

Review article

## HUBUNGAN POLIMORFISME GEN MELANOCORTIN 4 RECEPTOR (MC4R) RS17782313 TERHADAP DIABETES MELITUS : SEBUAH TINJAUAN NARATIF

Muhammad Rizky Siregar<sup>1</sup>, Anggelia Puspasari<sup>2</sup>, Citra Maharani<sup>2</sup>, Ahmad Syauby<sup>2</sup>

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi<sup>1</sup>  
Departemen Biologi Kedokteran dan Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,  
Universitas Jambi<sup>2</sup>

**Email Corresponding:**  
[mrsrizky59@gmail.com](mailto:mrsrizky59@gmail.com)

Page : 37-43

**Kata Kunci :**  
Polimorfisme gen MC4R;  
rs17782313; diabetes melitus tipe 2

**Keywords:**  
*MC4R gene polymorphism;  
rs17782313; type 2 diabetes  
mellitus*

**Article History:**  
*Received: 30-01-2026  
Revised: 04-03-2026  
Accepted: 04-03-2026*

**Published by:**  
Tadulako University,  
Managed by Faculty of Medicine.  
**Email:** [fk@untad.ac.id](mailto:fk@untad.ac.id)  
**Address:**  
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of  
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

### ABSTRAK

Latar Belakang: Melanocortin 4 receptor (MC4R) berperan sentral dalam regulasi nafsu makan dan homeostasis energi. Polimorfisme rs17782313 di wilayah hilir MC4R konsisten dikaitkan dengan obesitas, hiperglikemia, dan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 (DMT2), meski besar efeknya bervariasi antar etnis dan desain studi. Meta-analisis berskala besar menunjukkan alel risiko C meningkatkan risiko DMT2 sebagian independen dari IMT. Metode: pencarian literatur pada PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar; studi berbahasa Inggris atau Indonesia mengenai genotipe rs17782313 dimasukkan, sedangkan publikasi non-jurnal serta penelitian yang tidak menyajikan data genotipe tidak diikutsertakan dalam tinjauan ini. Hasil: Bukti lintas etnis menunjukkan pembawa alel C memiliki peningkatan risiko DMT2 6–10%. Pada populasi Korea, alel C menunjukkan asosiasi dengan glukosa puasa yang lebih tinggi dan risiko diabetes yang meningkat, dengan perbedaan efek menurut jenis kelamin dan IMT. Hal ini diperkuat oleh systematic review tahun 2023 yang melaporkan hubungan rs17782313 dengan peningkatan IMT, lingkaran pinggang, dan glukosa. Kesimpulan; polimorfisme MC4R rs17782313 diduga berperan sebagai penanda kerentanan genetik terhadap DM, khususnya DMT2. Diperlukan penelitian kohort berskala besar serta kajian fungsional untuk menegaskan hubungan kausal dan mengklarifikasi interaksi antara faktor genetik dan lingkungan.

### ABSTRACT

*Background: Melanocortin 4 receptor (MC4R) plays a central role in appetite regulation and energy homeostasis. The rs17782313 polymorphism in the downstream region of MC4R has been consistently associated with obesity, hyperglycemia, and an increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM), although the magnitude of the effect varies across ethnicities and study designs. A large-scale meta-analysis indicates that the C risk allele increases the risk of T2DM partially independent of BMI. Methods: Literature search on PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar; studies in English or Indonesian on the rs17782313 genotype were included, while non-journal publications and studies that did not present genotype data were not included in this review. Results: Cross-ethnic evidence indicates that carriers of the C allele have a 6–10% increased risk of T2DM. In the Korean population, the C allele was associated with higher fasting glucose and increased diabetes risk, with differences in effect according to sex and BMI. This was reinforced by a 2023 systematic review reporting an association between rs17782313 and increased BMI, waist circumference, and glucose. Conclusion: The MC4R rs17782313 polymorphism is thought to act as a genetic susceptibility marker for DM, particularly T2DM. Large-scale cohort studies and functional studies are needed to confirm the causal relationship and clarify the interaction between genetic and environmental factors.*

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah akibat ketidakmampuan pankreas dalam memproduksi insulin secara efektif, serta adanya gangguan dalam fungsi insulin.<sup>1</sup> *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 memperkirakan bahwa sekitar 19,5 juta orang Indonesia hidup dengan diabetes dan diproyeksikan akan meningkat menjadi 28,6 juta pada tahun 2045. Data tersebut mengindikasikan bahwa Indonesia menempati urutan kelima secara global dalam hal jumlah individu yang terdiagnosa diabetes melitus.<sup>2</sup>

