

Literature Review : Peran Modifikasi Epigenetik Dalam Pengembangan Penyakit Diabetes

Intan Poespita Windiyani

Politeknik Kesehatan Kesuma Bangsa

Billy Only Patrick Jonson

Politeknik Kesehatan Kesuma Bangsa

Sally Khoirunisa

Politeknik Kesehatan Kesuma Bangsa

Galuh Ismayanti

Politeknik Kesehatan Kesuma Bangsa

Alamat : Jl. Imam Bonjol No.3 Gedong Air, TanjungKarang Barat, Bandar Lampung, Indonesia

Korespondensi penulis : intanpoespitawindiyani@gmail.com

Abstract. *This study aims to analyze the Role of Epigenetic Modification in the Development of Diabetes Disease, referring to 11 journals sourced from national and international publications. Using the literature review method. Based on the results obtained, Epigenetic Modification plays an important role in the sustainability of diabetes sufferers, where a person's lifestyle, diet and positive activities can help prevent the severity of diabetes from further damaging a person's body and help change gene expression and produce better blood sugar regulation, increase insulin sensitivity, and fight inflammation and oxidative stress that are often associated with diabetes, and help reduce the risk of this disease affecting offspring and the next generation.*

Keywords : *Diabetes, Epigenetic Modification, Disease Development*

Abstrak. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis Peran Modifikasi Epigenetik dalam Pengembangan Penyakit Diabetes, merujuk pada 11 jurnal yang bersumber dari publikasi nasional dan internasional. Menggunakan metode kajian pustaka atau literature review. Berdasarkan hasil yang diperoleh, modifikasi epigenetika berperan penting dalam keberlangsungan penderita diabetes, yang mana pola hidup, pola makan dan aktifitas positif seseorang dapat membantu mencegah tingkat keparahan penyakit diabetes semakin merusak tubuh seseorang dan membantu merubah ekspresi gen dan menghasilkan pengaturan gula darah yang lebih baik, meningkatkan sensitivitas insulin, dan melawan peradangan serta stres oksidatif yang sering dikaitkan dengan diabetes, serta membantu menurunkan angka resiko penyakit ini berdampak pada keturunan dan generasi selanjutnya.

Kata kunci : Diabetes, Modifikasi Epigenetik, Pengembangan Penyakit

LATAR BELAKANG

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang berhubungan dengan berbagai faktor lingkungan dan genetik. Prevalensi diabetes meningkat pesat di seluruh dunia, yang menyebabkan perkembangan berbagai komplikasi yang mengancam jiwa, termasuk retinopati terkait diabetes, nefropati, neuropati, hipertensi, stroke, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular lainnya. Diabetes tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan kerusakan sel β pankreas dan gangguan sekresi insulin.

Sementara Diabetes tipe 2 (T2D) ditandai dengan resistensi insulin dan disfungsi seluler. Faktor epigenetik memiliki efek yang sangat mendalam pada organ target, dapat menyebabkan transkripsi sel tidak teratur, gangguan pertumbuhan abnormal, ekspresi gen pro-fibrotik dan pro-apoptotik yang tidak tepat (Rajveer et al, 2020).

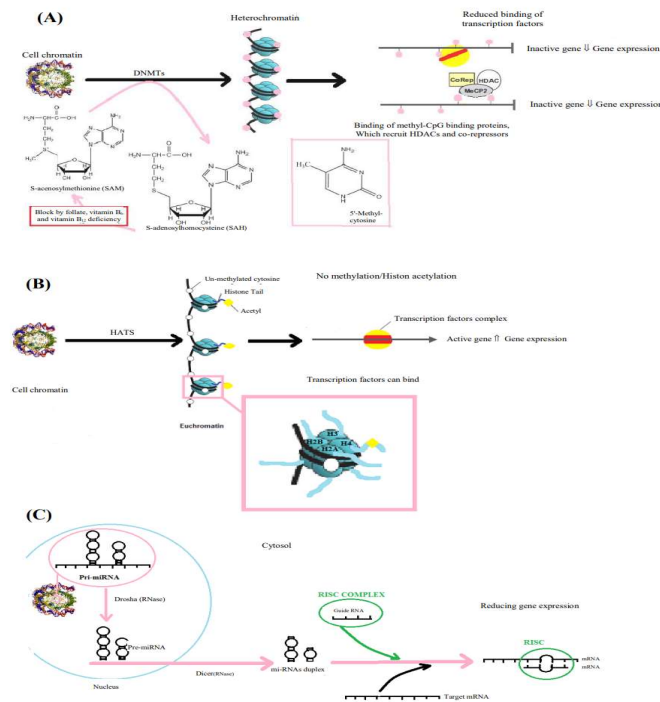
Meskipun tidak ada definisi khusus tentang perubahan epigenetik, faktor epigenetik memainkan peran yang sangat penting dalam penyakit diabetes. Hal ini digambarkan sebagai perubahan yang dapat diwariskan dalam ekspresi gen tanpa mengubah urutan asam deoksiribonukleat (DNA). Perubahan-perubahan ini dapat diwariskan dari suatu organisme ke keturunannya. Faktor epigenetik meliputi metilasi sitosin, modifikasi histon, dan mikroRNA non-coding (mRNA). Faktor-faktor ini dapat secara bebas dan mandiri atau gabungan yang memengaruhi tingkat ekspresi gen. Faktor lingkungan yang berkontribusi terhadap perkembangan diabetes tipe 2 meliputi lingkungan intrauterin yang sub-optimal, obesitas, penuaan, dan berat badan lahir yang rendah. Sitosin merupakan target metilasi DNA pada vertebrata yang menyebabkan penghentian transkripsi. Pembungkaman transkripsi terjadi melalui perekrutan protein represor atau melalui pengikatan faktor transkripsi yang mengikat secara eksklusif ke pulau CG termetilasi (seperti protein pengikat metil-CpG 2 (MeCP2)) (Rajveer et al, 2020).

