistance in several cases that have been reported.

Keywords: Genetics, Obesity, Polymorphism

Abstrak: Polimorfisme Genetik Sebagai Faktor Risiko Obesitas: Pendekatan Telaah Literatur. Obesitas semakin meningkat kejadiannya terutama jika dikaitkan dengan pola konsumsi makanan berlebih dan kurangnya aktivitas fisik. Etiologi dan patologi obesitas hingga saat ini masih secara dinamis dilaporkan oleh peneliti. Faktor risiko obesitas tidak hanya berhubungan dengan faktor risiko eksternal yang dapat dimodifikasi seperti pola makan dan gaya hidup, melainkan juga faktor internal seperti genetik yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko internal tersebut dikaitkan dengan polimorfisme genetik gen FTO rs9939609. Polimorfisme gen ini dikaitkan dengan kontrol asupan energi yang mengarahkan pada kejadian obesitas. Pengaruh varian genetik FTO terhadap obesitas semakin kuat sepanjang rentang umur. Selain itu, varian gen ini juga berhubungan dengan resistensi insulin pada beberapa kasus yang telah dilaporkan.

Kata Kunci: Genetik, Obesitas, Polimorfisme

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan salah satu masalah global yang masih menjadi perhatian bagi dunia kesehatan. Hal ini karena obesitas merupakan risiko kelima penyebab kematian di dunia (World Health Organization, 2022). Setidaknya 2,8 juta orang di dunia meninggal setiap tahun akibat obesitas dan 44% diantaranya menderita diabetes (World Health Organization, 2022). Penderita obesitas di Indonesia pada tahun 2018 mencapai 21,8%, angka ini meningkat dibandingkan dari

tahun 2013 yaitu sebesar 14,8% (Riset Kesehatan Dasar, 2018). Prevalensi obesitas di Provinsi Bengkulu mencapai angka 18,9% (Riset Kesehatan Dasar, 2018). Kejadian obesitas semakin meningkat disebabkan karena konsumsi makanan berlebihan serta kurangnya aktivitas fisik atau berolahraga (Kilpeläinen et al, 2011). Konsumsi fast food yang semakin diminati masyarakat saat ini juga menjadi penyebab utama obesitas dan berbagai penyakit terkait metabolisme, mulai dari kenaikan berat

badan, diabetes hingga peningkatan risiko sindrom metabolik (Susmiati, 2017). Berbagai metode pencegahan obesitas hingga saat ini telah dilakukan, salah satunya perubahan gaya hidup berupa pengaturan pola makan dan aktivitas fisik (Vimalleswaran et al, 2012).

Pengobatan dan pencegahan obesitas belum dapat dicapai karena etiologi dan patogenesis obesitas yang sampai saat ini belum jelas dan masih diperdebatkan (Susmiati, 2017). Komplikasi obesitas pada remaja hingga dewasa terutama mempengaruhi sistem kardiovaskular, neurologi, endokrin, muskuloskeletal, respirasi, dan masalah psikologi (Freedman et al, 2007). Obesitas dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal. Faktor internal merupakan faktor yang tidak dapat diubah, terdiri dari genetik, jenis kelamin, usia, riwayat obesitas, dan ras (Susmiati, 2017). Pada suatu studi dilaporkan bahwa kelompok yang memiliki orang tua yang obesitas ditemukan memiliki prevalensi obesitas yang lebih besar (Ng et al, 2014).

Penelitian pada individu kembar menunjukkan peran penting gen dalam menentukan indeks massa tubuh (IMT) (Levan et al, 2014). Di samping mengendalikan massa lemak, gen juga mengatur distribusi jaringan lemak tubuh, dan peran gen dalam kemunculan obesitas berkisar 6% hingga 85% (Yang et al, 2014). Penelitian terdahulu didapatkan bahwa sejumlah lokus gen berkontribusi terhadap terjadinya obesitas (Susmiati, 2017). Beberapa gen yang penting dan berhubungan dengan obesitas telah diteliti pada berbagai etnis terutama di Eropa, diantaranya polimorfisme gen Fat-mass and Obesity Association (FTO) rs 9939609 (Shinozaki et al, 2014).

Penelitian Susmiati (2017) membuktikan adanya hubungan yang bermakna antara Polimorfisme FTO rs9939609 dengan obesitas pada remaja putri etnis Minangkabau sebagai akibat dari pola konsumsi makanan (Susmiati, 2017). Alel FTO rs9939609 telah terbukti berperan pada demetilasi asam nukleat (Gerken et al, 2007).

Eksresi FTO yang tinggi pada beberapa nukleus di hipotalamus berhubungan dengan pengaturan status feeding dan fasting, protein FTO berhubungan dengan status demetilasi gen-gen yang mengatur keseimbangan energi (Gerken et al, 2007). Adanya polimorfisme pada gen FTO akan menurunkan ekspresi gen-gen tersebut sehingga berpengaruh pada adipositas (Andreassen et al, 2008), resistensi insulin dan pengaturan berat badan termasuk asupan energi (Speakman et al, 2008). Hal ini sejalan dengan penelitian Mulianah et al (2019) yang menyatakan bahwa polimorfisme gen FTO rs9939609 terkait dengan risiko obesitas dan preferensi makanan padat energi pada orang dewasa tertentu di Indonesia (Daya et al, 2019). Penelitian yang dilakukan Mahasaber et al (2019) menyebutkan bahwa subjek FTO rs9939609 AA memiliki asupan karbohidrat yang lebih tinggi dan kecenderungan asupan lemak yang lebih rendah (Saber-Ayad et al. 2019).

