



PEMERIKSAAN UROLITHIN DAN POLIMORFISME *GEN FAT MASS OBESITY-ASSOCIATED (FTO)* RS9939609 SEBAGAI MARKER PREDIKTOR OBESITAS ANAK

Hana Nafisah¹, Syazili Mustofa², Nabila Rayhan Yasmin³

^{1,3} Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Hana Nafisah, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: hananafisah99@gmail.com

Received June 22, 2020; **Accepted** June 27, 2020; **Online Published** July 28, 2020

Abstrak.

Latar Belakang: Obesitas anak adalah masalah kesehatan yang serius karena berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiometabolik. Obesitas anak terjadi karena interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Baru-baru ini mikrobiota usus mulai diketahui sebagai faktor lingkungan yang bertanggung jawab dalam kenaikan berat badan dan obesitas. Sedangkan faktor genetik yang diketahui berhubungan dengan obesitas adalah polimorfisme gen Fat Mass Obesity-Associated (FTO) dengan nomor referensi rs9939609 yang juga mempengaruhi patofisiologi obesitas anak. Kedua hal ini berpotensi digunakan sebagai penanda untuk memprediksi obesitas anak. Dengan memprediksi awal kejadian obesitas anak, maka morbiditas dan komplikasi obesitas anak dapat dicegah sejak dini. Isi: Mikrobiota usus dan gen FTO memainkan peran penting untuk mengatur homeostasis energi serta perkembangan obesitas. Mikrobiota usus akan melepaskan metabolit spesifik yaitu urolithin di dalam feses dan urin pasien. Urolithin terdiri dari 3 metabotipe, yaitu UM-A, UM-B, dan UM-0. Pada individu yang obesitas UM-B kadarnya ditemukan lebih tinggi dibandingkan UM-A dan UM-0. Mikrobiota yang berkorelasi dengan obesitas dan kadar UM-B yang tinggi adalah Coriobacteriaceae dan Proteobacteria. Sedangkan Polimorfisme gen yang berhubungan dengan obesitas adalah polimorfisme gen FTO rs9939609. Gen ini terdiri dari alel A dan T, di mana alel risiko AA berhubungan langsung dengan peningkatan akumulasi lemak tubuh. Alel A FTO rs9939609 dikaitkan dengan peningkatan asupan lemak 1,5 g/hari dan jumlah energi 25 kJ/hari pada anak-anak. Simpulan: Pemeriksaan kadar metabolit urolithin dari mikrobiota usus dan pemeriksaan polimorfisme gen FTO rs99309 berpotensi untuk digunakan sebagai prediktor kejadian obesitas anak.

Keywords : Mikrobiota Usus, Obesitas Anak, Polimorfisme Gen FTO rs9939609, Prediktor, Urolithin.

PENDAHULUAN

Obesitas adalah akumulasi lemak tubuh yang berlebihan dan berpotensi mengganggu kesehatan sebagai akibat dari kelebihan kronis kalori yang dikonsumsi dibandingkan kalori yang dikeluarkan (WHO, 2020). Obesitas berhubungan dengan berbagai penyakit kardiometabolik seperti diabetes melitus tipe-2, sindrom metabolik, steatohepatitis non-alkoholik, dan hipertensi. Obesitas dapat terjadi pada semua golongan umur, baik anak-anak, remaja, dewasa, dan lansia (Head, 2015).

Obesitas anak adalah salah satu tantangan kesehatan masyarakat paling serius di abad ke-21. Masalahnya bersifat global dan terus mengalami

peningkatan diberbagai negara. Di negara berkembang seperti India, Indonesia, Mesir dan Pakistan kejadian obesitas banyak terdapat pada masyarakat dengan tingkat sosio-ekonomi menengah ke bawah (Masrul, 2018). Insiden obesitas meningkat dua kali lipat atau bahkan tiga kali lipat dibanyak negara 35 tahun terakhir. Jumlah orang dewasa yang kelebihan berat badan di dunia melebihi 1,9 miliar pada tahun 2014 dan lebih dari 600 juta mengalami obesitas. Hebatnya, lebih dari 42 juta anak di bawah usia 5 tahun kelebihan berat badan pada tahun 2013. Pada 2016, lebih dari 650 juta orang dewasa mengalami obesitas. Secara keseluruhan sekitar 13% dari populasi orang dewasa di dunia (11% pria dan

15% wanita) mengalami obesitas pada tahun 2016. Prevalensi obesitas di seluruh dunia hampir tiga kali lipat antara tahun 1975 dan 2016 (WHO, 2020).

Pada 2019, diperkirakan 38,2 juta anak dibawah usia 5 tahun diseluruh dunia mengalami obesitas, hampir setengahnya tinggal di Asia. Lebih dari 340 juta anak-anak dan remaja berusia 5-19 tahun obesitas pada tahun 2016. Prevalensi obesitas dikalangan ini telah meningkat secara dramatis dari hanya 4% pada tahun 1975 menjadi lebih dari 18% pada tahun 2016 (WHO, 2020). Riset obesitas di Indoneisa menunjukkan peningkatan proporsi obesitas pada penduduk berusia diatas 18 tahun ($IMT \geq 27$) dari yang semula 10,5% pada tahun 2007, kemudian 14,8% pada tahun 2013, yang akhirnya mencapai 1,8% pada tahun 2018 (Kemenkes, 2018).

Obesitas mempunyai dampak terhadap peningkatan risiko kesakitan dan kematian. Selain itu juga, biaya kesehatan penderita obesitas 25% lebih tinggi dari orang dengan berat badan normal. Biaya yang dikeluarkan merupakan biaya langsung karena kesakitan dan kematian, dan biaya tidak langsung karena menurunnya produktivitas, sering pekerja absen karena sakit dan biaya lainnya. Obesitas pada anak dan remaja dianggap sebagai faktor risiko utama untuk obesitas dimasa dewasa, yang menyebabkan periode ini menjadi lebih berbahaya. Anak-anak yang mengalami obesitas mengalami kesulitan bernafas, peningkatan risiko patah tulang, hipertensi, penanda awal penyakit kardiovaskular, resistensi insulin dan efek psikologis. Identifikasi faktor risiko obesitas pada anak merupakan cara paling tepat untuk intervensi obesitas dan menurunkan risiko kardiovaskuler (Gozales, 2016).

Secara patofisiologi, obesitas terjadi karena adanya kelebihan energi yang disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Gangguan keseimbangan energi ini dapat disebabkan oleh faktor eksogen (obesitas primer) sebagai akibat nutrisi (90%) dan faktor endogen (obesitas sekunder) akibat adanya kelainan hormonal, sindrom atau defek genetik (meliputi 10%)

(Gozales, 2016). Kemudian, secara epidemiologi risiko obesitas tergantung pada dua faktor penting yang saling berinteraksi yaitu varian genetik (polimorfisme nukleotida tunggal, haplotipe) dan paparan resiko lingkungan. Baru-baru ini mikrobiota usus mulai dikemukakan sebagai faktor lingkungan yang bertanggung jawab dalam kenaikan berat badan/obesitas (Meldrum, Morris, & Gambone, 2017).

