pISSN:2355-7583 | eISSN:2549-4864
http://ejurnalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan

PERAN POLIMORFISME GEN *ADIPOQ* TERHADAP RISIKO OBESITAS: TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS

Benedikta Diah Saraswati[1*]

[1]Divisi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Gizi, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia

[*)]Email Korespondensi: benediktadiah@apps.ipb.ac.id

Abstract: ADIPOQ Gene Polymorphisms And Their Impact On Obesity Risk: A Literature Review. *Obesity Is A Global Health Issue Influenced By A Complex Interplay Of Genetic And Environmental Factors. Among The Key Genetic Contributors Are Polymorphisms In Adipokine Genes, Particularly ADIPOQ, Which Encodes The Hormone Adiponectin. This Systematic Literature Review, Conducted Using A PRISMA-Based Approach, Highlights The Pivotal Role Of ADIPOQ In The Pathogenesis Of Obesity And Related Obesity-Related Phenotypes, Based On A Systematic Selection Of 21 Articles From Pubmed, Google Scholar, And Scopus Published Between 2015 And 2025, Following PRISMA-Based Screening From An Initial Pool Of 189 Articles. The Findings Consistently Demonstrate That Genetic Variants, Such As Rs266729, Rs1501299, Rs822396, Rs2241766, Rs17300539, And Rs182052, In The ADIPOQ Gene Are Significantly Associated With Decreased Adiponectin Levels And An Increased Risk Of Obesity And Other Obesity Related Phenotypes Across Various Populations. The Variability Effects Of These Polymorphisms Among Different Populations Underscore The Importance Of Personalized And Evidence-Based Approaches In Obesity Prevention And Management, While Also Highlighting The Need For Further Research In The Indonesian Population To Enhance Local Understanding And Develop More Effective Intervention Strategies.*
Keywords: *Adiponectin, Adipokine, ADIPOQ, Polymorphism, Obesity*

Abstrak: Peran Polimorfisme Gen ADIPOQ terhadap Risiko Obesitas: Tinjauan Literatur Sistematis. Obesitas merupakan masalah kesehatan global yang dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Salah satu faktor genetik utama yang berperan adalah polimorfisme pada gen adipokin, khususnya *ADIPOQ*, yang mengodekan hormon adiponektin. Tinjauan literatur sistematis ini, menggunakan pendekatan PRISMA dengan 21 artikel yang disertakan dari total 189 artikel yang diidentifikasi, menyoroti peran penting polimorfisme gen *ADIPOQ* dalam patogenesis obesitas dan fenotipe terkait obesitas, dengan menelaah artikel terpilih dari *PubMed*, *Google Scholar*, dan *Scopus* periode 2015–2025. Hasil kajian menunjukkan bahwa variasi genetik seperti rs266729, rs1501299, rs822396, rs2241766, rs17300539, dan rs182052 pada gen *ADIPOQ* secara signifikan berhubungan dengan penurunan kadar adiponektin, peningkatan risiko obesitas, dan fenotipe terkait obesitas di berbagai populasi. Perbedaan efek polimorfisme antar populasi menegaskan pentingnya pendekatan personal dan berbasis bukti genetik dalam pencegahan serta pengelolaan obesitas, sekaligus mendorong perlunya penelitian lebih lanjut pada populasi Indonesia untuk memperkaya pemahaman lokal dan strategi penanganan yang lebih efektif.
Kata Kunci : Adiponektin, Adipokin, *ADIPOQ*, Polimorfisme, Obesitas

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan kondisi akumulasi jaringan adiposa yang berlebihan, sehingga meningkatkan risiko berbagai penyakit tidak menular, terutama gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2, hipertensi akibat gangguan fungsi endotel pembuluh darah, dislipidemia yang ditandai

dengan peningkatan trigliserida serta penurunan HDL, dan sindrom metabolik lainnya (Brauer *et al.*, 2024). *World Health Organization* (WHO) telah mengklasifikasikan obesitas sebagai pandemi global, dengan prevalensi obesitas pada orang dewasa mencapai 16% pada tahun 2022 dan lebih dari 1 miliar individu mengalami kelebihan berat badan atau obesitas pada periode yang sama (WHO 2024). Di Indonesia, prevalensi obesitas meningkat signifikan dari 10,5% pada tahun 2007 menjadi 21,8% pada 2018, dan berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia 2023, satu dari tiga orang dewasa serta satu dari lima anak usia sekolah mengalami kelebihan berat badan atau obesitas (Riset Kesehatan Dasar 2018).

Patogenesis obesitas merupakan fenomena kompleks yang melibatkan interaksi dinamis antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik berkontribusi terhadap 25-70% variasi massa tubuh antar individu, dengan heritabilitas tertinggi ditemukan pada usia dewasa muda (Silventoinen, 2024). Kondisi ini bersifat multifaktorial dan poligenik, di mana berbagai gen seperti *FTO* (*fat mass and obesity-associated gene*) dan *MC4R* (*melanocortin 4 receptor*) berperan dalam regulasi nafsu makan, metabolisme, dan pengeluaran energi (Obara-Gołębiowska *et al.*, 2024; Saraswati *et al.*, 2024). Interaksi gen-lingkungan memainkan peran kunci dalam patogenesis obesitas, dimana lingkungan obesogenik yang kaya kalori dan rendah aktivitas fisik dapat memperburuk predisposisi genetik, sementara gaya hidup sehat dapat mengurangi risiko tersebut (Carter, 2017).

Adipokin merupakan hormon peptida dari jaringan adiposa yang berperan dalam regulasi metabolisme energi dan inflamasi (S. Zhao et al., 2021). Pada obesitas terjadi disregulasi adipokin yang memicu kondisi proinflamasi, ditandai dengan peningkatan adipokin proinflamasi seperti leptin, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), resistin, dan visfatin, serta penurunan adiponektin (Parrettini et al., 2020). Adiponektin berfungsi menjaga homeostasis metabolik melalui aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) dan peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα), dengan efek menekan glukoneogenesis, meningkatkan oksidasi asam lemak, serta mengurangi stres oksidatif dan inflamasi (Fang & Judd, 2018; Wang & Scherer, 2016). Penurunannya pada obesitas berkontribusi terhadap resistensi insulin, gangguan metabolisme, serta peningkatan risiko sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 (Achari & Jain, 2017; Nguyen, 2020).

Gen *ADIPOQ*, yang mengode adiponektin, berlokasi di kromosom 3q27.3 dan terdiri atas tiga ekson serta dua intron dengan panjang sekitar 17 kb. Sejumlah single nucleotide polymorphisms (SNP) dalam gen ini, seperti rs266729, rs1501299, rs822396, rs2241766, rs17300539, dan rs182052, diketahui memengaruhi ekspresi gen, proses multimerisasi, serta stabilitas mRNA adiponektin. Variasi ini berdampak pada kadar plasma adiponektin dan efektivitas aktivasi jalur AMPK dan PPARα, sehingga berpengaruh terhadap risiko obesitas dan komplikasi metaboliknya (Fang & Judd, 2018; Wang & Scherer, 2016). Variasi populasi dalam manifestasi klinis polimorfisme gen *ADIPOQ* mencerminkan adanya perbedaan dalam *linkage disequilibrium*, pola diet, aktivitas fisik, serta interaksi gen-lingkungan yang spesifik untuk setiap populasi. Hal ini menegaskan perlunya pendekatan yang disesuaikan secara epidemiologis dalam skrining dan manajemen obesitas.

