

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN SURAT PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PROMOVENDUS .....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	Xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
ABSTRAK .....	xvii
<i>ABSTRACT</i> .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	6
C. Manfaat Penelitian .....	6
D. Tujuan Penelitian .....	7
E. Keaslian Penelitian .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Diabetes melitus.....	10
B. Resistensi Insulin.....	12
C. Obesitas.....	14
D. Diabetes tipe 2 dan Obesitas .....	16
E. Genetika Diabetes tipe 2 .....	17
F. Gena TCF7L2.....	19
G. Gena FTO .....	23
H. Kerangka Teori .....	26
I. Kerangka Konsep .....	27
J. Landasan Hipotesis .....	28
K. Hipotesis.....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	30
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	30
C. Populasi dan Sampel .....	30
D. Variabel .....	33
E. Definisi Operasional .....	33
F. Jalannya Penelitian ... ..	34
G. Analisis Statistik .....	55

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	A. Hasil .....	57
	1. Polimorfisme gena TCF7L2 rs7903146 .....	59
	2. Polimorfisme gena TCF7L2 rs12255372.....	65
	3. Polimorfisme gena FTO rs9939609 .....	71
	B. Pembahasan .....	77
	1. Frekuensi polimorfisme gena TCF7L2 dan FTO pada subyek DM tipe 2 obes.....	77
	2. Hubungan polimorfisme gena TCF7L2 dan FTO dengan kondisi klinis .....	79
	3. Status Pengendalian kadar glukosa darah .....	82
	4. Kadar GLP-1 subyek DM tipe 2 obes dengan polimorfisme gena TCF7L2 .....	83
	5. Sekresi insulin subyek DM tipe 2 obes dengan polimorfisme gena TCF7L2 .....	84
	6. Resistensi insulin subyek DM tipe 2 obes dengan polimorfisme gena FTO .....	85
	7. Nilai kebaruan penelitian .....	86
	8. Kelemahan penelitian .....	87
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	88
	RINGKASAN .....	77
	<i>SUMMARY</i> .....	96
	DAFTAR PUSTAKA .....	112
	LAMPIRAN .....	117

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Penelitian-penelitian terkait polimorfisme gena TCF7L2 dan FTO pada pengidap DM .....	8
Tabel 2. Etiologi resistensi insulin .....	13
Tabel 3. Klasifikasi berat badan untuk orang Eropa (WHO 1998)....	15
Tabel 4. Klasifikasi berat badan untuk orang Asia (WHO, 2000) .....	15
Tabel 5. Karakteristik subyek DM tipe2 obes dan kontrol.....	57
Tabel 6. Distribusi genotip (CC dan CT) dan alel (C dan T) gena TCF7L2 rs7903146 pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes.....	60
Tabel 7. Perbedaan rerata sekresi insulin pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan genotip CC dan CT berdasarkan gena TCF7L2 rs7903146 .....	61
Tabel 8. Perbedaan rerata sensitifitas insulin berdasarkan nilai HOMA-IR pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan gena TCF7L2 rs7903146.....	62
Tabel 9. Perbedaan rerata kadar GLP-1 pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan gena TCF7L2 rs7903146.....	62
Tabel 10. Perbedaan rerata kondisi klinis pada subyek DM tipe 2 obes berdasarkan genotip gena TCF7L2 rs7903146.....	63
Tabel 11. Perbedaan rerata kondisi klinis pada subyek non DM obes berdasarkan genotip gena TCF7L2 rs7903146.....	64
Tabel 12. Distribusi genotip (GG dan GT) dan alel (G dan T) gena TCF7L2 rs12255372 pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes .....	66
Tabel 13. Perbedaan rerata sekresi insulin pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan gena TCF7L2 rs12255372 .....	67
Tabel 14. Perbedaan rerata sensitifitas insulin berdasarkan nilai HOMA-IR pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan gena TCF7L2 rs12255372 .....	68
Tabel 15. Perbedaan rerata kadar GLP-1 pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan gena TCF7L2 rs12255372 ...	68
Tabel 16. Perbedaan rerata kondisi klinis pada subyek DM tipe 2 obes berdasarkan genotip gena TCF7L2 rs12255372 .....	69
Tabel 17. Perbedaan rerata kondisi klinis pada subyek non DM tipe 2 obes berdasarkan genotip gena TCF7L2 rs12255372 .....	70
Tabel 18. Distribusi genotip (TT, AT, AA) dan alel (T dan A) gena FTO pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes .....	72
Tabel 19. Pengaruh alel A gena FTO terhadap risiko terjadinya DM tipe 2 pada individu obes .....	73
Tabel 20. Perbedaan rerata sekresi insulin pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan genotip TT, AT dan AA .....	73



