

Type-2 Diabetes Mellitus of Degenerative Disease

Syamsurizal ^{1*}

Biology, Math and Sciences Faculty, Universitas Negeri Padang, Padang, Indonesia^{1*}

email: syam_unp@fmipa.unp.ac.id

Abstract. Diabetes mellitus as a degenerative disease is difficult to cure but can be prevented by knowing the symptoms from the beginning. Developmental stage of diabetes: normal, prediabetes and diabetes. Diabetes mellitus can be divided into type-1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus and other types of diabetes mellitus. People with diabetes melitus type-2 90% of all diabetics. Type 2 diabetes mellitus is inherited polygenically. The genes that cause type 2 diabetes melitus include TCF7L2 gene, KCNJ11, HHEX, SLC30A8, CDKAL1, CDKN2A / 2B, IGF2BP2, and KCNQ, PPARG CAPN10, MC4R and FTO Genes. Type 2 diabetes mellitus risk factors: family history of diabetes mellitus, obesity, smokers, hypertension, history of coronary heart disease, lack of rest, and stress.

Key words: DM, TCF7L2 and SNP



This is an open access article distributed under the Creative Commons 4.0 Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. ©2018 by author.

1. Pendahuluan

Penyakit degeneratif adalah penyakit yang mengiringi proses penuaan, penyakit ini terjadi seiring bertambahnya usia. Ada sekitar 50 penyakit degeneratif, diantaranya penyakit diabetes, jantung, stroke dan osteoporosis. Penyakit degeneratif relatif sulit untuk disembuhkan akan tetapi dapat dicegah. Penyebaran diabetes melitus tipe-2 melebihi HIV, TBC maupun malaria (IDF, 2015).

Penderita diabetes melitus di dunia setiap tahun mengalami peningkatan, termasuk di Indonesia maupun Sumatera Barat (Syam Syamsurizal, 2017). Prevalensi diabetes melitus di dunia pada tahun 2030 diproyeksikan sebanyak 4,4% (366 juta orang). Estimasi penderita diabetes melitus di Indonesia tahun 2030 akan meningkat mencapai 7,8% (IDF, 2015). Estimasi jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia menempati posisi ketujuh terbanyak setelah India, Cina, Amerika, Brazil, Rusia dan Meksiko (IDF, 2015).

Penderita diabetes melitus tipe-2 90% dari seluruh penderita diabetes (IDF, 2017). Diabetes melitus tipe-2 diturunkan secara poligenik. Gen yang menyebabkan diabetes

melitus tipe-2 antara lain gen TCF7L2, KCNJ11, HHEX, SLC30A8, CDKAL1, CDKN2A/2B, IGF2BP2, dan KCNQ, PPARG, CAPN10, MC4R dan Gen FTO (Nordman, 2008).

2. Diabetes Melitus

Penderita diabetes melitus di Indonesia menempati posisi ke-tujuh terbanyak di dunia, oleh sebab itu Indonesia memiliki hari diabetes melitus yang diperingati setiap 12 Juli.

Prevalensi diabetes melitus di Sumatera Barat sebesar 5,2% (Manaf, 2007), di atas prediksi prevalensi dunia tahun 2030 (4,4%). Data ini memberikan informasi bahwa penduduk Sumatera Barat (etnik Minangkabau) memiliki potensi cukup tinggi untuk menderita diabetes melitus. Etnik Minangkabau mempunyai pola makan tinggi karbohidrat, tinggi lemak jenuh serta rendah sayur dan buah (Delmi, 2004). Pola garis keturunan matrikat yang membolehkan "pulang ka bako" (*cosanguinitas*/ kawin dengan kerabat dekat) semuanya menambah peluang meningkatnya diabetes melitus pada etnik Minangkabau.

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang kompleks, yang secara klinis diklasifikasikan menjadi empat tipe:

2.1 Diabetes Melitus Tipe-1 (DMT1)

Penderita diabetes melitus tipe-1 disebabkan kerusakan sel beta karena proses autoimun atau idiopatik yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut. Pada DMT1 karena autoimun dapat ditemukan beberapa penanda imun (*immune markers*) yang menunjukkan kerusakan sel beta pankreas, sehingga dapat dipakai untuk mendeteksi kerusakan sel beta pulau Langerhans pankreas. Diabetes melitus tipe-1 biasanya timbul pada usia kurang dari 30 tahun (PERKENI, 2011).