Pemahaman tentang peran faktor genetik dalam obesitas sangat penting, terutama karena setiap individu memiliki risiko yang berbeda-beda tergantung pada gen yang dimilikinya dan faktor lingkungan tempat ia hidup. Namun, hingga saat ini belum terdapat sintesis komprehensif yang secara khusus mengkaji variasi SNP gen ADIPOQ pada berbagai populasi secara bersamaan, khususnya yang mencakup konteks populasi Indonesia. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menganalisis secara komprehensif kontribusi faktor genetik, terutama polimorfisme gen *ADIPOQ* dalam patogenesis obesitas. Melalui

evaluasi mendalam terhadap mekanisme molekuler adiponektin, dampak *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen ADIPOQ, serta dinamika interaksi kompleks antar adipokin dalam konteks patofisiologi obesitas, diharapkan dapat memberikan landasan teoritis yang kuat untuk pengembangan strategi preventif dan manajerial obesitas yang bersifat *personalized medicine* dan *evidence-based*. Selain itu, pemahaman komprehensif ini diharapkan dapat membuka paradigma baru dalam pendekatan terapeutik yang lebih targeted dan efektif untuk mengatasi epidemi obesitas global yang terus meningkat.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah tinjauan literatur. Pendekatan ini dipilih untuk mengidentifikasi, menyeleksi, dan mensintesis hasil-hasil studi yang meneliti variabel genetik pada gen *ADIPOQ* serta asosiasinya dengan obesitas dan kondisi-kondisi terkait dengan obesitas. Tinjauan literatur ini dilakukan dengan menggunakan informasi dari basis data elektronik internasional yang kredibel dan terpercaya. Pencarian literatur dilakukan pada periode Mei–Juni 2025 melalui dua basis data elektronik utama: *PubMed* dan *Google Scholar*. Untuk memulai proses pencarian, peneliti menggunakan kata kunci yang tepat untuk menemukan artikel dan publikasi yang relevan. Kata kunci pencarian utama yang digunakan meliputi: *"ADIPOQ polymorphism" OR "adiponectin gene variant" OR "rs266729" OR "rs1501299" OR "rs822396" AND "obesity"*. Kombinasi kata kunci ini dipilih untuk memastikan cakupan yang komprehensif terhadap literatur yang relevan dengan topik penelitian.

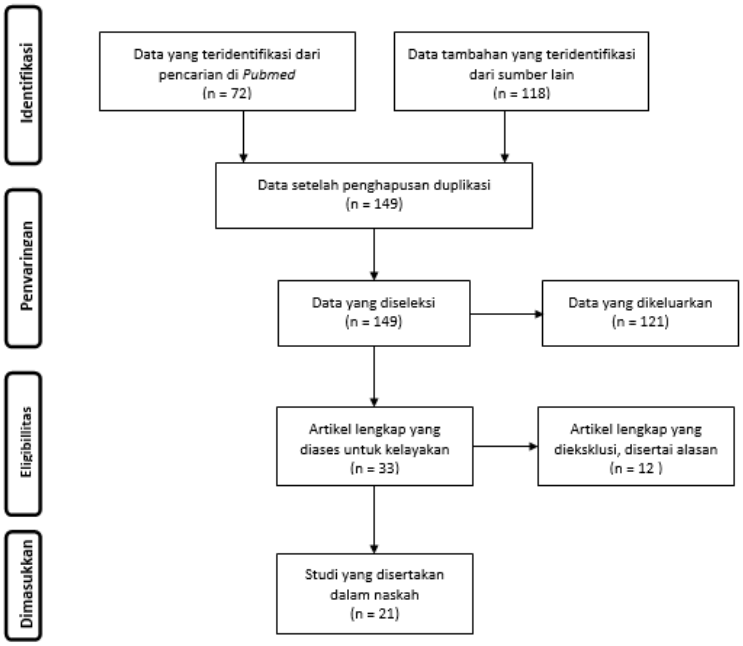
Setelah proses pencarian awal, peneliti memilih literatur berdasarkan relevansi dan kredibilitasnya menggunakan kriteria seleksi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi yang digunakan meliputi: (1) studi yang secara eksplisit menginvestigasi polimorfisme pada gen ADIPOQ (misalnya rs266729, rs1501299, rs822396, rs2241766, rs17300539, rs182052); (2) populasi penelitian berupa manusia, segala usia dan etnis; (3) artikel terbit antara tahun 2015–2025; (4) tersedia secara akses penuh; (5) ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia; dan (6) variasi terkait dengan obesitas atau kondisi-kondisi terkait obesitas.

Sementara itu, kriteria eksklusi yang diterapkan adalah: (1) studi yang membahas adiponektin hanya dari sisi fungsi fisiologis tanpa analisis polimorfisme genetik; (2) bukan subjek manusia; (3) artikel terbit sebelum tahun 2015; (4) tidak tersedia akses penuh; (5) tidak ditulis dalam Bahasa Inggris atau Indonesia; dan (6) terkait kondisi lain yang tidak berhubungan dengan obesitas.

Pengumpulan data dilakukan dengan mengakses berbagai sumber jurnal ilmiah yang terpublikasi pada basis data yang telah ditentukan. Sumber-sumber ini dipilih berdasarkan relevansi, kredibilitas, dan keaktualan informasi yang berkaitan dengan polimorfisme gen *ADIPOQ* dan kaitannya dengan obesitas. Proses seleksi artikel mengikuti alur PRISMA yang terdiri dari beberapa tahap sistematis (Gambar 1).

Tahap identifikasi menghasilkan 189 artikel dari kedua basis data, dengan *PubMed* menghasilkan 72 artikel dan *Google Scholar* dan *Scopus* menghasilkan 118 artikel. Setelah penghapusan duplikasi, jumlah artikel yang tersisa adalah 149 artikel. Dari jumlah ini, sebanyak 70 artikel dipilih untuk seleksi lebih lanjut, sementara 79 artikel lainnya dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Selanjutnya, dilakukan evaluasi kelayakan, dimana hanya 33 artikel yang dinyatakan lengkap dan sesuai untuk dianalisis lebih lanjut. Analisis data dilakukan secara kualitatif untuk mengidentifikasi tema-tema utama, pola, dan hubungan antara variabel genetik yang diteliti. Setiap artikel yang lolos seleksi dievaluasi berdasarkan kualitas metodologi, ukuran sampel, dan relevansi temuan dengan topik penelitian. Hasil analisis disusun dalam bentuk narasi yang menggambarkan temuan utama terkait polimorfisme gen *ADIPOQ* dan

asosiasinya dengan obesitas serta kondisi metabolik terkait di berbagai populasi.Setelah seluruh proses seleksi dan evaluasi, 21 studi yang memenuhi kriteria inklusi disertakan dalam naskah penelitian ini sebagai bagian dari tinjauan literatur.



Gambar 1. Diagram PRISMA yang dilakukan dalam studi literatur

HASIL

Tinjauan terhadap berbagai studi menunjukkan bahwa sejumlah polimorfisme pada gen *ADIPOQ*, khususnya rs266729, rs1501299, rs822396, rs2241766, rs17300539, dan rs182052, memiliki asosiasi yang bermakna dengan obesitas dan respons terhadap intervensi gaya hidup maupun terapi. Dari keseluruhan data yang dikaji, terdapat 21 pustaka yang berhasil diidentifikasi, setelah menghilangkan duplikasi, dan melakukan filter berdasarkan kriteria ekslusinya. Referensi tersebut mencakup studi lintas negara dan mencerminkan keberagaman populasi serta relevansi global dari pengaruh genetik terhadap penyakit metabolik. (Tabel 1).