Dengan demikian, pada beberapa kasus tersebut polimorfisme genetik terkait obesitas juga berhubungan dengan etnis tertentu. Salah satu suku dengan kebiasaan konsumsi gula yang tinggi di Bengkulu yaitu Suku Lembak. Suku Lembak merupakan salah satu suku asli di Provinsi Bengkulu. *Preliminary* observation yang dilakukan menunjukkan bahwa masyarakat Suku Lembak memiliki suatu tradisi atau kebiasaan yang turun temurun berkaitan dengan pola makan dan minum sehari-hari. Masyarakat Suku Lembak biasa mengonsumsi kopi atau teh bersama dengan makanan kecil seperti kue kering sebagai pendamping. Tradisi atau kebiasaan ini dikenal dengan istilah *Neron*. Frekuensi *neron* yang dilakukan masyarakat Suku Lembak mencapai 2-3 kali sehari atau lebih. *Neron* dilaksanakan dengan menyantap minuman manis (berupa kopi/ teh) dengan perbandingan kopi/teh dan gula yaitu sebesar 1:2 sendok makan, dan pada beberapa individu seringkali menambahkan kadar gula jika dirasa masih kurang manis. Gula yang biasa dikonsumsi masyarakat

Suku Lembak ini setara dengan 25 gram per sajinnya. Sementara, pada Peraturan Kementerian Kesehatan (Permenkes) Nomor 30 Tahun 2013 mengenai anjuran batas konsumsi gula harian pada dewasa sehat hanya sekitar 50 gram atau setara dengan 5-9 sendok teh atau 4 sendok makan per harinya (Permenkes, 2013). Tradisi atau kebiasaan ini dapat dianggap menjadi faktor predisposisi dan dasar heretabilitas obesitas dan penyakit metabolik lainnya karena kemungkinan asupan tinggi karbohidrat sederhana pada masyarakat Suku Lembak. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka mungkin saja polimorfisme genetik juga berhubungan dengan obesitas pada suku ini di Provinsi Bengkulu. Penelaahan dasar mengenai kepustakaan hubungan polimorfisme genetik dengan obesitas diperlukan untuk menjadi dasar penelitian observasional yang dilaksanakan.

METODE

Telaah literatur ini dilaksanakan dengan teknik analisis jurnal yang ditemukan dari database yang dikenal dengan *Systematic Literature Review* (SLR). Metode ini merupakan teknik mengumpulkan, mengidentifikasi maupun mengevaluasi hasil penelitian pada tema tertentu. Pada studi literature ini, beberapa referensi artikel yang relevan dikumpulkan dengan kata kunci utama polimorfisme genetik dan obesitas. Sumber artikel yang ditelaah berdasarkan pada database jurnal seperti Pubmed, NCB maupun google scholar. Sumber kepustakaan yang digunakan yaitu yang dipublikasikan dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Definisi dan Epidemiologi Obesitas

Obesitas atau berat badan lebih adalah kondisi dengan rasio kuantitas jaringan lemak tubuh dan total berat badan lebih tinggi dari kondisi normal (Susmiati, 2017). Obesitas juga dapat didefinisikan sebagai kondisi dengan berat badan melebihi normal akibat

Klasifikasi dan Pengukuran Obesitas

adanya penumpukan lemak tubuh yang berlebihan, yang disebabkan dan dipengaruhi oleh berbagai faktor genetik, perilaku, dan lingkungan (Daniels et al, 2005). Perubahan pola makan dan kurangnya aktivitas tubuh dalam kehidupan sehari-hari menjadikan lemak banyak terakumulasi dalam tubuh (Hakanen et al, 2009).

Obesitas pada anak dan remaja dianggap sebagai faktor risiko utama untuk kejadian obesitas di masa dewasa, yang menyebabkan periode ini menjadi lebih penting (Daniels et al, 2005). Obesitas pada remaja biasanya berhubungan dengan berbagai perubahan metabolik, termasuk kolesterol tinggi atau tekanan darah tinggi. Pada populasi usia 5-17 tahun, remaja obesitas memiliki risiko penyakit kardiovaskular sebesar 70% (Freedman et al, 2007). Selain itu, peningkatan kadar glukosa darah juga dapat meningkatkan risiko diabetes dan masalah tulang dan sendi, sleep apnea, serta masalah-masalah sosial dan psikologis seperti stigmatisasi dan harga diri rendah. Efek jangka panjang akibat obesitas diantaranya peningkatan risiko mengalami masalah kesehatan saat dewasa, seperti penyakit jantung, diabetes tipe 2, stroke, beberapa jenis kanker, dan osteoarthritis (Daniels et al, 2005 dan Curti et al, 2011).

Prevalensi overweight dan obesitas di negara-negara berkembang juga meningkat pada anak-anak dan remaja, dari 8,1% sampai 12,9% di tahun 2013 untuk anak laki-laki dan dari 8,4% sampai 13,4% pada anak perempuan (Ng et al, 2014). Kementerian Kesehatan (2012) menyatakan bahwa diabetes melitus berhubungan dengan obesitas. Prevalensi obesitas pada orang yang berusia > 18 tahun adalah 11,7%, 7,8% diantaranya pada pria dan 15,5% diantaranya pada wanita (Risikesdas, 2013). Riset Kesehatan Dasar (Risikesdas) tahun 2018 mengungkapkan bahwa prevalensi obesitas pada dewasa mencapai 21,8 dan yang masuk kategori overweight mencapai 13,6%.

Menurut *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dalam Susmiati, 2017, kriteria yang digunakan untuk mengkategorikan *Body mass index* (BMI) dewasa adalah dengan

kriteria WHO. Menurut Kemenkes (2018), klasifikasi berat badan nasional yaitu dengan kriteria seperti pada tabel 2.