KAJIAN TEORITIS

Pada organisme multiseluler, perubahan epigenetik memungkinkan sel-sel dewasa yang berbeda untuk mengekspresikan gen-gen spesifik yang diperlukan untuk keberadaan setiap jenis sel dan untuk mentransmisikan informasi tersebut ke sel-sel anak. Perubahan epigenetik sering terjadi sepanjang kehidupan suatu organisme. Namun, jika perubahan ini terjadi pada sel germinal, perubahan tersebut dapat diturunkan ke generasi berikutnya. Proses epigenetik diketahui memainkan peran penting dalam Paramutasi, penandaan, pencetakan, pembungkaman gen, inaktivasi kromosom X, efek posisi, kelainan reversibel atau tingkat keparahan fenotipik, pemrograman ulang, sifat maternal, proses onkogenik, efek teratogenik, regulasi histon, modifikasi, keadaan heterokromatin, dan cloning. Tiga mekanisme utama modifikasi epigenetik diilustrasikan pada Gambar 1 (Azam et al, 2016).

Status metilasi DNA sangat stabil dan berfungsi sebagai bagian dari memori epigenetik spesifik sel tertentu selama semua fase siklus sel. Ia juga dapat mengatur

ekspresi dan aktivitas kode histon. Metilasi DNA yang dipercepat pada situs CpG, dimediasi oleh enzim DNA metiltransferase, termasuk DNMT1, DNMT3a, dan DNMT3b. Di dalam sel, S-adenosilmetionina berfungsi sebagai donor gugus metil yang penting. Modifikasi histon adalah salah satu cara regulasi gen melalui remodeling kromatin dan meliputi asetilasi, metilasi, fosforilasi, ribosilasi, ubiosilasi, SUMOylation, dan sitrulinasi. Asetilasi telah dipelajari secara ekstensif dalam berbagai penelitian dan diduga dimediasi oleh lima keluarga enzim histone acetyltransferase mamalia (Azam et al, 2016).



Gambar 1. Tiga mekanisme penting dalam modifikasi epigenetik. A) Metilasi DNA. Metilasi DNA dimediasi oleh enzim DNA metiltransferase di situs CpG. Mereka juga dapat menurunkan ekspresi gen dengan mengurangi pengikatan faktor transkripsi atau meningkatkan pengikatan protein pengikat metil-CpG. B) Modifikasi histon Asetilasi histon, terutama pada residu lisin di ujung histon, merupakan modifikasi histon penting yang, selain demetilasi DNA, mendorong pengikatan faktor transkripsi dan ekspresi gen berikutnya. C) Pembentukan miRNA dimulai di nukleus dan berlanjut di sitoplasma, di mana ia dapat berfungsi sebagai mekanisme untuk mengendalikan ekspresi gen pada tingkat miRNA (Azam et al, 2016).

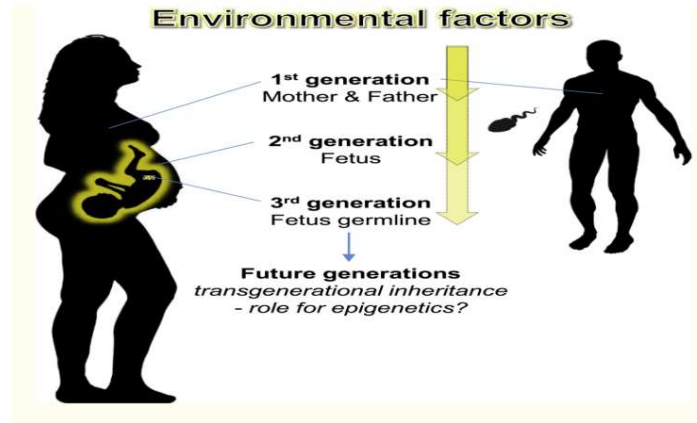
Metilasi adalah mekanisme modifikasi epigenetik yang umum dan tersebar luas dalam sel. Telah terbukti berkorelasi dengan banyak penyakit manusia, termasuk berbagai kanker, penyakit autoimun, dan penyakit neurologis (sindrom Fragile X, penyakit Huntington, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, dan skizofrenia). Selain itu,

metilasi juga disarankan untuk dipertimbangkan pada penyakit kompleks yang mungkin melibatkan berbagai faktor sekunder, seperti perbedaan jenis kelamin dan usia, serta tingkat keparahan penyakit yang bervariasi (Azam et al, 2016).

Meskipun faktor genetik dan lingkungan mempengaruhi perkembangan diabetes tipe 2, penelitian terbaru menunjukkan bahwa lingkungan janin selama kehamilan menyebabkan perubahan epigenetik spesifik pada DNA janin, yang pada gilirannya mempengaruhi perkembangan janin. Telah ditunjukkan bahwa hal ini dapat meningkatkan kerentanan untuk mengembangkan penyakit diabetes di kemudian hari. Dengan demikian, perkembangan diabetes tipe 2 dipengaruhi oleh epigenetika. Banyak penelitian pada hewan menunjukkan bahwa pola makan induk mengubah metilasi secara permanen pada keturunannya. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa tikus yang dibesarkan oleh ibu dengan diabetes gestasional menunjukkan hipermetilasi dan penurunan regulasi epigenetik pada gen H19 dan IGF2, yang dikaitkan dengan ketidakpekaan insulin (Salwa et al, 2024).

Gambar 2 menunjukkan contoh tiga generasi yang terkena dampak lingkungan secara bersamaan. Metilom sperma dan lingkungan intrauterin merupakan dua aspek lingkungan yang mempengaruhi orang tua selama kehamilan. Pada akhirnya, faktor-faktor tersebut juga dapat mempengaruhi perkembangan janin dan sel reproduksinya. Saat ini, hanya ada sedikit bukti bahwa manusia dapat mewarisi perubahan epigenetik selama empat generasi atau lebih (Salwa et al, 2024).