Tabel 1. Polimorfisme Gen *ADIPOQ* yang Terkait dengan Obesitas dan Kondisi Terkait Obesitas

Kode	Lokasi Gen	Perubahan Basa	Populasi	Temuan Utama	Reference
rs266729	Promoter (-11377)	C>G	Kazakhstan	Polimorfisme rs266729 secara signifikan berkaitan dengan diabetes melitus tipe 2 dan obesitas pada populasi Kazakh.	(Sikhayeva, Bolatov, et al., 2024a)
			Anak Kaukasia	Genotipe GC/GG berkorelasi kuat dengan obesitas masa kanak-kanak, terlepas dari asupan kalori.	Gajewska et al. (2016)
			Spanyol	Pembawa alel G menunjukkan peningkatan risiko hiperglikemia pada individu obesitas.	(de Luis et al., 2020)

Kode	Lokasi Gen	Perubahan Basa	Populasi	Temuan Utama	Reference
			Korea	Genotipe CG+GG berhubungan dengan perkembangan kebugaran fisik.	(Kim et al., 2018)
			Wanita Kaukasia	Pembawa alel C menunjukkan penurunan massa lemak yang lebih besar setelah latihan 12 minggu.	(Leońska-Duniec et al., 2018)
			Spanyol	Genotipe CC menunjukkan perbaikan metabolik yang lebih baik setelah intervensi diet hipokalorik.	(de Luis et al., 2019, 2020; De Luis et al., 2021)
			Pasien bedah bariatric di Spanyol	Pembawa alel non-G menunjukkan perbaikan yang lebih baik pada profil lipid dan kadar adiponektin.	(de Luis et al., 2018)
			Punjabi India	Haplotipe G-T (rs822396-rs1501299) meningkatkan risiko obesitas dan Sindrom Metabolik ~3 kali lipat.	(Kaur et al., 2018)
			Mesir	Genotipe GT/TT berhubungan dengan penyakit perlemakan hati dan gangguan profil lipid.	(Mohamed et al., 2024)
			Chili	Genotipe GG menunjukkan kadar adiponektin yang lebih rendah dibandingkan varian TT/GT.	(Lanas et al., 2015)
			Wanita Kaukasia	Pembawa alel T menunjukkan penurunan massa lemak yang lebih besar setelah latihan.	(Leońska-Duniec et al., 2018)
			Iran	Berhubungan dengan kadar kortisol pada subjek dengan IMT ≥25.	(Nezhadali et al., 2022)
rs1501299	Intron (+276)	G>T	China (Hohhot)	Berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2 dan interaksi gen-lingkungan dengan obesitas sentral.	(Cui et al., 2020)
			Meksiko	Asosiasi polimorfisme dengan kelebihan berat badan/obesitas pada pasien kanker payudara. Pasien obesitas lebih cenderung tidak merespons pengobatan.	(Méndez-Hernández et al., 2017)
			Indonesia (Jawa)	Individu obesitas dengan genotipe TT cenderung memiliki kadar adiponektin lebih rendah dibandingkan pembawa GT dan GG.	(Arianti et al., 2021)
			Spanyol	Pembawa alel T memiliki kadar adiponektin total lebih rendah. Peningkatan risiko sindrom metabolik dan hiperglikemia.	(De Luis et al., 2017)
			Punjabi India	Bagian dari haplotipe G-T yang meningkatkan risiko obesitas dan Sindrom Metabolik 3 kali lipat.	(Kaur et al., 2018)
rs822396	Promoter (-3971)	A>G	Meksiko	Frekuensi alel G 22.1%. Model dominan (AG/GG) menunjukkan peningkatan risiko: BMI, lingkar pinggang , massa lemak, gula darah , trigliserida , resistensi insulin	(Rubio-Chavez et al., 2020)

Kode	Lokasi Gen	Perubahan Basa	Populasi	Temuan Utama	Reference
			China -Han	SNP rs822396 secara signifikan berkaitan dengan perubahan rasio pinggang-pinggul (WHR) yang diinduksi antipsikotik atipikal (p=0.003).	(Li et al., 2017)
			Berbagai populasi	Polimorfisme SNP *ADIPOQ* dikaitkan dengan risiko obesitas pada berbagai populasi melalui studi *meta-analysis*.	(Sikhayeva, Nursafina, et al., 2024b)
rs2241766	Exon (+45)	T>G	Kazakhstan	Polimorfisme rs2241766 tidak menunjukkan asosiasi signifikan dengan diabetes melitus tipe-2 dan obesitas pada populasi Kazakh.	(Sikhayeva, Bolatov, et al., 2024a)
			Remaja Indonesia	Tidak ada hubungan antara polimorfisme gen *ADIPOQ* + 45 T>G dengan resistensi insulin dan nilai ICAM-1 pada remaja obesitas.	(Alexander Leonard Caesar Josediputra et al., 2021)
rs17300539	Promoter (-11391)	G>A	Pasien bedah bariatrik	Pembawa alel A menunjukkan adiponektin plasma lebih tinggi dan kolesterol lebih rendah pada awal.	Gasparotto (2017)
			Obesitas pediatrik Portugis	Genotipe GG berhubungan dengan kadar adiponektin yang lebih rendah.	(Brauer et al., 2024)
			China	Berhubungan dengan diabetes melitus tipe-2 ; interaksi dengan obesitas sentral.	(Cui et al., 2020)
rs182052	Intron 1	G>A	Han China	SNP rs182052 secara signifikan berkaitan dengan peningkatan berat badan yang diinduksi antipsikotik (dalam BMI).	(Li et al., 2017)

PEMBAHASAN

Adipokin

Adipokin memainkan peran yang sangat kompleks dan multifaset dalam patogenesis obesitas, berfungsi sebagai mediator utama dalam lingkaran setan yang menghubungkan penumpukan lemak dengan berbagai komplikasi metabolik (Giammanco *et al.*, 2020). Dalam kondisi obesitas, jaringan adiposa mengalami ekspansi signifikan yang mengubah pola sekresi adipokinnya, menciptakan ketidakseimbangan yang berkontribusi pada perpetuasi dan progresivitas kondisi ini (Parrettini *et al.*, 2020). Adipokin adalah kelompok hormon peptida yang diproduksi oleh adiposit dan berperan dalam regulasi metabolisme, termasuk adiponektin, apelin, chemerin, leptin, omentin, resistin, vaspin, visfatin, retinol binding protein (RBP) 4, interleukin (IL)-6, *tumor necrosis factor* (TNF)-α, dan berbagai sitokin lainnya (S. Zhao *et al.*, 2021).

Ketidakseimbangan adipokin dapat menciptakan lingkungan pro-inflamasi yang memperburuk resistensi insulin dan disfungsi metabolik terkait obesitas (El Husseny *et al.*, 2017). Adipokin pro-inflamasi seperti resistin dan visfatin meningkat pada obesitas, berkontribusi pada peradangan tingkat rendah yang kronis yang menjadi ciri khas dari kondisi ini (Giammanco *et al.*, 2020; Parrettini *et al.*, 2020). Visfatin, yang diproduksi khusus oleh lemak visceral, memiliki peran dalam regulasi

metabolisme glukosa, namun dalam obesitas, visfatin berkontribusi terhadap inflamasi vaskular dan dapat memperburuk fungsi kardiovaskular. Sementara itu, resistin berkontribusi terhadap gangguan fungsi kardiovaskular dan meningkatkan risiko komplikasi metabolik (Rabe *et al.*, 2008). *Intermediate fasting* diketahui dapat menurunkan risiko obesitas dengan meregulasi ekspresi gen adipokin yang menyebabkan peradangan sistemik dan resistensi insulin (Siregar & Saraswati, 2025). Peran adipokin pro-inflamasi klasik sangat signifikan dalam memperburuk kondisi obesitas. TNF-α memiliki berbagai aksi terhadap biologi jaringan adiposa, termasuk inhibisi metabolisme karbohidrat. Sementara itu, IL-6 dan sitokin inflamasi lainnya seperti IL-1β mengaktifkan molekul inhibitor seperti protein tirosin fosfatase 1B (PTP1B) dan *suppressor of cytokine signaling* (SOCS) yang menekan sinyal insulin, menyebabkan resistensi insulin (Hollensted *et al.*, 2015; Nguyen, 2020).