Tabel 1. Klasifikasi Berat Badan Untuk Orang Asia Menurut WHO

Klasifikasi	BMI (kg/m ²)
Underweight	<18,50
Normal	18,50-22,99
Overweight	23,00-24,99
Obesitas	≥25,00
Obesitas I	25,00-29,99
Obesitas II	≥30,00

Tabel 2. Klasifikasi Berat Badan Menurut Kemenkes RI

Klasifikasi		BMI (kg/m ²)
Kurus	Berat	< 17,00
	Ringan	17,00-18,49
Normal		18,50-25,00
Gemuk	Ringan	25,10-27,00
	Berat	>27,00

Selain IMT, metode lain untuk pengukuran antropometri tubuh adalah dengan cara mengukur lingkaran pinggang. Pengukuran lingkaran pinggang ini digunakan dalam penentuan obesitas sentral. Lingkaran pinggang menggambarkan lemak tubuh namun

tidak menggambarkan berat tulang, kecuali tulang belakang, atau massa otot yang besar yang mungkin akan bervariasi dan mempengaruhi hasil pengukuran (Susmiati, 2017). Berikut kriteria ukuran lingkaran pinggang menurut WHO.

Tabel 3. Nilai Normal Untuk *Waist-to-Hip Ratio* (Sumber: World Health Organization, 2007)

Jenis kelamin	Ukuran <i>waist-to-hip</i> (m)
Laki-laki	< 0,9
Perempuan	< 0,8

Patogenesis dan Faktor yang Mempengaruhi Obesitas

Obesitas dapat diakibatkan oleh penumpukan simpanan lemak dalam tubuh yang berasal dari konsumsi karbohidrat secara berlebihan (Fuadi, 2020). Kelebihan karbohidrat di dalam tubuh dapat diubah menjadi lemak (Susmiati, 2017). Perubahan ini terjadi di dalam hati. Lemak ini selanjutnya akan dibawa ke sel-sel adiposa yang dapat menyimpan lemak dalam jumlah tidak terbatas. Penumpukan lemak yang tidak diubah menjadi energi sebagai sumber tenaga untuk aktivitas fisik

yang menyebabkan penambahan berat badan kemudian mengakibatkan obesitas (Evan et al, 2017).

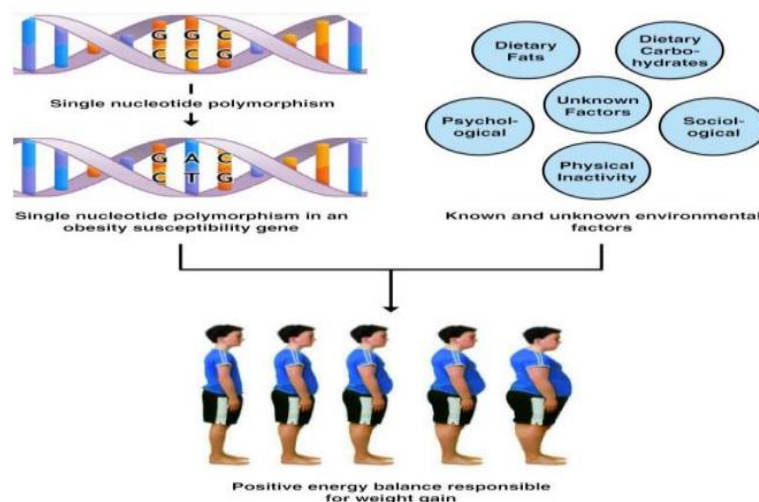
Etiologi pasti untuk obesitas masih belum diketahui secara jelas (Susmiati, 2017). Obesitas diawali dengan perubahan dalam keseimbangan energi yang disebabkan karena peningkatan asupan energi dan/atau berkurangnya penggunaan atau penyimpanan energi (Marti et al, 2008). Faktor-faktor yang dapat meningkatkan ketidakseimbangan ini secara luas diantaranya genetika, makanan tinggi lemak, diet tinggi fruktosa, dan

kurangnya aktivitas fisik (Levian et al, 2014). Peningkatan prevalensi obesitas juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, seperti peningkatan konsumsi makanan padat energi dan gaya hidup (Levian et al, 2014). Penyebab lain dari obesitas juga masih diperdebatkan, karena tidak semua orang menjadi gemuk ketika tinggal di lingkungan yang sama atau tidak semua orang yang mengkonsumsi lebih banyak energi akan bertambah berat badannya (Susmiati, 2017).

Beberapa individu bisa menaikkan atau menekan berat badan lebih mudah daripada yang lain (Levian et al, 2014). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik dan lingkungan serta interaksi antara keduanya berkontribusi terhadap obesitas (Stamatakis et al, 2010). Variabilitas antar individu diduga dihasilkan dari heretabilitas gen yang berisiko obesitas yang berinteraksi

dengan komponen lain dalam lingkungan obesogenic yang kemudian mendukung terhadap keseimbangan positif untuk peningkatan berat badan (Garver et al, 2013).

Banyak variabel genetik juga berkontribusi terhadap penyakit multifaktorial ini (Levian et al, 2014). Interaksi yang kompleks antara variabel seperti gen-lingkungan, gen-diet, dan gen-gen, berkontribusi tidak hanya pada perbedaan individual dalam perkembangan obesitas, tetapi juga dalam respon terhadap pengobatan (Mathes et al, 2011). Banyak gen dan jalur yang bersama-sama berkontribusi untuk perkembangan penyakit (Gambar 1), dan keduanya baik risiko genetik dan lingkungan bekerja secara simultan melalui interaksi yang kompleks yang kemudian berdampak pada kesehatan manusia (Garver et al, 2013).



Gambar 1. Interaksi Gen SNP Dengan Faktor Lingkungan Yang Mempengaruhi Peningkatan Berat Badan (Garver et al, 2013).

Diabetes Tipe 2 dan Obesitas

Individu dengan diabetes melitus tipe 2 dan obes sering kali disebut sebagai diabetes (Susmiati, 2017). Pada umumnya pasien DM tipe 2 obes mempunyai kecenderungan distribusi lemak tubuhnya terpusat di sentral di bandingkan dengan orang obes non DM. Keadaan ini seringkali disebut sebagai obesitas sentral dimana penimbunan lemak terkonsentrasi di abdomen baik di subkutan maupun di intra abdominal. Jaringan lemak intra abdominal terdiri

dari jaringan lemak intraperitoneal (omentum dan mesenterika) serta retroperitoneal. Seseorang dengan tipikal obesitas sentral lebih besar hubungan morbiditas dan mortalitas akibat obesitas (Li et al, 2012).