Telah ditunjukkan bahwa gangguan perinatal (seperti kekurangan gizi dan gangguan metabolisme lainnya) pada orang tua (F0) meningkatkan risiko keturunannya (F1) terkena diabetes setelah lahir. Oleh karena itu, makanan fungsional yang tepat dapat mencegah perubahan epigenetik transgenerasional yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap diabetes. Teori ini didukung oleh temuan bahwa pemberian nutrisi yang cukup selama kehidupan intrauterin menekan ekspresi faktor risiko diabetes pada keturunannya (Salwa et al, 2024).



Gambar 2. Peran Epigenetika dalam Proses Pewarisan dari Generasi ke Generasi

METODE PENELITIAN

Dalam penulisan penelitian ini kami menyediakan langkah-langkah dan contoh untuk menyusun sintesis literatur yang dapat Anda gunakan sebagai referensi saat menulis artikel Anda. Tiga Langkah yang digunakan adalah dimulai dengan penelusuran literatur, selanjutnya, temukan gagasan utama setiap artikel. Terakhir, tulislah dalam bentuk parafrase tidak dengan kutipan langsung. Jadi, saat menulis artikel Anda, gunakan ide-ide yang telah dipublikasikan sebagai referensi (Titik dkk, 2019).

Melakukan literature review anda secara tidak langsung melakukan dan harus memenuhi hal-hal berikut : 1) mengumpulkan data/informasi, 2) mengevaluasi data, teori, informasi, atau temuan penelitian, 3) memeriksa buku-buku, makalah penelitian, atau publikasi terkait lainnya dan Studi yang telah disusun sebelumnya (Eko dkk, 2019).

Peneliti menggunakan 11 jurnal penelitian dan juga beberapa literature review penulis lain yang mengangkat dan berhubungan dengan topik "Peran Modifikasi Epigenetik pada Manusia untuk pengembangan penyakit Diabetes" untuk dianalisis dan ditelaah. Kata kunci yang penulis gunakan antara lain "Diabetes", "Modifikasi Epigenetik" dan "Pengembangan Penyakit". Artikel dan jurnal yang digunakan merupakan artikel dan jurnal yang berkaitan dengan kriteria penelitian : batas waktu terbitan jurnal maksimal 10 tahun terakhir (2015-2025), pencarian artikel dari sumber terpercaya baik dari jurnal nasional dan internasional, menggunakan artikel original (artikel penelitian), subjek penelitian dalam artikel adalah jurnal modifikasi epigenetik dalam pengembangan penyakit diabetes pada manusia secara full text. Penelusuran artikel dan jurnal penelitian yang dipublikasikan pada internet dapat diakses melalui open access seperti Sinta, Elsevier, Google Scholar, Research Gate, ScienceDirect, PubMed dan SpringerLink.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tingkat pendidikan tidak memiliki pengaruh langsung terhadap munculnya diabetes melitus. Namun, pendidikan diduga dapat memengaruhi pola makan seseorang melalui pilihan bahan pangan yang dikonsumsi setiap hari. Dengan tingkat pendidikan

yang lebih tinggi, seseorang cenderung lebih selektif dalam memilih bahan pangan untuk memenuhi kebutuhan hidupnya. Sementara itu, terkait dengan hubungan pekerjaan dan kejadian diabetes, tidak adanya pekerjaan dapat menyebabkan tubuh kurang bergerak, yang berpotensi menyebabkan obesitas. Kondisi ini dapat memicu resistensi insulin, di mana jaringan tubuh menjadi kurang sensitif terhadap insulin, sehingga gula dalam darah sulit keluar dari aliran darah dan masuk ke dalam sel (Hamdan dkk, 2019).

Pola makan sehat dapat diartikan sebagai pola makan yang terstruktur berdasarkan tiga aspek, yaitu jumlah, jenis, dan jadwal makan yang teratur. Jika seseorang menerapkan pola makan yang tidak sehat, hal ini dapat mengakibatkan ketidakseimbangan antara karbohidrat dan nutrisi lainnya yang diperlukan tubuh. Akibatnya, kadar gula dalam tubuh dapat meningkat melebihi kapasitas pankreas untuk memprosesnya, yang berisiko menyebabkan diabetes melitus (Hamdan dkk, 2019).

Selain pola makan yang buruk, kurangnya aktivitas fisik juga menjadi faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes mellitus. Otot yang dalam keadaan istirahat, akibat minimnya aktivitas fisik, hampir tidak dapat menyerap glukosa kecuali jika dirangsang oleh insulin. Risiko diabetes melitus meningkat pada individu dengan aktivitas fisik rendah, karena penurunan kontraksi otot yang mengakibatkan berkurangnya kemampuan sel untuk menyerap glukosa. Hal ini menyebabkan gangguan dalam proses pemindahan glukosa ke dalam sel serta berkurangnya respons terhadap insulin, yang pada akhirnya dapat menyebabkan resistensi insulin dan berpotensi memicu diabetes melitus. (Hamdan dkk, 2019).