Menyikapi angka obesitas yang terus melonjak dan bahaya obesitas pada anak yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi penyakit ketika dewasa maka diperlukan cara lain untuk memprediksi obesitas sejak dini. Salah satunya dengan cara mengidentifikasi faktor genetik dan mikrobiota usus yang berkorelasi dengan obesitas. Karena dengan skrining ini dapat dilakukan penyesuaian desain manajemen berat badan dan bimbingan diet pada individu dengan predisposisi genetik dan biomarker mikrobiota usus yang berpotensi menjadi obesitas. Pengobatan dan pencegahan obesitas yang efektif juga dapat dicapai jika diketahui patogenesis secara komprehensif. Untuk itu dilakukannya tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai urolithin sebagai biomarker mikrobota usus dan polimorfisme gen *fat mass obesity-associated* (FTO) rs9939609 yang berpotensi memprediksi risiko obesitas anak.

ISI

Mikrobiota Usus dan Produksi Urolithin Sebagai Alat Prediksi Obesitas Pada Anak

Obesitas pada anak merupakan penyakit yang berkaitan dengan asupan nutrisi yang diakibatkan oleh berbagai penyebab. Kejadian obesitas pada anak dapat dipengaruhi oleh mikrobiota usus (Cortés *et al.*, 2020). Penyimpanan lemak di tubuh manusia dipengaruhi beberapa faktor, salah satunya faktor lingkungan yang diyakini berperan dalam pengaturan lemak adalah mikrobiota usus. Berkembangnya obesitas berkaitan erat dengan homeostasis energi dimana mikrobiota usus sangat berperan di dalamnya. Interaksi antara genetik dan asam lemak rantai pendek atau *Short-Chain Fatty Acid* (SCFA)

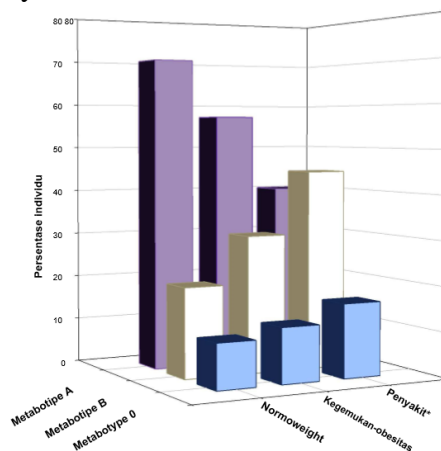
dengan produk fermentasi bakteri dari polisakarida yang tidak dapat dicerna merupakan salah satu penjelasan yang memungkinkan mengenai bagaimana mikrobiota usus mempengaruhi perkembangan obesitas (Selma *et al.*, 2018).

Urolithin merupakan metabolit spesifik yang dilepaskan oleh mikrobiota usus setelah memetabolisme ellagitannin (ET) dan *polyphenol ellagic acid* (EA). Metabolisme polifenol ini akan dimiliki setelah mengonsumsi makanan kaya ET dan EA seperti beberapa beri (stroberi, rasberi dan lainnya), buah delima, kenari, dan anggur oak-tua. ET akan menghasilkan metabolit spesifik yang berupa kombinasi urolithin yang terbagi atas beberapa metabotipe. Biokonversi ET menjadi urolithin bergantung pada komposisi mikrobiota usus. Terdapat tiga metabotipe urothillin, yaitu : ‘metabotipe urolithin A’ (UM-A; diproduksi konjugat urolithin-A saja), ‘metabotipe urolithin B’ (UM-B; diproduksi urolithin-A, isourolithin-A dan / atau urolithin-B), dan ‘urolithin metabotype 0 ’(UM-0; tidak diproduksi urolithin) (Wang *et al.*, 2019).

Hasil penelitian Selma *et al.* (2016) menunjukkan pertumbuhan bakteri yang dapat memproduksi isourolithin-A dan / atau urolithin-B didukung oleh penambahan berat badan dan penyakit terkait ketidakseimbangan mikroba usus (dysbiosis). Hal tersebut berkorelasi terbalik dengan produksi urolithin-A. Mikrobiota usus dan *Gordonibacter spp.* baru-baru ini diidentifikasi mampu memproduksi urolithin. Spesies *Gordonibacter spp.* dapat mengubah EA menjadi urolithin dan level *Gordonibacter* ditemukan lebih tinggi pada individu dengan UM-A dibandingkan pada mereka yang memiliki UM-B. UM-B yang ada pada kelompok individu dengan kelebihan berat badan sebesar 31%, sedangkan pada berat badan normal sebesar 20%. Namun, kadar UM-A ditemukan lebih tinggi pada berat badan normal (70%) daripada kelompok individu dengan kelebihan berat badan (57%) (Selma *et al.*, 2016).

Penelitian lain membahas mengenai berbagai mikrobiota usus yang dikaitkan dengan berat badan anak. Scheepers *et al.* (2015)

menunjukkan bahwa *Bacteroides fragilis* memiliki keterkaitan dengan perkembangan berat badan anak-anak. Rampelli *et al.* (2018) menghubungkan peningkatan *Proteobacteria* dan penurunan *Clostridiaceae* dan *Ruminococcaceae* dengan kejadian obesitas pada anak-anak. Genus *Collinsella* terbukti lebih banyak pada remaja gemuk. Ley *et al.* (2006) menyebutkan bahwa obesitas telah dikaitkan dengan modifikasi pada mikrobiota, yaitu rasio *Firmicutes / Bacteroidetes* yang lebih tinggi. Penurunan *Methanobrevibacter smithii* juga diasosiasikan dengan kejadian obesitas. Penelitian Bai *et al.* (2019) menggambarkan bahwa filum *Proteobacteria* terdapat pada kelompok anak-anak dengan IMT yang lebih tinggi, yang juga sejalan dengan tingkat UM-B yang dimiliki. Penelitian yang dilakukan Nirmalkar *et al.* (2018) melaporkan bahwa *Coriobacteriaceae* terdapat 3 kali lipat lebih banyak pada anak-anak dan remaja obesitas daripada pada anak dan remaja dengan berat badan normal. *Coriobacteriaceae* menghasilkan UM-B yang berhubungan positif dengan kolesterol total darah, kolesterol LDL, dan IMT pada orang dewasa. Maka, *Coriobacteriaceae* dan *Proteobacteria* akan terdapat lebih banyak pada anak-anak yang obesitas dan juga UM-B. Hal tersebut dapat menjadi penghubung antara UM-B dengan kejadian obesitas, yaitu mikrobiota yang memproduksi metabotipe urolithin dapat berkontribusi dalam memprediksi kemungkinan terjadinya obesitas.