Diabetes melitus memiliki dasar genetik yang kuat; individu dengan riwayat keluarga tingkat pertama memiliki peningkatan risiko yang signifikan. Apabila kedua orang tua menderita diabetes, risiko tersebut dapat meningkat hingga dua kali lipat. Beberapa faktor risiko diabetes melitus telah teridentifikasi, meliputi obesitas dan obesitas sentral, etnisitas, riwayat keluarga dengan diabetes, peningkatan tekanan darah, dislipidemia, faktor gaya hidup, serta asupan makanan. Beberapa faktor risiko ini berhubungan dengan metabolisme fungsional; oleh karena itu, pendekatan diagnosis berbasis genetik berpotensi menjadi instrumen yang lebih menjanjikan di masa mendatang, mengingat lebih dari 200 lokus genetik telah teridentifikasi memiliki korelasi dengan risiko diabetes melitus.<sup>3</sup>

*Melanocortin receptor 4 (MC4R)*, anggota keluarga reseptor berpasangan protein G dan dengan hormon perangsang alfa-melanosit ( $\alpha$ -MSH) sebagai ligannya, terutama didistribusikan di hipotalamus ventromedial dan merupakan modulator penting dari asupan makanan dan homeostasis energi. Gen MC4R manusia terletak di wilayah 18q21 kromosom

18. Peran MC4R dalam menjaga homeostasis energi, dengan menyoroti fungsinya lebih dari regulasi nafsu makan semata. MC4R, yang terutama terdapat di hipotalamus, diaktifkan oleh  *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH). Aktivasi ini memicu penurunan asupan makanan sekaligus meningkatkan pengeluaran energi. *Genome Wide Association Study* (GWAS) dan teknologi *next-generation sequencing* (NGS) telah mengidentifikasi sejumlah varian baru pada gen MC4R maupun wilayah sekitarnya yang terkait dengan obesitas, resistensi insulin, dan gangguan metabolik.<sup>4-6</sup>

Gen MC4R memperlihatkan banyak variasi genetik, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa rs17782313 pada gen MC4R berkaitan dengan obesitas dan diabetes melitus tipe 2. SNP rs17782313, terletak sekitar 190 kilobase di bagian hilir gen MC4R, adalah variasi nukleotida tunggal yang diubah dari timin (T) menjadi sitosin (C). Alel C varian rs17782313 dilaporkan secara luas terkait dengan gangguan metabolisme seperti obesitas, hiperglikemia, dan dislipidemia pada anak-anak dan orang dewasa.<sup>4</sup>

Kecenderungan meningkatnya prevalensi diabetes melitus di Indonesia menunjukkan perlunya analisis mendalam terhadap keterlibatan polimorfisme MC4R rs17782313 dalam populasi Indonesia. Penelitian ini dimaksudkan untuk memberikan pemahaman lebih mendalam mengenai keterlibatan genetik yang mempengaruhi diabetes melitus pada populasi Indonesia.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini adalah tinjauan naratif yang bertujuan menghimpun, menilai, dan mensintesis bukti ilmiah mengenai kaitan antara polimorfisme MC4R rs17782313 dan kejadian diabetes melitus. Pencarian literatur

dilakukan pada basis data PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect dengan istilah pencarian: “MC4R gene polymorphism”, “rs17782313”, “MC4R and diabetes”. Kriteria inklusi meliputi publikasi dalam bahasa Indonesia atau Inggris yang membahas hubungan varian rs17782313 dengan diabetes melitus. Sumber non-jurnal (mis. skripsi/tesis), serta studi yang tidak menyajikan genotip rs17782313 atau yang datanya tidak memungkinkan ekstraksi genotip, dikecualikan. Penyaringan dan pengorganisasian literatur dilakukan secara independen oleh penulis. Walaupun tidak dilakukan meta-analisis, sintesis naratif menunjukkan adanya asosiasi antara alel rs17782313 dengan peningkatan diabetes melitus; tinjauan ini juga menyoroiti peran variasi pada wilayah promoter yang dapat menurunkan ekspresi MC4R.

**HASIL**

Pencarian literatur melalui PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect dengan kata kunci “MC4R gene polymorphism”, “rs17782313”, “MC4R and diabetes” menghasilkan sejumlah artikel yang membahas asosiasi antara polimorfisme MC4R rs17782313 dan diabetes melitus.