Peran Modifikasi Epigenetika dalam Penyakit Diabetes

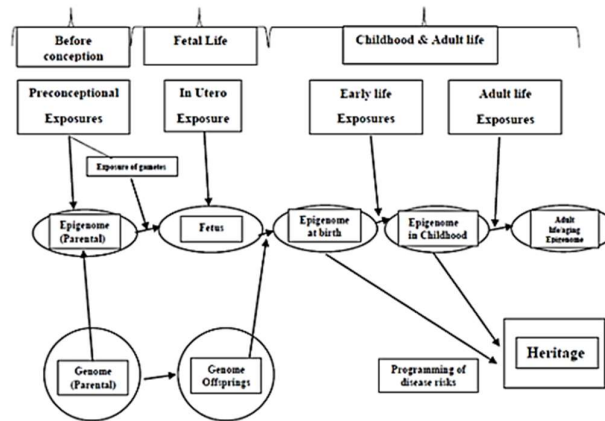
Aktivitas fisik dapat mengurangi risiko terjadinya diabetes dengan mempengaruhi berat badan dan meningkatkan sensitivitas insulin. Individu yang memiliki kadar lemak tubuh rendah cenderung memiliki risiko lebih kecil untuk mengidap diabetes. Selain itu, aktivitas fisik juga terbukti efektif dalam membantu penderita diabetes untuk mengurangi kebutuhan akan pengobatan, baik yang menggunakan insulin maupun yang tidak. Kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan sistem sekresi tubuh berfungsi lebih lambat, yang mengarah pada penumpukan lemak dalam tubuh. Seiring waktu, hal ini dapat menyebabkan peningkatan berat badan yang berlebihan dan meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus. Penelitian oleh Wiardani (2009) juga mendukung temuan ini,

menunjukkan bahwa sebagian besar penderita diabetes melitus memiliki tingkat aktivitas fisik yang rendah. Risiko terkena diabetes pada individu dengan aktivitas fisik rendah adalah tiga kali lebih besar dibandingkan dengan mereka yang memiliki aktivitas fisik tinggi. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa orang yang rutin melakukan aktivitas fisik berat cenderung memiliki risiko lebih rendah untuk mengidap diabetes melitus dibandingkan dengan mereka yang memiliki tingkat aktivitas fisik yang rendah (Hamdan dkk, 2019).

Individu yang memiliki riwayat keluarga dengan diabetes dan mengikuti program Life's Simple 7 cenderung memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengembangkan diabetes. Life's Simple 7 adalah inisiatif dari *American Heart Association* (AHA) yang bertujuan untuk menurunkan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah. Untuk mengurangi risiko diabetes, seseorang setidaknya perlu mengikuti dua dari tujuh prinsip dalam program ini, yaitu pola makan sehat dan aktivitas fisik yang cukup. Penelitian serupa juga menunjukkan bahwa pola makan tidak sehat, seperti mengonsumsi makanan instan, dan kurangnya aktivitas fisik, dapat meningkatkan risiko diabetes, terutama bagi mereka yang memiliki riwayat keluarga dengan penyakit ini. Salah satu faktor yang berkontribusi pada rendahnya aktivitas fisik adalah banyaknya waktu yang dihabiskan untuk menonton televisi setiap minggu (Hamdan dkk, 2019).

1. Metilasi DNA

Sel somatik dewasa memiliki satu set kromosom haploid, yang masing-masing setengahnya diwariskan dari ibu dan setengahnya lagi dari ayah. Pola epigenetik pada awalnya dihapus dan diprogram ulang dua kali untuk memperbaiki pola pencetakan melalui metilasi alel tertentu, yang menghasilkan pola metilasi gen pada jaringan spesifik setelah kelahiran. Proses pertama penghapusan dan pemrograman ulang terjadi selama gametogenesis, di mana metilasi DNA dihapus dan kemudian dibentuk kembali dengan jejak spesifik pada oosit dan spermatozoa. Proses kedua penghapusan dan pemrograman ulang epigenetik terjadi selama fase pra-implantasi, di mana genom, dengan beberapa pengecualian seperti gen yang tercetak dan beberapa retrotransposon, mengalami demetilasi. Setelah implantasi, metilasi DNA dipulihkan dan membentuk pola spesifik keturunan sel yang mendukung diferensiasi sel dengan cepat (Djoko, 2019).



Gambar 3. Paparan lingkungan sepanjang hidup dan gangguan dalam regulasi epigenetik dapat menyebabkan perubahan pada mekanisme epigenetik. Perubahan tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai penyakit, termasuk diabetes melitus (DM), dan perubahan ini berpotensi diturunkan kepada generasi berikutnya.

2. Modifikasi Histon Pasca-translasi

Metilasi histon dapat terjadi pada residu lisin melalui *histone lysine methyltransferase* (HMTase) yang memiliki domain SET dan non-SET, yang berfungsi untuk mengatur transkripsi dan perbaikan. Sedangkan pada residu arginin, metilasi dilakukan oleh *protein arginine methyltransferase* (PRMT) atau *coactivator-associated arginine methyltransferase 1* (CARM1), yang juga berperan dalam mengatur transkripsi. Proses demetilasi dapat dilakukan oleh *lysine specific demethylase 1* (LSD1). Asetilasi histon terjadi melalui *histone acetyltransferase* (HAT), yang mengatur transkripsi, perbaikan, replikasi, dan kondensasi kromatin, sementara deasetilasi dilakukan oleh *histone deacetylase* (HDAC) (Djoko, 2019).

3. Ekspresi miRNA (Micro-RNA)

MiRNA berfungsi dengan cara menghambat dan mengubah ekspresi gen. Target utama miRNA adalah promotor gen, di mana miRNA merekrut protein argonaute spesifik untuk membentuk kompleks yang terlibat dalam renovasi epigenetik. Proses ini dapat menurunkan ekspresi gen dengan mempertahankan deasetilasi histon, metilasi histon (pada H3K9 dan H3K27), serta metilasi DNA. Selain itu, miRNA dapat berikatan dengan wilayah 3' tidak diterjemahkan dari mRNA target, yang menyebabkan degradasi mRNA atau menghambat proses translasi protein (Djoko, 2019).

