

## Tinjauan Pustaka

# Model Induced Pluripotent Stem Cells dalam Heterogenitas Diabetes Mellitus Tipe Dua: Tinjauan Cakupan

Satria Akbar Putra Asmara<sup>1</sup>, Muhammad Zaed Fatahillah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman

\*Korespondensi: 23711076@students.uii.ac.id

## Abstrak

**Pendahuluan:** Diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) telah menjadi salah satu beban kesehatan publik terbesar secara global. Salah satu tantangan terbesar dalam penelitian T2DM adalah komplikasinya yang sangat heterogen. Oleh karena itu *Induced pluripotent stem cell* (iPSC) dapat menjadi peluang sebagai perantara memahami patofisiologi DMT2.

**Metode:** Penelitian ini merupakan tinjauan cakupan. Artikel dicari melalui Pubmed dan Scencedirect yang terbit 10 tahun terakhir (2015-2025). Seleksi dilakukan menggunakan pedoman PRISMA.

**Result:** 4 artikel terinklusi menemukan pengembangan iPSC bisa melalui dua metode yaitu virus sendai dan elektrotransfeksi. Penelitian ini menghasilkan model iPSC yang meniru T2DM dengan komplikasi aterosklerosis, hipertensi, kerusakan sistem saraf pusat, sindrom mata kering, dan retinopati diabetik.

**Simpulan:** Tinjauan cakupan ini telah mengkaji mekanisme pengembangan iPSC guna mendalami heterogenitas patofisiologi diabetes mellitus tipe 2. Penelitian terkait kelemahan iPSC menjadi celah yang dapat dibahas.

**Kata Kunci:** Diabetes Mellitus Tipe 2, iPSC, Tinjauan Cakupan

# Induced Pluripotent Stem Cell Models in Type 2 Diabetes Mellitus Heterogeneity: A Scoping Review

## Abstract

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has become one of the largest public health burdens globally. One of the biggest challenges in T2DM research is its highly heterogeneous complications. Therefore, induced pluripotent stem cells (iPSCs) may offer an opportunity to understand the pathophysiology of T2DM.

**Method:** This study is a scoping review. Articles published in the last 10 years (2015–2025) were searched through PubMed and ScienceDirect. Selection was conducted using the PRISMA guidelines.

**Result:** 4 included articles found that iPSC development can be achieved through two methods: sendai virus and electrotransfection. This research resulted in an iPSC model that mimics T2DM, with complications such as atherosclerosis, hypertension, central nervous system damage, dry eye syndrome, and diabetic retinopathy.

**Conclusion:** This scoping review has examined the mechanisms of iPSC development to explore the heterogeneity of the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Research related to the weaknesses of iPSCs is a gap that can be discussed.

*Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, iPSC, Scoping Review*

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh disfungsi progresif sel beta pankreas dengan latar belakang resistensi insulin<sup>1</sup>. Penyakit ini telah menjadi salah satu beban kesehatan publik terbesar secara global, dengan prevalensi yang diperkirakan akan terus meningkat secara signifikan dalam dekade mendatang<sup>2</sup>. Selain itu, diabetes juga mengakibatkan 1,5 juta kematian pada populasi global<sup>3</sup>. Beban utama T2DM berasal dari komplikasi

mikrovaskular dan makrovaskular jangka panjang, seperti penyakit kardiovaskular, retinopati diabetik, dan nefropati, yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di antara pasien<sup>4</sup>.

Meskipun prevalensinya sangat tinggi, pemahaman lengkap mengenai etiologi dan patogenesis T2DM masih belum tercapai<sup>5</sup>. Salah satu tantangan terbesar dalam penelitian T2DM adalah sifatnya yang sangat heterogen. Penyakit ini bermanifestasi secara berbeda antar individu, dipengaruhi oleh kombinasi kompleks dari

kerentanan genetik, faktor epigenetik, dan gaya hidup<sup>6</sup>. Heterogenitas ini tidak hanya memengaruhi progresivitas penyakit dan respons terhadap terapi, tetapi juga mempersulit identifikasi mekanisme molekuler yang mendasarinya. Model penyakit tradisional, seperti lini sel abadi (*immortalized cell lines*) atau model hewan, seringkali gagal menangkap keragaman genetik manusia yang kompleks dan interaksi sistemik antar-organ yang berkontribusi pada patofisiologi T2DM. Oleh karena itu *Induced pluripotent stem cell* (iPSC) dapat menjadi peluang sebagai perantara memahami patofisiologi diabetes secara komprehensif<sup>6</sup>

Meskipun iPSC terlihat menjanjikan, hingga saat ini belum ada tinjauan cakupan yang membahas mekanisme pembuatan iPSC sebagai salah satu perantara dalam memahami patogenesis diabetes melitus. Oleh karena itu, tinjauan cakupan ini bertujuan untuk memetakan studi terkait mekanisme pengembangan iPSC sebagai perantara dalam memahami patogenesis diabetes melitus tipe 2.