Beberapa studi populasi menunjukkan bahwa variasi genetik MC4R rs17782313 berhubungan dengan peningkatan resistensi insulin yang menjadi faktor resiko diabetes melitus (mis. Korea; studi *cross-sectional* oleh Sull et al.) menemukan hubungan antara genotipe TC/CC dan peningkatan kejadian

diabetes dan penyakit kardiovaskular, termasuk subanalisis berdasarkan jenis kelamin yang menunjukkan variasi efek. Secara keseluruhan, bukti epidemiologis mendukung peran varian MC4R sebagai faktor risiko sedang untuk obesitas dan DMT2, meskipun ukuran efek relatif kecil dan dapat dimodifikasi oleh faktor lingkungan.<sup>7</sup>

Meta-analisis oleh Yang et al. (2024) menunjukkan bahwa polimorfisme MC4R rs17782313 berasosiasi dengan peningkatan risiko diabetes dan hipertensi, sehingga mendukung peran varian ini dalam kerentanan metabolik yang relevan dengan DMT2. Meta-analisis lainnya yang dilakukan pada tahun 2023 menguatkan bahwa alel C pada rs17782313 terkait dengan peningkatan risiko obesitas dan hiperglikemia, sehingga secara tidak langsung menambah risiko DMT2.<sup>4,8</sup>

Berdasarkan temuan penelitian terdahulu, alel C pada polimorfisme MC4R rs17782313 dikategorikan sebagai alel risiko, karena berhubungan dengan peningkatan IMT, lingkaran pinggang, hiperglikemia, dan risiko diabetes melitus tipe 2, sedangkan alel T dianggap sebagai alel non-risiko yang digunakan sebagai pembanding (wild-type).

**Beberapa Penelitian Terdahulu**

Berbagai penelitian terdahulu telah dilakukan untuk meneliti keterkaitan antara polimorfisme gen MC4R rs17782313 dan diabetes melitus. Rangkuman hasil dari penelitian tersebut disajikan secara ringkas pada Tabel 1.

**Tabel 1** Penelitian terdahulu

Nama Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Populasi Penelitian	Desain Penelitian	Hasil Penelitian
Jae Woong Sull, Kim, and Sun Ha Jee. (2020)	Association of MC4R rs17782313 with diabetes and cardiovascular	Korea	Case-control	Varian rs17782313 berhubungan dengan kenaikan rerata kadar glukosa puasa dan BMI/berat badan (efek per alel = +1,5 mg/dL untuk glukosa dan +0,23 untuk BMI).

	disease in Korean men and women			
Yang H, Huang Q, Yu H, Quan Z. (2024)	Associations Between Obesity-Related Gene MC4R rs17782313 Locus Polymorphism and Components of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Metab Syndr Relat Disord.</i>	Kaukasia, Asia	Meta-analisis	Meta-analisis ini menyimpulkan bahwa Meta-analisis oleh Yang et al. (2024) yang melibatkan 22 studi, dengan total 28.018 kasus dan 98.994 kontrol pada populasi Asia dan Kaukasia, mengevaluasi kaitan polimorfisme MC4R rs17782313 dengan berbagai komponen sindrom metabolik. Hasilnya menunjukkan bahwa rs17782313 berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes
Youjin Zhang, Shiyun Li, Haiyan Nie, Xue Wang, Xuanxuan LI, Jinhui Wen, Mengxi Li, and Yongyan Song. (2023)	The rs17782313 polymorphism near MC4R gene confers a high risk of obesity and hyperglycemia, while PGC1 $\alpha$ rs8192678 polymorphism is weakly correlated with glucose metabolic disorder: a systematic review and meta-analysis	<i>European Caucasians, East Asians, West Asians, dan South Americans.</i>	Meta-analisis	Penelitian ini melaporkan adanya hubungan polimorfisme genetic MC4R dengan gangguan metabolik. Pembawa alel C dari polimorfisme rs17782313 memiliki tingkat rata-rata indeks massa tubuh, lingkaran pinggang, dan glukosa darah yang lebih tinggi dibandingkan dengan bukan pembawa alel C.

## PEMBAHASAN

### Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai kondisi patologis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), yang disebabkan oleh disfungsi pankreas dalam sekresi insulin yang adekuat atau resistensi perifer terhadap kerja insulin. Seseorang dapat dikatakan diabetes

melitus apabila mengeluhkan gejala klasik poliuria, polidipsia, polifagia atau penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, serta gejala lain seperti kelemahan, parestesia, pruritus, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, atau pruritus vulva pada wanita. Diagnosis ditegakkan bila memenuhi salah satu kriteria berikut: glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL (puasa didefinisikan sebagai tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam), glukosa

plasma  $\geq 200$  mg/dL dua jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 g, glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL disertai gejala klasik, atau hemoglobin terglikasi (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  yang diukur menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).<sup>9</sup>