Gambar 1. Presentase Distribusi Masing-Masing Jenis Metabotipe Urolithin pada Individu dengan Berat Badan Normal, Obesitas, dan Berpenyakit (Selma *et al.*, 2016)

Tomás-Barberán *et al.* (2014) melakukan penelitian mengenai kadar metabotipe urotilin pada individu dengan tingkat kesehatan yang berbeda. Hasil penelitian tersebut menunjukkan UM-A dan UM-B berperan sebagai metabolit utama setelah asupan EA. UM-A memiliki keterkaitan kuat dengan kondisi individu sehat dengan berat badan normal, sedangkan UM-B memiliki hasil yang bertolak belakang dengan hasil UM-A. UM-B cenderung tinggi pada individu *overweight*-obesitas serta individu yang memiliki penyakit. Distribusi mikrobiota usus dan metabotipe urolithin yang berbeda pada individu sehat, obesitas, maupun sakit dapat menunjukkan bahwa perbedaan mikrobiota usus serta kadar urolithin manusia terkait dengan status kesehatan yang dimiliki.

Mekanisme Mikrobiota Usus Dalam Mempengaruhi Obesitas

Mekanisme mikrobiota yang mempengaruhi obesitas pada manusia sangat kompleks dan masih belum diketahui. Dugaan sementara dari mekanisme tersebut antara lain karena kadar SCFA yang tinggi memicu terjadinya adipogenesis, penggunaan energi tubuh yang berlebihan, ekspresi berlebihan dari gen yang berkaitan dengan obesitas, dan peningkatan produksi lipopolisakarida oleh mikrobiota usus yang menyebabkan obesitas dan inflamasi (Chen, He, & Huang, 2014).

Mikrobiota usus menghasilkan SCFA lewat proses fermentasi dari karbohidrat yang tak bisa tercerna. SCFA yang dihasilkan akan mengatur proses lipogenesis lewat aktivasi *Carbohydrate Response Element Binding Protein* (ChREBP) atau dengan teraktivasinya *Sterol Response Element Binding Protein 1* (SREBP1) akibat peningkatan insulin. Enzim asetil-KoA karboksilase (Acc1) dan asam lemak sintase (FAS) akan ditingkatkan regulasinya oleh aktivitas mikrobiota usus, yang juga terlibat dalam lipogenesis. SCFA akan mempengaruhi lipogenesis, dengan asetat sebagai substrat lipogenik dan propionat berperan menghambat

lipogenesis melalui penurunan ekspresi FAS. Penumpukan lemak di jaringan perifer terjadi karena adanya penekanan pada *Fasting Induced Adipocyte Factor* atau *Angiopoietin-Like Protein 4* (FIAF/ANGPTL4) sebagai penghambat Lipoprotein Lipase (LPL). Penurunan oksidasi asam lemak pada jaringan otot dan jaringan adiposa terjadi karena LPL terhambat oleh FIAF/ANGPTL4 yang dihasilkan oleh jaringan adiposa putih dan coklat serta usus halus (Conterno *et al.*, 2011).

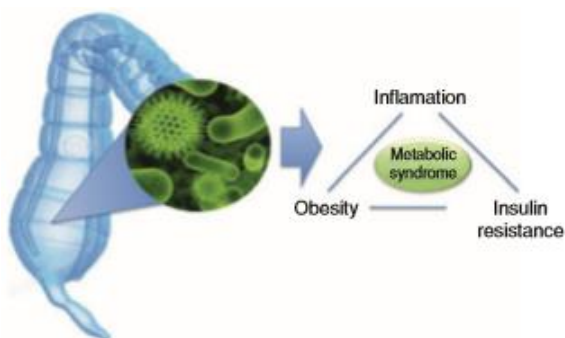
Selain mengatur penyimpanan lemak, mikrobiota usus juga dapat berperan dalam *energy harvesting* manusia. Mikrobiota usus dapat meningkatkan kapasitas dari *energy harvesting* pada makanan. Penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik yang berkaitan dengan mikrobiota usus dan gaya hidup termasuk asupan dan pengeluaran energi merupakan faktor yang berkontribusi dalam patofisiologi obesitas. Meskipun kontribusi mikrobiota usus pada kejadian obesitas secara langsung tidak besar, perubahan kecil pada keseimbangan energi dalam setahun dapat menghasilkan perubahan berat badan yang signifikan. Mikrobiota usus berkorelasi dengan derajat perubahan Indeks Massa Tubuh (IMT) individu yang berhubungan dengan *energy harvesting* dari makanan yang dikonsumsi (Ley *et al.*, 2006).

Studi menunjukkan bahwa mikrobiota usus dapat mempengaruhi perkembangan regulasi pusat nafsu makan dan rasa kenyang. SCFA akan berikatan dengan *G Protein Couple Receptor* (GPCRs) yang mempengaruhi *intake* makanan dan lipogenesis (Shen, Obin & Zhao, 2013). Penelitian menunjukkan reseptor sel endokrin akan berikatan dengan SCFA yang mengakibatkan sekresi modulator homeostasis glukosa seperti PYY dan GLP-1. *Peptide YY* (PYY) dan *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) merupakan hormon di usus yang akan meregulasi produksi dan pelepasan enzim pencernaan serta rasa kenyang. Hormon PYY berfungsi dalam regulasi motilitas, pencernaan makanan dan absorpsi nutrisi

sedangkan GLP-1 berfungsi meregulasi rasa kenyang (Conterno *et al.*, 2011).

Mikrobiota usus dapat memodulasi penyimpanan energi dan homeostasis energi lewat produksi molekul spesifik. Keadan metabolik host, makanan, obat-obatan yang digunakan memiliki efek yang signifikan pada jumlah dan keberagaman jenis mikrobiota usus. Penelitian Rosenbaum *et al.* (2015) menunjukkan mikrobiota usus dapat memodulasi keseimbangan energi pada penambahan maupun penurunan berat badan serta penyimpanan energi lewat produksi SCFA.

Ketidakeimbangan antara pemasukan energi dengan pengeluaran energi mengakibatkan terjadinya obesitas. Faktor gaya hidup, kerentanan genetik serta lingkungan juga mempengaruhi proses tersebut. Penelitian Chevalier *et al.* menyebutkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota usus juga dikaitkan dengan peningkatan kapasitas ekstraksi energi yang ditandai dengan peningkatan permukaan area absorpsi usus halus dan konversi adiposa putih ke adiposa coklat. Hal-hal tersebut berperan dalam mencegah obesitas dan resistensi insulin. Penelitian pada subjek yang mengalami obesitas dan resistensi insulin menunjukkan terjadinya penurunan kadar SCFA usus yang bersamaan dengan penurunan pengeluaran energi. Terdapat peningkatan sensitivitas insulin akibat SCFA yang diproduksi mikrobiota usus, yang berefek pada peningkatan oksidasi lemak dan pengeluaran energy (Canfora *et al.*, 2015).