Tabel 21.	Perbedaan rerata sensitifitas insulin berdasarkan nilai HOMA-IR pada subyek DM tipe 2 obes dan non DM obes berdasarkan genotip gena FTO .....	74
Tabel 22.	Perbedaan rerata kondisi klinis DM tipe 2 obes berdasarkan genotip gena FTO .....	75
Tabel 23.	Perbedaan rerata kondisi klinis non DM tipe 2 obes berdasarkan genotip gena FTO .....	76

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1	Predesposisi genetik DM tipe 2..... 3,9
Gambar 2	Kronologi penemuan gena-gena yang berhubungan dengan DM tipe 2 ..... 18
Gambar 3	Gena TCF7L2 ..... 20
Gambar 4	Gambaran skematik petanda WNT/TCF ..... 21
Gambar 5	Gena FTO ..... 24
Gambar 6	Kerangka teori Penelitian ..... 26
Gambar 7	Kerangka konsep Penelitian ..... 27
Gambar 8	Alur Penelitian ..... 54
Gambar 9.	Hasil genotyping polimorfisme rs7903146 gena TCF7L2 59
Gambar 10.	Grafik distribusi frekuensi genotip CC dan CT gena TCF7L2 rs7903146 pada subyek DM tipe 2 dan non DM 60
Gambar 11.	Grafik distribusi frekuensi alel C dan T gena TCF7L2 rs7903146 pada subyek DM tipe 2 dan non DM 61
Gambar 12.	Hasil genotyping polimorfisme rs12255372 gena TCF7L2 65
Gambar 13.	Grafik distribusi frekuensi genotip GG dan GT gena TCF7L2 rs12255372 pada subyek DM tipe 2 dan non DM 66
Gambar 14.	Grafik distribusi frekuensi alel G dan T gena TCF7L2 rs12255372 pada subyek DM tipe 2 dan non DM 67
Gambar 15.	Hasil genotyping polimorfisme rs9939609 gena FTO 71
Gambar 16.	Grafik distribusi frekuensi genotip TT, AT, dan AA gena FTO pada subyek DM tipe 2 dan non DM 72
Gambar 17.	Grafik distribusi frekuensi alel G dan A gena FTO pada subyek DM tipe 2 dan non DM 72
Gambar 18.	Distribusi status pengendalian glukosa darah pada kelompok kasus 82

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 <i>Informed consent</i>	131
Lampiran 2 <i>Ethics Committee Approval</i>	134
Lampiran 3 Permohonan Ijin Penelitian	135
Lampiran 4 Ijin Penelitian	136

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADP	<i>Adenosine Diphosphate</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
bp	base pair
CAPN10	<i>Calpain 10</i>
CD ROM	<i>Compact disc read-only memory</i>
CDKAL1	<i>Cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
CDKN2B	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B</i>
CHOD-PAP	<i>Cholesterol oxydase-p-amino phenozone</i>
DAG	Diasil Gliserol
DM	Diabetes melitus
DNA	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DPP4	<i>Dipeptydil peptidase-4</i>
DVL	<i>Disheveled</i>
EDTA	<i>Etilen Diamin Tetraacetate Acid</i>
EIA	<i>Enzyme Immunoassay</i>
FK	Fakultas Kedokteran
FTO	<i>Fat mass and obesity-associated</i>
FZD	<i>Frizzled</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GLUT	<i>Glucose Transporter</i>
GPO-PAP	<i>Glycerol phosphate dehydrogenase</i>
GSK3B	<i>Glycogen sinthase kinase-3B</i>
HbA1c	<i>Haemoglobin A1c</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HDLc	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HHEX	<i>Hematopoietically expressed homeobox</i>
HK	Heksokinase

HOMA	<i>Homeostatic Model Assesment</i>
HOMA IR	<i>Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance</i>
HOMA	<i>Homeostatic Model Assesment</i>
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
IGF2BP2	<i>Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2</i>
IL-6	<i>Interleukin - 6</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IRS-1	<i>Insulin Reseptor Substrat-1</i>
KCNJ11	<i>Potassium inwardly-rectifying channel sub family J member 11</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LRP	<i>Lipoprotein receptor-related protein</i>
mRNA	<i>messenger Ribo Nucleic Acid</i>
MTNR1B	<i>Melatonin receptor 1B</i>
NADP	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen</i>
OPD	<i>O- Phenylenediamine Dihydrochloride</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PI3K	<i>Phosphatidil Inositol-3 Kinase</i>
PKA	<i>Protein Kinase A</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
PPARG	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Reaction</i>
RLUs	<i>Relative light units</i>
RNA	<i>Ribo Nucleic Acid</i>
rs	<i>Reference SNP</i>
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
SA-HRP	<i>Horseradish Peroxidase labeled streptavidin</i>
SLC30A8	<i>Solute carrier family 30 member 8</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>

TC	Total Cholesterol
TCF7L2	<i>Transcription Factor 7-Like 2</i>
TG	Trigliserida
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UGM	Universitas Gadjah Mada
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
Unsoed	Universitas Jenderal Soedirman
VCS	<i>Variant II Chromatographic station</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WNT	<i>Wingless-type MMTV integration site family</i>