

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Pernyataan	iii
Kata Pengantar.....	v
Daftar isi	vii
Daftar Singkatan	xi
Daftar Tabel	xiv
Daftar Gambar	xvii
Daftar Lampiran	xix
Intisari	xx
Abstrak	xxi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	8
D. Manfaat Penelitian	9
E. Keaslian Penelitian	10
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	12
A. Definisi Obesitas	12

B. Faktor Risiko Obesitas	13
C. Patogenesis Obesitas	18
D. Komplikasi Obesitas	19
E. Pengukuran Obesitas	22
F. Hubungan Obesitas dengan Resistensi Insulin	24
G. Pengertian Diabetes Melitus	25
H. Klasifikasi dan Diagnosa Diabetes Melitus	25
a. Diabetes Meltus Tipe 1	26
b. Diabetes Melitus Tipe 2	27
c. Diabetes Melitus Gestasional	27
d. Diabetes Melitus tipe Khusus/tipe spesifik diantaranya.. adalah <i>Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)</i>	27
I. Diabetes Melitus Tipe 2	28
J. Penyebab Diabetes Melitus Tipe 2	31
K. Insulin dan Mekanisme sekresi insulin	32
L. Dasar-Dasar Terjadinya DM tipe 2	35
M. Polimorfisme E23K Gena <i>Potassium Inwardly Rectifying</i> <i>Channel SubFamily J Member 11 (KCNJ11)</i>	42
N. Uncoupling Protein (UCP)	46
O. <i>Gena Uncoupling Protein 2 (UCP2)</i>	46
P. Ekspresi dan Fungsi Klinis UCP2	49

	Q. Polimorfisme <i>Ala55Val</i> <i>gena uncoupling protein-2 (UCP2)</i> ...	51
	R. Landasan Teori	54
	S. Kerangka Teori	56
	T. Kerangka Konsep	57
	U. Hipotesis	58
BAB	III. METODE PENELITIAN	59
	A. Rancangan Penelitian	59
	B. Populasi dan Sampel	59
	C. Tempat dan Waktu Penelitian	61
	D. Identifikasi Variabel Penelitian	62
	E. Definisi Operasional	62
	F. Alur Penelitian	65
	G. Analisa Data	66
	H. Etika Penelitian	66
BAB	IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	67
	A. Hasil	67
	B. Pembahasan	92
	C. Keterbatasan Penelitian	119
BAB	V. KESIMPULAN DAN SARAN	120
	A. Kesimpulan	120
	B. Saran	121

Ringkasan	122
Summary	149
Daftar Pustaka	170
Lampiran:	185
Lampiran 1. <i>INFORMED CONCENT</i>	185
Lampiran 2. KUESIONER PENELITIAN	192
Lampiran 3. Silsila Keluarga	196
Lampiran 4. <i>Ethical Clearance</i>	197

DAFTAR SINGKATAN

ABCC8	: <i>ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BIR	: <i>beta-cell Inward Rectifier Subunit</i>
Ca ⁺	: <i>Kalsium</i>
CDKAL1	: <i>Cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1</i>
CDKN2A/B	: <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DMT2	: <i>Diabetes Melitus Tipe 2</i>
ECD	: <i>Expert Committee on Diabetes Melitus</i>
FTO	: <i>Fat mass and obesity-associated</i>
GLUT4	: <i>Glukosa transporter 4</i>
GLP-1	: <i>Glucagon-like peptide 1</i>
G6P	: <i>Glukosa 6 Fosfat</i>
HHEX/IDE	: <i>Hematopoietically expressed homeobox</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance</i>
HOMA-β	: <i>Homeostatic Model Assesment-β</i>

IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IDDM	: <i>Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>
IGF2BP2	: <i>Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate 1</i>
K ⁺	: <i>Kalium</i>
K _{ATP}	: <i>ATP Sensitive K⁺</i>
KCNJ11	: <i>Potassium inwardly-rectifying channel sub family J member 11</i>
NIDDM	: <i>Noninsulin Dependenden Diabetes Melitius</i>
OSA	: <i>Obstructive Sleep Apnea</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PI3K	: <i>Fosfo inositol-3 kinase</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ</i>
REE-24h	: <i>Resting Energy Expenditure 24 hour</i>
RISKESDA	: <i>Rieset Kesehatan Daerah</i>
SLC30A8	: <i>Solute carrier family 30 member 8</i>
SUR1	: <i>Sulfonylurea receptor 1</i>
TCF7L2	: <i>Transcription Factor 7-Like 2</i>
UCP2	: <i>Uncoupling Protein 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

JK	: Jenis kelamin
BB	: Berat badan
TB	: Tinggi badan
TDS	: Tekanan darah sistolik
TDD	: Tekanan darah diastolic
Body FAT	: Lemak Tubuh
SC	: Sub Cutaneus (Lemak Sub kutan)
TRUNK	: Masa batang otot (sekitar leher dan kepala)
ARM Mass	: Masa otot lengan
LEG	: Masa otot kaki (<i>LEG Mass</i>)
W.B	: Whole body (pengukuran seluruh tubuh. Metode pengukuran → Tangan ke Kaki, Tangan ke Tangan dan Kaki ke Kaki)
Viseral Fat	: Lemak visceral
RM	: Tingkat metabolic (<i>Metabolic rate/RM</i>)
BMI	: <i>Body mass index</i> (Indeks masa tubuh)