Inflamasi juga meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular yang sering menyertai obesitas (El Husseny *et al.*, 2017). Adipokin dapat memengaruhi fungsi endotel pembuluh darah dan metabolisme lipid, dimana disfungsi mereka berkontribusi pada pengembangan aterosklerosis dan sindrom metabolik (Würfel *et al.*, 2023). Adipokin lainnya, termasuk *retinol binding protein* (RBP) 4, menginduksi terjadinya resistensi insulin, sementara berbagai interleukin seperti IL-1 dan IL-10, *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1, angiotensinogen, C-reactive protein (CRP), dan reaktan fase akut lainnya seperti serum amyloid A dan plasminogen activator inhibitor 1 turut berkontribusi dalam kompleksitas patofisiologi obesitas (Sitar-Tăut *et al.*, 2021).

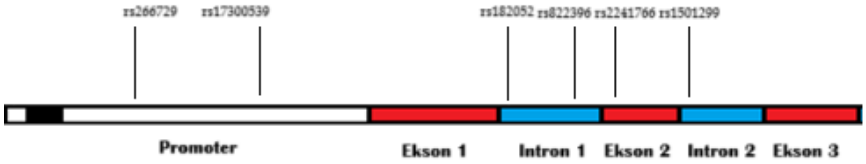
Adipokin bekerja secara lokal untuk mempromosikan pensinyalan autokrin dan parakrin, serta secara perifer untuk mempromosikan signaling endokrin, menunjukkan kompleksitas sistem komunikasi yang dimediasi oleh molekul-molekul bioaktif ini. Interaksi yang kompleks antara berbagai adipokin dalam konteks obesitas menunjukkan bahwa kondisi ini bukan hanya masalah kelebihan kalori, tetapi juga gangguan sistemik dari komunikasi antar jaringan yang dimediasi oleh molekul-molekul bioaktif ini, menjadikan adipokin sebagai target terapeutik yang menarik untuk pengelolaan obesitas dan komplikasinya (Hemat Jouy *et al.*, 2024; Recinella *et al.*, 2020).

Dalam konteks obesitas, beberapa adipokin, khususnya adiponectin, menunjukkan potensi sebagai biomarker prediktif yang dapat mengindikasikan derajat disfungsi metabolik. Adiponektin merupakan hormon yang berasal dari jaringan yang disekresikan dalam jumlah besar terutama dari jaringan adiposa (Fang & Judd, 2018). Bentuk berat molekul tinggi dari adiponektin memiliki aksi predominan dalam jaringan metabolik dan berperan krusial dalam homeostasis energi tubuh (Achari & Jain, 2017). Adiponektin bekerja melalui pengikatan pada reseptornya, AdipoR1 dan AdipoR2, yang memicu serangkaian peristiwa transduksi sinyal yang bergantung pada jaringan, termasuk fosforilasi adenosin monofosfat kinase (AMPK) dan p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), serta peningkatan aktivitas ligan peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) (Fang & Judd, 2018).

Mekanisme molekuler adiponektin dalam mencegah risiko obesitas melibatkan regulasi metabolisme glukosa dan lipid melalui berbagai jalur signaling. Adiponektin secara kuat menekan glukoneogenesis hepatik dengan menghambat gen-gen yang terlibat dalam produksi glukosa, sekaligus merangsang oksidasi asam lemak di otot rangka, yang bersama-sama berkontribusi pada perbaikan homeostasis energi seluruh tubuh (Wang & Scherer, 2016). Reseptor adiponektin AdipoR1 dan R2 juga memiliki aktivitas ceramidase intrinsik yang menghasilkan penurunan ceramide intraseluler, suatu sphingolipid yang telah terlibat dalam resistensi insulin, kematian sel, inflamasi, dan aterosklerosis (Fang & Judd, 2018).

Kadar adiponektin diketahui berkorelasi terbalik dengan indeks massa tubuh dan prevalensi sindrom metabolik, sehingga dapat dimanfaatkan dalam penilaian risiko klinis pada individu dengan obesitas (Aliasghari *et al.*, 2020). Variabilitas ekspresi adipokin pada berbagai populasi obesitas dan kondisi lingkungan yang berbeda, termasuk adaptasi fisiologis di dataran tinggi, menunjukkan perlunya pendekatan yang disesuaikan secara epidemiologis dalam skrining dan manajemen sindrom metabolik pada individu dengan obesitas (Z. Zhao *et al.*, 2023).

Gen *ADIPOQ* merupakan gen yang mengode adiponektin, sebuah hormon penting yang diproduksi oleh jaringan adiposa dan memiliki peran sentral dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid, serta dalam pengendalian proses peradangan. Gen *ADIPOQ* terletak pada kromosom 3q27.3 dan memiliki struktur yang terdiri dari 3 exon dan 2 intron dengan panjang total sekitar 17 kb (Gambar 1). Ketidakseimbangan adipokin, khususnya penurunan adiponektin akibat polimorfisme gen *ADIPOQ*, menciptakan lingkungan pro-inflamasi yang memperburuk resistensi insulin dan disfungsi metabolik terkait obesitas (El Husseny *et al.*, 2017).



Gambar 1. Struktur gen *ADIPOQ1* dan posisi SNP terkait obesitas

Korelasi Polimorfisme gen *ADIPOQ* dan Obesitas

Variasi genetik pada gen *ADIPOQ*, seperti rs266729, rs1501299, rs822396, rs2241766, rs17300539, dan rs182052, telah ditemukan berkaitan dengan berbagai kondisi metabolik yang mencakup obesitas, dan kondisi metabolik lainnya seperti diabetes melitus tipe-2. Gangguan pada produksi atau fungsi adiponektin akibat polimorfisme gen *ADIPOQ* akan berdampak pada berbagai aspek metabolisme secara bersamaan, karena obesitas, diabetes melitus tipe-2, dan sindrom metabolik merupakan bagian dari spektrum gangguan metabolik yang saling berkaitan dan sering kali berkembang secara berurutan atau bersamaan pada individu yang sama. Resistensi insulin merupakan mekanisme patofisiologi yang mendasari ketiga kondisi tersebut, dan ketika produksi adiponektin menurun akibat variasi genetik, tubuh akan mengalami penurunan sensitivitas insulin yang pada akhirnya dapat memicu obesitas, hiperglikemia, dan gangguan metabolisme lipid secara bersamaan (Landecho *et al.*, 2019; Vasseur *et al.*, 2006). Data menunjukkan bahwa polimorfisme seperti rs266729, rs1501299, dan rs822396 konsisten berkaitan dengan komponen-komponen sindrom metabolik pada berbagai populasi.

Varian rs266729 terletak pada daerah promoter gen *ADIPOQ*, yang merupakan bagian dari elemen pengatur ekspresi gen. Metilasi pada daerah promotor atau perubahan dalam urutan DNA yang terjadi akibat SNP ini dapat memengaruhi pengikatan faktor transkripsi yang diperlukan untuk aktivasi ekspresi adiponektin (Lanas *et al.*, 2015). Pembawa alel G, atau memiliki genotipe CG/GG, menunjukkan penurunan ekspresi adiponektin, yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mengatur metabolisme lipid, sehingga individu dengan alel G pada rs266729 cenderung memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan obesitas karena

rendahnya kadar adiponektin mengganggu keseimbangan metabolik tubuh dan memperburuk pengaturan metabolisme energi. Pada populasi Kazakhstan, polimorfisme rs266729 secara signifikan berkaitan dengan diabetes melitus tipe-2 dan obesitas, sementara polimorfisme lain tidak menunjukkan asosiasi signifikan (Sikhayeva, Bolatov, *et al.*, 2024a). Temuan menarik ditemukan pada anak-anak prapubertas Eropa, di mana genotipe GC/GG berkorelasi kuat dengan obesitas masa kanak-kanak, terlepas dari asupan kalori (Gajewska *et al.*, 2016).