Gambar 2. Faktor yang Berkaitan dengan Mikrobiota Usus dan Keseimbangan Energi (Xifra *et al.*, 2018)

Mikrobiota usus juga dapat menyebabkan inflamasi melalui Lipopolisakarida (LPS) yang ada pada mikrobiota usus. LPS yang ada pada dinding bakteri gram negatif dapat menyebabkan endotoksemia yang mempengaruhi perkembangan inflamasi dan penyakit metabolik. Konsentrasi LPS yang cukup di sirkulasi merangsang terjadinya inflamasi kronik dan menyebabkan obesitas. Terdapat hubungan positif antara pengambilan energi dengan kadar LPS. Megonsumsi makanan tinggi lemak juga dikaitkan dengan peningkatan rasio bakteri gram negatif yang mengakibatkan peningkatan endotoksemia metabolik (Xifra *et al.*, 2018). Peningkatan konsumsi makanan tinggi lemak akan memicu perubahan pada mikrobiota usus yang mengakibatkan penurunan aktivitas *Integrin-Associated Protein* (IAP) dan peningkatan aktivasi *Toll-Like Receptor 4* (TLR4) pada dinding usus. Hal tersebut menyebabkan peningkatan LPS luminal dan permeabilitas usus, dimana peningkatan permeabilitas usus akan meningkatkan kadar LPS plasma yang akan berujung pada hiperfagia dan obesitas (Chen, He & Huang, 2014).

Pemeriksaan urolithin dilakukan dengan metode spektrometri menggunakan sampel urin dan feses. Seperti pada penelitian Adrian *et al.* (2020) pemeriksaan urolithin dilakukan dengan mengelompokkan peserta berdasarkan metabotipe urolithin mereka setelah tiga hari mengonsumsi kacang kenari atau jus delima. Kriteria inklusi penelitian ini adalah anak usia dari 5 hingga 17 tahun dan status kesehatan yang baik. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah didiagnosis patologi, operasi gastrointestinal sebelumnya, pengobatan kronis dan asupan antibiotik satu bulan sebelum berpartisipasi. Terdapat sebanyak 415 anak-anak dan remaja direkrut secara acak. Anak-anak dalam kelompok 5 hingga 12 tahun sebanyak 202 orang dan remaja berusia 13 hingga 17 tahun sebanyak 213 orang. Anak-anak dan remaja ini kemudian mengonsumsi 25 gram kenari mentah yang dikupas atau 250 ml jus delima setiap hari selama tiga hari. Pada pagi hari keempat, sampel urin dan feses diberikan untuk

dianalisis. Sampel urin dan feses akan diekstraksi terlebih dahulu hingga menghasilkan sampel yang sesuai dengan standar. Dilakukan vortex pada sampel urin (1mL), lalu disentrifugasi pada 14.000 g selama 10 menit dengan suhu 4°C, kemudian supernatan akan disaring dengan menggunakan filter PVDF 0,45 µm. Sedangkan pada sampel tinja (1 g) akan dihomogenisasi di 13610 mL metanol / DMSO / air (40/40/20) ditambah dengan 0,1% HCl, kemudian dilakukan sentrifugasi pada 3500 g selama 10 menit dan akhirnya supernatan akan disaring dengan menggunakan filter PVDF 0,45 µm. *Ultra Performance Liquid Chromatography-Electro Spray Ionization-Quadrupole Time Of Flight-139 Mass Spectrometry* (UPLC-ESI-qToF-MS) digunakan untuk analisis sampel, dengan ketentuan sampel yang dianalisis yaitu urolithin yang memiliki kemurnian minimal 95%. Hal ini memungkinkan stratifikasi para peserta sesuai dengan kapasitas mereka yang berbeda untuk memetabolisme turunan asam ellagic menjadi urolithin, yaitu, metabotipe urolithin UM-A, UM-B atau UM-0. Distribusi metabotipe urolithin pada hasil penelitian tersebut mengungkapkan bahwa prevalensi UM-A yang lebih rendah dan kejadian UM-B yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan persentase obesitas dan kelebihan berat badan setelah analisis bivariat ($p = 0,015$).

Polimorfisme Gen

Penyebab obesitas sampai sekarang masih belum jelas dan masih diperdebatkan. Risiko obesitas tergantung pada dua faktor penting yang saling berinteraksi yaitu varian genetik (polimorfisme nukleotida tunggal) dan paparan risiko lingkungan. Interaksi gen dan faktor lingkungan (*gene-environment interaction*) didefinisikan sebagai suatu respon atau adaptasi genotip tertentu terhadap faktor lingkungan dalam menimbulkan suatu masalah kesehatan (Lu *et al.*, 2014).

Pertambahan berat badan dalam populasi disebabkan oleh perubahan pola makan dan gaya hidup, dengan peningkatan asupan energi dan penurunan aktivitas fisik. Perubahan-perubahan

ini tampaknya menjadi faktor utama yang mengarah pada peningkatan epidemi obesitas global dalam beberapa dekade terakhir. Namun, ada perbedaan yang jelas dalam kerentanan antara individu atau komunitas. Beberapa individu bisa menaikkan atau menekan berat badan lebih mudah dari yang lain. Data menyimpulkan bahwa faktor genetik dan lingkungan serta interaksi antara keduanya berkontribusi terhadap obesitas (Xia dan Grant, 2013).

Obesitas terjadi karena kelebihan energi jangka panjang, di mana variasi genetik dapat menyebabkan perbedaan dalam kenaikan berat badan antara populasi. Diperkirakan bahwa 40-70% kerentanan obesitas dapat dikaitkan dengan perbedaan genetik. Pada genotipe yang sama (kembar monozigot) akan memberi respon yang sama, ini menunjukkan bahwa respon terhadap diet dimediasi oleh genotip. Perkembangan obesitas dipengaruhi oleh interaksi yang kompleks antara faktor genetika dan psikologis, seperti perilaku makan dan mengidam makanan. Perilaku makan adalah perilaku yang berkaitan dengan asupan makanan yang memengaruhi frekuensi makan, ukuran makanan, kadar makanan, dan sikap terhadap makanan. Perilaku makan dapat memengaruhi jumlah energi yang dikonsumsi oleh seorang individu sehingga menjadi risiko peningkatan obesitas (Loos dan Yeo, 2014). Jenis perilaku makan yang paling umum dipelajari adalah makan tidak terkontrol atau *uncontrolled eating* (UE), makan emosional atau *emotional eating* (EE), dan pengendalian kognitif atau *cognitive restraint* (CR). UE mengacu pada kecenderungan untuk makan berlebihan, dengan perasaan berada di luar kendali. EE mencerminkan kecenderungan untuk makan berlebihan sebagai respons terhadap emosi negatif yaitu, ketika merasa kesepian, cemas atau tertekan. CR mengacu pada kecenderungan untuk secara sadar membatasi asupan makanan daripada menggunakan isyarat fisiologis (yaitu, rasa lapar dan kenyang) sebagai pengatur asupan (Hays dan Roberts, 2008).