2.2 Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2)

Diabetes melitus tipe-2 ditandai dengan kelainan sekresi maupun kerja insulin. Penderita diabetes melitus tipe-2 mempunyai tiga kemungkinan kondisi abnormal. Pertama, kekurangan insulin secara mutlak, sekresi hormon insulin berkurang karena kerusakan sel-sel beta pulau Langerhans pankreas. Kedua, kekurangan insulin secara relatif dimana sekresi insulin tidak mencukupi karena kebutuhan metabolisme yang meningkat, misalnya pada pasien yang kelebihan berat badan. Ketiga, resisten terhadap *clan hiperinsulinemia* karena penggunaan insulin perifer yang kurang sempurna (Tjokroprawiro, 2001).

2.3 Diabetes melitus tipe lain

Tipe ini terjadi karena kerusakan genetik fungsi sel beta pankreas, kelainan genetik aksi insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, pengaruh obat atau bahan kimia, infeksi dan sindroma genetik lain yang berkaitan dengan DM akibat kurang gizi (PERKENI, 2011).

2.4 Diabetes melitus gestasional

Penyakit ini diartikan sebagai intoleransi glukosa yang ditemukan pada saat hamil dan diperkirakan insidens sebesar 1-3 %. Diabetes melitus gestasional umumnya ditemukan pada kehamilan trimester kedua atau ketiga, dimana pada saat tersebut terjadi keadaan resistensi insulin. Risiko kesakitan dan kematian perinatal tinggi akibat diabetes melitus gestasional, maka sangat dianjurkan skrining pada semua wanita hamil. Skrining dilakukan pada minggu ke 24-28 masa gestasi (PERKENI, 2011).

Berdasarkan perkembangannya, diabetes melitus juga dapat dikelompokkan menjadi: masyarakat dengan faktor risiko DM, prediabetes, dan diabetes melitus. Masyarakat dengan faktor risiko DM antara lain: perokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung koroner, dan riwayat penyakit DM dalam keluarga (PERKENI, 2011). Prediabetes (suatu kondisi yang berkembang sebelum diabetes), yaitu keadaan yang ditandai kadar glukosa darah puasa terganggu (GDPT) 110-125 mg/dL dan toleransi gula terganggu (TGT) 140-199 mg/dL (Manaf, 2011).

Insulin merupakan zat utama yang bertanggung jawab dalam mempertahankan kadar gula darah. Insulin adalah hormon yang dilepaskan oleh sel-sel beta pulau Langerhans pankreas. Peningkatan kadar gula darah setelah makan atau minum merangsang sel beta pulau Langerhans pankreas mensekresi insulin sehingga mencegah kenaikan kadar gula darah.

Diabetes melitus tipe-2 merupakan jenis yang paling sering ditemukan 95% (Adam, 2000; Tjokroprawiro, 2001). Diabetes melitus tipe-2 terjadi karena hormon insulin yang ada dalam darah tidak bekerja secara efektif, meskipun jumlah insulin yang diproduksi sel β pulau Langerhans pankreas normal. Glukosa yang masuk ke dalam sel berkurang sehingga sel kekurangan sumber energi dan glukosa darah meningkat (ADA, 2008), (Syamsurizal Syamsurizal, 2016).

Diabetes melitus tipe-2 dipengaruhi beberapa faktor: riwayat diabetes dalam keluarga, obese, gaya hidup yang berisiko, kurang istirahat, dan stres (ADA, 2008). Diabetes melitus tipe-2 akan muncul pada seseorang penyandang cacat genetik setelah melalui perubahan genetik dalam waktu yang panjang. Percepatan maupun perlambatan proses perubahan genetik tersebut sangat tergantung pada faktor lingkungan yang mempengaruhinya. Andaikata faktor genetik tidak berkembang kearah perburukan karena faktor lingkungan, maka secara teoritis diabetes melitus tipe-2 tidak akan muncul ke permukaan. Abnormalitas atau kelainan genetik pada tahap awal tanpa gejala apa-apa sehingga secara klinis sulit untuk dikenali (Manaf, 2004).