Varian rs1501299 terletak pada intron gen *ADIPOQ*, yaitu bagian genetik yang tidak dikodekan untuk protein, tetapi berperan dalam pengaturan ekspresi gen melalui pengaruh terhadap elemen pengatur dan jalur splicing RNA. Haplotype G-T yang mencakup SNP rs1501299 berperan dalam meningkatkan risiko obesitas dan sindrom metabolik dengan mempengaruhi kadar adiponektin dalam tubuh, dan dapat berinteraksi dengan faktor lingkungan seperti pola makan dan tingkat aktivitas fisik yang lebih lanjut mempengaruhi ekspresi adiponektin. Pada populasi Punjabi India, haplotype G-T (rs822396-rs1501299) meningkatkan risiko obesitas dan sindrom metabolik sekitar 3 kali lipat (Kaur *et al.*, 2018), sementara di Mesir, genotipe GT/TT berhubungan dengan penyakit perlemakan hati (MAFLD) dan gangguan profil lipid (Mohamed *et al.*, 2024). Pada populasi Chili, genotipe GG menunjukkan kadar adiponektin yang lebih rendah dibandingkan varian TT/GT (Lanas *et al.*, 2015). Di Beijing, China, genotipe GG meningkatkan risiko diabetes melitus tipe-2 pada periodontitis sedang/berat dengan interaksi gen-lingkungan yang sangat kuat (Cao *et al.*, 2019).

SNP rs822396, yang terletak pada daerah promotor gen *ADIPOQ*, memiliki pengaruh serupa dengan rs266729 dalam hal ekspresi adiponektin. Variasi pada lokasi ini dapat mengganggu pengikatan faktor transkripsi atau mempengaruhi regulasi epigenetik, seperti methylation, yang pada akhirnya menurunkan produksi adiponektin dan menyebabkan tubuh menjadi lebih rentan terhadap obesitas karena adiponektin berperan dalam mengatur metabolisme glukosa dan lipid serta meningkatkan pembakaran lemak. Dalam konteks farmakogenomik, pada populasi Han-China, SNP rs822396 alel G secara signifikan berkaitan dengan perubahan rasio pinggang-pinggul yang diinduksi antipsikotik atipikal (Li *et al.*, 2017), menunjukkan bahwa variasi genetik dapat mempengaruhi efek samping metabolik dari obat-obatan. Pada populasi Meksiko di mana rs822396 meningkatkan risiko BMI, lingkar pinggang, massa lemak, gula darah, trigliserida, dan resistensi insulin (Rubio-Chavez *et al.*, 2020). Temuan ini menunjukkan bahwa satu varian genetik dapat mempengaruhi berbagai jalur metabolik secara simultan, sehingga penelitian yang komprehensif perlu mencakup seluruh spektrum gangguan metabolik.

SNP rs17300539 terletak pada daerah promotor *ADIPOQ* dan memengaruhi ekspresi gen tersebut, di mana pembawa alel A menunjukkan kadar adiponektin yang lebih tinggi dalam plasma yang berhubungan dengan pengendalian gula darah dan perbaikan profil lipid, sehingga memperkecil risiko obesitas. Pada pasien bedah bariatrik, pembawa alel A menunjukkan adiponektin plasma lebih tinggi dan kolesterol lebih rendah pada awal pemeriksaan (Gasparotto *et al.*, 2017). Sementara itu, pada anak-anak dengan obesitas di Portugal, genotipe GG berhubungan dengan kadar adiponektin yang lebih rendah (Nascimento *et al.*, 2016). Di Iran, genotipe GA dan alel A secara signifikan lebih sering ditemukan pada kelompok diabetes/pradiabetes, mengindikasikan bahwa genotipe dapat memprediksi respons terhadap intervensi bedah (Karimi *et al.*, 2018).

Varian rs182052 yang terletak pada intron 1 dengan perubahan G>A, pada populasi China berhubungan dengan diabetes melitus tipe-2 dan berinteraksi dengan obesitas sentral (Cui, 2020), sementara pada populasi Han China, SNP rs182052 secara signifikan

berkaitan dengan peningkatan berat badan yang diinduksi antipsikotik (Li *et al.*, 2017). Kondisi lainnya seperti penyakit perlemakan hati atau *metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease* (MAFLD). Pada MAFLD, adiponektin berperan dalam mencegah akumulasi lemak di hati dan mengurangi inflamasi hepatik, sehingga polimorfisme yang menurunkan kadar adiponektin seperti rs1501299 berkaitan dengan penyakit perlemakan hati pada populasi Mesir (Mohamed *et al.*, 2024).

Aspek farmakogenomik juga menjadi pertimbangan penting, di mana polimorfisme gen *ADIPOQ* mempengaruhi respons terhadap berbagai intervensi terapi. Pada populasi Han China, rs822396 dan rs182052 berkaitan dengan peningkatan berat badan yang diinduksi antipsikotik atipikal, menunjukkan bahwa variasi genetik dapat mempengaruhi efek samping metabolik dari obat-obatan. Demikian pula, pada intervensi diet dan olahraga, pembawa alel C pada rs266729 menunjukkan penurunan massa lemak yang lebih besar setelah latihan 12 minggu pada wanita Kaukasia, sementara di Korea, genotipe CG+GG berhubungan dengan perkembangan kebugaran fisik (Kim *et al.*, 2018; Leońska-Duniec *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2017).

Variasi populasi dalam manifestasi klinis polimorfisme gen *ADIPOQ* juga menjadi alasan penting untuk melakukan studi yang komprehensif. Melalui studi *meta-analysis* diketahui bahwa alel G berkorelasi dengan peningkatan risiko obesitas di berbagai populasi (Sikhayeva, Nursafina, et al., 2024b).Perbedaan dapat ditemukan di populasi yang berbeda seperti di Indonesia untuk rs2241766 di mana Tidak ada hubungan antara polimorfisme + 45 T>G dengan resistensi insulin dan nilai ICAM-1 pada remaja obesitas Josediputra *et al.*, 2021). Perbedaan efek polimorfisme ini dapat disebabkan oleh adanya *linkage disequilibrium* dengan varian lain, faktor lingkungan seperti diet, aktivitas fisik, paparan toxin dan interaksi gen-lingkungan yang spesifik untuk setiap populasi (Sikhayeva, Nursafina, et al., 2024b).

Perbedaan Hasil Antar Populasi dalam Regulasi Adipokin

Perbedaan hasil asosiasi SNP *ADIPOQ* terhadap obesitas antar populasi merupakan fenomena yang memerlukan penjelasan kritis. Setidaknya terdapat tiga faktor utama yang dapat menjadi penyebabnya. Pertama, perbedaan genetik antar populasi: frekuensi alel minor suatu SNP dapat berbeda-beda secara substansial antar kelompok etnis. Sebagai contoh, rs2241766 tidak menunjukkan asosiasi signifikan pada populasi Kazakhstan (Sikhayeva, Bolatov *et al.*, 2024a) maupun pada remaja Indonesia (Alexander Leonard Caesar Josediputra *et al.*, 2021), namun berkorelasi dengan risiko obesitas lintas populasi dalam analisis *meta-analysis* (Sikhayeva, Nursafina *et al.*, 2024b). Hal ini menunjukkan bahwa ukuran sampel yang kecil pada studi tunggal dapat mengaburkan sinyal asosiasi yang sesungguhnya ada. Selain itu, pola *linkage disequilibrium* antara SNP yang diteliti dengan varian fungsional lain di sekitarnya dapat berbeda antar populasi, sehingga efek yang teramati di satu etnis tidak selalu dapat direplikasi di etnis lain (Sikhayeva, Nursafina *et al.*, 2024b).

