

Genetika Diabetes Mellitus¹⁾

Oleh: Ahmad H. Asdic

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam,
Jurusan Kedokteran Medik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Ahmad H. Asdic - *The genetics of diabetes mellitus*

It is now clear that diabetes mellitus is not a disease in classical sense but is a genetically heterogeneous group of disorders which share glucose intolerance in common. Genetic heterogeneity, the concept that diabetes can have many different causes, was first suggested by the existence of rare genetic syndromes with diabetes, ethnic differences of clinical features, and genetic heterogeneity in animal models.

This paper describes the background for genetic heterogeneity of diabetes mellitus which has major implications for the research and care of diabetic patients since the precise etiology, risk of complications and genetic counselling are likely to vary among these different disorder that result in diabetes.

Key Words: diabetes mellitus - genetic heterogeneity - mode of inheritance - genetic counselling - autoimmune process

PENGANTAR

Dalam tahun-tahun terakhir ini makin disepakati bahwa diabetes mellitus (DM) bukanlah suatu penyakit dalam artian klasik, melainkan suatu kelompok kelainan, sindroma klinik, yang heterogen yang ditandai oleh peninggian kadar glukosa darah (Fajans, dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976). Yang dimaksud dengan heterogen dalam hal ini adalah adanya faktor genetik dan/atau faktor penyebab lain yang beraneka macam yang dapat menyebabkan kelainan klinik yang sama (Rotter & Rimoin, 1981). Tidak ada mekanisme etiopatogenik yang definitif dan konstan atau suatu rangkaian peristiwa yang nyata yang menjadi penyebab kelainan anatomi kelenjar endokrin pankreas.

1) Sebagian dibacakan pada Temu Ilmiah Kelompok Kerja Genetika Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1986.

Diagnosis DM sampai sekarang masih didasarkan atas adanya peninggian kadar glukosa darah (hiperglikemia). Walaupun kelainan metabolisme karbohidrat merupakan objek penelitian yang pertama, kelainan tersebut bukanlah satu-satunya kelainan patologik atau rangkaian kelainan yang pertama. Batas kadar glukosa normal (fisiologik) dan patologik masih diperdebatkan, sehingga komite internasional banyak menghabiskan waktu untuk menentukan batas ini (WHO, 1965, 1980, 1985; NDDG, 1979; Keen, 1981).

Pada beberapa tahun yang lalu, pembagian DM didasarkan atas ada tidaknya kaitan dengan penyakit lain, khususnya dengan endokrinopati. Bila ada kaitan maka disebut DM sekunder, dan bentuk yang tidak secara nyata berkaitan dengan penyakit lain disebut DM primer atau idiopatik (Rotter & Rimoin, 1981). Perlangsungan dan manifestasi klinik diabetes idiopatik beraneka ragam. Oleh karena itu muncul pula aneka ragam istilah seperti diabetes potensial, pre-diabetes, diabetes kemikal, *overt diabetes* (WHO, 1965), *juvenile-onset diabetes* (JOD), *maturity-onset diabetes* (MOD), *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), diabetes idiopatik tipe 1 dan tipe 2 (Bottazzo & Doniach, 1976; Creutzfeldt dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976; Irvine, 1977; Kral, 1977; WHO, 1980).

