

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan masalah kesehatan akibat multifaktor seperti faktor diet, faktor lingkungan dan faktor turunan atau genetik (Albuquerque *et al.*, 2015). Faktor genetik termasuk polimorfisme menjadi salah satu faktor pemicu obesitas dan komorbiditasnya (Sinha dan Kling, 2008). Prevalensi obesitas di seluruh dunia meningkat 2x lipat dalam 2 dekade terakhir (De Onis *et al.*, 2010). Setiap tahunnya terjadi peningkatan di berbagai negara. Tertinggi di Asia adalah negara China. Perubahan gaya hidup yang berkembang dan sedang mengalami transisi diet termasuk di Indonesia, sehingga angka kejadian obesitas meningkat dari tahun ke tahun. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2013) menunjukkan bahwa 32,9% orang dewasa berumur 15 tahun mengalami obesitas. Prevalensi obesitas di Indonesia tertinggi di Jakarta sebesar 40%, sedangkan di Lampung 20% (Banlitbangkes, 2013). Berbagai komplikasi pada obesitas dapat menyebabkan inflamasi, resistensi insulin, aterosklerosis, gangguan kardiovaskular, hipertensi dan Diabetes Melitus (DM) (Kurniawaty, 2018) (Tchernof dan Despres, 2013).

Peningkatan berat badan (obesitas) juga akan berpengaruh terhadap resistensi insulin, dimana pada obesitas terjadi peningkatan dengan jumlah jaringan lemak visceral (Visceral Adiposa Tissue = VAT). Jaringan lemak ini akan mempunyai kecepatan jaringan tinggi dalam penguraian asam lemak, sehingga menghasilkan peningkatan jumlah asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini masuk ke dalam sirkulasi

darah menuju hepar dan menstimulasi penurunan sensitifitas reseptor insulin pada jaringan perifer. Obesitas juga akan memproduksi TNF yang menambah resistensi insulin (Ikawati Z, 2010) menyebabkan peningkatan aktifitas transkripsi dan penurunan resistensi insulin. Pengukuran obesitas digunakan ukuran indeks masa tubuh (IMT) sebagai faktor resiko terjadinya DM tipe-2 (Tchernov A, 2013).

Diabetes Mellitus (DM) tipe-2 saat ini masih merupakan masalah dalam bidang kesehatan karena penyakit ini banyak dijumpai dengan prevalensi 4% di seluruh dunia. Prevalensinya akan terus meningkat dan diperkirakan pada tahun 2025 akan mencapai 5,4%. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan di Cina dan India pada tahun yang sama jumlahnya akan mencapai 50 juta orang (*American Diabetes Association /ADA*, 2017). Kebanyakan pasien berusia lebih dari 40 tahun dan memiliki obesitas (Gardner and Shoback, 2004). Menurut “*National Diabetes Statistic Report*” (2017) terdapat 30,3 juta penderita DM di Amerika atau sekitar 9,4% populasi, kasus baru 1,5 juta terdiagnosis pertahun, dengan penderita pre diabetes pada tahun 2015 sebanyak 84,1 juta.

Di Indonesia penderita DM tipe-2 terus meningkat, dimana terjadi peningkatan sekitar 230 ribu penderita setiap tahun, sehingga pada tahun 2035 penderita diabetes di dunia diperkirakan akan mencapai 592 juta orang (ADA, 2017). Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), Indonesia merupakan Negara ke-4 di dunia setelah Amerika Serikat, India, dan China yang penduduknya banyak menderita diabetes. WHO memprediksi kenaikan angka diabetes dari 8,4 juta (tahun 2000) menjadi 22 juta pada 2030. Diabetes Mellitus tipe-2 menduduki peringkat ke 6 penyebab kematian dunia (Kemenkes 2013).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, angka prevalensi DM tertinggi di Indonesia terdapat di Provinsi Jogjakarta, DKI dan Sulawesi Utara. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Lampung 2013 menunjukkan bahwa prevalensi DM dikota Bandar Lampung berjumlah 1,5% per 100.000 penduduk. Prevalensi tertinggi di kota Bandar Lampung dan terendah berada di Lampung Utara. Sedangkan data dari Rumah Sakit Umum Abdul Moeluk (RSUAM), jumlah penderita DM periode Juni sampai Desember 2010 sebanyak 2.308 kasus (Mirza, 2012).