## 2. METODE

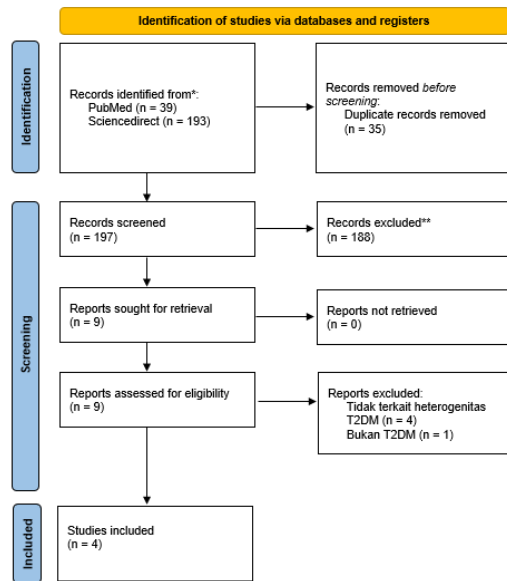
Penelitian ini merupakan tinjauan cakupan. Pencarian artikel dengan kata kunci (iPSC) AND (diabetes mellitus) melalui

PubMed dan Sciencedirect yang terbit 10 tahun terakhir (2015-2025). Kriteria inklusi sumber rujukan; 1) artikel berkaitan dengan topik penelitian yakni penggunaan *induced pluripotent stem cell* sebagai perantara memahami progresifitas diabetes mellitus; 2) Literatur terbitan harus terbaru dengan tahun maksimal 10 tahun terakhir dengan rentang tahun 2015-2025; 3) Literatur tersedia dalam *full text*. Dengan kriteria eksklusi sebagai berikut, 1) Literatur berupa *review article*, *conference abstract*, *editorial*, *case report*; 2) penelitian yang menggunakan hewan coba; 3) artikel selain bahasa inggris dan indonesia

Seleksi artikel dilakukan menggunakan pedoman PRISMA seperti pada figure 1. Pertama artikel yang terkumpul dari seluruh database dikumpulkan. Artikel yang terduplikasi di eksklusi. Kedua, artikel diseleksi berdasarkan kesesuaian abstrak dan atau judul dengan kriteria yang diterapkan dalam tinjauan cakupan ini. Ketiga, artikel diseleksi berdasarkan ketersediaan aksesnya. Keempat, artikel diseleksi berdasarkan isi keseluruhannya. Artikel yang lolos pada tahap ini akan masuk dalam tinjauan cakupan ini.

Ekstraksi data meliputi penulis, jenis penelitian, komplikasi yang diteliti, sumber sel, metode

*reprogramming* yang digunakan dan hasil



Gambar 1. Alur PRISMA

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Keempat studi yang ditinjau<sup>1,5-7</sup> secara kolektif mengkonfirmasi viabilitas penggunaan *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) sebagai sumber sel somatik yang reliabel dan efisien untuk menghasilkan lini iPSC dari pasien T2DM. Terlepas dari metode reprogramming yang bervariasi seperti menggunakan Sendai virus<sup>1,6,7</sup> maupun metode bebas virus seperti elektrotransfeksi plasmid<sup>5</sup> semua lini sel yang dihasilkan menunjukkan ekspresi penanda pluripotensi standar (OCT4, NANOG, SSEA4, dan TRA-1-60). Ini menunjukkan bahwa lini iPSC yang stabil dapat diperoleh dari donor T2DM dengan berbagai latar belakang klinis dan usia

(rentang 45 hingga 74 tahun), serta menegaskan standar karakterisasi yang konsisten untuk model T2DM-iPSC.

Nilai utama dari ketersediaan lini-lini sel ini adalah kemampuannya untuk secara langsung mengatasi tantangan heterogenitas T2DM, yang merupakan fokus utama dari tinjauan ini. Studi oleh Szabó et al. 2020<sup>6</sup> sangat menonjol karena menyediakan model dari kembar identik dengan fenotipe komplikasi yang berbeda (satu dengan aterosklerosis). Model ini secara unik memungkinkan pemisahan kontribusi genetik murni dari faktor epigenetik atau lingkungan dalam pengembangan komplikasi makrovaskular. Studi lainnya menangkap spektrum heterogenitas T2DM dalam bentuk polimorfisme genetik spesifik (alel APOE-epsilon3\epsilon3).<sup>7</sup> Sedangkan pada penelitian Chu et al. 2020, telah menunjukkan keberhasilan pengembangan epitel pigmen retina serta kelenjar lakrimal. Hal ini mendukung penelitian terkait efek hiperglikemia sebagai penyebab mata kering dan retinopati diabetik.<sup>1</sup> Kemudian Li et al. 2023 menunjukkan keberhasilan terbentuknya jaringan saraf pada lapisan ektoderm melalui validasi biologis menggunakan tes teratoma. Hal ini mendukung penelitian terkait patogenesis efek hiperglikemi terhadap sistem saraf.<sup>5</sup> Keempat