Untuk kepentingan penelitian bersama di bidang klinik, epidemiologik dan penatalaksanaan penderita diabetes, para ilmuwan National Diabetes Data Group (NDDG, 1979) dibantu oleh kelompok ilmuwan lain, mengajukan klasifikasi baru untuk dapat dipakai sebagai kriteria internasional (DAFTAR 1). Klasifikasi tersebut terutama didasarkan atas ketergantungan penderita akan insulin eksogen. Akan tetapi pembagian inipun tidak seluruhnya dapat diterapkan, karena ada sebagian penderita yang termasuk dalam kelompok NIDDM (*non-insulin dependent diabetes mellitus*), karena alasan-alasan tertentu, mendapat insulin exogen. Ada pula sebagian penderita NIDDM yang beberapa tahun kemudian berubah menjadi IDDM (*insulin-dependent diabetes mellitus*) (Andreani & Di Mario, 1984). Walau begitu, Organisasi Kesehatan Sedunia (WHO, 1980) setuju dengan pengelompokan tersebut, sehingga klasifikasi WHO 1965 diganti dengan yang baru yang mirip dengan klasifikasi NDDG (1979). Setelah mendapat saran dan komentar dari berbagai pihak, klasifikasi tersebut direvisi lagi (WHO, 1985). Dalam klasifikasi yang baru, pada golongan klinik, terdapat sub-kelas DM yang berkaitan dengan malnutrisi (*malnutrition-related diabetes mellitus*, MRDM) yang menunjukkan karakteristik tersendiri.

Adanya peninggian prevalensi DM pada keluarga penyandang DM dibandingkan dengan populasi pada umumnya, menimbulkan dugaan bahwa

DAFTAR 1. — Klasifikasi diabetes (modifikasi NDDG, 1979)

-
- I. Diabetes mellitus idiopatik:
 1. *Insulin-dependent* atau tipe 1
 2. *Non-insulin-dependent* atau tipe 2
 - a. Tak gemuk
 - b. Gemuk
 - II. Diabetes gestasional
 - III. Gangguan toleransi glukosa
 - IV. Toleransi glukosa pernah abnormal
 - V. Toleransi glukosa potensial abnormal
 - VI. Diabetes sekunder
-

faktor genetik memegang peran penting dalam etiologi DM. Bukti-bukti pertama adanya heterogenitas genetik sebagai penyebab DM adalah adanya bermacam sindroma genetik tertentu akibat mutasi pada bermacam-macam lokus genetik (Rotter & Rimoin, 1981). Demikian pula dengan perbedaan gambaran klinik antara IDDM (DM tipe 1), NIDDM (DM tipe 2) dan MRDM menunjukkan adanya heterogenitas dari DM.

SISTEM HLA

Pada kromosom manusia terdapat kompleks gena yang merupakan unit biologik faktor keturunan. Unit ini disebut HLA (*Human Leukocyte Antigen*) yang merupakan kompleks histokompatibilitas mayor (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) yang lokusnya pada lengan pendek kromosom nomor 6. Alela merupakan bentuk lain gena yang terdapat pada lokus yang sama pada kromosom. Biasanya mereka diberi tanda pengenal dengan nomor (misalnya B8). Haplotipe merupakan bagian komposisi haploid dari regio kromosom. Ini berarti bahwa setiap orang membawa 1 HLA haplotipe genetik dari kedua orang tuanya. Pada pembuahan, dua haplotipe akan bersatu membentuk genotipe HLA individu. Molekul HLA merupakan glikoprotein yang terletak pada membran sel, dengan BM 45 000 dan terdapat pada semua sel yang berinti, termasuk trombosit.

Atas dasar struktur dan fungsinya, produk gena dari MHC dibedakan atas 2 golongan, MHC I dan II. MHC I diwakili oleh HLA tipe A, B, dan C, yang merupakan tipe tertua yang diketahui dan dapat ditentukan dengan pemeriksaan serologis. HLA-DR (DQ atau DP) merupakan molekul MHC II yang dianggap sebagai gena yang bertanggung jawab dalam kecenderungan seseorang untuk menderita penyakit autoimun. Molekul protein yang berkaitan dengan sistem komplemen oleh sementara pakar dianggap sebagai MHC kelas III (Unger & Foster, 1985).

Fungsi HLA yang pasti belum terungkap seluruhnya. Antigenisitas sistem ini mungkin tidak ada kaitan dengan fungsinya (Olson, 1981). Karena HLA ditentukan oleh gena yang terletak pada pasangan kromosom nomer 6, maka timbul dugaan bahwa HLA merupakan suatu *marker* untuk penyakit tertentu.