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Penelitian-penelitian terkait Polimorfisme E23K pada gena <i>KCNJ11</i> dan Polimorfisme gena UCP2 pada pasien DMT2	10
Tabel 2.	Klasifikasi berat badan untuk orang Eropa (WHO, 1998)	23
Tabel 3.	Klasifikasi berat badan untuk orang Asia (WHO, 2000)	23
Tabel 4.	Gena yang terkait dengan DM tipe 2 (Radha <i>et al.</i> , 2003)	31
Tabel 5.	Kerja insulin dan resistensi insulin dalam jaringan/organ (Mangmool., 2017)	37
Tabel 6.	Komposisi protein UCP2 (http://www.expasy.org/protscale) .	48
Tabel 7	Karakteristik parameter Antropometri pada pasien DM tipe 2 dengan Obesitas dan pasien Non DM tipe 2 dengan Obesitas.....	68
Tabel 8	Karakteristik parameter kimia darah pada pasien DM tipe 2 dengan Obesitas dan pasien Non DM tipe 2 dengan Obesitas	68
Tabel 9	Frekuensi Abnormalitas parameter kimia darah antara kelompok DMT2 dengan Obesitas dan Kelompok Non DMT2 dengan Obesitas	69
Tabel 10	Distribusi frekuensi genotip (AA, GA, GG) dan alel (A dan G) gena <i>KCNJ11</i> antara pasien DMT2 dengan obesitas dan Non DM dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura.	71
Tabel 11	Observed value dan expected value gena <i>KCNJ11</i> pada subjek penelitian	71
Tabel 12	Hubungan antara parameter antropometri dengan genotip (AA-GA-GG) gens <i>KCNJ11</i> dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	72
Tabel 13	Hubungan antara parameter antropometri dengan genotipe (AA - GA) gena <i>KCNJ11</i> dengan terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	73
Tabel 14	Analisis kombinasi antara parameter antropometri dengan genotype (AA, AG+GG) gena <i>KCNJ11</i> pada kejadian Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura Hubungan antara parameter kimia darah dengan genotip (AA-	74

Tabel 15	GA dan AA-GA) gena KCNJ11 dengan kejadian Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etnik Papua di Kota Jayapura	76
Tabel 16	Hubungan antara para meter kimia darah dengan genotipe (AA - GA) gena KCNJ11 dengan terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	77
Tabel 17	Analisis kombinasi hubungan antara para meter kimia darah dengan genotipe (AA-AG+GG) gena KCNJ11 dengan terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	78
Tabel 18	Distribusi frekuensi genotip (CC, CT, TT) dan alel (C dan T) gena UCP2 antara pasien DMT2 dengan obesitas dan Non DM dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura.	80
Tabel 19	Observed value dan expected value gena UCP2 pada subjek penelitian	81
Tabel 20	Hubungan antara parameter antropometri dengan genotip (CC-CT-TT) gens UCP2 dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	82
Tabel 21	Hubungan antara parameter antropometri dengan genotipe (TT, CT) gena UCP2 dengan terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	83
Tabel 22	Analisis kombinasi antara parameter antropometri dengan genotype (TT, CT+CC) gena UCP2 pada kejadian Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etnik Papua di Kota Jayapura	84
Tabel 23	Hubungan antara parameter Kimia darah dengan genotip (CC-CT-TT) gena UCP2 dengan kejadian Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	86
Tabel 24	Hubungan antara para meter kimia darah dengan genotipe (TT, CT) gena UCP2 dengan terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etink Papua di Kota Jayapura	87