Obesitas yang menginduksi DM tipe 2 diakibatkan oleh kadar asam lemak bebas dalam darah yang tinggi pada individu obes yang menyebabkan kenaikan kadar asam lemak bebas di otot dan hepar sehingga terjadi resistensi insulin (Frayling et al, 2007).

Kadar asam lemak bebas yang tinggi di otot dan hepar akan mengganggu signal insulin yang dapat menyebabkan gangguan pengambilan glukosa (Susmiati, 2017). Asam lemak intraseluler tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi fatty acyl CoA di sel otot dan hepar yang selanjutnya akan meningkatkan aktivitas protein kinase C (PKC), terutama PKC- β dan PKC- δ melalui peningkatan diasil gliserol (DAG) (Toshimasa et al, 2003). PKC yang aktif akan meningkatkan fosforilasi serin dan menurunkan fosforilasi tirosin pada insulin reseptor substrat-1 (IRS-1) sehingga menghambat pengaktifan phosphatidil inositol-3 kinase (PI3K). Penghambatan PI3K mengakibatkan tidak terjadinya translokasi transporter glukosa (GLUT 4) 17 sehingga menghambat pengambilan glukosa yang mendasari terjadinya resistensi insulin di otot dan hepar (McCaffery et al, 2012).

Hubungan Polimorfisme Gen dengan Obesitas

Sel merupakan unit terkecil yang terdapat dalam makhluk hidup. Sel dibagi menjadi dua, yaitu sel prokariotik dan sel eukariotik. Sel prokariotik memiliki struktur sel yang sederhana, termasuk diantaranya adalah bakteri. Sedangkan sel eukariotik memiliki struktur sel yang lebih kompleks, termasuk di dalamnya animalia. Sel eukariotik dan prokariotik sama-sama memiliki DNA (deoxyribonucleic acid) yang berisi kromosom. Sel-sel eukariotik memiliki sel-sel yang terpisah, masing-masing mengandung satu molekul tunggal DNA (Susmiati, 2017).

Informasi di dalam DNA disimpan sebagai kode yang terdiri atas empat basa kimia, yaitu adenine (A), guanine (G), sitosin (C), dan timin (T). Basa dalam DNA tersebut saling berpasangan, A dengan T dan C dengan G. Mereka berpasangan untuk membentuk sebuah unit yang disebut pasangan basa. Setiap basa juga berpasangan dengan molekul gula dan molekul fosfat yang kemudian disebut

sebagai nukleotida. Di dalam nucleus sel manusia umumnya terdapat 23 pasang kromosom (Maharani dan Puspasari, 2019).

Tiap kromosom mengandung satu DNA dan di dalam tiap DNA memiliki jutaan gen. Organisme dibangun berdasarkan informasi yang dikodekan dalam kumpulan gen. Gen ini lebih dari hanya sekedar loker penyimpanan untuk informasi saja, tetapi mereka juga merupakan cetak biru untuk membangun struktur sel, petunjuk untuk menjalankan aktivitas seluler, dan program untuk memperbanyak mereka sendiri. Struktur molekul gen memungkinkan untuk terjadinya perubahan informasi genetik (mutasi) yang menyebabkan variasi diantara individu, yang membentuk dasar evolusi biologis (Susmiati, 2017).

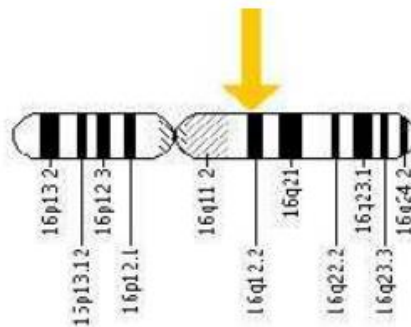
Lokus gen FTO manusia ada di kromosom 16q12.2 dan diekspresikan secara luas di jaringan pankreas (Maharani dan Puspasari, 2019). Gen FTO merupakan bagian dari superfamili dioksigenase, dan studi in vitro menunjukkan bahwa FTO mengkatalisis demetilasi 3-methylthymine dalam DNA untai tunggal. Analisis bioinformatik dan studi fungsional telah menunjukkan peran biologis FTO dalam modifikasi posttranslation, transkripsi gen, apoptosis sel, dan proses metabolisme (Loos dan Bouchard, 2008).

Protein FTO terdiri dari lipatan doublestranded beta-helix. Struktur ini serupa dengan sisi pengikatan Fe(II) dan 2-Oxoglutarate (2OG) pada enzim Fe(II) and 2OG oxygenase yaitu katalisator reaksi oksidatif pada berbagai substrat menggunakan besi non heme sebagai co-factor dan 2OG sebagai co-substrate. Lipatan double-stranded beta-helix pada protein FTO mengandung empat karakteristik residu dari sisi pengikatan Fe(II) dan 2OG. Kemiripan struktur antara protein FTO dengan sisi pengikatan Fe(II) dan 2OG pada enzim 2OG oxygenase menyebabkan protein FTO memiliki aktivitas serupa dengan enzim 2OG oxygenase yaitu dapat mengkatalisis

demetilasi asam nukleat (Gerken et al, 2007; Maharani dan Puspasari, 2019).

Aktivitas demetilasi oleh protein FTO diperlukan dalam proses adipogenesis yaitu proses diferensiasi preadiposit menjadi sel lemak matur. Protein FTO dapat mendemetilasi N6 - methyladenosine (m6 A) pada RNA. Peningkatan ekspresi FTO pada sel kultur preadiposit 3T3-L1 yang berasal dari tikus dapat meningkatkan proses adipogenesis yang diikuti penurunan kadar m6 A pada sel kultur. Proses diferensiasi preadiposit ini dimediasi

oleh Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR γ). Percobaan knock-down gen FTO menggunakan small interfering Ribonucleic Acid (siRNA) pada sel kultur preadiposit 3T3-L1 menyebabkan penurunan diferensiasi preadiposit yang diikuti dengan penurunan kadar mRNA PPAR γ dan CCAAT/EnhancerBinding Protein Alpha (C/EBP α) yang merupakan regulator transkripsi utama pada proses adipogenesis (Maharani dan Puspasari, 2019; Zhang et al, 2015).