FAKTOR GENETIK PADA IDDM

Penelitian keluarga

Risiko untuk menderita diabetes pada anak yang dilahirkan oleh seorang ibu penyandang IDDM diperkirakan sekitar 2-3% timbul sebelum si anak mencapai usia 25 tahun. Risiko ini naik menjadi 4% selama hidup si anak. Demikian pula dengan saudara penyandang IDDM mempunyai risiko 6-7% untuk menderita IDDM di kemudian hari. Angka-angka ini terlalu kecil untuk menerangkan cara pewarisan resesif autosomal dan tidak konsisten dengan cara dominan autosomal.

Kembar monozigot

Hasil penelitian Pyke dan Nelson (dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976) pada kembar identik ikut menunjukkan konsep heterogenitas diabetes idiopatik. Faktor genetik lebih dominan pada NIDDM daripada IDDM. Dari 106 kembar

identik yang diselidiki, 71 pasang penyandang IDDM konkordan dan 35 diskordan (hanya seorang yang menderita). Faktor usia tampaknya ikut pula berperan. Pada usia sebelum 40 tahun separuh kasus konkordan dan pada usia 50 tahun atau lebih semua kasus diabetes yang timbul adalah konkordan. Riwayat keluarga diabetes kembar identik tersebut lebih sering terdapat pada kelompok konkordan (45%) dibandingkan dengan kelompok diskordan (17%). Oleh karena itu dianggap bahwa kelompok konkordan didasari faktor genetik, dan kelompok diskordan adalah akuisital (didapat). Akan tetapi pembagian menurut usia timbulnya diabetes, usia muda (*young-onset*) dan usia tua (*older-onset*), menunjukkan bahwa bila DM timbul pada usia muda frekuensi penyandang diabetes pada keluarga satu tingkat, tidak ada perbedaan antara yang konkordan dan diskordan, sedang bila DM timbul pada usia yang lebih tua didapat riwayat keluarga positif pada 70% kasus. Oleh karena itu disimpulkan bahwa faktor genetik lebih berperan pada mereka yang diabetesnya timbul pada usia tua. Tetapi bila kembar identik ini dikelompokkan atas ketergantungannya pada insulin exogen, maka IDDM lebih sering diskordan. Hal ini menunjukkan bahwa faktor keturunan bukan satu-satunya penyebab IDDM.

Sistem HLA dan IDDM

Hubungan HLA dengan IDDM akhir-akhir ini makin nyata. Lebih dari 90% kasus IDDM pada ras kulit putih mempunyai antigen HLA DR3 atau DR4 (Cudworth & Woodrow, 1976; Walker & Cudworth 1980), dan hampir pada 60% kasus menunjukkan adanya kedua macam HLA DR3 dan DR4. Jika seseorang mempunyai HLA DR3 dan DR4, maka ia mempunyai risiko relatif (*relative risk*) 14,3 kali lebih cenderung untuk menderita diabetes dibandingkan dengan yang tidak mempunyainya. Dan apabila HLA DR3 dan DR4 terdapat pada kembar identik penyandang IDDM, angka konkordansi meningkat. Pada kelompok lain, kecenderungan menderita diabetes terangkai HLA menunjukkan alela yang berbeda (Sakurami *et al.*, 1982). Pada IDDM telah dapat diidentifikasi 3 tipe HLA, yaitu HLA B8 dengan Dw3 (DR3), B15 dengan Dw4 (DR4), dan kombinasi HLA B8, B15, Dw3 (DR3) dan Dw4 (Olson, 1981).