Penelitian Van Strien *et al.* (2016) telah menunjukkan hubungan perilaku makan dengan

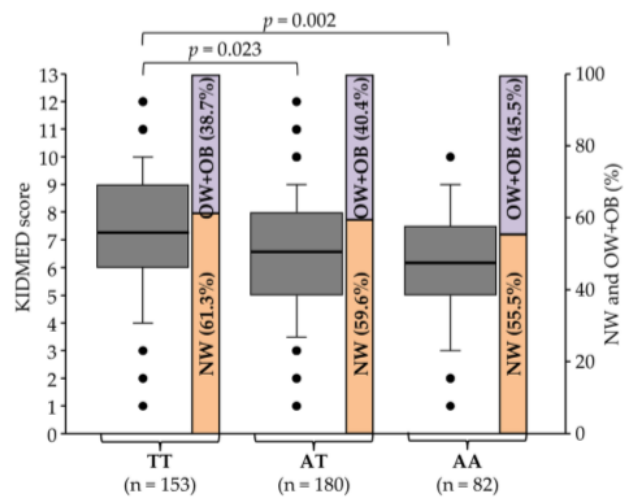
kenaikan berat badan dan peningkatan indeks massa tubuh (IMT) yang berhubungan langsung dengan asupan makanan. Keinginan kuat dan tak tertahankan untuk mengonsumsi jenis makanan tertentu didefinisikan sebagai nafsu makan, keinginan ini sangat umum dengan beberapa studi memperkirakan hal tersebut dialami oleh lebih dari 90% populasi orang dewasa (Hallam *et al.*, 2016). Sedangkan mengidam makanan dapat dipengaruhi oleh komponen selera yang didorong oleh kondisi emosional tertentu, seperti stres psikologis atau fisik, kecemasan, depresi, kemarahan, atau reaktansi psikologis terhadap makanan. Mengidam makanan yang meningkat telah dikaitkan dengan peningkatan IMT (Chao *et al.*, 2014).

Penelitian pada individu menunjukkan peran penting gen dalam menentukan IMT, mengendalikan massa lemak, dan mengatur distribusi jaringan lemak tubuh. Peran gen dalam pemunculan obesitas berkisar 6% sampai 85% (Yang *et al.*, 2014). Gen juga terlibat dalam mekanisme pengaturan pengeluaran energi dan asupan makanan. Penelitian terdahulu mendapatkan sejumlah lokus gen yang berkontribusi terhadap terjadinya obesitas. Walaupun ada kelemahan yaitu ketidakmampuan untuk menilai interaksi lingkungan secara umum terhadap obesitas. Beberapa gen yang penting dan berhubungan dengan obesitas telah diteliti pada berbagai etnis terutama di Eropa. Diantaranya polimorfisme gen *Fat Mass Obesity-Associated* (FTO) rs 9939609 (Qi, 2014).

Polimorfisme gen FTO adalah gen risiko obesitas pertama yang diakui oleh *Genome Wide Association Studies* (GWAS) dan merupakan gen yang paling kuat terkait dengan peningkatan IMT. Pertama kali dijelaskan pada tahun 2007, alat bioinformatika memperlihatkan bahwa gen FTO mengkode protein dari dioksigenase super-famili Fe (II) 2-oxoglutarate-dependen, dengan kemiripan yang tinggi dengan urutan enzim perbaikan DNA dari *Escherichia coli* AlkB dan homolog eukariotiknya AlkB 2 dan 3 (ABH2 dan 3). Gen ini juga mengkode RNA adenosine demethylase, di mana substrat utama adalah N6-

methyladenosine (m6A) (Jia *et al.*, 2011). Enzim m6A RNA demethylase mempengaruhi demetilasi asam nukleat, yang penting untuk pengaturan epigenetik (modifikasi kromatin dan DNA yang mengaktifkan atau menghambat gen tertentu). Gen FTO terletak di lengan panjang kromosom 16 pada posisi 12.2 dan terdiri dari sembilan ekson, menempati area > 400 kb (Ben *et al.*, 2015).

Polimorfisme gen FTO telah dipelajari dalam beberapa tahun terakhir dan telah diindikasikan sebagai prediktor obesitas pada beberapa populasi, dimana sekitar 50% populasi dunia adalah pembawa alel "risiko" (Gulati dan Yeo, 2013). Studi-studi ini menunjukkan hubungan varian gen FTO dengan asupan makanan, meningkatkan hipotesis pengaruh regulasi kelaparan dan rasa kenyang mungkin terkait dengan konsentrasi plasma hormon leptin dan ghrelin postprandial (Speakman, 2015).



Gambar 4. Proporsi *Normoweight* (NW) dan *Overweight+Obesity* (OW+OB) pada gen FTO rs9939609 (Adrián, *et al.*, 2020).

Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) gen FTO yang paling banyak dipelajari adalah rs9939609, yang terdiri dari alel A dan T, di mana alel risiko A tampaknya berhubungan langsung dengan peningkatan akumulasi lemak tubuh, terutama ketika disajikan sebagai Homozigot AA (Speakman, 2015). Alel A rs9939609 mempengaruhi obesitas tetapi tidak berkontribusi pada kontrol pengeluaran energi. Sebaliknya, berdasarkan penelitian pada manusia, nafsu makan dan kebiasaan makan anak-anak dan

remaja dipengaruhi oleh genotipe FTO yang menunjukkan jalur ke fenotip *hyperphagic* atau preferensi untuk makanan berkalori tinggi (Lappalainen, 2012).

Polimorfisme gen FTO telah dilaporkan mempengaruhi hasrat makanan, pada individu yang membawa alel A yang rentan terhadap obesitas, mereka memiliki total mengidam makanan dan berkorelasi dengan IMT yang lebih tinggi dibandingkan dengan TT homozigot. Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang mengelompok di intron pertama dari gen FTO menunjukkan hubungan terkuat dengan IMT (~ 0,35 kg/m² per allele), dan risiko obesitas. Rs9939609 FTO-SNP bertanggung jawab atas peningkatan yang sederhana, tetapi signifikan secara statistik, sebesar 0,4 kg / m² unit IMT untuk setiap alel risiko (A) (Speliote, 2010). Penelitian lain mengatakan bahwa gen yang terkait dengan FTO tetap menjadi lokus dengan varians IMT tertinggi pada orang dewasa dan anak-anak, di mana alel minor meningkatkan IMT sebesar 0,39 kg/m² dan risiko obesitas sebesar 1,20 kali lipat (Loos, 2014). Individu dengan alel A homozigot mempunyai berat badan 3 kg lebih dan risiko obesitas 1,5 kali lebih besar dibandingkan individu tanpa alel risiko (Zhao *et al.*, 2014).