Menurut Suharko (2013), peningkatan jumlah penderita DM tipe-2 di Indonesia sebagai salah satu masalah besar yang harus ditanggung Negara karena juga menyangkut masalah ekonomi. Banyaknya penderita diabetes yang tidak bekerja karena sakitnya, belum lagi biaya pengobatan yang membengkak, serta penyakit komplikasi yang harus segera ditangani, ini membutuhkan biaya yang tidak sedikit.

Diabetes Mellitus tipe-2 disebabkan oleh banyak faktor yang mempengaruhi, diantaranya gaya hidup dan pola makan yang tidak sehat, juga disebabkan oleh peningkatan obesitas, kurangnya aktivitas fisik (ADA, 2017). Selain itu kurang mengonsumsi makanan yang berserat, merokok, tingginya lemak, stress dan hidup yang selalu berkompertisi (*sedentary person*).

Hal ini terutama terdapat pada kelompok usia dewasa yaitu kisaran 50-60 tahun keatas (Zahtamal, 2007). Selain faktor makanan yang mempengaruhi terjadinya DM, yang tak kalah pentingnya adalah peran faktor genetik. Faktor genetik berhubungan dengan risiko DM tipe 2, dan faktor ini digunakan sebagai prediktor, pencegahan dan terapi awal penyakit (Hoeket al, 2008).

Beberapa variasi genetik yang telah dibuktikan mempengaruhi terjadinya DM tipe-2, diantaranya adalah gen *Transcription Factor 7 Like 2* (TCF7L2), dimana gen TCF7L2 varian rs 7895340 dapat dijadikan petanda genetik untuk DM tipe 2 pada etnik Minangkabau (Syamsurizal *et al.*, 2014). Gena ACE, gen yang berperan penting pada sistem *Renin Angiotensin Sistem* (RAS), dimana alel D pada gen ini merupakan faktor risiko terjadinya DM tipe 2 pada masyarakat Jepang (Daimon, 2003). Gen SLC2AG varian SNP rs 1014290, yang ditemukan di Cina, dimana ditemukan peningkatan alel C yang berperan menurunkan serum glukosa sehingga menurunkan risiko terjadinya DM tipe 2 (Liu *et al.*, 2011). Variasi genetik yang telah dibuktikan mempengaruhi DM tipe 2 adalah gen Peroxisome Proliferator Activator Reseptor (PPAR) yang merupakan family dari The Peroxisome Proliferator Activator Reseptor (PPARs). Penelitian meta analisis menunjukkan dari 32.849 kasus DM tipe 2, gen ini mengalami polimorfisme (Costa, 2010). Dalam buku “The Genetic Landscape of Diabetes” disebutkan bahwa PPAR 2 merupakan salah satu gen yang menyebabkan DM tipe 2 diantara 12 gen lainnya (Dean L, 2004).

Gen PPAR 2 merupakan gen yang mengatur faktor transkripsi, merupakan reseptor hormon nukleus bersama sama dengan PPAR dan PPAR / (Gouda, 2009). PPAR 2 terletak pada kromosom 3p, berfungsi mengatur resistensi insulin sehingga dapat mempertahankan homeostasis glukosa, differensiasi adiposit dengan adipogenesis, aktivasi makrofagh dan merespon inflamasi (Costa, 2010).