Kedua, faktor diet dan gaya hidup: pola makan yang berbeda antar populasi berinteraksi secara langsung dengan ekspresi gen *ADIPOQ*. Studi pada populasi Spanyol menunjukkan bahwa genotipe rs266729 berinteraksi dengan komposisi makronutrien dalam menentukan respons penurunan berat badan (De Luis *et al.*, 2021), sedangkan pada populasi China, asosiasi rs1501299 dengan diabetes tipe-2 menjadi lebih kuat pada individu dengan pola makan tinggi kalori dan aktivitas fisik rendah (Cui *et al.*, 2020). Temuan ini memperlihatkan bahwa lingkungan obesogenik dapat memperkuat efek polimorfisme genetik, sehingga populasi yang hidup di lingkungan dengan pola makan tinggi lemak jenuh dan rendah serat memiliki ekspresi fenotipik yang lebih berat dari SNP yang sama dibandingkan populasi dengan gaya hidup lebih sehat. Ketiga, perbedaan ukuran sampel dan desain studi: studi dengan sampel kecil rentan terhadap

variasi statistik acak yang dapat menghasilkan temuan berbeda meskipun populasi yang dikaji secara genetik serupa. Hal ini ditegaskan oleh temuan Kaur *et al.* (2018) bahwa haplotipe G-T (rs822396-rs1501299) meningkatkan risiko obesitas dan sindrom metabolik sekitar 3 kali lipat pada populasi Punjabi India, suatu besaran efek yang jauh lebih tinggi dibandingkan studi populasi lain, dan kemungkinan mencerminkan perbedaan frekuensi haplotipe serta interaksi gen-lingkungan yang khas pada populasi tersebut. Secara keseluruhan, perbedaan antar populasi ini bukan berarti temuan-temuan tersebut saling bertentangan, melainkan mencerminkan kompleksitas biologi manusia yang sesungguhnya, di mana gen, diet, dan lingkungan bekerja bersama-sama dalam membentuk risiko obesitas yang bersifat individual.

Implikasi Klinis

Temuan tinjauan ini memiliki implikasi klinis yang signifikan. Skrining polimorfisme gen ADIPOQ dapat diintegrasikan ke dalam penilaian risiko obesitas dan komplikasi metabolik secara individual. Pendekatan pharmacogenomics berbasis genotipe rs266729 dan rs1501299 berpotensi memandu pemilihan intervensi diet atau terapi yang lebih tepat sasaran bagi individu dengan risiko genetik tinggi. Sebagai contoh, pembawa alel C pada rs266729 menunjukkan penurunan massa lemak yang lebih besar setelah latihan fisik 12 minggu (Leońska-Duniec et al., 2018), sementara genotipe CC pada rs266729 menunjukkan perbaikan metabolik yang lebih baik setelah intervensi diet hipokalorik (de Luis et al., 2019, 2020; De Luis et al., 2021). Dalam konteks farmakologi, polimorfisme rs822396 dan rs182052 berkaitan dengan peningkatan berat badan akibat antipsikotik atipikal (Li et al., 2017), sedangkan rs17300539 terbukti memprediksi respons lipid pasca bedah bariatrik (Gasparotto et al., 2017). Selain itu, kadar adiponektin yang dipengaruhi oleh polimorfisme gen ADIPOQ telah terbukti berkorelasi terbalik dengan indeks massa tubuh dan prevalensi sindrom metabolik, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai biomarker prediktif dalam penilaian risiko klinis (Aliasghari et al., 2020). Keseluruhan bukti ini memperkuat urgensi integrasi informasi genetik dalam praktik klinis manajemen obesitas yang bersifat personalized medicine.

Implikasi bagi Populasi Indonesia

Data mengenai polimorfisme gen ADIPOQ pada populasi Indonesia masih sangat terbatas. Studi Arianti et al. (2021) pada populasi Jawa dan Josediputra et al. (2021) pada remaja obesitas menunjukkan pola asosiasi yang berbeda dibandingkan populasi Barat maupun Asia Timur. Hal ini mengindikasikan bahwa frekuensi alel dan efek polimorfisme dapat bervariasi secara signifikan antar kelompok etnis di Indonesia, yang memiliki keragaman genetik tinggi. Oleh karena itu, diperlukan penelitian berbasis populasi Indonesia yang lebih besar, mencakup berbagai kelompok etnis, untuk menyusun pedoman skrining risiko obesitas yang lebih kontekstual dan relevan secara lokal, serta mendukung pengembangan strategi intervensi yang disesuaikan dengan karakteristik genetik populasi Indonesia.

Keterbatasan Studi

Tinjauan literatur ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam menginterpretasikan temuan. Pertama, terdapat heterogenitas yang tinggi antar studi dalam hal desain penelitian, ukuran sampel, dan populasi yang dikaji, sehingga perbandingan langsung antar temuan perlu dilakukan dengan kehati-hatian. Kedua, sebagian besar studi yang disertakan bersifat cross-sectional dan bukan longitudinal, sehingga hubungan kausal antara polimorfisme gen ADIPOQ dan obesitas belum dapat disimpulkan secara definitif. Ketiga, kemungkinan adanya publication bias tidak dapat dikesampingkan, karena studi dengan hasil yang signifikan secara statistik lebih cenderung dipublikasikan dibandingkan studi dengan hasil negatif. Keempat, penelitian pada populasi Indonesia masih sangat terbatas, sehingga generalisasi temuan ke

konteks lokal perlu dilakukan dengan hati-hati. Keterbatasan-keterbatasan ini menegaskan perlunya studi lanjutan yang lebih besar, bersifat longitudinal, dan mencakup populasi yang lebih beragam, termasuk populasi Indonesia.

KESIMPULAN

Tinjauan literatur sistematis ini mengungkapkan bahwa faktor genetik memainkan peran yang signifikan dalam patogenesis obesitas, meskipun interaksi dengan faktor lingkungan, seperti pola makan dan gaya hidup, turut mempengaruhi. Polimorfisme pada gen *ADIPOQ*, termasuk rs266729, rs1501299, rs822396, rs2241766, rs17300539, dan rs182052, terbukti berasosiasi dengan peningkatan risiko obesitas dan fenotipe terkait obesitas. Interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan memiliki dampak signifikan terhadap prevalensi obesitas, di mana faktor lingkungan dapat memperkuat atau mengurangi pengaruh genetik tersebut. Mengingat terbatasnya penelitian terkait obesitas dan polimorfisme genetik pada populasi Indonesia, studi lebih lanjut di Indonesia sangat diperlukan untuk memperdalam pemahaman tentang peran faktor genetik dalam obesitas di populasi lokal dan untuk mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih kontekstual dan relevan.