Gambar 2. Gena FTO berlokasi di kromosom 16 lengan panjang (q) pada posisi 12.2 (Loos dan Bouchard, 2008)

Gen *Fat-mass and Obesity Association* (FTO) banyak diekspresikan di otak, termasuk hipokampus, batang otak, dan hipotalamus, terutama pada nucleus yang mengatur regulasi asupan makanan. Upregulasi gen FTO terjadi saat tubuh mengalami kekurangan asupan makanan. Secara spesifik, hal ini terjadi di nucleus akuartus pada hipotalamus (Susmiati, 2017). Nukleus akuartus memiliki dua subset neuron yang berfungsi saling berlawanan, yaitu neuro peptide Y (NPY) dan melanokortin yang berasal dari proopiomelanocortin (POMC), suatu molekul precursor yang menghasilkan beberapa produk hormon (Maharani dan Puspasari, 2019). NPY merupakan salah satu perangsang nafsu makan terkuat yang pernah ditemukan, sedangkan melanocortine terutama α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) dari hipotalamus merupakan hormone penekan nafsu makan (Lappalainen et al, 2012). Pada studi ditemukan bahwa SNP FTO berhubungan dengan nafsu makan dan asupan makanan. Penelitian yang

dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa FTO mungkin memengaruhi ekspresi NPY di hipotalamus yang berarti dapat meningkatkan nafsu makan manusia sehingga dapat meningkatkan IMT seseorang dan membuatnya obesitas (Susmiati, 2017).

Susanne et al melaporkan bahwa varian FTO juga berhubungan dengan resistensi insulin dan asosiasi ini masih menunjukkan hubungan bahkan setelah data disesuaikan dengan IMT. Frayling et al (2007) juga mengemukakan bahwa SNP FTO dapat meningkatkan risiko diabetes melitus (DM) tipe 2 dan hubungan ini dimediasi oleh IMT. Dalam suatu penelitian lain juga ditemukan bahwa FTO mungkin berkontribusi pada salah satu pathogenesis lain dari diabetes yaitu disfungsi sel β pankreas dan inaktivitas dari FTO berpotensi menjadi target penyembuhan diabetes (Li et al, 2012).

Single nucleotide polymorphism (SNP) adalah suatu bentuk variasi materi genetik yang ditunjukkan oleh perbedaan nukleotida tunggal di dalam

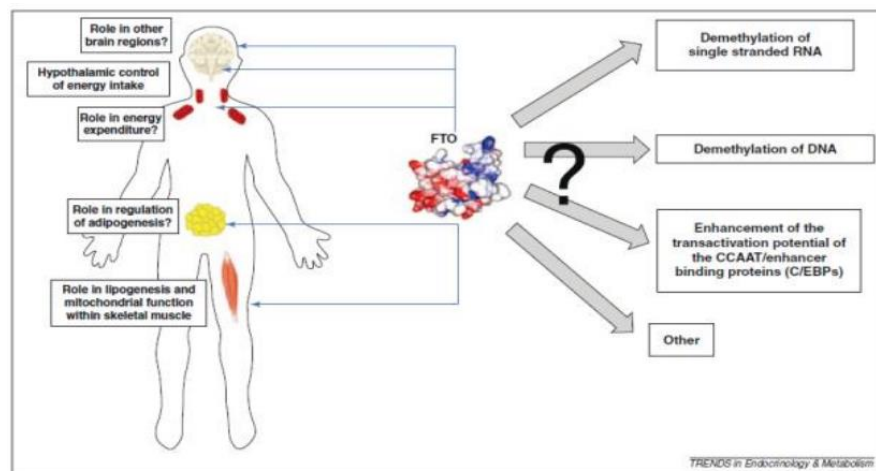
susunan rangkaian basa DNA. Secara normal, SNP timbul di manusia dengan rata-rata 1 dari tiap 300 nukleotida, yang berarti terdapat sekitar 10 juta SNP dalam genome manusia. Kebanyakan SNP tidak berpengaruh terhadap kesehatan, namun beberapa SNP diketahui mempunyai peranan penting dalam kesehatan manusia (Susmiati, 2017).

Penelitian terbaru mendapatkan adanya interaksi yang signifikan antara efek diet tinggi lemak dan genotipe FTO pada IMT (Sonestedt et al, 2009). Interaksi antara genotipe FTO dan aktivitas fisik pada variasi IMT telah secara konsisten dilaporkan pada remaja dan dewasa (Rampersaud et al, 2008; Sonestedt et al, 2009; Kilpeläinen et al, 2011). Pengaruh varian genetik FTO terhadap obesitas semakin kuat sepanjang rentang umur (Haworth et al, 2008).

Studi pada golongan Kaukasia menunjukkan bahwa resiko alel polimorfisme FTO dikaitkan dengan perilaku makan yang jelek (peningkatan rasa lapar dan skor rasa malu/emosional), asupan lebih tinggi lemak

dan pati (Haworth et al, 2008). Beberapa studi tentang gen FTO telah menunjukkan bahwa faktor lingkungan seperti komposisi diet dan tingkat aktivitas fisik dapat mengubah kerentanan genetik untuk menjadi obesitas (Guo et al, 2012). Studi lain melaporkan bahwa varian resiko terkait obesitas dapat mempengaruhi pola dan isi konsumsi pangan (McCaffery et al, 2012). Pengaruh gen FTO pada adipositas signifikan bagi orang-orang keturunan Eropa serta Asia tapi kurang signifikan antara keturunan Afrika (Shinozaki et al, 2014).