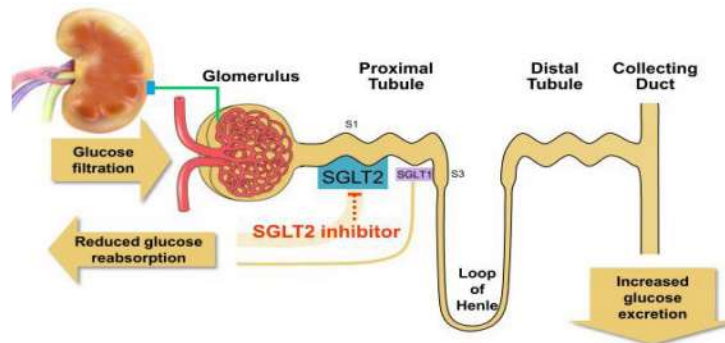
Epigenetika dalam Pengembangan Pengobatan dan Terapi

Pada studi terapi, Tanda epigenetik/epigenetic marker dianggap sebagai kandidat biomarker yang potensial untuk deteksi dini komplikasi jangka panjang, karena tanda ini mencerminkan hubungan antara lingkungan dan ekspresi gen, serta stabil dalam berbagai jaringan dan cairan tubuh. Berbeda dengan genetika, tanda epigenetik umumnya bersifat reversibel, sehingga dapat menjadi target yang menarik untuk pendekatan terapeutik baru. Meskipun demikian, mengingat kompleksitas tanda epigenetik, seperti perbedaan jenis sel, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami secara mendalam mekanisme yang mempengaruhi tanda epigenetik akibat hiperglikemia jangka panjang (Barbara et al, 2022).

Terapi lain, Reabsorpsi glukosa dari filtrat glomerulus dimediasi oleh SGLT, sebuah proses yang tidak bergantung pada insulin. Berbeda dengan transporter glukosa fasilitatif utama, GLUT4, yang bertanggung jawab untuk pengambilan glukosa ke dalam jaringan sensitif insulin seperti jaringan adiposa dan otot, SGLT merupakan protein terikat membran yang mengangkut glukosa melawan gradien konsentrasi, sehingga membutuhkan energi untuk menggerakkan pompa natrium. Sekitar 90% glukosa direabsorpsi oleh SGLT-2 di bagian brush border sel pada segmen pertama tubulus proksimal. SGLT-2 adalah transporter dengan kapasitas tinggi namun afinitas rendah. Sisanya, sekitar 10%, disaring oleh SGLT-1 di segmen distal tubulus ginjal. Ginjal berfungsi untuk mempertahankan sumber energi ini saat kadar glukosa tubuh rendah, tetapi kondisi ini menjadi maladaptif pada diabetes melitus (DM). Pada pasien DM, ginjal terus melakukan reabsorpsi glukosa karena peningkatan T_m glukosa, yang menyebabkan hiperglikemia tetap berlangsung dan berkontribusi pada masalah glukotoksisitas (Pande dkk, 2019).

Aktivitas SGLT-2 berperan dalam mempertahankan glukosa, yang dapat menghambat normalisasi kadar glukosa plasma. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa penghambatan SGLT-2 dapat menurunkan ambang batas glukosuria dan membantu mengurangi hiperglikemia. Salah satu obat yang menjadi fokus adalah *Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitor* (SGLT-2 inhibitor). Obat ini bekerja dengan menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan ekskresi glukosa oleh ginjal, dan efek ini

bergantung pada kadar glukosa itu sendiri. Risiko terjadinya hipoglikemia relatif rendah karena mekanisme kerjanya tidak bergantung pada insulin. (Pande dkk, 2019).



Gambar 4. Mekanisme kerja SGLT-2 inhibitor

Efek samping yang ditimbulkan Obat golongan SGLT-2 inhibitor, meliputi Hipotensi simptomatik dapat terjadi terlebih pada pasien dengan disfungsi ginjal (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²), pasien usia lanjut, atau yang mengonsumsi circle diuretic, ketoasidosis, gangguan fungsi ginjal, Urosepsis dan pielonefritis yang terjadi karena infeksi berat dimana infeksi saluran kemih tersebar sampai ke aliran darah, Risiko hipoglikemia meningkat, infeksi fungi pada organ kemaluan, fraktur pada tulang, kanker kandung kemih, gangguan kardiovaskular, dan penurunan berat badan pada manusia (Pande dkk, 2019).

Pengobatan

Tujuan utama pengobatan diabetes adalah untuk mengatur kadar glukosa darah guna mencegah komplikasi yang dapat berujung pada kematian. Pengelolaan diabetes dilakukan dengan dua pendekatan, yaitu : 1) penggunaan obat-obatan dan, 2) pendekatan non-obat.

1) Insulin

Selain itu, insulin juga bisa diberikan secara intravena. Saat ini, tersedia insulin manusia serta berbagai jenis analog insulin. Terdapat beberapa jenis analog insulin, di antaranya : 1) analog insulin cepat kerja, yang efeknya mulai muncul dalam 4 hingga 20 menit dengan puncaknya antara 20 hingga 30 menit, seperti Aspart (NovorapidTM, FiaspTM), Lispro (HumalogTM, LiprologTM, AdmelogTM), dan Glulisine (ApidraTM) ; 2) analog insulin kerja pendek, yang mulai bekerja setelah 30 menit dan puncaknya antara

2 hingga 4 jam, seperti Insulin (ActrapidTM, Humulin STM, Insuman RapidTM) ; 3) analog insulin kerja menengah, dengan onset puncak antara 4 hingga 6 jam dan durasi efek sekitar 14 hingga 16 jam, seperti Insulin Isophane (InsulatardTM, Insuman BasalTM, Novolin NTM, Humulin NTM) ; 4) analog insulin kerja panjang, yang efeknya bertahan antara 24 hingga 36 jam, seperti Glargine (LantusTM, AbasaglarTM) dan Detemir (LevemirTM) ; serta 5) analog insulin kerja sangat panjang, yang efeknya dimulai dalam 30 hingga 90 menit dan berlangsung hingga 42 jam, seperti Degludec (TresibaTM) (Dudi, 2020).