Tabel 25	Analisis kombinasi hubungan antara para meter kimia darah dengan genotipe (TT, CT+CC) gena UCP2 dengan terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 dengan obesitas dan non diabetes melitus dengan obesitas pada Etnik Papua di Kota Jayapura	88
Tabel 26	Analisis multivariabel variasi data kategori/dikotom genetik <i>E23K</i> gena <i>KCNJ11</i> dan variasi genetik <i>ala55val</i> gena <i>UCP2</i> terhadap profil lipid pada indivisu DM obesitas dan non DM obesita	90
Tabel 27	Analisis multivariabel data kontinyu profil lipid terhadap individu DM obesitas dan non DM obesitas	90
Tabel 28	Distribusi genotipe AA,GA dan GG polimorfisme E23K gena <i>KCNJ11</i> pada beberapa etnik	95
Tabel 29	Nilai HOMA β di antara genotip AA, GA di beberapa negara	101
Tabel 30	Frekuensi genotipe dan alel polimorfisme gena <i>UCP2</i> Ala55Val di beberapa negara (Qin et al., 2013; Zhan et al., 2014)	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Hubungan antara obesitas, OSA, dan gangguan kardiovaskular (Daniels, 2009).....	21
Gambar 2.	Penurunan aktivitas listrik pada sel β pankreas, disebabkan polimorfisme gena yang mengkode kanal ion dan perubahan pada level pengatur kanal menyebabkan penurunan sekresi insulin. Sekresi insulin yang berkurang dan resistensi terhadap insulin dapat mengakibatkan DM tipe 2 (Ashcroft <i>et al.</i> , 2004).	30
Gambar 3.	Kanal kalium yang sensitif terhadap ATP, (A) Aktivitas Kanal Kalium pada kondisi rendah glukosa, (B) Stimulus glukosa yang tinggi mengakibatkan kanal kalium tertutup, terjadi depolarisasi membran sel dan sekresi insulin, (C) Aktivitas listrik pada membran sel yang terekam pada hewan coba (Ashcroft, 2004).....	33
Gambar 4.	Mekanisme sekresi insulin pada sel β pankreas, fosforilasi glukosa oleh glukokinase menjadi G6P, selanjutnya mengalami glikolisis menjadi asam piruvat, proses glikolisis menghasilkan ATP. (Schwanstecher <i>et al.</i> , 2002).....	34
Gambar 5.	Kerja insulin di beberapa jaringan. (Mangmool <i>et al.</i> , 2017).....	36
Gambar 6.	Letak gena KCNJ11 pada kromosom manusia di posisi 11p15.1 sekitar 17.372 - 17.375 dan 17.385 - 17.389 kilo basa (kb) (<i>National Institutes of health</i> , 2019) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov).....	43
Gambar 7.	Struktur molekul kanal K_{ATP} . Pada sisi Kanal gambar A menunjukkan aktivitas PIP_2 dan LC acyl-CoA akan menghambat ATP/ADP sehingga mengurangi sensitivitas ATP yang mengakibatkan kanal K_{ATP} terbuka lama (hiperpolarisasi) dan tidak terjadi sekresi insulin (Ashcroft., 2005).....	44
Gambar 8.	Polimorfisme E23K gena KCNJ11 menyebabkan overaktivitas kanal K_{ATP} , menurunkan potensial depolarisasi membran sel dan menurunkan sekresi insulin (Bryan., 2004)...	45
Gambar 9.	Lokasi Gen UCP2 pada kromosom 11q13. terdiri dari 8 ekson dan 7 intron. Proses transkripsi dimulai dari ekson 3. situs inisiasi transkripsi (ATG) terletak 7 - 8,2 kb hilir dari situs polyadenilasi UCP3 (Salopura <i>et al.</i> , 2009).....	47

Gambar 10.	Daerah ekson UCP2, terdiri dari 8 ekson. Polimorfisme terjadi pada -866G/A, Ala55Val dan 45-bp ins/del regioan 3 'UTR (Pecqueur <i>et al.</i> , (1999)).	48
Gambar 11	Peran UCP dalam rantai respirasi sel. Gradien proton H ⁺ , yang dihasilkan oleh kompleks enzim respirasi, digunakan oleh ATP sintetase untuk fosforilasi ADP menghasilkan ATP. Mekanisme lain untuk penggunaan gradien proton adalah UCP yang meng- <i>uncoupling</i> H ⁺ dan akan menurunkan sintesis ATP (Rousset <i>et al.</i> , 2004).....	50
Gambar 12	Peran utama UCP2 pada obesitas dan DMT2. Peningkatan ekspresi UCP2 menurunkan risiko obesitas pada jaringan lemak dan otot skelet, namun pada sel pankreas, retina dan sel ginjal dapat meningkatkan risiko DMT2 (De Souza <i>et al.</i> , 2011).....	51
Gambar 13.	Struktur protein dan situs aktivasi Ala55Val UCP2. Titik mutasi Ala55Val berada dekat dengan situs fosforilasi PKC (de Souza <i>et al.</i> , 2011).....	53
Gambar 14.	Kerangka teori	56
Gambar 15.	Kerangka konsep	57
Gambar 16	Alur Penelitian.....	65
Gambar 17	Hasil genotiping polimorfisme E23K gena KCNJ11 ditentukan dengan menggunakan metode <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)-RFLP.	70
Gambar 18	Hasil genotiping polimorfisme Ala55Val Gena <i>uncoupling protein-2</i> (UCP-2) ditentukan dengan menggunakan metode <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)-RFLP.	80
Gambar 19	Silsilah Keluarga.....	196

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Persetujuan Keikutsertaan Dalam Penelitian <i>(Informed Consent)</i>	185
Lampiran 2.	Kuesioner Penelitian “Variasi genetik E23K gena potassium inwardly rectifying channel sub family J member 11 (kcnj11) dan variasi genetic Ala55Val gena Uncoupling Protein-2 (UCP-2) dengan obesitas sebagai faktor risiko Diabetes Melitus Tipe 2	192
Lampiran 3.	Silsilah Keluarga	196
Lampiran 4.	<i>Ethical Clearance</i>	197