Pada tahun 2007, polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) FTO menjadi yang pertama dihubungkan dengan indeks massa tubuh (Maharani dan Puspasari, 2019). Hal ini merupakan cara yang relatif baru bagi para ilmuwan untuk mengidentifikasi gen yang terlibat dalam penyakit manusia. Metode ini mencari genome untuk variasi kecil, yang disebut polimorfisme. FTO memiliki beberapa bentuk polimorfisme, salah satunya adalah rs9939609 (Larder et al, 2011).



Gambar 3. Peran fisiologis dan mekanisme seluler FTO (Larder et al, 2011).

Terdapat 3 varian dari gen FTO rs 9939609 yaitu AA (homozygous carrier), AT (heterozygous) and TT (homozygous wild-type) yang akan mempengaruhi aktivitas FTO rs 9939609. Perubahan aktivitas FTO rs 9939609 ini menyebabkan kebiasaan makan yang jelek, peningkatan asupan

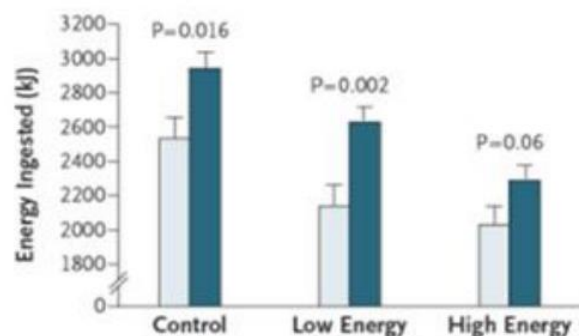
energi, terutama pada asupan lemak dan gangguan respon kenyang sehingga meningkatkan kerentanan terhadap obesitas. Alel A FTO rs9930609 dikaitkan dengan peningkatan asupan lemak dan energi. Alel A FTO rs9939609 telah terbukti berinteraksi dengan asupan SFA tinggi untuk memberikan

peningkatan IMT atau lingkaran pinggang (Susmiati, 2017).

Allel A telah terbukti berhubungan dengan peningkatan asupan energi, terutama pada asupan lemak dan gangguan respon kenyang. Ada juga bukti pada orang dewasa yang membuktikan bahwa A alel mengkonsumsi lebih banyak energi (Speakman et al, 2008). Penelitian juga menunjukkan bahwa dewasa alel A homozygot memiliki berat rata-rata 3 kg lebih dari homozygot untuk alel lainnya (Frayling et al, 2007). Studi menunjukkan bahwa individu alel A homozygot memiliki berat badan berlebih dari 3-4 kg dan dengan risiko obesitas sebesar 1,67% lebih tinggi dari

seseorang tanpa risiko alel (Loos dan Bouchard, 2008).

Gen Fat-mass and Obesity Association (FTO) juga berhubungan dengan kegemukan melalui kontrol homeostasis energi dalam sistem hipotalamus karena fungsinya dalam otak, otot rangka, dan jaringan adiposa. Menurut beberapa penelitian, polimorfisme gen FTO lebih berkaitan dengan asupan energi daripada energy expenditure. Kemungkinan obesitas pada individu yang mempunyai Alel minor dari rs9939609 akan berkurang pada kelompok yang aktif secara fisik dibandingkan dengan kelompok yang tidak aktif (Kilpeläinen et al, 2011).



Gambar 4. Percobaan gen FTO mempengaruhi asupan makan. Kontrol (tidak ada energi), rendah energi (187 kalori) atau tinggi energi (389 kalori). Biru gelap menggambarkan varian risiko /carrier (AA dan AT genotipe) sementara biru muda menggambarkan non-carriers (TT genotipe) dari SNP rs9939609 FTO gen (Cecil et al, 2008)

Hasil penelitian Agita (2018), pada anak obesitas menyatakan bahwa ada hubungan antara asupan karbohidrat tinggi dengan obesitas. Penelitian ini didukung oleh penelitian Kurdanti et al (2015) yang menyatakan bahwa pada anak SMA terdapat hubungan antara asupan karbohidrat

dengan kejadian obesitas. Kelebihan berat badan pada Anak SMA disebabkan karena Anak SMA yang obesitas memiliki kebiasaan mengonsumsi makanan dengan kandungan karbohidrat yang tinggi, seperti minuman manis (Ghufron, 2020).

Tabel 4. Studi Hubungan Polimorfisme Gen FTO rs9939609, Obesitas, Asupan Makanan dan Perilaku Makan

Referensi	Subjek	Desain Penelitian	Hasil
Cecil et al (2008)	97 anak-anak, Skotlandia	Cross-sectional population-based	Berhubungan dengan peningkatan asupan energi.
Speakman et al (2008)	150 dewasa, Skotlandia	Cross-sectional population-based	Asosiasi dengan variasi asupan energi.
Timpson et	3641 anak-anak	Cross-sectional	Subyek dengan alel risiko

al (2008)		<i>population-based</i>	mengonsumsi lebih banyak lemak dan energi total
Den Hoed et al (2009)	103 dewasa, keturunan Eropa Barat	<i>Intervention study</i>	Berhubungan dengan respon postprandial yang rendah dalam rasa lapar dan kenyang.
Hakanen et al (2009)	640 anak-anak, Finlandia	<i>Prospective, population-based intervention</i>	Tidak ada hubungan gen dengan asupan energi.
Sonestedt et al (2009)	4839 dewasa	<i>Cross-sectional population-based</i>	Peningkatan BMI di seluruh genotipe terbatas pada subjek yang mengonsumsi rendah karbohidrat dan tinggi lemak.
Tanofsky-Kraff et al (2009)	289 remaja, Montgomery County Maryland	<i>Cross-sectional population-based</i>	Subjek dengan alel risiko dilaporkan lebih mungkin mengalami episode kehilangan kendali makan dan memilih makanan padat energi.
Wardle et al (2009)	3337 anak-anak, United Kingdom	<i>Cross-sectional population-based</i>	Subjek dengan alel risiko memiliki respons rasa kenyang yang lebih rendah.
Yang et al (2014)	16.580 anak-anak, China	<i>Cross sectional</i>	Asosiasi gen FTO rs9939609 dengan diet tinggi lemak dan kaitannya dengan IMT.
Susmiati (2017)	311 remaja perempuan etnis minangkabau	<i>Case control</i>	Subjek dengan alel risiko mengonsumsi lemak yang lebih tinggi dan asupan buah yang rendah.
Mahasaber-Ayad et al (2019)	Dewasa sehat, Emirati	<i>Cross sectional</i>	Subjek FTO rs9939609 AA memiliki asupan karbohidrat yang lebih tinggi dan kecenderungan asupan lemak rendah.
Mulianah et al (2019)	80 dewasa, Jakarta	<i>Cross sectional</i>	Polimorfisme gen FTO rs9939609 terkait dengan risiko obesitas dan preferensi makanan padat energi pada orang dewasa tertentu di Indonesia.

