

## Polimorfisme Gen Angiotensinogen (AGT) dan Angiotensin II type 1 Receptor (AGTR1) sebagai Faktor Risiko Nefropati Diabetika Pada Pasien DM tipe 2 Pada Suku Jawa di Yogyakarta

Evi Kurniawaty<sup>1</sup>, Sri Rahajoe Asj'ari<sup>2</sup>, Ahmad Hamim Sadewa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup>Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

### INTISARI

**Latar belakang.** Gen angiotensinogen (AGT) dan angiotensin II tipe 1 Receptor (AGTR1) merupakan anggota dari gen *Renin Angiotensin System* (RAS). RAS berperan penting pada pengaturan tekanan darah, metabolisme natrium dan hemodinamik ginjal. Angiotensin II dan AGTR1 adalah vasokonstriktor dan perantara pada proliferasi sel dan sintesis protein matriks ekstraseluler. Oleh karena renal dari RAS adalah perubahan hemodinamik ginjal seperti peningkatan tekanan intra glomeruler, stimulasi pada proliferasi sel mesangial dan produksi matriks. Perkembangan nefropati diabetika dimulai dengan adanya hiperglikemia kemudian terjadi peningkatan tekanan kapiler, menghasilkan perubahan hemodinamik glomerulus dan perubahan parenkim ginjal. Hiperglikemi menyebabkan peningkatan produksi TGF  $\beta$  yang menyebabkan kadar AGT dan AGTR1 meningkat, terjadi vasokonstriksi, proliferasi sel dan reabsorpsi natrium. Tujuan penelitian ini untuk mengkaji polimorfisme M235T gen AGT dan polimorfisme A1166C gen AGTR1 sebagai faktor risiko terjadinya ND pada pasien DM tipe 2.

**Metode.** Subjek penelitian ini terdiri dari 60 penderita DM tipe 2, yang terdiri dari 30 penderita ND sebagai kasus dan 30 non ND sebagai kontrol. Analisis polimorfisme dilakukan dengan menggunakan PCR-RFLP. Hasil penelitian ini dianalisis menggunakan tes chi square, t-test, metode odds ratio.

**Hasil.** Frekuensi genotip AA gen AGTR1 lebih banyak pada ND dibandingkan non ND (AA, AC, CC = 86,7% ; 13,3% ; 0% dibanding AA, AC, CC = 80%, 10%, 10%),  $p > 0,05$ . Frekuensi alel A gen AGTR1 lebih banyak pada ND dibandingkan non ND (alel A, alel C = 93,3% ; 6,6% dibanding alel A, alel C = 85% ; 15%,  $p = 1$ , dengan OR = 2,47. Frekuensi genotip TT lebih banyak pada ND dibandingkan non ND (MM, MT, TT = 23,3% ; 26,7% ; 50% dibanding MM, MT, TT = 10% ; 53,3% ; 36,7%),  $p > 0,05$ . Frekuensi alel T dan alel M pada ND sama seperti pada non ND (alel T 63,3% dan alel M 36,7%)  $p > 0,05$  dengan OR = 1. Heterozigositas genotip MT gen AGT lebih banyak pada non ND. Frekuensi kombinasi genotif AATT lebih banyak pada ND (43,3%).

**Kesimpulan.** Alel A polimorfisme A1166C gen AGTR1 merupakan faktor risiko terjadinya ND. Genotip MT polimorfisme M235T gen AGT merupakan faktor protektif terjadinya ND.

**Key words,** diabetes mellitus tipe 2, nefropati diabetika, polimorfisme, *angiotensinogen, angiotensin II type 1 receptor.*

**Angiotensinogen (AGT) and angiotensin II type 1 receptor (AGTR1)  
Gene polymorphism as a Risk Factor for Diabetic Nephropathy in  
Type-2 Diabetes Mellitus at Java Ethnic in Yogyakarta**

Evi Kurniawaty<sup>1</sup>, Sri Rahajoe Asj'ari<sup>2</sup>, Ahmad Hamim Sadewa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Basic and Biomedical Science study Programme Postgraduate Programme Gadjah Mada University

<sup>2,3</sup>Department of Biochemistry Medical Faculty of Gadjah Mada University

## ABSTRACT

**Background.** Angiotensinogen (AGT) and angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) gene are members of Renin Angiotensin System (RAS) gene. RAS plays an important role in control of blood pressure, sodium metabolism and renal hemodynamic. Angiotensin II and AGTR1 are vasoconstrictor and mediator in the proliferation cell and extracellular matrix protein synthesis. The effect of intrarenal RAS is the change in renal hemodynamic such as the increase of intraglomerular pressure, stimulation on the proliferation of mesangial cell and matrix production. The development of diabetic nephropathy (DN) begins with the hyperglycemia, and capillary pressure's increase, that causes the change of glomerular hemodynamic and renal parenchyme. Hyperglycemia causes the increase of TGF  $\beta$  production which increase the level of AGT and AGTR1. The aim of this research is to stroy AGT gene M235T polymorphism and AGTR1 gene A1166C polymorphism as risk factor for DN in type-2 diabetes mellitus.

**Method.** Subjects consisted of 60 type-2 DM patients, that distributed into 2 group, group 1 was 30 control individuals without DN and group 2 was 30 case individuals with DN. Polymorphism were determined with PCR-RFLP assays. The result was analized by Chi square tests, t-test and OR.

**Result.** The DN group has higher frequency of genotype AA than non ND (AA,AC,CC = 86,7% ; 13,3% ; 0% vs AA, AC, CC = 80%, 10%, 10%),  $p > 0,05$ .. The DN group has higher frequency of alel A than non ND (alel A, alel C = 93,3% ; 6,6% vs alel A, alel C = 85% ; 15%),  $p > 0,05$ , OR = 2,47. The DN group has higher frequency of genotype TT than non ND ((MM, MT, TT = 23,3% ; 26,7% ; 50% vs MM, MT, TT = 10% ; 53,3% ; 36,7%),  $p > 0,05$ , OR = 1. Heterozigositas AGT gena MT genotype is more than non DN. The DN group has higher frequency of genotype combination AATT (43,3%)

**Conclusion.** In conclusion, A alel A1166C polymorphism AGTR1 gene as a risk factor for DN in type-2 diabetes mellitus. MT genotype M235T polymorphism AGT gene as a protective factor for DN in type-2 diabetes mellitus.

**Key Words.** type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, polymorphism, *angiotensinogen, angiotensin II type 1 receptor*