Pengobatan bagi penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) biasanya melibatkan penggunaan obat hiperglikemik oral dan perubahan gaya. Pada umumnya, penderita DMT2 tidak memerlukan terapi insulin dan cukup diberikan obat oral seperti sulfonilurea, biguanida, tiazolidinedion, dan inhibitor α -glukosidase. Namun, insulin diperlukan dalam kasus-kasus tertentu, seperti untuk menurunkan kadar glukosa darah guna mencegah komplikasi kronis, pada pasien dengan kontrol glukosa darah yang buruk ($HbA1C > 7,5\%$ atau kadar glukosa puasa > 250 mg/dL), riwayat pankreatomi, diabetes yang berlangsung lebih dari 10 tahun, atau pasien dengan kondisi seperti hepatitis kronis, tuberkulosis paru, patah tulang, kanker, atau untuk mengurangi efek samping dari obat-obatan oral. Insulin diberikan untuk menormalkan kadar glukosa plasma dan mencegah komplikasi yang berhubungan dengan diabetes (Dudi, 2020).

2) Sulfonilurea

Sulfonilurea (seperti glibenklamid, gliklazid, glimepirid, gliburid, glipizid, tolbutamid) adalah obat anti-hiperglikemik oral yang pertama kali digunakan dan sering menjadi pilihan kedua dalam pengobatan DMT2. Obat ini umumnya diresepkan untuk pasien DMT2 yang lebih tua. Cara kerjanya adalah dengan meningkatkan sekresi insulin melalui pengaruh langsung pada saluran KATP di sel β pankreas. Penggunaan obat ini dapat menyebabkan hipoglikemia, sehingga penting bagi pasien untuk memahami pola makan yang tepat dan mengenali gejala-gejala hipoglikemia (Dudi, 2020).

3) Meglitinide

Meglitinide (seperti Repaglinid dan Nateglinid) adalah obat anti-hiperglikemik oral yang bekerja dengan membantu pankreas untuk menghasilkan insulin. Obat ini melakukannya dengan menutup saluran kalium dan membuka saluran lain pada sel β

pankreas, yang pada gilirannya meningkatkan sekresi insulin. Penggunaan obat ini cenderung jarang karena efeknya yang relatif singkat, sehingga memerlukan pemberian obat yang lebih sering (Dudi, 2020).

4) Biguanid

Biguanid (sama seperti Metformin, Fenformin, Buformin) adalah obat anti-diabetes yang bekerja dengan cara mengurangi sekresi glukosa oleh hati dan meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer, termasuk otot rangka. Metformin adalah obat hipo-glikemik utama untuk mengobati DM2 pada anak-anak dan remaja, serta cocok untuk pasien dengan berat badan yang berlebihan (Dudi, 2020).

5) Tiazolidinedion

Tiazolidinedion (seperti Rosiglitazon, Pioglitazon, dan Troglitazon), yang juga dikenal sebagai glitazon, bekerja dengan mengikat *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR- γ). Ikatan ini mengatur metabolisme glukosa dan lemak, serta mempengaruhi gen yang berperan dalam sensitivitas insulin, yang pada akhirnya meningkatkan penggunaan glukosa oleh sel. Obat ini juga dapat mengurangi komplikasi mikrovaskular hingga 2,6% (Dudi, 2020).

6) Inhibitor α -glukosidase

Senyawa ini bekerja dengan memperlambat proses pencernaan pati di usus halus, sehingga glukosa yang berasal dari pati memasuki aliran darah lebih lambat. Hal ini menunda penyerapan karbohidrat dan membantu mengurangi lonjakan kadar glukosa darah. Akarbose memiliki manfaat dalam memperlambat perkembangan diabetes dan menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (Dudi, 2020).

7) Analog peptida

Inhibitor dipeptidil peptidase (sama seperti Vildagliptin dan Sitagliptin) bekerja dengan cara menghambat aktivitas dipeptidil peptidase, yang pada gilirannya meningkatkan kadar inkretin dalam darah. Inkretin memiliki fungsi untuk meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi sekresi glukagon. Selain itu, terdapat juga analog peptida lainnya, yaitu gastrin inhibitori peptida, seperti Eksenatida dan Liraglutida (Dudi, 2020).

8) Anolog amilin atau analog agonis amilin

Analog amilin atau agonis amilin bekerja dengan cara memperlambat pengosongan lambung, memperlambat proses pencernaan makanan, dan mengurangi sekresi glukagon. Obat ini biasanya diberikan melalui injeksi subkutan sebelum makan dan dapat digunakan untuk penderita DMT1 maupun DMT2. Selain menurunkan kadar glukosa darah, obat ini juga dapat membantu menurunkan kelebihan berat badan (Dudi, 2020).

9) Non-Obat

Program pendidikan dan edukasi yang bertujuan untuk meningkatkan motivasi, keterampilan, perubahan gaya hidup, pemahaman tentang diet, olahraga, dan pengobatan diabetes dapat meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes. Keuntungan dari program ini meliputi pemahaman mengenai pentingnya pengurangan kalori, peningkatan aktivitas fisik, serta peningkatan pengetahuan tentang diabetes. Hal ini dapat membantu menurunkan berat badan, mengurangi stres, menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, dan mencegah komplikasi lainnya (Dudi, 2020).

Peran Epigenetika dalam Pencegahan Diabetes bagi Keturunan

Penurunan sekresi insulin dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein dapat menyebabkan komplikasi pada diabetes mellitus (DM). Pengendalian kadar glukosa darah pada penderita diabetes sangat penting untuk mencegah komplikasi tersebut. Komplikasi dari DM dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Beberapa komplikasi yang sering muncul akibat DM antara lain penyakit kardiovaskular, gangguan ginjal, peradangan, dan obesitas. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa faktor-faktor seperti jenis kelamin, usia, dan latar belakang etnis berperan penting dalam perkembangan komplikasi DM. Penderita diabetes memiliki risiko tinggi terhadap komplikasi yang dapat menyebabkan kematian. Secara umum, komplikasi diabetes dibagi menjadi dua kategori : 1) komplikasi akut metabolik, seperti hipoglikemia, ketoasidosis, dan hiperosmolar, yang merupakan gangguan metabolik jangka pendek, dan 2) komplikasi jangka panjang, yang meliputi makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer, dan stroke), mikrovaskular (nefropati, retinopati, dan neuropati), serta gabungan makrovaskular dan mikrovaskular (diabetes kaki). Pada orang

tua dengan diabetes, penyebab kematian lebih sering disebabkan oleh degradasi makrovaskular dibandingkan dengan mikrovaskular (Dudi, 2020).