DAFTAR PUSTAKA

Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. International Journal of Molecular Sciences 2017, Vol. 18, Page 1321, 18(6), 1321. https://doi.org/10.3390/IJMS18061321

Alexander Leonard Caesar Josediputra, Nur Aisiyah Widjaja, & Roedi Irawan. (2021). Association of Adipoq +45 T>G Gene Polymorphism with Insulin Resistance and Icam-1 Value in Obese Adolescents. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, 16(1), 168–175. https://doi.org/10.37506/ijfmt.v16i1.17444

Aliasghari, F., Aliasgharzadeh, S., Faghfouri, A. H., Mahdavi, R., & Lotfi Yagin, N. (2020). The predictability of the metabolic syndrome by adipokines. Nutrition and Food Science, 50(6), 1255–1266. https://doi.org/10.1108/NFS-12-2019-0363

Arianti, R., Ariani, N. L., Muhammad, A. A., Sadewa, A. H., Farmawati, A., Sunarti, Hastuti, P., & Kristóf, E. (2021). Influence of single nucleotide polymorphism of enpp1 and adipoq on insulin resistance and obesity: A case—control study in a javanese population. Life, 11(6). https://doi.org/10.3390/LIFE11060552,

Cao, X., Huo, P., Li, W., Li, P., He, L., & Meng, H. (2019). Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population. Archives of Oral Biology, 103, 26–32. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.014

Carter, C. J. (2017). Genetic, Transcriptome, Proteomic, and Epidemiological Evidence for Blood-Brain Barrier Disruption and Polymicrobial Brain Invasion as Determinant Factors in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease Reports, 1(1), 125–157. https://doi.org/10.3233/ADR-170017

Cui, M., Gao, Y., Zhao, Y., Pang, H., Chen, L., Wang, Z., Zhao, L., & Li, M. (2020). Association between Adiponectin Gene Polymorphism and Environmental Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus among the Chinese Population in Hohhot. BioMed Research International, 2020. https://doi.org/10.1155/2020/6383906,

de Luis, D. A., Calvo, S. G., Pacheco, D., Ovalle, H. F., & Aller, R. (2018).

Adiponectin gene variant RS rs266729: Relation to lipid profile changes and circulating adiponectin after bariatric surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases, 14(9), 1402–1408. https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.06.006

De Luis, D. A., Izaola, O., De La Fuente, B., Primo, D., Ovalle, H. F., & Romero, E. (2017). Rs1501299 Polymorphism in the Adiponectin Gene and Their Association with Total Adiponectin Levels, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Obese Subjects. Annals of Nutrition and Metabolism, 69(3–4), 226–231. https://doi.org/10.1159/000453401,

De Luis, D. A., Martín, D. P., & Izaola, O. (2021). Adiponectin gene variant rs266729 interacts with different macronutrient distributions of two different hypocaloric diets during nine months. Nutricion Hospitalaria, 38(2), 274–280. https://doi.org/10.20960/NH.03423,

de Luis, D. A., Primo, D., Izaola, O., & Aller, R. (2020). Effect of two different dietary fatty acid profiles and variant rs266729 in ADIPOQ on weight loss and adiponectin concentrations. Endocrinologia, Diabetes y Nutricion, 67(6), 374–382. https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.09.004

de Luis, D. A., Primo, D., Izaola, O., Gomez Hoyos, E., Lopez Gomez, J. J., Ortola, A., & Aller, R. (2019). Role of the variant in adiponectin gene rs266729 on weight loss and cardiovascular risk factors after a hypocaloric diet with the Mediterranean pattern. Nutrition, 60, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.018

Dendana, M., Bahia, W., Finan, R. R., Al-Mutawa, M., & Almawi, W. Y. (2018). Association of adiponectin gene variants with idiopathic recurrent miscarriage according to obesity status: A case-control study. Journal of Translational Medicine, 16(1). https://doi.org/10.1186/S12967-018-1453-3,

El Husseny, M. W. A., Mamdouh, M., Shaban, S., Ibrahim Abushouk, A., Zaki, M. M. M., Ahmed, O. M., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. Journal of Diabetes Research, 2017. https://doi.org/10.1155/2017/8095926

Fang, H., & Judd, R. L. (2018). Adiponectin Regulation and Function. Comprehensive Physiology, 8(3), 1031–1063. https://doi.org/10.1002/J.2040-4603.2018.TB00036.X

Gajewska, J., Kurył Owicz, A., Ambroszkiewicz, J., Mierzejewska, E., Chełchowska, M., Szamotulska, K., Weker, H., & Puzianowska-Kuźnicka, M. (2016). ADIPOQ-11377C>G polymorphism increases the risk of adipokine abnormalities and child obesity regardless of dietary intake. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 62(1), 122–129. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000900

Gasparotto, A. S., Borges, D. O., Zandoná, M. R., Ramos, M. J., Meihnardt, N. G., & Mattevi, V. S. (2017). Adiponectin promoter polymorphisms are predictors of lipid profile improvement after bariatric surgery. Genetics and Molecular Biology, 40(4), 736–742. https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0241,

Giammanco, M., Marini, H. R., Pallio, S., Giammanco, M. M., Tomasello, G., Carini, F., Venturella, F., Leto, G., & La Guardia, M. (2020). Adipokines in obesity and metabolic diseases. Journal of Biological Research (Italy), 93(2), 145–157. https://doi.org/10.4081/JBR.2020.8915

Hemat Jouy, S., Mohan, S., Scichilone, G., Mostafa, A., & Mahmoud, A. M. (2024). Adipokines in the Crosstalk between Adipose Tissues and Other Organs: Implications in Cardiometabolic Diseases. Biomedicines, 12(9). https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES12092129

Hollensted, M., Ahluwalia, T. S., Have, C. T., Grarup, N., Fonvig, C. E., Nielsen, T. R. H., Trier, C., Paternoster, L., Pedersen, O., Holm, J. C., Sørensen, T. I. A., & Hansen, T. (2015). Common variants in LEPR, IL6, AMD1, and NAMPT do not associate with risk of juvenile and childhood obesity in Danes: A case-control study. BMC Medical Genetics, 16(1). https://doi.org/10.1186/S12881-015-0253-3,

Karimi, H., Nezhadali, M., & Hedayati, M. (2018). Association between adiponectin rs17300539 and rs266729 gene polymorphisms with serum adiponectin level in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. Endocrine Regulations, 52(4), 176–184. https://doi.org/10.2478/ENR-2018-0022,

Kaur, H., Badaruddoza, B., Bains, V., & Kaur, A. (2018). Genetic association of ADIPOQ gene variants (-3971A>G and +276G>T) with obesity and metabolic syndrome in north Indian punjabi population. PLoS ONE, 13(9). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0204502

Kim, H. J., Lee, S. Y., & Kim, C. M. (2018). Association between gene polymorphisms and obesity and physical fitness in Korean children. Biology of Sport, 35(1), 21–27. https://doi.org/10.5114/BIOLSPORT.2018.70748,

Lanas, F., Serón, P., Saavedra, N., Ruedlinger, J., & Salazar, L. (2015). Genetic and Non-Genetic Determinants of Circulating Levels of Adiponectin in a Cohort of Chilean Subjects. Molecular Diagnosis and Therapy, 19(4), 197–204. https://doi.org/10.1007/S40291-015-0146-3,

Landecho, M. F., Tuero, C., Valentí, V., Bilbao, I., de la Higuera, M., & Frühbeck, G. (2019). Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. Nutrients, 11(11), 2664. https://doi.org/10.3390/NU11112664

Leońska-Duniec, A., Grzywacz, A., Jastrzębski, Z., Jazdzewska, A., Lulińska-Kuklik, E., Moska, W., Leźnicka, K., Ficek, K., Rzeszutko, A., Dornowski, M., & Cięszczyk, P. (2018a). ADIPOQ polymorphisms are associated with changes in obesity-related traits in response to aerobic training programme in women. Biology of Sport, 35(2), 165–173. https://doi.org/10.5114/BIOLSPORT.2018.72762

