

# FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES



## PERAN PEMERIKSAAN GENOMIK UNTUK PREDIKSI RISIKO PENYAKIT DIABETES

Anna Meiliana, Trilis Yulianti, Matthew Justyn



### PENDAHULUAN

*Human Genome Project* yang selesai pada tahun 2003 merupakan awal baru era genomik di bidang kedokteran. Hal ini memberikan pendekatan baru untuk penelitian, prediksi penyakit dan pengobatan dengan pemahaman yang lebih baik mengenai kerentanan genetik terhadap penyakit. Pada beberapa bidang kedokteran, penemuan genomik mengawali ditemukannya berbagai obat baru. Selain penemuan obat baru, informasi genomik juga dapat digunakan untuk prediksi terjadinya suatu penyakit dan mengidentifikasi kelompok pasien yang sesuai untuk suatu strategi pengobatan/pencegahan.

Istilah “genom” secara sederhana dapat didefinisikan sebagai satu paket gen yang berisikan seluruh informasi genetik kita di dalam satu sel. Di dalam sebuah genom manusia terdapat 23 pasang kromosom dengan total sekitar 3 milyar pasang basa DNA (1), maka berbeda dengan istilah genetik yang merujuk pada fungsi dan komposisi gen tunggal, istilah “genomik” berkaitan dengan gen secara keseluruhan.

Sebelum era genomik, pemeriksaan genetik hanya terbatas pada masalah penyakit monogenik seperti fibrosis kistik dan penyakit Huntington, tetapi setelah era “*The Human Genome Project*”, telah terkumpul cukup data genetik untuk mendukung pemeriksaan dini kecenderungan genetik terhadap sejumlah besar penyakit kompleks yang diturunkan seperti penyakit jantung koroner, obesitas, diabetes dan lain-lain. (2).

Pada skala global, prevalensi obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) meningkat secara dramatis. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa lebih dari 500 juta orang mengalami obesitas dan 346 juta menderita diabetes, 90% di antaranya telah didiagnosis menderita diabetes tipe 2. Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang dipicu oleh berbagai faktor seperti lingkungan, umur, dan genetik. Terjadinya mutasi gen memegang peranan penting dalam tingkat patogenitas penyakit sindrom metabolik. Ditemukannya varian *single nucleotide polymorphisms* (SNP) yang berkorelasi dengan risiko penyakit dapat menjadi salah satu solusi untuk memprediksi risiko seseorang terhadap penyakit sesuai dengan profil genetik (3).

## DIABETES MELITUS

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme dengan ciri khas terjadi hiperglikemia, akibat kurangnya sekresi insulin, kerja insulin, maupun keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes mengakibatkan kerusakan dan disfungsi organ jangka panjang terutama pada mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (4). Hingga saat ini, DM masih menjadi beban dengan prevalensi yang tinggi di dunia, khususnya di Indonesia yaitu sebesar 6,9% atau 12 juta orang pada tahun 2013 dan diperkirakan mencapai 21,3 juta orang pada tahun 2030 (5).

DM dan gangguan regulasi glukosa dapat dibedakan menjadi beberapa kategori berdasarkan etiologinya (4):

1. Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1)  
Prevalensi dari DMT1 hanya 5-10% dari seluruh populasi diabetisi, namun persentase DMT1 diabetes pada anak sebesar 90%. DMT1 merupakan akibat dari autoimun yang merusak sel beta pada pankreas, sehingga umumnya berakhir pada defisiensi insulin absolut. Penderita DMT1 biasanya rentan terhadap berbagai macam penyakit autoimun yang lain. Obesitas jarang ditemukan pada DMT1 (6). Sebagian kecil dari penderita DMT1 dengan insulinopenia permanen tetapi tidak memiliki etiologi yang jelas termasuk autoimunitas, kelompok ini disebut sebagai diabetes Idiopatik.
2. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)  
Persentase DMT2 sebanyak 90-95% dari penderita DM, dan umumnya terkait dengan obesitas dan resistensi insulin, sehingga penderita DMT2 mungkin memiliki kadar insulin yang normal atau bahkan tinggi yang menandakan fungsi sel beta yang masih normal.

3. Diabetes Melitus Gestasional (DMG)  
DMG didefinisikan sebagai intoleransi glukosa pada derajat apapun yang terjadi saat kehamilan, dan terkadang menetap hingga setelah melahirkan.
4. Diabetes tipe lain yang disebabkan oleh beberapa hal seperti diabetes monogenik (neonatal diabetes dan *maturity-onset diabetes of the young*), gangguan pada kelenjar pankreas (fibrosis kistik dan pankreatitis), gangguan autoimun seperti *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA) dan pengobatan yang meningkatkan risiko diabetes (7,8).

## PERAN GENETIK SEBAGAI FAKTOR RISIKO DIABETES MELITUS

Identifikasi varian genetik terhadap suatu kondisi dapat menjelaskan hubungan fungsional antara genotipe dengan fenotipe penyakit, terutama jika varian tersebut dapat mengubah protein yang disandi. Ada beberapa metode yang telah dikembangkan untuk mengidentifikasi varian atau sekelompok varian tersebut, yaitu pemetaan lengkap area yang terkait dengan penyakit, uji prioritas SNPs, dan dengan alat prediksi siliko (9).

Pemetaan lengkap sebuah lokus dilakukan melalui analisa SNPs di wilayah genom yang terkait dengan penyakit tertentu. Hal ini sekaligus digunakan untuk memperbaharui data SNP utama pada catatan *Genome Wide Association Studies* (GWAS) menjadi varian kausal yang sebenarnya. Dibutuhkan jumlah sampel yang besar agar nilai asosiasi varian kausal yang sesungguhnya kuat secara statistik, dan populasi yang beragam untuk dapat mengeksplorasi perbedaan pola *linkage disequilibrium* (LD), yaitu hubungan acak alel pada lokus yang berbeda di suatu

Tabel 1. Klasifikasi etiologi diabetes melitus (8).

Tipe	Penjelasan etiologi
1	- Kerusakan sel beta, biasanya menyebabkan defisiensi insulin permanen a. <i>Immune-mediated</i> b. Idiopatik
2	- Etiologi tidak diketahui - Disebabkan karena rendahnya sensitifitas insulin, kurangnya produksi insulin atau keduanya
Lainnya	a. Kerusakan monogenik dari fungsi sel beta: MODY 1-8: Mutasi pada <i>HNF-1</i> , <i>HNF-4</i> , glukokinase, dan lain-lain. Neonatal transien: Mutasi pada gen <i>ZAC/HYAM1</i> Neonatal permanen: mutasi pada <i>KCNJ11</i> b. Kerusakan genetik pada kinerja insulin c. Gangguan pada eksokrin pankreas d. Karena penggunaan obat atau bahan kimia tertentu e. Infeksi f. Gangguan genetik lain yang berhubungan dengan diabetes ( <i>down syndrome</i> , <i>prader-willi syndrome</i> dan lain-lain).
Gestasional	Meningkatnya resistensi insulin pada kehamilan
Prediabetes	Tahap menengah dalam proses penyakit yang tertera di atas.

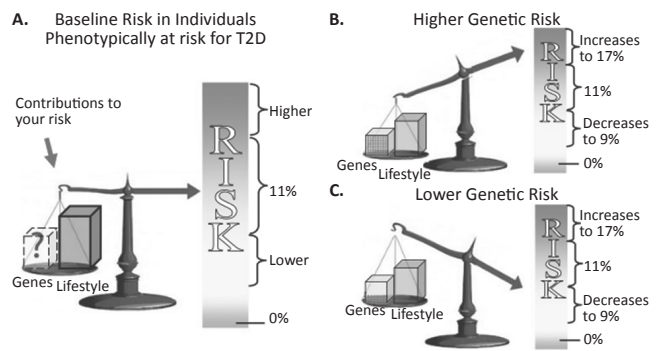
populasi. Pemetaan lengkap terkadang dapat membuka sejumlah besar varian yang di antaranya mengendalikan sinyal berasosiasi tertentu yang disebut set kredibel. Dalam beberapa kasus, set ini dapat dipersempit menjadi satu varian tunggal (9).