Individu dengan HLA D2-DR2 diduga resisten terhadap IDDM (Cudworth & Woodrow, 1976), tetapi alela DR2 dilaporkan terdapat pada sindroma *Wolfram* atau sindroma DIDMOAD yang terdiri atas *Diabetes Insipidus*, *Diabetes Mellitus*, *Optic Atrophy* dan *Deafness* (Monson & Boucher, 1983). Akan tetapi HLA DR2 pada orang kulit hitam diduga meninggikan kecenderungan menderita IDDM dengan mekanisme non-autoimun (Maclaren *et al.*, 1982).

Dalam golongan IDDM didapat pula adanya heterogenitas genetik (DAF-TAR 2) dengan adanya kecenderungan seseorang menderita IDDM melalui axis S1 dan S2 (Bottazzo *et al.*, 1974). Mekanisma timbulnya IDDM pada mereka dengan axis S1 diduga melalui proses autoimun, sedang axis S2 melalui faktor lingkungan (Becker, 1985; Bottazzo & Doniach, 1976; Irvine, 1977; Rotter & Rimoin, 1981).

Menurut Eisenbarth (1986) DM tipe I (IDDM) merupakan penyakit autoimun kronik yang perjalanan kliniknya secara konseptual dapat dibedakan atas 6 fase, dimulai dari kecenderungan genetik dan berakhir dengan kerusakan total sel pulau Langerhans (beta) pankreas.

DAFTAR 2. — Heterogenitas IDDM terangkai HLA¹⁾

	Axis S1	Axis S2
HLA	DR3	DR4
Timbul pada usia	lebih tua	lebih muda
Jenis kelamin	wanita > pria	pria > wanita
Fase NIDDM sebelum IDDM	sering	jarang
Titer anti-insulin	rendah	tinggi
C-peptida	ada negatif	
Antibodi sel pulau Langerhans	persisten	temporer
Asosiasi dengan endokrinopati autoimun	sering	tak ada
Penyakit autoimun pada keluarga	sering	tak ada

1) Sumber: Becker, 1985; Unger & Foster, 1985.

Fase 1 adalah predisposisi genetik, dan apabila terdapat faktor pencetus (fase 2), akan terjadi aktivitas proses autoimun (fase 3). Pada fase awal, walau proses autoimun telah berjalan, pada penderita masih terdapat sekresi insulin, bahkan mungkin dalam jumlah normal. Fase 4 ditandai dengan kelainan imunologik dan menurunnya kepekaan sel beta terhadap rangsangan glukosa darah. Kadar glukosa darah mungkin masih dalam batas normal. Pada fase 5, timbul gejala dan tanda klinik DM dengan sel beta yang masih berfungsi (kira-kira hanya 10%). Fungsi sel beta ini makin lama akan makin berkurang dan akhirnya rusak total (fase 6), sehingga penderita merupakan penyandang IDDM yang mutlak memerlukan insulin exogen.

Pada penelitian keluarga IDDM, risiko timbulnya DM pada saudara kembar penderita DM tergantung pada haplotipe HLA yang sesuai dengan penderita DM tersebut. Bila 2 haplotipe sesuai dengan saudara kembarnya yang menderita DM, maka risikonya adalah 10–20%, sedang bila hanya 1 haplotipe, maka risiko hanya 5% saja, dan bila tak ada yang sesuai, maka risikonya adalah 1% (Eisenbarth, 1986).

Walaupun dalam tahun-tahun terakhir ini banyak ditemukan terobosan-terobosan di bidang genetika, IDDM masih sering disebut sebagai *geneticist's nightmare* (Neel dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976; Rotter & Rimoin, 1981). Kesulitan untuk menentukan gena diabetogenik pada manusia timbul karena yang dianggap titik akhir adalah DM *manifest*. Dengan demikian maka tidak mungkin untuk menentukan mereka yang non-diabetik yang secara genetik mempunyai kecenderungan untuk menderita diabetes.