Penelitian lain menunjukkan interaksi yang signifikan antara efek diet tinggi lemak dan genotip FTO pada IMT, dimana peningkatan IMT pada genotip FTO adalah unik pada tingkat konsumsi tinggi lemak (Yang *et al.*, 2014). Alel A FTO rs9939609 telah terbukti berhubungan dengan asupan asam lemak jenuh yang tinggi untuk memberikan IMT atau lingkar pinggang yang lebih besar. Alel A FTO rs9930609 dikaitkan dengan peningkatan asupan lemak 1,5 g/hari dan jumlah energi 25 kJ/hari (berdasarkan food record 3 hari) pada anak-anak (Philips *et al.*, 2012). Berdasarkan hasil penelitian, individu yang memiliki alel A homozigot dari gen FTO rs 9939609 memperlihatkan kebiasaan makan yang jelek, peningkatan asupan energi terutama asupan lemak. Hal tersebut juga berhubungan dengan kepatuhan yang rendah terhadap diet Mediterania (Lee *et al.*, 2010).

Protein FTO dihasilkan oleh inti sel di hampir semua jaringan manusia, tetapi paling banyak ditemukan di otak, terutama dalam nukleus *arcuate* di hipotalamus, yaitu zona kontrol nafsu makan yang memainkan peran penting dalam sensitivitas terhadap rasa kenyang, perilaku makan, pengaturan energi homeostasis, dan pengaturan asupan makanan (Jia *et al.*, 2011). Gen FTO mempengaruhi nafsu makan/*appetite*, kebiasaan makan, pemilihan makanan, aktivitas fisik dan psikologi (depresi). Penelitian lain melaporkan bahwa gen FTO berhubungan dengan peningkatan hormon ghrelin (*hunger hormone*) dan penurunan hormon leptin (*satiety hormone*) (Benedict *et al.*, 2014). Alel A FTO dapat mengganggu level sirkulasi dari hormon *orexigenic acyl-ghrelin* dan mengurangi pengurangan nafsu makan postprandial. Terjadinya obesitas cenderung berkaitan dengan peningkatan asupan energi dan peningkatan rasa lapar atau berkurangnya rasa kenyang (Karra *et al.*, 2013).

Sesuai dengan hasil yang dijelaskan sebelumnya, Karra *et al.* (2013) juga menunjukkan tingkat sirkulasi hormon acylghrelin yang tidak teratur dan penurunan nafsu makan postprandial yang lebih rendah. Subjek AA dan TT menunjukkan respons saraf yang berbeda terhadap sirkulasi acylghrelin di daerah otak yang mengatur nafsu makan, *reward*, dan motivasi. Termasuk, Sel-sel darah tepi dari subjek AA menunjukkan peningkatan FTO mRNA, penurunan mRNA N6methyladenosine methylation, dan peningkatan ghrelin mRNA yang melimpah dibandingkan dengan subyek TT, mendukung hipotesis bahwa FTO gen terlibat dalam perilaku makan. Cecil *et al.* (2008) dan Wardle *et al.* (2009) menunjukkan bahwa alel A dikaitkan dengan peningkatan asupan energi pada anak-anak.

Penelitian Susmiati *et al.* (2018) menemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam beberapa faktor risiko metabolik, seperti berat badan, IMT, lingkar pinggul, % lemak tubuh dan tekanan darah sistolik, yang terkait varian rs9939609. Subyek dengan genotipe AA

memiliki berat badan, IMT, lingkaran pinggul, % lemak tubuh dan tekanan darah sistolik yang lebih tinggi dibandingkan subyek dengan genotipe TT atau TA (semua $p < 0.05$). Genotipe AA, 71,4% tidak memiliki preferensi untuk diet buah dan sayur. Subjek dengan alel A lebih cenderung memakan protein hewani, diet tipe barat, makanan manis dan diet dengan protein nabati lebih sedikit. Temuan ini sama dengan penelitian Dina *et al.* (2007) yang melaporkan bahwa alel homozigot dalam FTO rs9939609 terkait dengan obesitas di masa kecil.

Variasi genetik dapat mengubah cara anak-anak mengenali kesukaan mereka akan makanan kaya lemak. Gula dan lemak adalah dua bahan makanan yang paling disukai oleh anak-anak, tetapi sayuran hampir tidak disukai secara *universal* (Obregón *et al.*, 2018). Pada subyek obesitas, ada hubungan antara rs9939609 genotipe dan preferensi buah. Peserta dengan genotipe AA tidak menyukai diet buah dan sayuran. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada anak-anak dan remaja Han Cina. Ada interaksi antara varian FTO dan asupan serat pada mereka yang mengalami obesitas umum, efek yang lebih menonjol pada mereka yang mengonsumsi serat makanan tingkat tinggi dan memiliki alel risiko yang tinggi (Yang *et al.*, 2014). Temuan utama dari penelitian Obregón *et al.* menunjukkan bahwa polimorfisme gen FTO rs9939609 dikaitkan dengan beberapa pola perilaku makan pada anak-anak yang menunjukkan nafsu makan, *emotional eating* (EE), kenikmatan makanan yang lebih tinggi, serta responsifitas dan kelambatan makan yang lebih rendah (Obregón *et al.*, 2018).

Mekanisme SNP dapat memengaruhi FTO dan mengubah perilaku makan masih belum jelas, tetapi ada beberapa bukti dari uji coba hewan dan studi *in vitro* yang sesuai dengan hubungan antara FTO varian genetik dan asupan energi total dan perilaku makan pada manusia. Sebagai contoh, Church *et al.* (2009) menunjukkan bahwa FTO yang berlebih menyebabkan peningkatan massa lemak tubuh, terlepas dari apakah tikus diberi makan diet standar atau tinggi lemak. Uji coba pada tikus menunjukkan bahwa FTO mRNA

sangat diekspresikan di area otak yang penting untuk regulasi konsumsi energi; begitu juga, kekurangan makanan meningkatkan ekspresi FTO dalam hipotalamus tikus, konsisten dengan hipotesis bahwa gen pada FTO lokus berperan dalam mengatur perilaku makan. Selanjutnya, Tung *et al.* (2010) menunjukkan bahwa ekspresi FTO dalam nukleus arcuate sebesar 40%, meningkatkan asupan makanan sebesar 16%. Semua hasil ini bisa dikaitkan dengan hubungan antara FTO SNP dan perilaku makan.

Pengaruh varian genetik FTO menjadi semakin kuat sepanjang rentang umur. Diantara kelompok-kelompok etnis, pengaruh gen FTO pada adipositas signifikan pada orang-orang keturunan Eropa dan Asia tapi kurang signifikan antara keturunan Afrika (Shinozaki *et al.*, 2014). Penelitian sebelumnya melaporkan pada etnis tertentu ada hubungan yang signifikan antara polimorfisme FTO rs9939609 dan obesitas, sementara pada etnis lain tidak ada hubungan dengan obesitas. Perbedaan hasil penelitian disebabkan karena bervariasinya faktor lingkungan yang mungkin terkait dengan genotype (Dorajoo *et al.*, 2010).