Pendekatan lain untuk menemukan varian kausal pada lokus GWAS yaitu dengan menguji SNPs yang diprioritaskan. Pola pewarisan dihitung menggunakan LD, yang mewakili besarnya kemungkinan alel di SNP terdekat akan tetap bersatu dan mempertahankan pengaturan linier di haplotipenya selama meiosis. Berdasarkan peta kromatin yang terbuka, akan dipilih varian yang memiliki LD tinggi ( $r^2 > 0,8$ ). Pengaruhnya terhadap ekspresi gen akan diukur menggunakan *luciferase reporter assay*, namun metode ini memiliki keterbatasan praktis, yaitu kemungkinan terlewatnya varian kausal potensial yang sebenarnya. Lebih jauh lagi, bukti yang dihasilkan hanya cukup untuk kondisi tertentu, karena yang diutamakan adalah memastikan fungsi walau tidak cukup untuk membuktikan hubungan sebab akibat (9). Kekurangan dari masing-masing metode dapat dilengkapi dengan mengembangkan metode ketiga yaitu prioritasasi gen berdasarkan fungsi yang sudah diobservasi atau diketahui memiliki relevansi dengan patogenesis penyakit. Contohnya varian risiko DMT2, diperkirakan gen yang terlibat adalah gen yang relevan dengan kerentanan penyakit tersebut, misalnya fungsi sel beta dan resistensi insulin. Gen yang mengatur sekresi insulin akan memiliki peluang lebih tinggi sebagai mediator jalur *signal* yang mempengaruhi DMT2 dan melengkapi fungsi islet (10).

Dengan menggunakan data genetik, anotasi genomik, dan skrining fungsional untuk prioritasasi gen kausal pada lokus GWAS DMT2, telah teridentifikasi lebih dari 100 sinyal asosiasi independen untuk DMT2, tetapi mayoritas gen belum diketahui fungsinya. Pemetaan gen dari GWAS ini dapat menentukan varian genetik yang berasosiasi dengan terbentuknya penyakit (gambar 1) (11).

DM merupakan penyakit poligenik dimana untuk terbentuknya penyakit ini dibutuhkan interaksi antara beberapa jenis gen

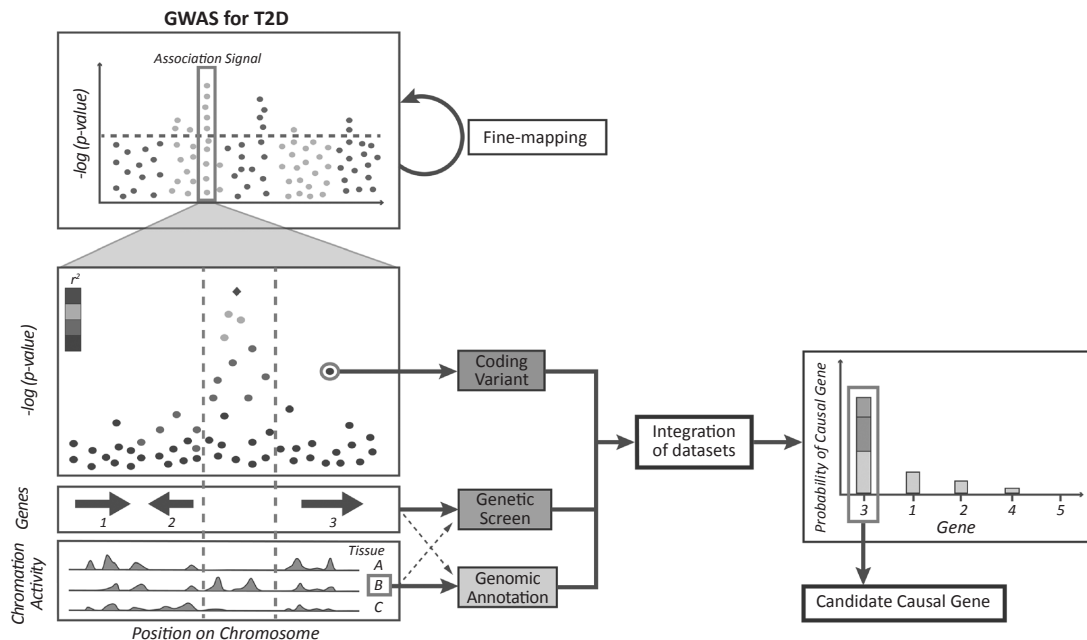
dengan faktor lingkungan yang disebut *gene-environment interaction*. Oleh sebab itu, identifikasi risiko DM berdasarkan varian genetik dapat menjadi suatu panduan agar seseorang dapat merubah gaya hidupnya berdasarkan risiko genetik yang dimiliki. Perubahan gaya hidup akan ditentukan berdasarkan dari profil genetik setiap orang. Pengelompokan risiko genetik terbagi menjadi 4 yaitu risiko tinggi, risiko potensial, risiko rata-rata, dan risiko rendah. Bagi individu yang memiliki risiko tinggi memerlukan perubahan gaya hidup yang lebih keras dibandingkan dengan individu yang memiliki risiko rendah, namun tidak menutup kemungkinan pada kelompok risiko rendah dapat juga terkena DM jika tidak menjaga pola hidupnya dengan baik (gambar 2) (12).



Gambar 2. Risiko seseorang terhadap suatu penyakit ditentukan oleh faktor gen dan gaya hidup (12).

## SNP UNTUK PREDIKSI RISIKO DIABETES MELITUS TIPE 1

Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1) merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan kerusakan sistem imun sel beta pankreas karena adanya pengaruh lingkungan, dan



Gambar 1. Grafik pemetaan varian gen yang berasosiasi dengan penyakit (11).

genetik. Sebelum masa GWAS, penelitian genetik terhadap DMT1 dilakukan terhadap peran HLA dan para peneliti mulai memahami alel gen mana yang berperan terhadap DMT1 (6,13). Walau masih banyak varian lain yang belum diketahui, GWAS telah mengidentifikasi sekitar 50 region gen yang mempengaruhi perkembangan penyakit DMT1, terutama karena adanya polimorfisme gen yang terkait insulin (14). Sekitar 40% gen yang rentan terhadap kejadian DMT1 diekspresikan di sel islet dan sel beta, dimana gen tersebut memodulasi respon sel beta terhadap sistem imun (13). Hilangnya fungsi sel beta pada penderita DMT1 tidak hanya disebabkan oleh berkurangnya jumlah sel beta tetapi juga karena tidak berfungsinya sel beta, hal ini memberikan harapan baru untuk mengembalikan atau meningkatkan fungsi sel beta yang masih ada. Karena itu, penting untuk memetakan gen dan memahami mekanisme yang terlibat dalam kerusakan sel beta, supaya strategi untuk memperbaiki fungsi sel beta dan mencegah kerusakan sel lebih lanjut pada penderita DMT1, atau pada individu yang berisiko menderita DMT1 (15,16).