Penanda genetik yang berkembang kearah perburukan namun belum menyebabkan toleransi gula terganggu (TGT) dapat diketahui melalui analisis DNA. Untuk melakukan

analisis DNA diperlukan data genetis berupa gen-gen yang berasosiasi dengan diabetes melitus tipe-2. Beberapa bangsa di dunia sudah memiliki gen bank untuk diabetes melitus tipe-2 seperti Kaukasus, Denmark, USA, Inggris, Prancis dan India (Radha, 2007).

3. SNPs Gen Transcription Factor 7 Like 2 (TCF7L2)

Analisis genetik dalam sejarah keluarga telah digunakan dalam penilaian klinis DMT2 (Majithia dan Florez, 2009). Ada banyak bukti bahwa DMT2 memiliki komponen genetis yang kuat, yang meliputi penyakit monogenik seperti MODY dengan usia penderita dibawah 25 tahun dan penyakit poligenik seperti DMT2 (Majithia dan Florez, 2009). Risiko terhadap DMT2 adalah sekitar 7% pada penduduk umum, sekitar 40% pada keturunannya dari satu orang tua dengan DMT2, dan sekitar 70% jika kedua orang tua penderita diabetes (Majithia dan Florez, 2009). Keluarga tingkat pertama dengan riwayat DMT2 dikaitkan dengan risiko dua kali lipat peningkatan di masa depan DMT2 (Lyssenko, 2008). Studi genetis termasuk analisis keterkaitan, pendekatan kandidat gen, dan yang terbaru studi asosiasi genome telah mengidentifikasi 20 varian genetis umum yang terkait dengan DMT2 (Ridderstrale dan Groop, 2009). Banyak lokus tampaknya mengatur kapasitas sel- β untuk meningkatkan sekresi insulin dalam menanggapi peningkatan resistensi insulin atau obesitas, yang mencakup delapan gen seperti TCF7L2, KCNJ11, HHEX, SLC30A8, CDKAL1, CDKN2A/2B, IGF2BP2, dan KCNQ. Gen PPARG merupakan gen terkait dengan sensitivitas insulin. Gen CAPN10 gen terkait dengan transportasi glukosa. Gen MC4R dan Gen FTO terkait dengan obesitas (Ridderstrale dan Groop, 2009).

Diantara gen-gen yang berasosiasi kuat dengan diabetes melitus tipe-2 adalah Gen "transcription factor 7 like 2 (TCF7L2)" pada kromosom 10q (Stolerman, 2009). Gen TCF7L2 berasosiasi kuat dengan diabetes melitus tipe-2 pada etnik Denmark, Kaukasia, India, dan pada beberapa etnik bangsa-bangsa di Asia (Chang YC, *et.al.*, 2009 dan Radha, 2007). Gen TCF7L2 berkontribusi pada risiko DMT2 dan diabetic nephropathy (DN) pada populasi Taiwan (HsinWu, 2009), (Syamsurizal et al., 2014).

Gen TCF7L2 pada manusia terdiri dari 224429 bp DNA. Gen ini menyandi suatu high mobility group box (HMG) yang merupakan faktor transkripsi yang berperan kunci dalam wnt pathway.

4. Kesimpulan

Diabetes mellitus sebagai penyakit degeneratif sulit disembuhkan akan tetapi dapat dicegah dengan mengetahui gejala dari awal. Tahap perkembangan diabetes: normal, pradiabetes dan diabetes. Diabetes melitus dibedakan menjadi diabetes melitus tipe-1, diabetes melitus tipe-2, Diabetes melitus gestasional dan diabetes melitus tipe lain. Penderita

diabetes melitus tipe-2 90% dari seluruh penderita diabetes. Diabetes melitus tipe-2 diturunkan secara poligenik. Gen yang menyebabkan diabetes melitus tipe-2 antara lain gen TCF7L2, KCNJ11, HHEX, SLC30A8, CDKAL1, CDKN2A/2B, IGF2BP2, dan KCNQ, PPARG, CAPN10, MC4R dan Gen FTO. Faktor risiko diabetes melitus tipe-2: riwayat penyakit DM dalam keluarga, obesitas, perokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung koroner, kurang istirahat, dan stres.