Sampai sekarang berapa macam gena yang terlibat dalam kecenderungan seseorang dan cara pewarisan faktor genetik tadi belum jelas terungkap. Menurut Andreani dan Di Mario (1984) paling sedikit ada dua gena diabetogenik, yang satu di antaranya bersifat resesif dan terdapat pada regio HLA. Alela DR3 dan DR4 ikut mengambil peran, tapi tidak cukup untuk menimbulkan DM. Ada dugaan terdapat gena lain di luar MHC, yang lokasinya belum diketahui. Gena tersebut, menurut Bell *et al.* (1984), terangkai dengan non-HLA yang merupakan polimorfisma DNA pada kromosom nomer 11, sedang dengan analisis DNA dan pemetaan gena menunjukkan bahwa dalam kromosom 6 pada regio genetik dengan kode DR didapat 3 sub-regio – DR, DQ/DX, dan DP. Tiap kode secara independen berkaitan dengan rantai alfa dan beta glikoprotein antigen kelas II. Mereka yang mempunyai DR yang sama mungkin mempunyai DNA DQ, DX atau

DP yang berlainan, dan hanya yang mempunyai rangkaian DQ-beta dari tiap tipe DR yang akan berlanjut menjadi IDDM.

Cara pewarisan faktor genetik dominan autosomal (Rotter & Rimoin, 1981) dapat menerangkan prevalensi IDDM pada kelompok ras tertentu (McDonald, 1980), tetapi tidak dapat menerangkan heterogenitas IDDM dan pengaruh 2 haplotipe pada famili. Pewarisan cara resesif autosomal (Williams, 1983) dapat menerangkan peran 2 haplotipe, tetapi tidak sesuai dengan adanya heterogenitas dan perbedaan insidensi pada ras tertentu. Dosis gena *intermediate* dan mekanisme poligenik kesemuanya mempunyai bukti-bukti yang menyokong dan yang menentang (Spielman *et al.*, 1980; Unger & Foster, 1985). Faktor genetik yang diwariskan adalah kecenderungan untuk menderita IDDM (Norris *et al.*, 1987). Tidak semua orang cenderung untuk menderita IDDM dan tidak semua orang yang mempunyai faktor genetik menderita IDDM. Hampir semuanya, penyakit timbul apabila ada faktor lingkungan (infeksi virus) yang berinteraksi di dalam diri individu yang mempunyai faktor genetik.

FAKTOR GENETIK PADA NIDDM

Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) dikenal pula sebagai DM tipe 2 yang merupakan kelainan yang paling sering (NDDG, 1979). Kelainan ini terdapat di seluruh dunia dengan angka kejadian (insidensi) dan angka kekeperan (prevalensi) yang sangat bervariasi (Leslie, 1985). Agregasi familial lebih banyak dijumpai pada NIDDM dibandingkan dengan IDDM (Tattersall dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976). Konkordansi (keduanya menderita) pada kembar identik, pada NIDDM dapat mencapai 100%, sedang pada IDDM hanya 50% saja (Barnett *et al.*, 1981).

Faktor genetik tampaknya lebih menonjol pada NIDDM dari IDDM. Diduga cara pewarisannya adalah dominan autosomal, karena 85% penderita NIDDM mempunyai orang tua penyandang DM, dan lebih dari separuh dari saudara kembar penderita juga menyandang DM. Dari penelitian (Tattersall dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976) didapat 46% NIDDM menunjukkan transmisi vertikal sampai 3 generasi, sedang pada IDDM hanya 6%. Apabila salah seorang dari orang tuanya menderita DM, maka 25% dari anak-anaknya mempunyai risiko untuk menderita DM. Dan apabila kedua orang tuanya penderita DM, maka risikonya naik menjadi 50%. Pada IDDM, bila hanya seorang saja yang menderita DM, maka anaknya mempunyai risiko 5-10% saja (Pyke & Nelson dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976).

Pada ras kulit putih tidak didapat hubungan antara HLA dengan NIDDM (Olson, 1981). Pada suku Xhosa di Afrika Selatan diduga ada kaitan antara HLA-A2 dengan NIDDM (Briggs *et al.*, 1980). Demikian pula dengan suku Indian Pima. Tetapi hubungan tersebut diragukan karena alela A2 frekuensinya pada populasi umum juga tinggi.