Interaksi antara genotipe FTO dan aktivitas fisik terhadap IMT pada remaja dan dewasa telah dilaporkan secara konsisten. Penelitian pada hewan coba mencit mendapatkan bahwa terjadi penurunan ekspresi FTO di otak pada binatang yang diberi latihan/aktifitas fisik. Kemungkinan obesitas pada individu yang mempunyai alel minor dari rs9939609 akan berkurang pada kelompok yang aktif secara fisik (odds ratio = 1,22 / alel, 95% CI 1,19-1,25) dibandingkan dengan kelompok yang tidak aktif (odds ratio = 1,30/alel, 95% CI 1,24-1,36) (Kilpeläinen *et al.*, 2011). Dampak dari polimorfisme FTO rs9939609 pada parameter lemak tubuh jauh lebih rendah pada remaja yang melakukan aktivitas fisik yang direkomendasikan (yaitu, ≥ 60 menit/hari, aktivitas sedang hingga yang kuat) dibandingkan dengan mereka yang tidak: +0,17 vs 0,65 per alel risiko terhadap IMT, + 0,40% vs + 1,70% per alel risiko terhadap persentase lemak tubuh, dan +0,60 vs +1,15 cm

per alel risiko terhadap lingkaran pinggang (Ruiz *et al.*, 2010).

SIMPULAN

Obesitas pada anak dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan faktor genetik. Mikrobiota usus merupakan faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap kejadian obesitas anak. Mikrobiota usus setelah memetabolisme ellagitannin (ET) dan *polyphenol ellagic acid* (EA) akan melepaskan Urolithin (UM-A, UM-B dan UM-0) bergantung pada komposisi mikrobiota usus. Mikrobiota usus *Coriobacteriaceae* terdapat banyak pada anak-anak dan remaja obesitas. Jumlah *Coriobacteriaceae* berbanding lurus dengan kadar UM-B. Pada individu yang obesitas kadar UM-B tinggi, sedangkan kadar UM-A sebaliknya. Salah satu gen yang berhubungan dengan obesitas adalah polimorfisme gen Fat Mass and Obesity-Association (FTO) rs9939609. Gen ini merupakan gen yang paling kuat terkait peningkatan IMT. FTO dihasilkan oleh inti sel, dan paling banyak ditemukan di otak, terutama dalam nukleus arcuate di hipotalamus, yaitu zona kontrol nafsu makan. Individu yang memiliki alel A homozigot dari gen FTO rs9939609 memperlihatkan kebiasaan makan yang jelek, peningkatan asupan energi terutama asupan lemak yang menjadi faktor risiko obesitas.

Skrining awal obesitas anak dengan menggunakan kedua metode di atas penting untuk dilakukan. Skrining diperlukan agar obesitas anak dapat diantisipasi sedini mungkin sehingga dapat mencegah dan menurunkan angka morbiditas dan komplikasi obesitas anak.

DAFTAR PUSTAKA

Adrián C. M, Gonzalo C, María V. S, & Juan C.E. (2020). *Genetic polymorphisms, Mediterranean Diet and Microbiota-Associated Urolithin Metabotypes can predict obesity in childhood-Adolescence*. Scientific Report, 10:7850

Bai, J., Hu, Y. & Bruner, D. W. (2019). *Composition of gut microbiota and its association with body mass index and*

lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr. Obes*, 14: e12480.

- Benedict C, Axelsson T, Söderberg S, et al. (2014). *Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is linked to higher plasma levels of the hunger hormone ghrelin and lower serum levels of the satiety hormone leptin in older adults*. *Diabetes*, 63(11), 3955-9.
- Ben-Haim MS, Moshitch-Moshkovitz S, Rechavi G. (2015). *FTO: Linking M6a Demethylation To Adipogenesis*. *Cell Res*, 25(1):3-4.
- Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. (2015). *Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity*. *Nat Rev Endocrinol*, 11:577-91.
- Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CNA. (2008). *An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children*. *N Engl J Med*, 359: 2558-2566.
- Chao A, Grilo CM, White MA, Sinha R. (2014). *Food Cravings, Food Intake, and Weight Status in a Community-Based Sample*. *Eat. Behav*, 15: 478-482.
- Chen J, He X, Huang J. (2014). *Diet Effects In Gut Microbiome And Obesity*. *J Food Sci*, 79(4): R442-R451.
- Chevalier C *et al.* (2015). *Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold*. *Cell* 163, 1360-1374.
- Church C, Lee S, Bagg EA, McTaggart JS, Deacon R, Gerken T et al. (2009). *A Mouse Model For The Metabolic Effects Of The Human Fat Mass And Obesity Associated FTO Gene*. *PLoS Genet*, 5(8):e1000599.
- Conterno L., Fava F., Viola R., Tuohy K.M. (2011). *Obesity and the gut microbiota: Does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease?*. *Genes Nutr*, 6:241-260.
- Cortés-Martín A, Colmenarejo G, Selma MV, et al. (2020). *Genetic Polymorphisms, Mediterranean Diet and Microbiota-Associated Urolithin Metabotypes can*

- Predict Obesity in Childhood-Adolescence*. Sci Rep, 10: 7850.
- Dina CD Meyre S, Gallina E, Durand A, Korner et al. (2007). *Variation In FTO Contributes To Childhood Obesity And Severe Adult Obesity*. Nat. Genet., 39: 724-726.
- Dorajoo R, Blakemore AI, Sim X, et al. (2010). *Replication Of 13 Obesity Loci Among Singaporean Chinese, Malay And Asian-Indian Populations*. Int J Obes (Lond), 36(1), 159-163.
- Gozales, H. (2016). *Managing Patient with Obesity*. ADIS, 1-84.
- Gulati P, Yeo GS. (2013). *The Biology Of FTO: From Nucleic Acid Demethylase To Amino Acid Sensor*. Diabetologia, 56(10): 2113–2121.
- Hallam J, Boswell RG, DeVito EE, Kober H. (2016). *Gender-Related Differences in Food Craving and Obesity*. Yale J. Biol. Med, 89: 161–173.
- Hays NP, Roberts SB. (2008). *Aspects of Eating Behaviors “disinhibition” and “restraint” are Related to Weight Gain and IMT in Women*. Obesity, 16: 52–58.
- Head, GA. (2015). *Cardiovascular And Metabolic Consequences Of Obesity*. Front Physiol, 6 (32).
- Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. (2011). *N6-Methyladenosine In Nuclear RNA Is A Major Substrate Of The Obesity-Associated FTO*. Nat Chem Biol, 7(12):885–887.
- Karra E, O.G. O’Daly AI, Choudhury A, Yousseif and S Millership et al. (2013). *A Link Between FTO, Ghrelin And Impaired Brain Food-Cue Responsivity*. J. Clin. Investig., 123: 3539-3551.
- Kilpeläinen To, Qi L, Brage S, et al. (2011). *Physical Activity Attenuates the Influence of FTO Variants on Obesity Risk: A Meta-Analysis of 218,166 Adults and 19,268 Children*. PLoS Med, 8(11): e1001116.
- Kementrian Kesehatan. (2018). *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Lappalainen T, J Lindstrom, J. Paananen, J.G. Eriksson, L. Karhunen, J. Tuomilehto And M. Uusitupa. (2012). *Association Of The Fat Mass And Obesity-Associated (FTO) Gene Variant (rs9939609) With Dietary Intake In The Finnish Diabetes Prevention Study*. Br. J. Nutr., 108: 1859-1865
- Lee H, kyoung Kim I, Kang JH, Ahn Y, Han B, Lee J, Song J. (2010). *Effects of Common FTO Gene Variants Associated with IMT on Dietary Intake and Physical Activity in Koreans*. Clin. Chim. Acta, 411: 1716–1722.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. (2006). *An Obesity-Associated Gut Microbiome With Increased Capacity For Energy Harvest*. Nature, 444(7122):1027–1031.
- Loos RJ, Yeo GS. (2014). *The Bigger Picture Of FTO: The First GWAS-identified Obesity Gene*. Nat Rev Endocrinol, 10(1):51-61.
- Lu Q, Hou F, Sun Y, Zhang Z, Tao F. (2014). *Relations Between Duration Of Sleep, Dietary Patterns And The Prevalence Of Overweight/Obesity Among 11-13 Year Olds In Xuzhou, Jiangsu Province Of China*. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 35(4), 381-385.
- Masrul. (2018). *Epidemi Obesitas Dan Dampaknya Terhadap Status Kesehatan Masyarakat Serta Sosial Ekonomi Bangsa*. Majalah Kedokteran Andalas, 41(3): 152-162.
- Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. (2017). *Obesity Pandemic: Causes, Consequences, And Solutions-But Do We Have The Will?*. Fertil Steril, 107: 833–839.
- Nirmalkar, K. et al. (2018). *Gut microbiota and endothelial dysfunction markers in obese Mexican children and adolescents*. Nutrients, 10: 2009.
- Obregón AM, Santos JL, Valladares M, Cameron JD, Goldfield GS. (2018). *Association Of The FTO Fat Mass And Obesity – Associated Gene Rs9939609 Polymorphism*