Gen PPAR terdiri dari 3 isoform yaitu 1, 2 dan 3. Pada PPAR 2 berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengaktifkan lemak dan differensiasi adiposit. Terdapat

hubungan yang kuat antara gen PPAR 2 dengan obesitas, resistensi insulin, lemak pada penduduk Asia dan India (Bhat *et al*, 2012)

Akibat dari faktor internal dan eksternal, maka gen PPAR 2 bisa mengalami polimorfisme yang berakibat pada fungsi gen ini. Missens mutasi pada varian pro12ala yang mengalami perubahan prolin menjadi alanin, menyebabkan peningkatan aktifitas transkripsi dan peningkatan sensitifitas insulin. Akibatnya insulin dapat menjalankan fungsinya untuk mengaktifkan Glukosa Transfor 4 (Glut 4), sehingga glukosa bisa masuk ke dalam sel dan terjadilah penurunan glukosa dalam darah. Mutasi ini akan menurunkan terjadinya risiko DM tipe-2. Sesuai dengan penelitian Wang(2013), mutasi Pro12Ala (CCA berubah menjadi GCA) terjadi substitusi C ke G pada nukleotida ke 34 pada ekson B dapat menurunkan insiden DM tipe 2. Pada genotip ala12ala, alel alanin disimpulkan dapat meningkatkan sensitivitas insulin, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lyssenko pada tahun 2005, bahwa alel alanin dapat membuat sensitifitas insulin lebih baik dan dapat menurunkan risiko terjadinya DM tipe 2 pada orang yang gemuk sekalipun. Dengan demikian tidak semua obesitas akan menyebabkan DM tipe 2.

Ini berbeda dengan mutasi pada varian genotip Pro12Pro yang meningkatkan insiden DM tipe 2, pada varian pro12pro, genotip ini kehilangan fungsinya untuk mengatur differensiasi adiposit, sehingga mengurangi ambilan asam lemak bebas, dimana akan mempengaruhi resistensi insulin. Dilaporkan bahwa terdapat hubungan genotip Ala12 karies dengan penurunan kadar trigliserid sedangkan Ala/Ala genotip berhubungan dalam peningkatan HDL dan menurunkan kadar trigliserid (Bhatt *et al*, 2012).

Pada pro12ala, fragmen 227 bp dan 43 bp diobservasi sebagai GG genotip, fragmen 270 bp, 227 bp dan 43 bp untuk genotip CG, dan 270 bp sebagai genotip CC. Alel G lebih banyak ditemukan pada penderita DM tipe 2, sedangkan alel C mempengaruhi peningkatan kadar insulin (Vergotine Z, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk melihat lebih lanjut analisis hubungan obesitas dengan DM tipe-2 melalui polimorfisme Gen PPAR 2 pada masyarakat Lampung berkaitan dengan pola genotip sebagai faktor pencetus dan proteksi terhadap DM tipe 2 pada pasien obesitas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dibuat rumusan masalah yaitu :

1. Bagaimanakah variasi genetik gen PPAR 2 pada obesitas non DM tipe 2 dan DM tipe-2?
2. Apakah terdapat perbedaan IMT antara obesitas DM tipe-2 dengan non Obesitas tanpa DM tipe-2?
3. Apakah terdapat hubungan obesitas dengan DM tipe 2 melalui varian pro12pro gen PPAR 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Menganalisis hubungan obesitas dengan DM tipe-2 melalui varian pro12pro gen PPAR 2

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui variasi genetik gen PPAR 2 pada DM disertai obesitas dengan non DM tipe-2 tanpa obesitas
2. Menganalisis perbedaan IMT antara DM tipe-2 disertai obesitas dengan non DM tipe-2 tanpa obesitas
3. Menganalisis hubungan obesitas dengan DM tipe 2 melalui varian pro12pro gen PPAR γ 2

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

Dapat menerangkan bahwa tidak semua penderita obesitas akan menderita DM tipe-2, dimana hanya penderita yang memiliki varian pro12pro akan berpotensi menjadi DM tipe-2.

1.4.2 Manfaat bagi praktis

Dapat mengajukan pemeriksaan varian Pro12pro, Pro12ala, Ala12ala gen PPAR γ 2 pada penderita obesitas agar sedini mungkin mengetahui resiko terjadinya DM tipe-2