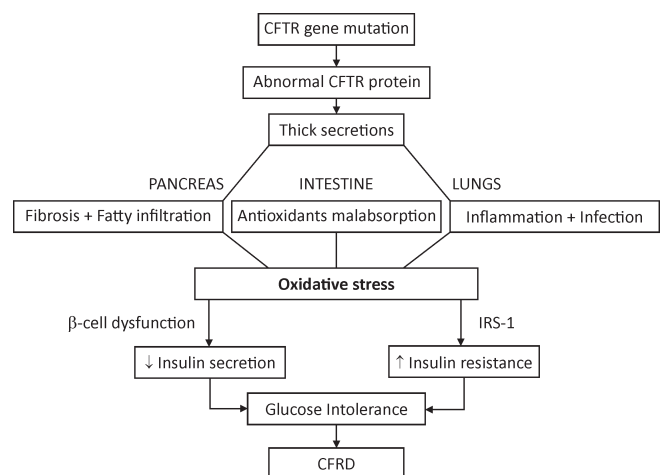
Berikut ini adalah kandidat gen yang diketahui memiliki peran terhadap fungsi sel beta:

- *Interferon Induced With Helicase C Domain 1* (IFIH1)  
Gen *Interferon Induced With Helicase C Domain 1* (IFIH1) berperan penting dalam perlindungan terhadap kerusakan sel beta terutama pada DMT1 dengan cara mereduksi ekspresi protein MDA5, yang berfungsi sebagai sensor dsDNA virus, dan mengaktifasi rangkaian respon antiviral. Pada saat terjadi infeksi virus seperti enterovirus, protein IFIH1 akan berikatan dengan dsRNA dan menginduksi sintesis sitokin dan kemokin proinflamasi (17,18).
- *GLIS Family Zinc Finger 3* (GLIS3)  
GLIS3 merupakan kandidat gen yang berperan baik pada DMT1 maupun DMT2. GLIS3 menyandi faktor transkripsi yang berperan penting selama perkembangan sel beta pankreas manusia dan tikus, serta dibutuhkan untuk menjaga fungsi normal sel beta Melalui PDX1, MAFA, dan NEUROD1, GLIS3 bertindak sebagai regulator positif untuk transkripsi insulin dan ekspresi GLUT2. Varian GLIS3 rs10758593 diketahui dapat meningkatkan risiko diabetes dengan mengganggu ekspresi GLIS3 pada sel beta (6).
- *Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2* (PTPN2)  
Gen ini menyandi fosfatase spesifik limfoid atau disebut LYP yang berfungsi sebagai *down regulator* terhadap kinerja sel T melalui TCR. PTPN2 diekspresikan di sel islet dan sel beta, melalui peningkatan aktivasi protein lain seperti STAT1, JNK1 dan BIM akan mendukung proses apoptosis yang diinduksi baik oleh interferon (IFN) tipe I maupun II. polimorfisme rs2542151 pada gen PTPN2 diduga dapat mensensitisasi sel beta terhadap proses apoptosis (19).
- *BTB Domain And CNC Homolog 2* (BACH2)  
BACH2 bersifat antiapoptosis pada sel beta, tetapi bekerja pada sel EndoC-BH1. BACH2 menurunkan sitokin yang menginduksi ekspresi PTPN2, sehingga kecenderungan apoptosis sel beta terhambat.

- *C-Type Lectin Domain Containing 16A* (CLEC16A)  
CLEC16A menyandi suatu protein endosomal yang berhubungan dengan membran. Protein ini berperan untuk memelihara homeostasis glukosa melalui kerjanya pada mitokondria dengan cara meregulasi mitofagi atau autofagi. Delesi CLEC16A pada tikus menyebabkan hiperglikemia karena defektif klirens mitokondria yang rusak dan gagalnya glukosa dalam menstimulasi pelepasan insulin (20).

Serta didukung oleh beberapa SNP lain yang berdasarkan studi GWAS terkait dengan risiko DMT1 seperti:

- *N (alpha)-acetyltransferase 25* (NAA25)  
NAA25, NatB auxiliary subunit; gen ini mengkodekan subunit *heteromeric N-terminal acetyltransferase B complex*. Kompleks ini mengasetilasi residu metionin dan residu asparagin. Telah diketahui bahwa gen ini terkait dengan penyakit stroke dan gangguan vaskular lainnya. Gen ini meningkatkan risiko diabetes tipe 1 varian rs17696736 pada gen ini sampai 1,5 kali (21).
- *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)  
Protein CFTR terdapat pada jaringan epitel yang berfungsi sebagai saluran efflux pada sel membran yang permeabel terhadap CL- dan glutation. CL banyak ditemukan pada jaringan tubuh dan transporternya melibatkan berbagai proses fisiologi, termasuk pH intraselular, dan volume sel. Mutasi pada gen CFTR menurunkan kemampuan dari protein CFTR yang menyebabkan penumpukan cairan dan elektrolit yang akan berujung pada obstruksi progresif dan fibrosis pada berbagai organ. Disfungsi multi-organ protein CFTR yang secara langsung terkait dengan peningkatan stres oksidatif dapat mengubah toleransi glukosa dengan mengurangi sekresi insulin atau menghambat jalur pensinyalannya sehingga mengarah ke *cystic fibrosis-related diabetes* (CFRD) (Gambar 3) (22).



Gambar 3. Hubungan antara disfungsi CFTR, stres oksidatif dan terjadinya CFRD (22).

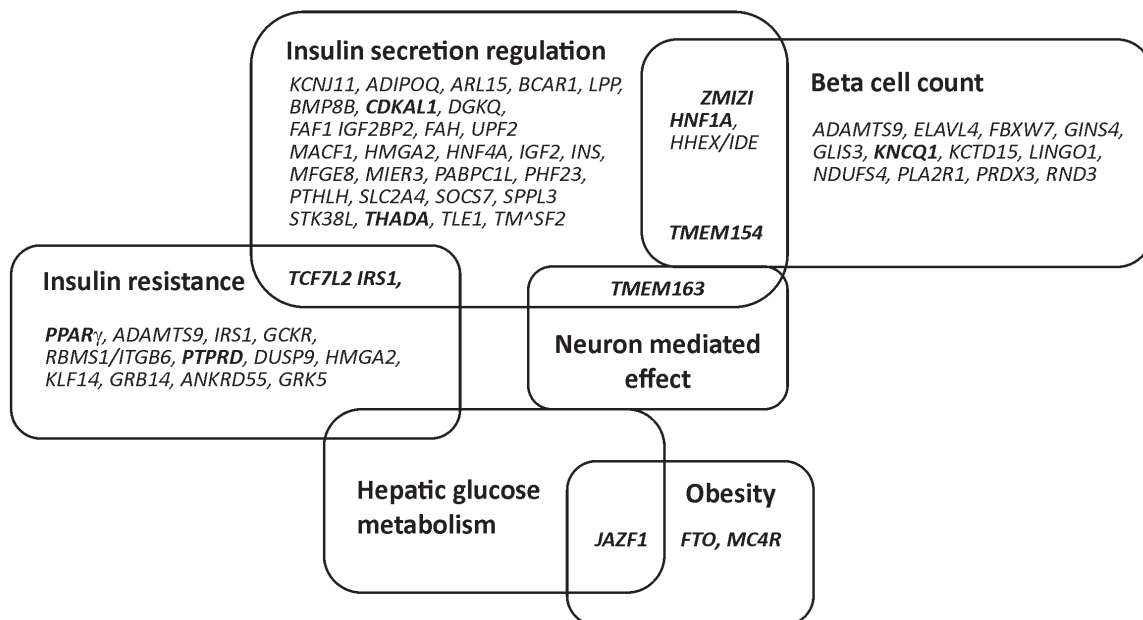
- **Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3 (ERBB3)**  
ERBB3 merupakan kelompok dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Berbeda dari kelompok EGFR lain, ErbB3 spesifik berinteraksi dengan subunit regulator PIK3 yang mentransduksi jalur sinyal tomTOR, meregulasi produksi insulin pada sel beta dan metabolisme glukosa (23).
- **RAS Guanyl Releasing Protein 1 (RasGRP1)**  
Gen ini mengkodekan protein ras *guanine nucleotide exchange factor* (RasGEF), protein ini berfungsi untuk meregulasi kinase pada *T cell receptor* (TCR) *signaling*. Tingkat ekspresi *RasGRP1* meregulasi sinyal limfosit reseptor. Delesi *RasGRP1* pada tikus menyebabkan gangguan pada pembentukan sel T, dan defisiensi sistem imun. Penelitian terbaru, menyatakan bahwa delesi RASGRP1 banyak ditemukan pada pasien yang mengalami defisiensi sistem imun dan pasien autoimun. Disregulasi dari ekspresi gen *RasGRP1* juga memiliki peran dalam leukemia, DMT1 dan penyakit autoimun lainnya (24).
- **Ubiquitin Associated And SH3 Domain Containing A (UBASH3A)**  
UBASH3A merupakan gen yang mengkodekan protein *ubiquitin-associated* dan *SH3 domain containing A*. Gen ini diekspresikan terutama pada sel T dan berperan dalam regulasi fungsi sel T. Protein UBASH3 memiliki 3 domain fungsional: N-terminal UBA (*ubiquitin-associated*), SH3 (*SRC Homology 3*), dan C-terminal *histidin fosfatase*. UBASH3A melemahkan transduksi sinyal NF-kB pada *T-cell receptor* (TCR) yang memegang peran penting dalam respons sistem imun dengan meregulasi transkripsi gen yang mengkodekan *anti-inflammatory* dan antiapoptosis. Melemahnya transduksi sinyal NF-kB pada *T-cell receptor* (TCR) menyebabkan menurunnya ekspresi gen *IL2* yang berperan dalam regulasi aktivitas sel darah putih. Alel