1) Gejala Diabetes

Pada tahap awal diabetes melitus tipe 2 (DMT2), penderita seringkali tidak menunjukkan gejala yang jelas. Beberapa gejala umum yang dialami oleh penderita diabetes meliputi : 1) rasa haus yang berlebihan karena hilangnya cairan dan elektrolit dalam tubuh (polidipsia), 2) rasa lapar yang meningkat akibat berkurangnya kadar glukosa dalam jaringan (polifagia), 3) adanya glukosa dalam urin yang terjadi ketika kadar glukosa darah mencapai 180 mg/dL (glikosuria), 4) peningkatan osmolaritas filtrat glomerulus yang menghambat reabsorpsi air di tubulus ginjal, sehingga volume urin meningkat (poliuria), 5) dehidrasi akibat tingginya kadar glukosa yang membuat cairan ekstraselular menjadi hipertonik dan menarik air keluar dari sel, 6) kelelahan yang disebabkan oleh gangguan pemanfaatan karbohidrat, yang mengarah pada kehilangan energi meskipun asupan makanan normal atau meningkat, 7) penurunan berat badan akibat hilangnya cairan tubuh dan penggunaan jaringan otot serta lemak sebagai sumber energi, dan 8) gejala lainnya seperti gangguan penglihatan, kram, konstipasi, dan infeksi seperti kandidiasis fungi (Dudi, 2020).

2) Diagnosis Diabetes

Diabetes dapat didiagnosis melalui empat jenis pemeriksaan pada laboratorium, yaitu: 1) pengukuran glukosa plasma saat puasa, 2) pengukuran glukosa plasma dua jam setelah pemberian 75 gram glukosa oral atau uji toleransi glukosa, 3) pengukuran kadar HbA1C, dan 4) pemeriksaan glukosa darah secara acak (Dudi, 2020).

Kriteria	Normal	Pradiabetes	Diabetes
Kadar glukosa puasa	≤ 99 mg/dL	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Kadar glukosa toleransi	< 139 mg/dL	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	> 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Kadar hemoglobin terglikasi	$< 5,6\%$	5,7-6,4%	$> 6,5\%$

Tabel 1. Kriteria untuk mendiagnosis prediabetes dan diabetes

3) Pencegahan Penyakit Diabetes

Pencegahan diabetes melitus tipe 1 (DMT1) masih menjadi tantangan karena keterbatasan pemahaman mengenai proses metabolisme, genetika, dan imunologi yang

terlibat dalam perkembangan DMT1. Sementara itu pada, pencegahan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dapat dilakukan melalui perubahan gaya hidup dan intervensi medis yang dapat diterapkan (Dudi, 2020).

a) Perubahan Gaya Hidup

Diet dilakukan dengan mengurangi asupan kalori dan memantau indikator kardiometabolik seperti tekanan darah, kadar lemak, dan tingkat peradangan. Dengan diet yang tepat, seseorang dapat mengatur kadar glukosa darah, menjaga tekanan darah, mengontrol kadar lemak dalam darah, serta mempertahankan berat badan yang sehat, tidur yang cukup, dan meningkatkan kualitas kesehatan secara keseluruhan. Pola makan yang tepat bagi penderita pra-diabetes mencakup konsumsi makanan rendah kalori dan lemak. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pola makan rendah karbohidrat untuk penderita pra-diabetes. Selain itu, pola makan yang sehat juga mencakup konsumsi makanan yang kaya serat, biji-bijian, kacang-kacangan, buah-buahan, sayuran, serta pengurangan konsumsi makanan olahan (Dudi, 2020).

b) Intervensi Medis

Obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi obesitas meliputi orlistat, sibutramin, lorkaserin, fentermin, bupropion, dan naltrekson. Orlistat bekerja dengan mengikat lipase, menghambat aktivitasnya hingga 30%. Berdasarkan uji klinis, orlistat dapat menurunkan berat badan sebesar 3 kg atau 3%. Sibutramin bekerja dengan menghambat norepinefrin dan serotonin, yang dapat menurunkan berat badan sekitar 5 kg atau 4%. Lorkaserin, yang merupakan agonis reseptor serotonin 2C, meningkatkan rasa kenyang dan dapat menurunkan berat badan hingga 5% setelah 12 minggu pemakaian. Fentermin, yang bekerja sebagai agonis norepinefrin, menekan nafsu makan melalui sistem saraf pusat (Dudi, 2020).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan dari hasil analisis yang telah peneliti lakukan pada beberapa jurnal, dapat diketahui bahwa, peran modifikasi epigenetika pada pengembangan penyakit diabetes sangat penting, mengingat penyakit diabetes sampai sekarang sangat sulit untuk disembuhkan dan menjadi tantangan tersendiri bagi para penderita diabetes untuk tetap menjalani hidup yang sehat, sementara para peneliti sedang berusaha untuk mengembangkan dan menemukan ide-ide untuk pengobatan diabetes dimasa depan.

Sampai saat ini pun belum ada obat yang benar-benar dapat ampuh untuk menyembuhkan penyakit diabetes secara permanen, obat-obatan yang digunakan ataupun diberikan oleh dokter saat ini kebanyakan masih bersifat menurunkan dan menstabilkan kadar gula darah seseorang, kondisi stabilnya gula darah seseorang pengidap diabetes bukan berarti telah sembuh, karena perlu diingat bahwa diabetes merupakan penyakit kronis yang terjadi secara bertahap dan perlahan dan terjadi pada kondisi seumur hidup yang tidak bisa hilang sepenuhnya.