Ucapan Terima Kasih

Pada kesempatan ini, Kami mengucapkan terimakasih kepada direktur DRPM Kemristek dan Dikti Republik Indonesia, sebagai sponsor karena artikel ini disarikan dari sebagian laporan penelitian. Begitu juga ucapan terima kasih disampaikan ke segenap staf di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan laboratorium Genetika dan Bioteknologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang yang turut membantu keberhasilan program ini.

Daftar Pustaka

- American Diabetes Association/ADA, 2010. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diab Care*: 33
- Chang YC, *et.al.*, 2009. TCF7L2 Genetic Variants And Progression To Diabetes In The Chinese Population: Pleiotropic Effects On Insulin Secretion And Insulin Resistance. *J Mol Med/ Springer DOI 10.1007/s00109-009-0542-4*
- Delmi S, Rahayu S, dan Astuty P, 2004. Pengaruh Pola Makan Terhadap Profil Lipid dan MDA Plasma Laki-laki Etnik Minangkabau. *Majalah Kedokteran Indonesia* 32: 1-5
- Florez JC, *et al.*, 2006. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N. Engl. J. Med* 355: 241–250
- Peraturan Menteri Pendidikan Dan Kebudayaan Nomor 69 Tahun 2013 Tentang Kerangka Dasar Dan Struktur Kurikulum Sekolah Menengah Atas/Madrasah Aliyah
- HsinWu LS, Hsun Hsieh C, Pei D, Jen Hung Y, Wen Kuo S and Lin E, 2009. Gen tcf7l2 Association and interaction analyses of genetic variants in ADIPOQ, ENPP1, GHSR, PPAR γ and TCF7L2 genes for diabetic nephropathy in a Taiwanese population with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 24: 3360–3366
- Manaf A, 2007. *Chronic Acute Postprandial Hyperglycemia With Stress Oxidative: The Background of Tissue Damage in Type 2 Diabetes Mellitus*, Pertemuan Ilmiah Berkala VIII Ilmu Penyakit Dalam. Padang 8-9 September
- Peraturan Menteri Pendidikan Dan Kebudayaan Nomor 68 Tahun 2013 Tentang Kerangka Dasar Dan Struktur Kurikulum Sekolah Menengah Pertama/Madrasah Tsanawiyah
- Perdomo RP, 2005. *Epidemiology of Diabetes; Prevalence, Complications and Health Services Disparities*. Para Puerto Rico: Centro de Diabetes
- PERKENI, 2011. *Konsesnsus Pengelolaan dan pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI.

-
- Radha V and Mohan V, 2007. Genetic Predisposition To Type 2 Diabetes Among Asian Indians. *Mellitus. Indian J Med Res* 117: 259-274
- Ridderstrale M and Groop L, 2009. Genetic dissection of type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 297: 10-17
- IDF. (2015) *Diabetes Atlas. Vol. 7* (7 ed.). Brussels: IDF.
- IDF. (2017) *Diabetes Atlas. Vol. 8*. Brussels Belgium: IDF.
- Nordman, Sofia. (2008). *Identification of susceptibility gene type-2 diabetes*. Stockholom: Karolinski Institutet.
- Syamsurizal, Yanwirasti, Manaf, Asman, Jamsari, Parwanto, Edy, & Sardi, Arif. (2014). Transcription factor 7-like 2 as type-2 diabetes mellitus diagnostic marker in ethnic Minangkabau. *Universa Medicina*, 33(3), 206-213.
- Syamsurizal, Syam. (2017). Sudut ATD sebagai Penanda Diabetes Mellitus Tipe-2 (DMT2). *Bioscience*, 1(1), 1-7. doi: <https://doi.org/10.24036/02017117162-0-00>
- Syamsurizal, Syamsurizal. (2016). Jumlah Suler sebagai Penanda Diabetes Mellitus Tipe-2 Etnis Minangkabau. *Biospecies*, 9(2).
- Stolerman ES, et al., 2009. *TCF7L2 Variants Are Associated With Increased Proinsulin/ Insulin Ratios But Not Obesity Traits In The Framingham Heart Study*. *Diabetologia* 52: 614–620
- Tjokropawiro A, 2002. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Balai penerbit Jakarta: Balai Penerbit FKUI