rs11203203 pada gen UBASH3A meningkatkan ekspresi dari protein UBASH3A sehingga meningkatkan risiko autoimun dan DMT1 (25).

- **Phosphodiesterase 4A (PDE4A)**  
Protein yang dikodekan oleh gen ini termasuk dalam keluarga siklus nukleotida fosfodiesterase (PDE), dan subfamili PDE4. PDE ini menghidrolisis cAMP, yang merupakan regulator dan mediator dari sejumlah respons seluler terhadap sinyal ekstraseluler. Dengan demikian, dengan mengatur konsentrasi seluler cAMP, protein ini memainkan peran kunci dalam banyak proses fisiologis yang penting. Peningkatan ekspresi / aktivitas PDE4 dapat menghasilkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan proliferasi sel yang berkelanjutan dan dapat menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas ataupun meningkatkan risiko pankreatitis (26).
- **Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 (CTLA4)**  
CTLA4 adalah anggota superfamili imunoglobulin dan mengkodekan protein yang mentransmisikan sinyal inhibitor ke sel T. Mutasi pada gen ini berhubungan dengan *insulin-dependent diabetes mellitus, Grave's disease, hashimoto thyroiditis, celiac disease, systemic lupus erythematosus, thyroid-associated orbitopathy*, dan penyakit autoimun lain (27).

## SNP UNTUK PREDIKSI RISIKO DIABETES MELITUS TIPE 2

DMT2 merupakan penyakit kompleks yang disebabkan oleh peran lingkungan dan genetik. Kabar baiknya adalah bahwa insiden DMT2 dapat ditunda atau dicegah dengan menjaga pola



Gambar 4. Pengaruh beberapa gen terhadap efek patogenik T2DM (9).

hidup yang sehat. Tanpa mengesampingkan faktor prediksi DMT2 tradisional seperti adanya obesitas, inaktivitas fisik, pola hidup, dan lain-lain, munculnya pemeriksaan genetik diharapkan dapat memprediksi DMT2 lebih dini sehingga dapat dilakukan pencegahan yang lebih komprehensif terhadap DMT2 (28). GWAS telah mengidentifikasi 65 varian genetik yang meningkatkan risiko DMT2 hingga 10-30% dan masih terus diperbaharui (29,30,31).

Penelitian oleh *Meta-Analysis of Glucose and Insulin-related traits Consortium* (MAGIC) membagi ke dalam 5 kelompok lokus yang terkait DMT2 sesuai dengan mekanisme kerjanya: 1) gangguan proses insulin, 2) proinsulin tinggi dan sekresi insulin rendah, 3) gangguan awal sekresi insulin, 4) berkurangnya sensitivitas insulin, 5) tidak ditemukan pengaruh yang jelas dari proses insulin, sekresi maupun sensitivitasnya (10). Tidak seperti kondisi lain yang memiliki garis mendelian dan penetrasi konsisten, kondisi DMT2 yang poligenik membuatnya tidak dapat diprediksi dengan tes genetik tunggal. Sehingga diperlukan skor risiko genetik yang disusun dari beberapa lokus yang berhubungan dengan penyakit ini (32).

Berikut ini adalah beberapa gen yang diketahui dapat mempengaruhi patogenesis DMT2 dengan *overall risk* (OR) yang tertinggi, atau dengan potensi dan manfaat klinis yang paling penting:

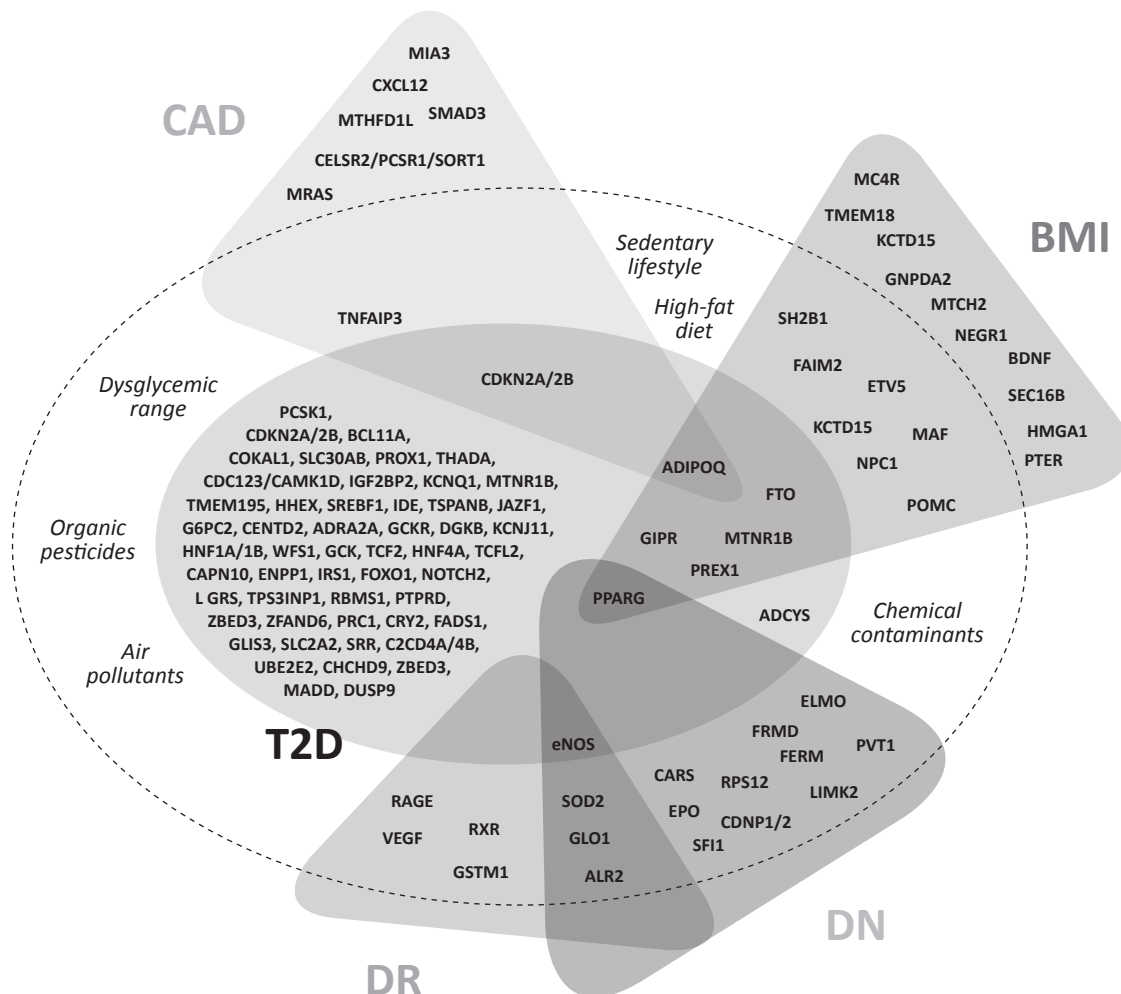
- *Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type D* (PTPRD)  
Berlokasi di kromosom nomor 9, menyandi reseptor tirosin fosfatase tipe IIA yang diekspresikan sebagian besar di otot skeletal, pankreas dan otak. Defisiensi PTPRD terutama mempengaruhi manifestasi neurologi, sementara overekspresi menyebabkan resistensi insulin (33,34).
- *Transmembrane protein 163* (TMEM163)  
Berlokasi di 2q21, menyandi protein membran vesikel sinaptik saraf untuk ikatan seng dan fungsi transport. TMEM163 diekspresikan paling banyak di terminal otak dan saraf. Variannya berhubungan dengan kadar insulin puasa yang rendah (35).
- *Juxtaposed with another zinc finger protein 1* (JAZF1)  
Berlokasi di kromosom 7, berfungsi sebagai *repressor* transkripsi, dan diketahui berkaitan dengan kanker dan diabetes melalui ikatannya dengan TRF4 yang berfungsi untuk proses glukoneogenesis (35). Penelitian oleh Yang M. *et al* menunjukkan pentingnya JAZF1 dalam proses pencegahan lipogenesis dan inflamasi kronis sistemik (37).
- *Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 1* (KCNQ1)  
Berlokasi di kromosom 11, menyandi protein kanal kalium pada membran sel. Ada sedikitnya empat varian yang terkait dengan DMT2 yang diduga terjadi pada awal perkembangan embrio akibat epigenetik. Efeknya pada metabolisme glukosa terutama dimediasi oleh sekresi insulin, dan sebagian pengaruhnya pada metabolisme lemak. Penelitian oleh Dai dkk menunjukkan individu dengan varian KCNQ1 polimorfisme rs2237892 dan rs2237895 lebih sensitif terhadap terapi repaglinide dan sulfonilurea lain (38,39).
- *Alpha-2A adrenergic receptor* (ADRA 2A)  
Berlokasi di kromosom 10, gen ini menyandi reseptor alpha-2A yang terutama terdapat pada saraf simpatetik dan adrenergik di sistem saraf pusat. Polimorfisme rs553668 berkaitan dengan risiko DMT2 dan berperan pada sekresi insulin serta lipolisis. Pemberian antagonis a-2AAR (seperti yohimbine) dapat memperbaiki defek sekresi insulin pada pasien dengan varian ADRA 2A (40).
- *Transcription factor 7-like 2* (TCF7L2)  
TCF7L2 merupakan gen terpenting untuk masalah DMT2. penelitian GWAS menemukan paling tidak 3 varian SNP yang konsisten terkait dengan DMT2 pada hampir semua jenis populasi, dengan OR minimal 1,35 untuk heterozigot dan 2,5 untuk homozigot (41,42,43). TCF7L2 berlokasi di kromosom 10, menyandi faktor transkripsi dari jalur *signaling* Wnt dan mempengaruhi transkripsi beberapa gen. peningkatan ekspresi gen TCF7L2 di sel pankreas beta menyebabkan gangguan sekresi insulin dan berkurangnya pengaruh inkretin. Studi pada hewan menunjukkan bahwa ablasi atau overekspresi TCF7L2 pada sel hati memberikan pengaruh yang lebih nyata pada metabolisme glukosa dibanding dengan modifikasi ekspresi sel beta. Overekspresi TCF7L2 memicu terjadinya DMT2 melalui berbagai mekanisme, sehingga respon insulin pada sel beta menjadi lebih rendah dan resistensi insulin di liver atau jaringan lemak lebih tinggi. Penelitian menunjukkan perubahan gaya hidup dan terapi metformin dapat menghilangkan efek buruk varian TCF7L2 terhadap risiko DMT2 (44,45).
- *Cyclin-dependent kinases-inhibitor-2A/B* (CDKN2A/B)  
CDKN2A/B, terletak pada kromosom 9p21.3. gen ini menyandi protein *p16 inhibitor of cyclin-dependent kinase* (p16INK4A). p26 adalah tumor supresor yang terlibat pada proses penuaan dan kematian sel, melalui regulasi siklus sel. Sedikitnya 5 varian telah ditemukan berhubungan dengan kerusakan fungsi sel beta dan DMT2 pada pasien dari berbagai suku/ras, dan juga berhubungan dengan nefropati pada pasien DMT2 (46). Protein yang disandi oleh CDKN2A/B menunjukkan pengaruh metabolisme ganda. Pada sel beta, protein p16INK4A menurunkan proliferasi dan regenerasi sel beta serta mereduksi sekresi insulin. Pada adiposit p15INK4B menghambat diferensiasi adiposit dan p16INK4A mempengaruhi aktivitas makrofag. Pada hati, p16INK4A mempengaruhi glukoneogenesis (47,48).
- *CDK5 Regulatory Subunit Associated Protein 1 Like 1* (CDKAL1)  
Gen CDKAL1 berlokasi di 6p22.3, menyandi protein CDKAL1 yang merupakan anggota dari *methyl-thio-transferase* untuk regulasi kerja tRNA, regulasi glukosa, serta sekresi dan aksi insulin. Terdapat lebih dari 6 varian yang berkaitan dengan risiko DMT2 pada berbagai jenis populasi. Varian rs7754840 berhubungan

dengan diabetes gestasional, dan varian rs10946398 secara independen berhubungan dengan diabetes retinopati pada populasi Cina (49).

- *Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11* (KCNJ11)  
KCNJ11 menyandi Kir6.2, komponen kunci untuk kanal kalium sensitif ATP, yang merupakan pemeran utama pada mekanisme ekskresi insulin dari sel beta. Secara klasik, mutasi pada KCNJ11 merupakan monogenik, dominan autosomal pada diabetes neonatal, tetapi penelitian oleh Gloyd dkk menunjukkan varian KCNJ11 E23 K dapat meningkatkan risiko DMT2 secara konsisten pada berbagai jenis populasi dan berkaitan dengan sekresi insulin yang rendah (50).
- *Hepatocyte Nuclear Factor 1A,1B* (HNF1A,HNF1B)  
HNF1A, HNF1B dan *Hepatocyte Nuclear Factor 1A, 1B and 4A* (HNF4A) adalah gen *maturity onset diabetes of the young* (MODY) yang sudah diketahui, dan merupakan bentuk gen diabetes yang monogenik. Berlokasi di kromosom 20 dan menyandi protein HNF, yang merupakan protein reseptor inti dan paling banyak diekspresikan pada hati, usus, ginjal, dan sel beta pankreas. Protein

HNF terlibat pada metabolisme glukosa di sel hati dan mempengaruhi sekresi insulin serta fungsi sel beta. Mutasi gen HNF dapat merusak sekresi insulin dan meningkatkan risiko DMT2 pada berbagai populasi, walaupun secara keseluruhan pengaruhnya kecil, hilangnya fungsi HNF4 (gen MODY) menyebabkan hiperinsulinemia pada usia dini, dan kemudian menurunkan sekresi insulin, hiperglikemia, serta kelelahan sel beta yang akan terus semakin parah (51).