Defek fenetik lain mungkin pula terdapat pada NIDDM yang menyebabkan sekresi insulin abnormal. Haneda *et al.* (1984) melaporkan adanya kasus dengan mutasi gena insulin yang menyebabkan substitusi fenilalanin dengan leusin pada posisi 25 dalam rantai B insulin. Aktivitas insulin yang demikian didapat menurun.

Kasus dengan kemerahan di muka bila minum klorpropamid dan alkohol dianggap sebagai *marker trait* keturunan. Tipe ini lebih sering terdapat pada DM tipe Mason (Leslie, 1985).

FAKTOR GENETIK PADA MRDM

Diabetes tipe MRDM dianggap sebagai penjelasan istilah lama seperti diabetes tropikal, diabetes pankreatik, diabetes pankreatogenik, sindroma pankreatik endokrin, *ketosis-resistant diabetes of the young* (Bajaj & Agrawal, 1984; Keen & Ekoe, 1984).

Sesuai dengan namanya, DM tipe ini timbul berkaitan dengan defisiensi protein (*protein-caloric malnutrition*) pada masa anak-anak. MRDM diduga ada kaitannya pula dengan konsumsi tinggi ketela pohon (*cassava*) yang mengandung banyak glikosida sianogenik linamarin, yang pada hidrolisis diubah menjadi asam hidrosianat yang dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Faktor makanan lain mungkin pula ambil bagian dalam terjadinya DM tipe ini (Helgason & Jonasson, 1981). Peran faktor infeksi sebagai pencetus MRDM tidak banyak dipertentangkan, karena individu dengan malnutrisi daya tahan tubuhnya terhadap infeksi dianggap rendah.

Kaitan MRDM dengan faktor genetik masih belum terkumpul bukti-buktinya. Apabila *maturity-onset type diabetes of young people* (MODY) dimasukkan dalam kelompok MRDM, maka faktor keturunan ikut berperan dalam timbulnya penyakit (Tattersall dalam Creutzfeldt *et al.*, 1976). Hal ini penting khususnya dalam penyuluhan genetik, karena pada MODY kemungkinan keturunannya menderita DM mencapai 50%.

PENYULUHAN GENETIK

Para klinisi dalam praktek sehari-hari mungkin dihadapkan dengan pertanyaan tentang peran keturunan pada diabetes mellitus yang harus dijawab dengan segera. Untuk mengatasi yang demikian para klinisi dapat menggunakan data empirik seperti yang diajukan oleh Darlow *et al.* (1973) yang didasarkan atas penelitian pada lebih dari 25000 keluarga dari 1367 penyandang diabetes. Dengan melakukan anamnesis yang teliti tentang adanya penyandang diabetes mellitus pada keluarga penderita dapat ditentukan risiko menderita diabetes pada keluarganya yang lain (TABEL 1).

Pada kelompok IDDM, apabila seorang anak menderita diabetes, maka risiko saudaranya menderita IDDM adalah 5–10%. Dan apabila orang tuanya yang menderita IDDM, maka risiko anaknya menderita IDDM adalah 1–5%. Sebagaimana risiko empirik pada umumnya, maka apabila dalam satu keluarga lebih dari seorang yang menderita IDDM, maka risiko tersebut sedikit meningkat (Anderson *et al.*, 1985).

Karena MODY merupakan suatu *trait* autosomal dominan, maka apabila seorang dari pasangan suami-istri menderita MODY, maka sesuai dengan hukum keturunan Mendel, 50% dari anak-anaknya mempunyai risiko menderita MODY.