KESIMPULAN

Polimorfisme genetik dapat berhubungan dengan kejadian obesitas, terutama pada kasus yang terkait dengan diabetes melitus tipe 2. Gen yang dianggap berpengaruh terhadap kejadian obesitas salah satunya yaitu gen FTO rs 9939609. Meskipun demikian, diperlukan tinjauan lebih lanjut yang lebih luas terkait hubungan polimorfisme genetik pada gen lainnya dengan kejadian obesitas.

DAFTAR PUSTAKA

Amelia, R., dan Hudaidah. (2021). Tradisi Sarafal Anam Suku Lembak Provinsi Bengkulu. *KRONIK Journal of History Education and*

Historiography, 5(1), 1–6. <https://journal.unesa.ac.id/index.php/jhi/article/view/13067/0>

Andreasen, C. H., Stender-Petersen, K. L., Mogensen, M. S., Torekov, S. S., Wegner, L., Andersen, G., dkk. (2008). *Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. Diabetes*, 57(1), 95–101. <https://doi.org/10.2337/db07-0910>

Berg, H. (2012). *Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis - Valuable Tool for Genotyping and Genetic Fingerprinting. Gel*

Electrophoresis - Principles and Basics.

<https://doi.org/10.5772/37724>

- Cecil, J. E., Ph, D., Tavendale, R., Ph, D., Watt, P., Ph, D., Hetherington, M. M., Ph, D., Palmer, C. N. A., dan Ph, D. (2008). *An Obesity-Associated FTO Gene Variant and Increased Energy Intake in Children. The New England Journal of Medicine*, 359, 2558–2566.
- Curti, M. L. R., Jacob, P., Borges, M. C., Rogero, M. M., dan Ferreira, S. R. G. (2011). *Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: Implications for a nutrigenetic approach. Journal of Obesity*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/497401>
- Dahlan, M. S. (2010). *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan* (Edisi 3 Se). Salemba Medika.
- Daniels, S. R., Arnett, D. K., Eckel, R. H., Gidding, S. S., Hayman, L. L., Kumanyika, dkk. (2005). *Overweight in children and adolescents: Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation*, 111(15), 1999–2012. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000161369.71722.10>
- Daya, M., Pujiyanto, D. A., Witjaksono, F., Priliani, L., Susanto, J., Lukito, W., dkk. (2019). *Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 28(1), 183–191. [https://doi.org/10.6133/APJCN.201903_28\(1\).0024](https://doi.org/10.6133/APJCN.201903_28(1).0024)
- Dorajoo, R., Blakemore, A. I. F., Sim, X., Ong, R. T. H., Ng, D. P. K., Seielstad, M., dkk. (2012). *Replication of 13 obesity loci among Singaporean Chinese, Malay and Asian-Indian populations. International Journal of Obesity*, 36(1), 159–163. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.86>
- Evadnie Rampersaud, MSPH, PhD; Braxton D. Mitchell, PhD; Toni I. Pollin, PhD; Mao Fu, PhD; dkk. (2008). *Physical Activity and the Association of Common FTO Gene Variants With Body Mass Index and Obesity. Arch Intern Med*, 168(16), 1791–1797.
- Evan, Wiyono, J., dan Candrawati, E. (2017). *Hubungan Antara Pola Makan Dengan Kejadian Obesitas Pada Mahasiswa Di Universitas Tribhuwana Tungadewi Malang. Nursing News*, 2, 708–717.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., dkk. (2007). *Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. Science*, 316(5826), 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634.A>
- Freedman, D. S., Mei, Z., Srinivasan, S. R., Berenson, G. S., dan Dietz, W. H. (2007). *Cardiovascular Risk Factors and Excess Adiposity Among Overweight Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. Journal of Pediatrics*, 150(1). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.042>
- Ghufron, Fuadi Aziz. (2020). *Hubungan Asupan Karbohidrat dengan Kejadian Obesitas pada Anak Usia Sekolah* (Issue 2).
- Garver, W. S., Newman, S. B., Gonzales-Pacheco, D. M., Castillo, J. J., Jelinek, D., Heidenreich, R. A., dkk. (2013). *The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. Genes and Nutrition*, 8(3), 271–287. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0339-5>
- Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y. C. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., dkk. (2007). *The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. Science*, 318(5855), 1469–1472. <https://doi.org/10.1126/science.1141634.A>