Modifikasi epigenetika punya peran yang sangat penting untuk penderita diabetes, bila tidak bisa disembuhkan, alangkah baiknya diminimalisir tingkat keparahannya dan mengupayakan agar penyakit tersebut tidak menurun kepada generasi kita selanjutnya. Dengan cara merubah pola hidup menjadi lebih baik, menjaga pola makan, olahraga teratur, menjaga berat badan ideal, cukup istirahat, mengelola stres, tidak merokok dan mengkonsumsi minuman keras, memperhatikan asupan karbohidrat dan glukosa yang masuk ketubuh, dan perbanyak minum air putih dipercaya dapat memodifikasi perubahan kimia pada DNA yang tidak mengubah urutan DNA, tetapi memengaruhi ekspresi gen, untuk meningkatkan kualitas kesehatan pada keturunan selanjutnya.

DAFTAR REFERENSI

- Agus Cahyono, E., Sutomo, N., & Hartono, A. (2019). LITERATUR REVIEW ; PANDUAN PENULISAN DAN PENYUSUNAN. *Jurnal Keperawatan*, 12(2), 12. Retrieved from <https://e-journal.lppmdianhusada.ac.id/index.php/jk/article/view/43>.
- Azam Moosavi, Ali Motevalizadeh Ardekani. (2016). Role of Epigenetics in Biology and Human Diseases. *Review Article : Department of Biochemistry, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Alborz, Iran; National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran*. *Iranian Biomedical Journal* 20(5): 246-258 November 2016. DOI: 10.22045/ibj.2016.01
- Barbara Cugalj Kern, Katarina Trebušak Podkrajšek, Jernej Kovac, Robert Šket, Barbara Jenko Bizjan, Tine Tesovnik, Maruša Debeljak, Tadej Battelino, Nataša Bratina. (2022). The Role of Epigenetic Modifications in Late Complications in Type 1 Diabetes. *Review Article : Genes* 2022, 13, 705. <https://doi.org/10.3390/genes13040705>.
- Dharma Pathni, P. M. S. (2019). Terapi Diabetes dengan SGLT-2 Inhibitor. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(6), 452–456. <https://doi.org/10.55175/cdk.v46i6.442>.
- Dhiyah Malihah, Rida Emelia. (2022). Pola Pengobatan AntiDiabetes Terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Jalan Di RSAU dr. M. Salamun. *Jurnal Delima Harapan : Fakultas Kesehatan, Politeknik Piksi Ganesha Bandung*. 9(1), 83-94. <https://jurnal.akbidharapanmulya.com/index.php/delima/article/view/161>.

- Dudi Hardianto. (2020). Telaah Komprehensif Diabetes Melitus : Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 7(2), 304-317. <http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>
- Eva Bártoová. (2024). Epigenetic and gene therapy in human and veterinary medicine. *Review Article : Department of Cell Biology and Epigenetics, Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Brno, 612 00, the Czech Republic. Environmental Epigenetics*, 2024, Vol. 10, No. 1, dvae006. DOI : <https://doi.org/10.1093/cep/dvae006>.
- Hamdan Hariawan, Akhmad Fathoni, Dewi Purnamawati. (2019). Hubungan Gaya Hidup (Pola Makan dan Aktivitas Fisik) Dengan Kejadian Diabetes Melitus Di Rumah Sakit Umum Provinsi NTB. *Jurnal Keperawatan Terpadu, (Integrated Nursing Journal)*, <http://jkt.poltekkes-mataram.ac.id/index.php/home/index>. 1(1), 2019; April, 1-7, DOI: <https://doi.org/10.32807/jkt.v1i1.16>.
- Keating ST, El-Osta A. Epigenetics and metabolism. *Review Article : Circ Res*. (2015) Feb 13;116(4):715-36. DOI : 10.1161/CIRCRESAHA.116.303936. PMID : 25677519.
- Rajveer Singh, Shivani Chandel, Dhritiman Dey, Arijit Ghosh, Syamal Roy, Velayutham Ravichandiran, Dipanjan Ghosh. (2020). Epigenetic modification and therapeutic targets of diabetes mellitus. *Review Article : National Institute of Pharmaceutical Education and Research, Kolkata 164, Manicktala Main Road, Kolkata 700054, India; Department of Chemistry, University of Calcutta, Kolkata 700009, India, Portland Press. Bioscience Reports* (2020) 40 BSR20202160. <https://doi.org/10.1042/BSR20202160>.
- Salwa Tawfik, Hassan E. Elbatae. (2024). Role of Epigenetics in Type 2 Diabetes Mellitus in Tropics. *Review Article : Internal Medicine Department, National Research Center, Cairo, Egypt. Hepatology, Gastroenterology, and Infectious Diseases Department, Faculty of Medicine, Kafrelsheikh University, Egypt. Tawfik and Elbatae, Afro-Egypt J Infect Endem Dis*, December 2024;14(4):356-374. <https://aeji.journals.ekb.eg>. DOI10.21608/AEJI.2024.392499.
- Titik Rahayu, Syafrimen Syafril, Ismail Suardi Wekke, Rita Erlinda. (2019). Teknik Menulis Review Literatur Dalam Sebuah Artikel Ilmiah. DOI: 10.31227/osf.io/z6m2y.
- Wardhana, Djoko W. Soeatmadji. (2019). The Role of Epigenetic Changes in The Development of Diabetes Mellitus. *Review Article : Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Brawijaya University - Saiful Anwar Hospital, Malang, Indonesia. Acta Med Indones - Indones J Intern Med*, Vol 51, Number 1, January 2019. <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/download/572/pdf>.