TABEL 1. — Risiko empirik pada keluarga penyangang diabetes mellitus¹⁾

	Risiko (%) Untuk Menderita		
	Usia 25	Usia 45	Usia 65
Seluruh populasi	0,2-0,3	0,5- 0,9	1,8- 3,8
Satu keturunan menderita			
Usia waktu muncul			
0 - 24	5 -8	5 -13	5 -17
25 - 44	1 -2	2 - 3	6 -10
45 - 64	0,2-0,5	0,5- 1,5	8 -10
65 - 84	0,2-0,5	1,5- 2,1	6 - 8
Keturunan kedua dan ketiga	Angka risiko di atas dibagi 2		
Dua keturunan pertama menderita			
Usia waktu muncul			
0 - 44, 0 - 44	Angka risiko kalikan		2 -4
0 - 44, 45 - 84	Angka risiko kalikan		1,5-3
45 - 84, 45 - 84	Angka risiko kalikan		1,5-2
Keturunan ke-1, 2 dan 3	Angka risiko kalikan		1,5-2

1) Sumber: Darlow *et al.* (1973)

PENUTUP DAN KESIMPULAN

1. Bukti-bukti menunjukkan bahwa DM merupakan sindroma klinik yang heterogen, baik genetik maupun manifestasi klinik tiap-tiap sub-tipe.
2. Faktor genetik ikut ambil peran dalam etiologi DM tipe 1 (IDDM) maupun tipe 2 (NIDDM). Faktor genetik pada NIDDM lebih nyata dibandingkan dengan sub-tipe yang lain.
3. Faktor yang diturunkan bukan penyakitnya melainkan kecenderungan untuk menderita penyakit.
4. Untuk timbulnya penyakit diperlukan faktor pencetus dari lingkungan, yang biasanya berupa infeksi virus.
5. DM tipe 1 (IDDM) ada kaitannya dengan sistem HLA, sehingga dianggap sebagai suatu proses autoimun kronik.
6. Modus pewarisan faktor genetik diduga secara dominan autosomal, resesif, *intermediate* dengan mekanisme poligenik. Penyuluhan genetik dapat diberikan dengan melakukan anamnesis yang teliti tentang adanya penyangang diabetes mellitus pada keluarganya dan secara empirik dapat diduga kemungkinan menderita diabetes pada keluarganya yang lain.
7. Kaitan MRDM dengan faktor genetik masih terbuka lebar untuk diteliti.

KEPUSTAKAAN

- Anderson, C. E., Rotter, J. I., & Rimoin, D. L. 1985 Genetics of diabetes mellitus, dalam H. Rifkin & P. Raskin (eds): *Diabetes Mellitus*, vol. 5, pp. 79-85. Robert J. Brady Co., Bowie.
- Andreani, D., & Di Mario, U. 1984 The etiology of type 1 diabetes mellitus, dalam M. Nattrass & J. V. Santiago (eds.): *Recent Advances in Diabetes (I)*:1-14. Churchill Livingstone, New York.
- Bajaj, J. S., & Agrawal, R. 1984 Malnutrition diabetes, dalam S. Baba (ed.): *Diabetes Mellitus*. p.p. 15-22. Academic Press, Sydney.