- *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPAR G)  
Berlokasi di kromosom 3, menyandi *peroxisome proliferator-activated receptor*, yaitu target molekular obat antidiabetes golongan thiazolidinedione, dan diduga sebagai gen kandidat pada DMT2. Varian rs13081389 memicu risiko DMT2 dengan OR 1,25 kali pada berbagai jenis ras, melalui pengaruhnya terhadap aktivitas insulin dan terkait dengan resistensi insulin (52).
- *Insulin Receptor Substrate 1 & 2* (IRS 1 & IRS 2)  
Berlokasi di kromosom 2, menyandi peptida yang terlibat pada transduksi sinyal insulin. Walau peptida ini berperan penting pada *signaling* insulin, tetapi



Gambar 4. Interaksi antara gen dan faktor lingkungan/perilaku dalam perkembangan DMT2 dan komplikasi vaskular terkait coronary artery disease (CAD), diabetic nephropathy (DN) dan diabetic retinopathy (DR) (64).

varian gen tersebut hanya memiliki pengaruh kecil pada prevalensi DMT2 dan PCOS. Polimorfismenya memiliki kaitan dengan obesitas, termasuk obesitas anak dan beberapa karakter resistensi insulin (53).

- **Hematopoietically Expressed Homeobox (HHEX)**  
Berada di sekitar TCF7L2 pada kromosom 10, dan menyandi faktor transkripsi yang terlibat pada *signaling* Wnt. HHEX terutama diekspresikan pada sel delta somatostatin, dan penelitian oleh Zhang dkk menunjukkan perannya pada diferensiasi sel delta. Varian HHEX terbukti berpengaruh pada risiko DMT2 baik pada populasi Asia maupun Kaukasia, dengan OR 1,2 (54,55).
- **Solute Carrier Family 30 Member 8 (SLC30A8)**  
Menyandi *protein transporter zinc* (ZnT8). Ekspresinya paling tinggi di sel beta pankreas. Protein ini berkaitan dengan penyimpanan dan sekresi insulin. Ada lebih dari tiga varian yang berhubungan dengan risiko DMT2 pada berbagai populasi. SLC30A8 juga memiliki alel yang berisiko pada perkembangan dan komplikasi DMT1. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa inhibisi ZnT8 bisa menjadi strategi terapi untuk pencegahan DMT2 (56,57).

Selain gen-gen tersebut, ada beberapa gen lain dengan frekuensi yang rendah tetapi tetap memiliki peran pada patogenesis DMT2 seperti *Zinc finger MIZ domain-containing protein 1 gene* (ZMIZ1), *ADP-ribosylation factor-like 15* (ARL15) yang menyandi ARL15, THADA menyandi *thyroid adenoma associated* (THADA), dan kandidat gen-gen baru lainnya masih terus digali. Mengingat rendahnya frekuensi gen tersebut, maka pemeriksaan gen tunggal untuk menentukan risiko DMT2 belum dimungkinkan, tetapi dapat digunakan untuk memberikan pandangan baru mengenai patogenesis DMT2, target terapi, atau menjadi panduan pencegahan melalui terapi spesifik gen (58).

## PERAN GENETIK DALAM KETERLIBATAN KOMPLIKASI DIABETES

Dalam usaha mencegah komplikasi diabetes, pemeriksaan genetik harus mampu mengidentifikasi risiko pasien terhadap progresi ke arah komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular lebih baik dibanding panduan skrining yang sudah ada saat ini. Beberapa individu yang memiliki durasi penyakit dan kendali glikemik yang sama bisa saja memiliki laju progresi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular berbeda. Identifikasi “progresi awal” akan memberikan dampak klinis yang penting terutama untuk target terapi yang dapat memperbaiki risiko penyakit kardiovaskular, nefropati, retinopati, dan morbiditas diabetes lainnya pada individu.

- a. **Komplikasi makrovaskular**  
Penelitian oleh Doria dkk menunjukkan peningkatan risiko penyakit jantung koroner hingga dua kali lipat pada individu yang memiliki alel homozigot berisiko pada

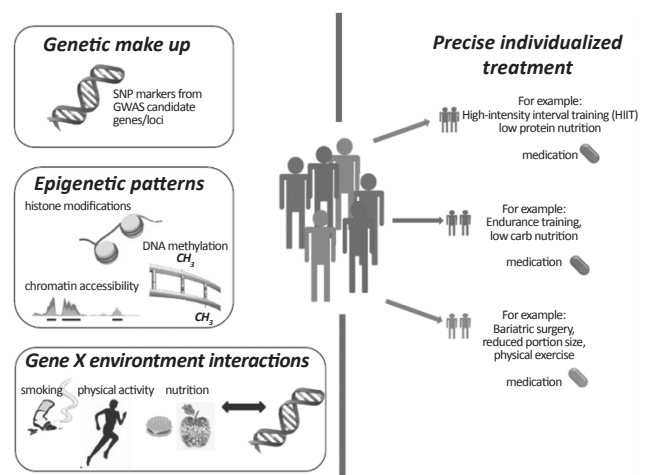
lokus 9p21, dibandingkan dengan homozigot *wild-type*. Individu dengan gen *carrier* APOE  $\epsilon$ 4 yang mengalami diabetes memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit Alzheimer (59).

Hipermetilasi pada promotor gen *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) meningkatkan kondisi inflamasi dan stres oksidatif yang berkaitan dengan peningkatan risiko diabetik retinopati dan nefropati pada penderita DMT2 (59,60).

- b. **Komplikasi mikrovaskular**  
Rancangan genetik nefropati dan neuropati diabetes masih merupakan bidang yang diteliti secara aktif saat ini. Beberapa penelitian menduga peran varian sintase nitrit oksida di endotel sebagai sumber patogenesisnya (61), dan sebuah penelitian kohort menemukan peran serupa akibat varian pada *acetyl-coenzyme A carboxylase beta* (ACACB) (62). Bukti lain merujuk pada peran varian *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan reseptor *advanced glycation end products* (RAGE) (63). Baik nefropati maupun neuropati pada diabetes, keduanya memiliki patogenesis yang hampir serupa sehingga diyakini keduanya diakibatkan oleh dasar gen yang sama (32).

## MANFAAT PROFIL GENETIK DALAM PREDICTIVE DAN PREVENTIVE TREATMENT

Seiring dengan berkembangnya teknologi, hasil dari studi GWAS mengenai korelasi genetik individu dengan risiko penyakit dapat dimanfaatkan dalam aplikasi klinis untuk mengukur risiko seseorang terhadap suatu penyakit. Tingkat risiko ini digambarkan dalam bentuk angka yang disebut *polygenic risk score* (PRS). Secara teknis, PRS menghitung dan merangkum hasil statistik dari GWAS, menjumlahkan nilai risiko alel yang dibawa oleh seseorang, dan mengukur potensi risiko penyakit sesuai dengan



**Gambar 5.** Kombinasi gen dan gaya hidup dapat menentukan pengobatan yang personal (66).

varian dari GWAS. Nilai ini dapat dihitung menggunakan perangkat lunak dan teknologi bioinformatika. Saat ini, PRS paling sering digunakan untuk menindaklanjuti GWAS, menguji prediksi status kasus-kontrol atau sifat berkelanjutan dalam penelitian independen. PRS mudah dihitung dan disimpan, tetap konstan seumur hidup, dan memungkinkan prediksi diperoleh jauh sebelum usia onset atau individu yang ditunjuk 'berisiko' melalui faktor risiko lingkungan atau gejala prodromal (64). Dengan memanfaatkan nilai PRS, informasi genetik yang dikombinasikan dengan gaya hidup beserta pola makan seseorang dapat digunakan untuk memprediksi risiko penyakit dan intervensi pencegahan yang lebih personal bagi setiap individu (Gambar 5) (65).