- 51710
- Guo, X., Zheng, L., Li, Y., Yu, S., Sun, G., Yang, H., dkk. (2012). Differences in lifestyle behaviors, dietary habits, and familial factors among normal-weight, overweight, and obese Chinese children and adolescents. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-120>
- Hakanen, M., Raitakari, O. T., Lehtimäki, T., Peltonen, N., Pahkala, K., Sillanmäki, L., dkk. (2009). *FTO* genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(4), 1281–1287. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1199>
- Haryani, O. (2013). *Lembak Dalam Adat Istiadat (Studi Kasus di Kelurahan Dusun Besar Kecamatan Singaran Pati Kota Bengkulu)*.
- Haworth, C. M. A., Carnell, S., Meaburn, E. L., Davis, O. S. P., Plomin, R., dan Wardle, J. (2008). *Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood*. *Obesity*, 16(12), 2663–2668. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.434>
- Kesehatan, K. (2013). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 30 Tahun 2013. 617. www.djpp.kemenumham.go.id
- Kilpeläinen, T. O., Qi, L., Brage, S., Sharp, S. J., Sonestedt, E., Demerath, E., dkk. (2011). *Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: A meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children*. *PLoS Medicine*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001116>
- Lappalainen, T., Lindström, J., Paananen, J., Eriksson, J. G., Karhunen, L., Tuomilehto, J., dkk. (2012). *Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study*. *British Journal of Nutrition*, 108(10), 1859–1865. <https://doi.org/10.1017/S0007114511007410>
- Larder, R., Cheung, M. K. M., Tung, Y. C. L., Yeo, G. S. H., dan Coll, A. P. (2011). *Where to go with FTO? Trends in Endocrinology and Metabolism*, 22(2), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.11.001>
- Levian, C., Ruiz, E., dan Yang, X. (2014). *The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective*. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 87(2), 113–126.
- Li, H., Kilpeläinen, T. O., Liu, C., Zhu, J., Liu, Y., Hu, C., dkk. (2012). *Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians*. *Diabetologia*, 55(4), 981–995. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2370-7>
- Loos, R. J. F., dan Bouchard, C. (2008). *FTO: The first gene contributing to common forms of human obesity*. *Obesity Reviews*, 9(3), 246–250. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00481.x>
- Maharani, C., dan Puspasari, A. (2019). *Peran Variasi Gen FTO pada Obesitas*. *Jmj*, 7(2), 161–166.
- Marti, A., Martinez-González, M. A., dan Martinez, J. A. (2008). *Interaction between genes and lifestyle factors on obesity*. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(1), 1–8. <https://doi.org/10.1017/S002966510800596X>
- Mathes, W. F., Kelly, S. A., dan Pomp, D. (2011). *Advances in comparative genetics: influence of genetics on obesity*. *The British Journal of Nutrition*, 106 Suppl. <https://doi.org/10.1017/s0007114511001905>
- McCaffery, J. M., Papandonatos, G. D., Peter, I., Huggins, G. S., Raynor, N. L. (2012). *Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study*. *British Journal of Nutrition*, 108(10), 1859–1865. <https://doi.org/10.1017/S0007114511007410>

- H. A., Delahanty, dkk. (2012). *Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6), 1477–1486. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.026955>
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., dkk. (2014). *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet*, 384(9945), 766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- P2PTM Kemenkes RI. (2018). *Klasifikasi Obesitas setelah pengukuran IMT*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/obesitas/klasifikasi-obesitas-setelah-pengukuran-imt>
- Riset Kesehatan Dasar. (2018). *Laporan Nasional_RKD2018_FINAL.pdf*. In *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* (p. 674). http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
- Risquesdas. (2013). *National Health Survey. Science*, 127(3309), 1275–1279. <https://doi.org/10.1126/science.127.3309.1275>
- Saber-Ayad, M., Manzoor, S., Radwan, H., Hammoudeh, S., Wardeh, R., Ashraf, A., dkk. (2019). *The FTO genetic variants are associated with dietary intake and body mass index amongst Emirati population. PLoS ONE*, 14(10), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223808>
- Shinozaki, K., Okuda, M., Hinoda, Y., Okayama, N., Fukuda, T., dan Kunitsugu, I. (2014). *Fat-mass and obesity-associated gene variant and changes of body mass index from ages 3 to 13 years. Obesity Research and Clinical Practice*, 8(4), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.07.005>
- Sonestedt, E., Roos, C., Gullberg, B., Ericson, U., Wirfält, E., dan Orho-Melander, M. (2009). *Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1418–1425. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27958>
- Speakman, J. R., Rance, K. A., dan Johnstone, A. M. (2008). *Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. Obesity*, 16(8), 1961–1965. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.318>
- Stamatakis, E., Wardle, J., dan Cole, T. J. (2010). *Childhood obesity and overweight prevalence trends in England: Evidence for growing socioeconomic disparities. International Journal of Obesity*, 34(1), 41–47. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.217>
- Susmiati. (2017). Hubungan Antara Polimorfisme Gen Fat-mass Obesity Associated (FTO) rs 9939609, Asupan Makanan, Aktivitas Fisik, dan Mikrobiota Usus dengan Obesitas Remaja. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 135, Issue January 2006). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.012> <http://www.capsulae.com/media/MicroencapsulationCapsulae.pdf> <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2019.05.001>
- Toshimasa Y, Junji K, Yusuke I, Atsushi T, Takehiko Y, Shunbun K, dkk. (2003). *Cloning of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects. Nature*, 114(2), 762–1123. <https://doi.org/10.2307/4089170>
- Vimaleswaran, K. S., Ångquist, L., Hansen, R. D., Van Der A., D. L., Bouatia-Naji, N., Holst, C., dkk. (2012). *Association between FTO*

variant and change in body weight and its interaction with dietary factors: The diogenes study. Obesity, 20(8), 1669–1674. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.49>

World Health Organization. (2022). *World health statistics 2022 (Monitoring health of the SDGs)*. <http://apps.who.int/bookorders>.

Yang, M., Xu, Y., Liang, L., Fu, J., Xiong, F., Liu, G., dkk. (2014). *The effects of genetic variation in FTO rs9939609 on obesity and dietary preferences in Chinese Han children and adolescents. PLoS ONE, 9(8), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104574>*

Zhang, M., Zhang, Y., Ma, J., Guo, F., Cao, Q., Zhang, Y., dkk. (2015). *The demethylase activity of FTO (Fat mass and obesity associated protein) is required for preadipocyte differentiation. PLoS ONE, 10(7), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133788>*