Li, S., Xu, C., Tian, Y., Wang, X., Jiang, R., Zhang, M., Wang, L., Yang, G., Gao, Y., Song, C., He, Y., Zhang, Y., Li, J., & Li, W. D. (2017). TOX and ADIPOQ gene polymorphisms are associated with antipsychotic-induced weight gain in han Chinese. Scientific Reports, 7. https://doi.org/10.1038/SREP45203,

Méndez-Hernández, A., Gallegos-Arreola, M. P., Moreno-Macías, H., Espinosa Fematt, J., & Pérez-Morales, R. (2017). LEP rs7799039, LEPR rs1137101, and ADIPOQ rs2241766 and 1501299 Polymorphisms Are Associated With Obesity and Chemotherapy Response in Mexican Women With Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 17(6), 453–462. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.03.010

Mohamed, A. A., Hassanin, S., Mohamed, A. A., Zaafar, D., Mohamed, R., Hassan, M. B., Hassanin, A. S. A., Alsayed Abouahmad, E., Sakr, M. A., Abd el salam, S. M., Abdelghafour, R. A. M., Muharram, N. M., Darwish, M. K., faried, S., Nasraldin, K., & Hafez, W. (2024). Adipokine

(adiponectin-rs1501299) Gene Variant and Patient Characteristics in Relation to Metabolic-associated Fatty Liver Disease. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 14(5). https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101409

Nascimento, H., Vieira, E., Coimbra, S., Catarino, C., Costa, E., Bronze-Da-Rocha, E., Rocha-Pereira, P., Carvalho, M., Ferreira Mansilha, H., Rêgo, C., Dos Santos, R., Santos-Silva, A., & Belo, L. (2016). Adipokine gene single-nucleotide polymorphisms in Portuguese obese adolescents: Associations with plasma concentrations of adiponectin, resistin, IL-6, IL-1β, and TNF-α. Childhood Obesity, 12(4), 300–313. https://doi.org/10.1089/CHI.2015.0235,

Nezhadali, M., Mesbah-Namin, S. A., Hedayati, M., Akbarzadeh, M., Najd Hassan Bonab, L., & Daneshpour, M. S. (2022). Serum adiponectin and cortisol levels are not affected by studied ADIPOQ gene variants: Tehran lipid and glucose study. BMC Endocrine Disorders, 22(1). https://doi.org/10.1186/S12902-022-01020-8,

Nguyen, T. M. D. (2020). Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. International Journal of Preventive Medicine, 11(1), 136. https://doi.org/10.4103/IJPVM.IJPVM_193_20

Obara-Gołębiowska, M., Przybyłowicz, K. E., Danielewicz, A., & Sawicki, T. (2024). Body mass as a result of psychological, lifestyle and genetic determinants. A pilot study involving overweight/obese and normal weight women in their early adulthood. PLoS ONE, 19(12 December). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0314942

Obesity and overweight. (n.d.). Retrieved July 1, 2025, from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

Ogundele, O. E., Adekoya, K. O., Osinubi, A. A. A., Awofala, A. A., & Oboh, B. O. (2018). Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 19(2), 123–127. https://doi.org/10.1016/J.EJMHG.2017.08.005

Parrettini, S., Cavallo, M., Gaggia, F., Calafiore, R., & Luca, G. (2020). Adipokines: A Rainbow of Proteins with Metabolic and Endocrine Functions. Protein & Peptide Letters, 27(12), 1204–1230. https://doi.org/10.2174/0929866527666200505214555

Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G., & Broedl, U. C. (2008). Adipokines and Insulin Resistance. Molecular Medicine 2008 14:11, 14(11), 741–751. https://doi.org/10.2119/2008-00058.RABE

Recinella, L., Orlando, G., Ferrante, C., Chiavaroli, A., Brunetti, L., & Leone, S. (2020). Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. Frontiers in Physiology, 11. https://doi.org/10.3389/FPHYS.2020.578966

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. In Lembaga Penerbit Balitbangkes (p. hal 156). https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf

Rubio-Chavez, L. A., Rosales-Gomez, R. C., Rubio-Chavez, K. H. L., Ramos-Nuñez, J. L., Garcia-Cobian, T. A., Camargo-Hernandez, G., Sanchez-Corona, J., & Gutierrez-Rubio, S. A. (2020). The rs822396 Polymorphism of the ADIPOQ Gene Is Associated with Anthropometric, Clinical, and Biochemical Alterations Related to the Metabolic Syndrome in the Mexican Population. Metabolic Syndrome and Related Disorders, 18(5), 243–250.

https://doi.org/10.1089/MET.2019.0045,

Saraswati, B. D., Yunaini, L., & Suryandari, D. A. (2024). Association of fat mass and obesity associate (FTO) single nucleotide polymorphisms in the first intron and obesity risk among Indonesians. Indonesian Journal of Biomedicine and Clinical Sciences, 56(01), 82–96. https://doi.org/10.22146/INAJBCS.V56I01.11771

Sikhayeva, N., Bolatov, A., Zholdybayeva, E., Akhmetollayev, I., & Iskakova, A. (2024a). Association of ADIPOQ Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes and Obesity Risk in the Kazakh Population: A Case–Control and Population-Based Study. Genes, 15(6). https://doi.org/10.3390/GENES15060669,

Sikhayeva, N., Nursafina, A., Satayeva, A., & Utupov, T. (2024b). Association of ADIPOQ Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) with Obesity Risk in Different Populations: A Systematic Review and Analysis. Iranian Journal of Public Health, 53(10), 2180–2190. https://doi.org/10.18502/IJPH.V53I10.16696

Silventoinen, K. (2024). Genetic Epidemiology and Obesity. Handbook of Obesity, Two-Volume Set, Vol1:103-Vol1:112. https://doi.org/10.1201/9781003437734-13

Siregar, R. A., & Saraswati, B. D. (2025). Impact of Intermittent Fasting on Genes Involved in Neurodegenerative Diseases. JURNAL KESEHATAN STIKes MUHAMMADIYAH CIAMIS, 12(1), 96–104. https://doi.org/10.52221/JURKES.V12I1.817

Sitar-Tăut, A. V., Cozma, A., Fodor, A., Coste, S. C., Orasan, O. H., Negrean, V., Pop, D., & Sitar-Tăut, D. A. (2021). New Insights on the Relationship between Leptin, Ghrelin, and Leptin/Ghrelin Ratio Enforced by Body Mass Index in Obesity and Diabetes. Biomedicines, 9(11), 1657. https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9111657

Vasseur, F., Meyre, D., & Froguel, P. (2006). Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: Lessons from human genetic studies. Expert Reviews in Molecular Medicine, 8(27), 1–12. https://doi.org/10.1017/S1462399406000147

Wang, Z. V., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, the past two decades. Journal of Molecular Cell Biology, 8(2), 93–100. https://doi.org/10.1093/JMCB/MJW011

Würfel, M., Blüher, M., Stumvoll, M., Ebert, T., Kovacs, P., Tönjes, A., & Breitfeld, J. (2023). Adipokines as Clinically Relevant Therapeutic Targets in Obesity. Biomedicines, 11(5). https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11051427

Zhao, S., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2021). Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. Circulation Research, 128(1), 136–149. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.314458/ASSET/01414DDC-5C93-469E-B7FC-FD1B237E5782/ASSETS/GRAPHIC/CIRCRESAHA.120.314458.FIG03.JPG

Zhao, Z., Huang, J., Zhong, D., Wang, Y., Che, Z., Xu, Y., Hong, R., Qian, Y., Meng, Q., & Yin, J. (2023). Associations of three thermogenic adipokines with metabolic syndrome in obese and non-obese populations from the China plateau: The China Multi-Ethnic Cohort. BMJ Open, 13(7). https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2022-066789