- With Rewarding Value Of Food And Eating Behavior In Chilean Children.* Nutrition.
- Phillips CM, Kesse-Guyot , McManus et al. (2012). *High Dietary Saturated Fat Intake Accentuates Obesity Risk Associated with the Fat Mass and Obesity Associated Gene in Adults.* The Journal of Nutrition Biochemical, Molecular, and Genetic Mechanisms.
- Qi L. (2014). *Gene-Diet Interaction And Weight Loss.* Current Opinion in Lipidology, 25(1), 27-34.
- Rampelli, S. et al. (2018). *Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity.* Commun Biol, 1: 222.
- Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. (2015). *The Gutmicrobiota Inhuman Energy Homeostasis And obesity.* Trends Endocrinol Metab, 26:493–501.
- Ruiz JR, Labayen I, Ortega FB, et al. (2010). *Attenuation of the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: the HELENA study.* Arch Pediatr Adolesc Med, 164(4):328-33.
- Scheepers, L. E. et al. (2015). *The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study.* Int. J. Obes. (Lond), 39: 16–25.
- Selma MV, González-Sarrías A, Salas-Salvadó J, et al. (2018). *The Gut Microbiota Metabolism Of Pomegranate Or Walnut Ellagitannins Yields Two Urolithin-Metabotypes That Correlate With Cardiometabolic Risk Biomarkers: Comparison Between Normoweight, Overweight-Obesity And Metabolic Syndrome.* Clin Nutr, 37(3): 897-905.
- Selma MV, Romo-Vaquero M, García-Villalba R, González-Sarrías A, Tomás-Barberán FA, Espín JC. (2016). *The Human Gut Microbial Ecology Associated With Overweight And Obesity Determines Ellagic Acid Metabolism.* Food Funct, 7(4): 1769-1774.
- Shinozaki K, Okuda M, Hinoda Y, Okayama N, Fukuda T, Kunitsugu I. (2014). *Fatmass And Obesity-Associated Gene Variant And Changes Of Body Mass Index, From Ages 3 To 13 Years.* Obes Res Clin Pract, 8(4): e382-387.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. (2013). *The Gut Microbiota, Obesity And Insulin Resistance.* Mol Aspects Med, 34(1):39-58.
- Speakman JR. (2015). *The “Fat Mass and Obesity Related” (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance.* Curr Obes Rep, 4(1):73–91.
- Speliote EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, Allen HL, Lindgren CM, Luan J, Mägi R. (2010). *Association Analyses of 249,796 Individuals Reveal 18 New Loci Associated with Body Mass Index.* Nat. Genet, 42: 937.
- Susmiati, Nur Indrawaty L, Ingrid S, Jamsari. (2018). *Association of Fat Mass and Obesity-associated rs9939609 Polymorphisms and Eating Behaviour and Food Preferences in Adolescent Minangkabau Girls.* Pak. J. Nutr., 17 (10): 471-479.
- Tomás-Barberán, F. A., García-Villalba, R., González-Sarrías, A., Selma, M. V. & Espín, J. C. (2014). *Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status.* J. Agric. Food Chem, 62: 6535–6538.
- Tung YC, Ayuso E, Shan X, Bosch F, O'Rahilly S, Coll AP et al. (2010). *Hypothalamic-Specific Manipulation Of Fto, The Ortholog Of The Human Obesity Gene FTO, Affects Food Intake In Rats.* PLoS One, 19,5(1):e8771.
- Van Strien T, Kontinen H, Homberg JR, Engels RC, Winkens LH. (2016). *Emotional Eating*

- as a Mediator between Depression and Weight Gain*. *Appetite*, 100: 216–224.
- Wang AA, Harrison K, Musaad S, Donovan SM, Teran-Garcia M, the STRONG Kids Research Team. (2019). *Genetic Risk Scores Demonstrate The Cumulative Association Of Single Nucleotide Polymorphisms In Gut Microbiome-Related Genes With Obesity Phenotypes In Preschool Age Children*. *Pediatric Obesity*, 14 :e12530
- Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. (2009). *The FTO Gene And Measured Food Intake In Children*. *Int J Obes*, 33: 42–5
- World Health Organization. (2020). *Obesity And Overweight* (Internet). <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> (Akses 22 Mei 2020).
- Xia Q, Grant SFA. (2013). *The Genetics Of Human Obesity*. *Ann N Y Acad Sci*, 1281(1):178–190.
- Xifra, G., Moreno-Navarrete, J. M., & Fernández-Real, J. M. (2018). *The Microbiota and Energy Balance. Obesity*. In: Sbraccia P., Finer N. (eds) *Obesity*. Endocrinology. Springer, Cham, 1–18.
- Yang M, Xu Y, Liang L, et al. (2014). *The Effects Of Genetic Variation In FTO Rs9939609 On Obesity And Dietary Preferences In Chinese Han Children And Adolescents*. *Plos One*, 9(8): e104574.
- Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. (2014). *FTO and obesity: mechanisms of association*. *Curr Diab Rep*, 14(5): 486.