### Gen MC4R

MC4R adalah reseptor GPCR di hipotalamus yang diaktivasi oleh  $\alpha$ -MSH dari neuron POMC dan diantagonis oleh AgRP; aktivasi MC4R menekan asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi sehingga menjaga keseimbangan energi.<sup>6,10</sup> Bukti praklinik terbaru menunjukkan bahwa aktivasi jalur MC4R di hipotalamus dapat meningkatkan respons termogenik jaringan adiposa, sehingga berpotensi menaikkan pengeluaran energi.<sup>11</sup> di tingkat hilir, modulasi komponen pensinyalan cAMP berkaitan dengan fenotipe obesitas/DMT2, mengindikasikan bahwa variasi pada sumbu MC4R–cAMP dapat berdampak pada status metabolik. Keseluruhan data ini menegaskan peran MC4R sebagai pengendali pusat homeostasis energi dengan konsekuensi metabolik yang luas.<sup>6,10,11</sup>

### Hubungan Polimorfisme Gen MC4R Terhadap Diabetes Melitus

Beberapa penelitian terdahulu telah memperjelas peran MC4R dalam menjaga homeostasis energi, dengan menyoroti fungsinya lebih dari regulasi nafsu makan semata. MC4R, yang terutama terdapat di hipotalamus, diaktifkan oleh  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH). Aktivasi ini memicu penurunan asupan makanan sekaligus meningkatkan pengeluaran energi.<sup>6</sup> Genome Wide Association Study (GWAS) berskala besar telah mengidentifikasi berbagai lokus genetik yang berasosiasi dengan indeks massa

tubuh dan obesitas, termasuk varian pada gen MC4R yang berkontribusi terhadap kerentanan metabolik.<sup>10</sup> Varian ini mencakup mutasi loss-of-function dan variasi yang mempengaruhi elemen regulator MC4R, yang berpotensi mengubah tingkat ekspresinya.<sup>11</sup> Gangguan pada pensinyalan MC4R menyebabkan hiperfagia dan penurunan pengeluaran energi, sehingga mendorong keseimbangan energi positif yang kronis. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa MC4R juga memiliki peran dalam proses "browning" jaringan adiposa putih, yang berdampak pada peningkatan pengeluaran energi.<sup>12</sup> Penumpukan lemak tubuh yang berlebihan, terutama pada lemak visceral, dapat menimbulkan disfungsi jaringan adiposa. Kondisi ini ditandai oleh meningkatnya pelepasan asam lemak bebas, sitokin proinflamasi, dan radikal oksigen bebas, yang secara bersama memicu inflamasi kronis serta lipotoksitas pada organ-organ metabolik. Dampaknya, jalur pensinyalan insulin terganggu dan pada akhirnya berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin.<sup>13</sup> Dibidang transkriptomik dan metabolomik, telah memberikan pemahaman lebih mendalam mengenai dampak hilir dari disfungsi MC4R. Misalnya, individu dengan varian MC4R menunjukkan profil lipid yang berubah dan kadar penanda pro-inflamasi yang meningkat.<sup>14</sup> Sejalan dengan hal tersebut, studi prospektif pada Dongfeng-Tongji menunjukkan bahwa pola hidup yang terdiri dari diet seimbang, aktivitas fisik teratur, dan komposisi tubuh ideal secara signifikan menurunkan risiko kejadian DMT2.<sup>15</sup> Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa dampak metabolik dari polimorfisme rs17782313 dapat dipengaruhi oleh pola makan dan aktivitas fisik. Pada populasi Mediterania, analisis menemukan bahwa kepatuhan tinggi terhadap diet Mediterania berkaitan dengan lebih rendahnya risiko gangguan metabolik pada pembawa alel

risiko MC4R, yang mengindikasikan adanya interaksi gen–diet dalam pengaturan glukosa dan adipositas.<sup>16</sup> Selain itu, bukti dari *Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program* juga menunjukkan bahwa pembawa varian risiko MC4R mengalami perbaikan resistensi insulin yang bermakna setelah melakukan perubahan gaya hidup. Hal ini menegaskan bahwa predisposisi genetik tidak bersifat deterministik dan masih dapat dipengaruhi oleh faktor perilaku.<sup>17</sup>

### KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan tinjauan ini, dapat disimpulkan bahwa polimorfisme MC4R rs17782313, khususnya alel C, berhubungan dengan peningkatan risiko obesitas, hiperglikemia, dan diabetes melitus tipe 2 melalui mekanisme gangguan regulasi nafsu makan dan peningkatan adipositas visceral. Oleh karena itu, varian ini dapat dipertimbangkan sebagai salah satu penanda kerentanan genetik terhadap diabetes, meskipun besar efeknya tergolong kecil sampai sedang dan tidak sepenuhnya dijelaskan oleh perbedaan indeks massa tubuh. Temuan ini juga menunjukkan bahwa faktor genetik dan faktor gaya hidup (seperti pola makan dan aktivitas fisik) saling berinteraksi, sehingga intervensi gaya hidup tetap sangat penting untuk mencegah atau menunda timbulnya diabetes pada individu yang membawa alel risiko. Berdasarkan hal tersebut, disarankan agar dilakukan penelitian lanjutan di Indonesia, terutama dengan desain kohort atau kasus–kontrol pada populasi lokal untuk mengukur besarnya risiko secara lebih akurat dan melihat perbedaan efek menurut jenis kelamin serta status gizi. Penelitian ke depan juga sebaiknya memasukkan pengukuran pola makan, aktivitas fisik, dan faktor lingkungan lain secara lebih rinci, sehingga hubungan antara gen MC4R, lingkungan, dan kejadian diabetes dapat dipahami dengan lebih jelas.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya untuk orang tua, teman-teman, dosen pembimbing; dr. Anggelia Puspasari, M. Biomed dan dr. Citra Maharani, M. Biomed yang telah membantu, membimbing dan mengarahkan penulis hingga *narrative review* ini dapat selesai.

### DAFTAR PUSTAKA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Supplement 1):S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002
2. IDF Diabetes Atlas 10th Edition Committee. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. 10th ed. (Boyko EJ, Magliano DJ, Karuranga S, et al., eds.). International Diabetes Federation; 2021. www.diabetesatlas.org
3. Witka BZ, Oktaviani DJ, Marcellino M, Barliana MI, Abdulah R. Type 2 diabetes-associated genetic polymorphisms as potential disease predictors. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2019;12:2689-2706. doi:10.2147/DMSO.S230061
4. Zhang Y, Li S, Nie H, et al. The rs17782313 polymorphism near MC4R gene confers a high risk of obesity and hyperglycemia, while PGC1 $\alpha$  rs8192678 polymorphism is weakly correlated with glucometabolic disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1210455
5. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab*. 2021;48. doi:10.1016/j.molmet.2021.101206
6. Sharma S, Garfield AS, Shah B, et al. Current mechanistic and

- pharmacodynamic understanding of melanocortin-4 receptor activation. *Molecules*. 2019;24(10). doi:10.3390/molecules24101892
7. Sull JW, Kim G, Jee SH. Association of MC4R (rs17782313) with diabetes and cardiovascular disease in Korean men and women. *BMC Med Genet*. 2020;21(1). doi:10.1186/s12881-020-01100-3
  8. Yang H, Huang Q, Yu H, Quan Z. Associations Between Obesity-Related Gene MC4R rs17782313 Locus Polymorphism and Components of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024;22(4):241-250. doi:10.1089/met.2023.0221
  9. Azzahra Utomo A, R AA, Rahmah S, Amalia R. PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA DI INDONESIA-2021 PERKENI i Penerbit PB. PERKENI. *AN-Nur: Jurnal Kajian dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat*. 2020;1(1):44-52.
  10. Turcot V, Lu Y, Highland HM, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet*. 2018;50(1):26-35. doi:10.1038/s41588-017-0011-x
  11. Lotta LA, Mokrosiński J, Mendes de Oliveira E, et al. Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity. *Cell*. 2019;177(3):597-607.e9. doi:10.1016/j.cell.2019.03.044
  12. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med. Nature Publishing Group*. 2016;48(3). doi:10.1038/emm.2016.4
  13. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;137. doi:10.1016/j.biopha.2021.111315
  14. Grarup N, Moltke I, Andersen MK, et al. Loss-of-function variants in ADCY3 increase risk of obesity and type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2018;50(2):172-174. doi:10.1038/s41588-017-0022-7
  15. Han X, Wei Y, Hu H, et al. Genetic risk, a healthy lifestyle, and type 2 diabetes: The Dongfeng-Tongji cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(4):1242-1250. doi:10.1210/clinem/dgz325
  16. Seral-Cortes M, Sabroso-Lasa S, De Miguel-Etayo P, et al. Interaction effect of the mediterranean diet and an obesity genetic risk score on adiposity and metabolic syndrome in adolescents: The HELENA study. *Nutrients*. 2020;12(12):1-14. doi:10.3390/nu12123841
  17. Chen Y, Liu H, Wang L, et al. Lifestyle intervention modifies the effect of the MC4R genotype on changes in insulin resistance among women with prior gestational diabetes: Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(3):750-758. doi:10.1093/ajcn/nqz121