- Barnett, A. H., Eff. C., Leslie, R. D. G., & Pyke, D. A. 1981 Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 20:87-93.
- Becker, F. 1985 Diabetes and "polyendocrine" autoimmunity. *Diamet.* 11:6-7.
- Bell, G. I., Horita, S., & Karam, J. H. 1984 A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 33:176-83.
- Bottazzo, G. F., & Doniach, D. 1976 Pancreatic autoimmunity and HLA antigens. *Lancet* 2:800.
- Bottazzo, G. F., Florin-Christensen, A., & Doniach, D., 1974 Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2:1279-83.
- Briggs, B. R., Jackson, W. P. U., Du Toit, E. D., & Botha, C. M. 1980 The histocompatibility (HLA) antigen distribution in diabetes in southern African blacks (Xhosa). *Diabetes* 29:68-71.
- Creutzfeldt, W., Koebberling, J., & Neel, J. V. 1976 *The Genetics of Diabetes Mellitus*. Springer Verlag, Heidelberg.
- Cudworth, A. G., & Woodrow, J. C. 1976 Genetic susceptibility in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 12:385.
- Darlow, J. M., Smith, C., & Duncan, L. J. P. 1973 A statistical and genetic study of diabetes. III. Empiric risks to relatives. *Ann. Hum. Genet.* 38:157-69.
- Eisenbarth, G. S. 1986 Type I diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease. *New Engl. J. Med.* 314:1360-68.
- Haneda, M., Polonsky, K. S., Bergenstal, R. M., Jaspan, J. B., Shoelson, S. E., Blix, P. M., Chan, S. J., Kwok, S. C. M., Wishner, W. B., Ziedler, A., Olefsky, J. M., Freidenberg, G., Tager, H. S., Steiner, D. F., & Rubenstein, A. H. 1984 Familial hyperinsulinemia due to a structurally abnormal insulin: Definition on an emerging new clinical syndrome. *New Engl. J. Med.* 310:1288-94.
- Helgason, T., & Jonasson, M. R. 1981 Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet* 2:716-20.
- Irvine, W. J. 1977 Classification of idiopathic diabetes. *Lancet* 1:638-42.
- Keen, H., 1981 The nature of diabetes syndrome. *Med. Int.* 8:327-29.
- , & Ekoc, J. M. 1984 The geography of diabetes mellitus. *Br. Med. Bull.* 40: 359-65.
- Krall, L. P. 1977 *Joslin Diabetes Mellitus*, 11th ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Leslie, R. D. G. 1985 Presentation and diagnosis of diabetes mellitus. *Med. Int.* 13:529-32.
- Maclaren, N., Riley, W., Rosenbloom, E., Elder, M., Spillar, R. A., & Cuddeback, J. 1982 The heterogeneity of black insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31 (suppl. 2):65A.
- McDonald, M. J. 1980 Hypothesis: The frequencies of juvenile diabetes in American black and Caucasians are consistent with dominant inheritance. *Diabetes* 29:110-14.
- Monson, J. P., & Boucher, B. J. 1983 HLA type and islet cell antibody status in family with (diabetes insipidus and mellitus, optic atrophy, and deafness) DIDMOAD syndrome. *Lancet* 1:1286-7.
- ND DG (National Diabetes Data Group) 1979 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057.
- Norris, A. S., Krowlewi, A. S., Warram, J. H., Rand, L. I., & Kahn, C. R. 1987 Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *New Engl. J. Med.* 317:1390-98.
- Olson, O. C. 1981 *Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus*, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Rotter, J. I., & Rimoin, D. L. 1981 The genetics of the glucose intolerance disorder. *Am. J. Med.* 70:115-26.
- Sakurami, T., Ueno, Y., Nagaoka, K., Kuno, S., Iwaki, Y., Park, M. S., & Terasaki, P. I. 1982 HLA-DR specification in Japanese with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 31:105-16.
- Spielman, R. S., Baker, L., & Zmijewski, C. M. 1980 Gene dosage and susceptibility to insulin-dependent diabetes. *Ann. Hum. Genet.* 44:135-50.

- Unger, R. H., & Foster, D. W. 1985 Diabetes mellitus, dalam J. D. Wilson & D. W. Foster (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 1018-1080. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Walker, A., & Cudworth, A. G. 1980 Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes* 29:1036-9.
- WHO 1965 Diabetes mellitus. *WHO Techn. Rep. Ser.* 310. Genève.
- 1980 WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report. *WHO Techn. Rep. Ser.* 646. Genève.
- 1985 Diabetes mellitus. *WHO Techn. Rep. Ser.* 727. Genève.
- Williams, R. C. 1983 Has the recessive hypothesis for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus been firmly and unequivocally rejected? *Diabetes* 32:774-6.
-