## PEMERIKSAAN DIARISK

Diarisk adalah pemeriksaan genetik yang dimiliki oleh Prodia yang memeriksa 100 jenis gen dan varian guna mengidentifikasi risiko seseorang terhadap 8 jenis penyakit metabolik berdasarkan profil genetiknya. Penyakit yang masuk ke dalam cakupan pemeriksaan DIARisk diantaranya adalah diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe 1, diabetes gestasional, neuropati diabetes, nefropati diabetes, obesitas, penyakit ginjal kronis, dan gangguan metabolisme lipid. Pemeriksaan ini menggunakan teknologi *microarray* dan chip Infinium *Asian Screening Array* (ASA). Risiko genetik pada hasil pemeriksaan DIARisk dibagi menjadi 4 kategori yaitu *low risk*, *average risk*, *potential risk*, dan *high risk* yang dilengkapi dengan rekomendasi dan faktor yang berhubungan dengan penyakit tersebut.

## PENUTUP

Berkembangnya teknologi dan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran, memungkinkan menggunakan informasi genetik individu untuk mengelompokkan pasien berdasarkan risiko masing-masing individu sesuai dengan profil genetiknya sehingga perencanaan intervensi dan perubahan gaya hidup yang lebih efektif dan personal dapat diterapkan.

Sindrom metabolik merupakan penyakit kompleks yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti genetik, umur, gaya hidup, dan lingkungan. Prediksi risiko terjadinya penyakit berdasarkan varian genetik SNP dapat digunakan sebagai salah satu solusi untuk mencegah terjadinya penyakit dengan merubah pola hidup yang lebih personal dan tepat sesuai dengan profil genetik individu. Hal ini juga dapat menghasilkan tindak lanjut klinis yang lebih personal guna memaksimalkan pengobatan dan meminimalkan risiko terjadinya penyakit. Laboratorium klinik Prodia menyediakan pemeriksaan DIARisk yang merupakan pemeriksaan genomik yang dapat menilai risiko terhadap 8 jenis penyakit yang mencakup diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, gestasional diabetes, nefropati diabetes, neuropati diabetes, obesitas, penyakit ginjal kronis, dan gangguan metabolisme lipid.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Human Genome. [https://www.sciencedaily.com/terms/human\\_genome.htm](https://www.sciencedaily.com/terms/human_genome.htm). Diakses 1 Agustus 2018.
2. Vassy JL, Meigs JB. Is Genetic testing useful to predict type 2 diabetes? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(2): 189-201.
3. Grarup N, Sandholt C, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia.* 2014;57(8):1528-1541.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Supp. 1): 581 - 90.
5. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2010. 2013. Kemenkes RI. Jakarta
6. Espino-Paisan L, Urcelay E, la Concha E, Luis J. Early and Late Onset Type 1 Diabetes: One and the Same or Two Distinct Genetic Entities? *Type 1 Diabetes Complications.* 2011.
7. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2018;42(Supp. 1):S13-S28.
8. Gilor C, Niessen S, Furrow E, DiBartola S. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2016;30(4):927-940.
9. Szabo M, Máté B, Csép K, Benedek T. Genetic Approaches to the Study of Gene Variants and Their Impact on the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Biochem Genet.* 2018;56(1-2):22-55.
10. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:59-77.
11. Grotz AK, Gloyn AL, Thomsen SK. Prioritising Causal Genes at Type 2 Diabetes Risk Loci. *Curr Diab Rep.* 2017 Sep;17(9):76.
12. Waxler J, O'Brien K, Delahanty L, Meigs J, Florez J, Park E et al. Genetic Counseling as a Tool for Type 2 Diabetes Prevention: A Genetic Counseling Framework for Common Polygenetic Disorders. *Journal of Genetic Counseling.* 2012;21(5):684-691.
13. Pociot F. Type 1 diabetes genome-wide association studies: not to be lost in translation. *Clinical & Translational Immunology* (2017) 6, e162.
14. Floyel T, Brorsson C, Nielsen LB, et al. CTSH regulates beta-cell function and disease progression in newly diagnosed type 1 diabetes patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:10305-10.
15. Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* 2011;91:79-118.
16. Saisho Y, Butler AE, Manesso E, et al.  $\beta$ -cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging. *Diabetes Care.* 2013;36:111-7.
17. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:279-289

18. Colli ML, Moore F, Gurzov EN, Ortis F, Eizirik DL. MDA5 and PTPN2, two candidate genes for type 1 diabetes, modify pancreatic beta-cell responses to the viral by-product double-stranded RNA. *Hum Mol Genet.* 2010; 19:135-146.
19. Santin I, Moore F, Colli ML, et al. PTPN2, a candidate gene for type 1 diabetes, modulates pancreatic beta-cell apoptosis via regulation of the BH3-only protein Bim. *Diabetes.* 2011;60:3279-88.
20. Soleimanpour SA, Gupta A, Bakay M, et al. The diabetes susceptibility gene Clec16a regulates mitophagy. *Cell.* 2014;157:1577-90.
21. Bozpolat A, Unal E, Topaloglu T, Taheri S, Bayram A, Ozcan A et al. The relationship between the prognosis of children with acute arterial stroke and polymorphisms of CDKN2B, HDAC9, NINJ2, NAA25 genes. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2019;47(4):578-584.
22. Ntimbane T, Comte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poitout V, Prentki M et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: From CFTR Dysfunction to Oxidative Stress. *The clinical biochemist reviews.* 2009;30:153-177."
23. Sun C, Wei H, Chen X, Zhao Z, Du H, Song W et al. ERBB3 -rs2292239 as primary type 1 diabetes association locus among non- HLA genes in Chinese. *Meta Gene.* 2016;9:120-123.
24. Baars M, Douma T, Simeonov D, Myers D, Banerjee S, Kulhanek K et al. Dysregulated RASGRP1 expression through RUNX1 mediated transcription promotes autoimmunity. 2019.
25. Ge Y, Paisie T, Newman J, McIntyre L, Concannon P. UBASH3A Mediates Risk for Type 1 Diabetes Through Inhibition of T-Cell Receptor-Induced NF- $\kappa$ B Signaling. *Diabetes.* 2017;66(7):2033-2043.
26. Kelly K, Mejia A, Suhasini A, Lin A, Kuhn J, Karnad A et al. Safety and Pharmacodynamics of the PDE4 Inhibitor Roflumilast in Advanced B-cell Malignancies. *Clinical Cancer Research.* 2016;23(5):1186-1192.
27. Johnson M, Cerosaletti K, Flanagan S, Buckner J. Genetic Mechanisms Highlight Shared Pathways for the Pathogenesis of Polygenic Type 1 Diabetes and Monogenic Autoimmune Diabetes. *Current Diabetes Reports.* 2019;19(5).
28. Vassy JL, Meigs JB. Is Genetic testing useful to predict type 2 diabetes? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 April ; 26(2): 189-201.
29. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010;363: 2339-2350
30. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al.; Wellcome Trust Case Control Consortium; Meta-Analyses of Glucose and Insulin- related traits Consortium (MAGIC) Investigators; Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network-Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium; South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium; DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012;44: 981-990
31. Flannick J, Florez JC. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. *Nat Rev Genet.* 2016;17:535-49.
32. Vassy JL, Meigs JB, Grants RW. The Clinical Application of Genetic Testing in Type 2 Diabetes. *J Clin Metab Diab* 2010; 1: 49-53.
33. Tsai FJ, Yang CF, Chen CC, Chuang LM, Lu CH, Chang CT, Wang TY, Chen RH, Shiu CF, Liu YM et al (2010) A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese. *PLoS Genet* 6(2):e1000847.
34. Farook V, Coletta DK, Puppala S, Schneider J, Chittor G, DeFronzo RA et al. Linkage of Type 2 diabetes on chromosome 9p24 in Mexican Americans: additional evidence from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Hum Hered* 2013; 76(1):36-46.
35. Tabassum R, Chauhan G, Dwivedi OP, Mahajan A, Jaiswal A, Kaur I, Bandesh K, Singh T, Mathai BJ, Pandey Y et al. Genome-wide association study for type 2 diabetes in Indians identifies a new susceptibility locus at 2q21. *Diabetes* 2013; 62:977-986.
36. Jang WY, Bae KB, Kim SH, Yu DH, Kim HJ, Rae Y et al. Overexpression of Jazf1 reduces body weight gain and regulates lipid metabolism in high fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444(3):296-301.
37. Yang M, Dai J, Jia Y, Suo L, Li S, Guo Y, Liu H, Li L, Yang G. Overexpression of juxtaposed with another zinc finger gene 1 reduces proinflammatory cytokine release via inhibition of stress-activated protein kinases and nuclear factor- $\kappa$ B. *FEBS J.* 2014 Jul;281(14):3193-205.
38. Dai XP, Huang Q, Yin JY, Guo Y, Gong CZ, Lei MX, Jiang TJ, Zhou HH, Liu ZQ. KCNQ1 gene polymorphisms are associated with the therapeutic efficacy of repaglinide in Chinese Type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*2012; 39(5):462-468.
39. Li Q, Tang T, Jiang W, Zhang R, Chen M, Yin J et al. Polymorphisms of the KCNQ1 gene are associated with the therapeutic responses of sulfonylureas in Chinese patients with type 2 diabetes. *Acta Pharmacol Sin* 2017; 38(1):80-89.
40. Tang Y, Axelsson AS, Spégel P, Andersson LE, Mulder H, Groop LC, Renström E, Rosengren AH. Genotype-based treatment of type 2 diabetes with an  $\alpha$ 2A-adrenergic receptor antagonist. *Sci Transl Med* 2014; 6(257):257ra139.
41. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38(3):320-323.
42. Wellcome Trust Case Control Consortium, Burton PR, Clayton DG, Cardon LR et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature* 2007; 447(7145):661-678.

43. Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, Keene KL, Langefeld CD, Leak TS, Hicks PJ, Bowden DW, Rich SS, Freedman BI. Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 2007; 56:2638-2642.
44. Connor AE, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Kerber RA, Pinkston C, John EM, Torres-Mejia G, Hines L, Giuliano A, Wolff RK, Slattery ML. Associations between TCF7L2 polymorphisms and risk of breast cancer among Hispanic and non-Hispanic white women: the Breast Cancer Health Disparities Study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2):593-602.
45. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005; 54(8):2404-2414
46. Peng F, Hu D, Gu C, Xiaobo L et al. The relationship between five widely-evaluated variants in CDKN2A/B and CDKAL1 genes and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Gene* 2013; 531(2):435-443.
47. Kong Y, Sharma RB, Nwosu BU, Alonso LC. Islet biology, the CDKN2A/B locus and type 2 diabetes risk. *Diabetologia* 2016; 59(8):1579-1583.
48. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, Nordio F, Hyde CL, Cannon CP, Sacks FM, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015; 385(9984):2264-2271.
49. Liu NJ, Xiong Q, Wu HH, Li YL, Yang Z, Tao XM, Lu B, Hu RM, Wang XC, Wen J. The association analysis polymorphism of CDKAL1 and diabetic retinopathy in Chinese Han population. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(5):707-712.
50. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, Walker M, Levy JC, Sampson M, Halford S et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir62 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23 K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(2):568-572.
51. Thomsen SK, Ceroni A, van de Bunt M, Burrows C, Barrett A, Scharfmann R, Ebner D, McCarthy MI, Gloyn AL. Systematic functional characterization of candidate causal genes for type 2 diabetes risk variants. *Diabetes* 2016; 65:3805-3811.
52. Ruchat SM, Weisnagel SJ, Vohl MC, Rankinen T, Bouchard C, Pérusse L. Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:455-459.
53. Le Fur S, Le Stunff C, Bougnères P. Increased insulin resistance in obese children who have both 972 IRS-1 and 1057 IRS-2 polymorphisms. *Diabetes* 2002; 51(3):S304-S307.
54. Li X, Li Y, Song B, Guo S, Chu S, Jia N, Niu W. Hematopoietically-expressed homeobox gene three widely-evaluated polymorphisms and risk for diabetes: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2012. 7:e49917
55. Zhang J, McKenna LB, Bogue CW, Kaestner KH (2014) The diabetes gene Hhex maintains d-cell differentiation and islet function. *Genes Dev* 28:829-834.
56. Lefebvre B, Vandewalle B, Balavoine AS, Queniat G, Moerman E, Vantyghem MC, Le Bacquer O, Gmyr V, Pawlowski V, Kerr-Conte J et al. Regulation and functional effects of ZNT8 in human pancreatic islets. *J Endocrinol* 2012; 214(8):225-232.
57. Gu HF. Genetic, epigenetic and biological effects of zinc transporter (SLC30A8) in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Diabetes* 2015; Rev 12:1-9
58. Li J, Wei J, Xu P, Yan M, Li J, Chen Z, Jin T. Impact of diabetes-related gene polymorphisms on the clinical characteristics of type 2 diabetes Chinese Han population. *Oncotarget* 2016; 7(51):85464-85471.
59. Doria A, Wojcik J, Xu R, et al. Interaction between poor glycemic control and 9p21 locus on risk of coronary artery disease in type 2 diabetes. *JAMA*. 2008;300(20):2389-2397.
60. Dos Santos Nunes MK, Silva AS, de Queiroga Evangelista IW, Filho JM, Gomes CNAP, do Nascimento RAF, et al. Hypermethylation in the promoter of the MTHFR gene is associated with diabetic complications and biochemical indicators. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Oct 18;9:84
61. Zintzaras E, Papathanasiou AA, Stefanidis I. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: A huge review and meta-analysis. *Genet Med*. 2009;11(10):695-706.
62. Maeda S, Kobayashi MA, Araki S, et al. A single nucleotide polymorphism within the acetyl-coenzyme A carboxylase beta gene is associated with proteinuria in patients with type 2 diabetes. *PLoS Genet*. 2010;6(2): e1000842
63. Liew G, Klein R, Wong TY. The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(2):35-52.
64. Murea M, Ma L, Freedman B. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *The Review of Diabetic Studies*. 2012;9(1):6-22.
65. Lewis C, Vassos E. Prospects for using risk scores in polygenic medicine. *Genome Medicine*. 2017;9(1).
66. Ohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50.

# FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 1/2020



## Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.  
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

## Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

## Anggota Dewan Redaksi

Elva Aprilia Nasution, S. Farm.  
Rina Triana, M. Farm., Apt.  
Siska Darmayanti, S.Si., M. Farm.  
Gianni Yosephine, S.Si.  
Ardian Susanto, M. Farm.  
Matthew Justyn, S.Si.

## Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada  
Jl. Kramat Raya No. 150, Jakarta 10430  
Telepon: 021-3144182 (Hunting)  
Fax: 021-3926675  
e-mail: [produk@prodia.co.id](mailto:produk@prodia.co.id)  
website: [www.prodia.co.id](http://www.prodia.co.id)