Tabel 1. Hasil

No	Penulis	Sampel	Desain studi	Sumber Sel	Metode Reprogramming	Komplikasi
1.	Szabo et al., 2020 <sup>6</sup>	2	Eksperiment al <i>in vivo</i>	Sel darah perifer mononukle ar	Virus sendai dengan faktor yamanaka	Aterosklerosis
2.	Cao et al., 2022 <sup>7</sup>	1	Eksperiment al <i>in vivo</i>	Sel darah perifer mononukle ar	Virus sendai menggunakan faktor-faktor OCT3/4, SOX2, cMYC, dan KLF4.	Hipertensi
3.	Li et al., 2023 <sup>5</sup>	1	Eksperiment al <i>in vivo</i>	Tidak disebutkan	Elektrotransfeksi menggunakan plasmid	Kerusakan sistem saraf pusat
4.	Chu et al., 2020 <sup>1</sup>	3	Eksperiment al <i>in vivo</i>	Tidak disebutkan	Virus sendai dengan faktor yamanaka	Retinopati Diabetik dan Sindrom Mata Kering

penelitian memiliki perbedaan karakteristik model yang dihasilkan. Hal ini berdasarkan pada karakteristik spesifik subjek yang diambil sel puncunya. Ini menunjukkan keunggulan penggunaan iPSC dalam pemodelan sebuah penyakit yang dapat meniru secara spesifik karakteristik asalnya.<sup>8</sup> Ketersediaan model-model ini krusial karena mereka mereplikasi interaksi kompleks antara T2DM dan penyakit penyerta yang spesifik pada pasien, sesuatu yang seringkali gagal ditiru oleh model hewan. Selain itu Athmuri & Shiekh 2023 menyebutkan hewan memiliki tingkat kegagalan yang cukup tinggi karena tingginya mortalitas.<sup>9</sup>

Dalam tinjauan ini, terdapat tiga penelitian yang menggunakan metode virus sendai sebagai sarana reprogramming.<sup>1,6,7</sup> Metode ini telah dipakai juga untuk membuat model *amyotrophic lateral sclerosis* dari iPSC.<sup>10</sup> Metode ini bekerja melalui pengantaran faktor yamanaka oleh virus yang memiliki peran penting dalam perkembangan iPSC. Kemudian seiring dengan terjadinya pembelahan sel, virus akan menghilang dengan sendirinya.<sup>1,6,7</sup> Sedangkan pada penelitian Li et al. 2023, metode yang digunakan adalah elektrotransfeksi menggunakan plasmid.<sup>5</sup> Secara garis besar, perbedaan ini hanya terletak pada perantara pengantaran faktor pertumbuhan untuk iPSC. Virus

sendai merupakan perantara biologis sedangkan elektrotranfeksi merupakan perantara *non-* biologis.<sup>1,5-7</sup> Kedua metode tersebut merupakan metode yang umum digunakan pada proses pengembangan iPSC. Namun, beberapa penelitian memang menggunakan elektrotransfeksi karena secara teknis lebih sederhana dibandingkan virus sendai yang harus menggunakan laboratorium virus.<sup>11</sup>

Implikasi dari studi-studi ini melampaui sekadar keberhasilan teknis reprogramming. Artikel-artikel ini menyediakan "sumber daya" fundamental untuk langkah penelitian selanjutnya, yaitu diferensiasi menjadi sel-sel yang relevan secara patofisiologis. Langkah berikutnya yang krusial adalah menggunakan lini iPSC ini untuk menghasilkan sel beta pankreas (untuk memodelkan kegagalan sekresi insulin), hepatosit dan adiposit (untuk memodelkan resistensi insulin), serta sel endotel (untuk memodelkan disfungsi vaskular). Dengan membandingkan sel-sel yang didiferensiasi dari donor-donor heterogen ini, peneliti dapat mulai menjawab pertanyaan kunci: mengapa satu pasien T2DM mengalami kegagalan sel beta yang cepat, sementara yang lain mengembangkan komplikasi vaskular yang parah? Model *in vitro* yang spesifik pasien ini

membuka jalan untuk penelitian mekanisme penyakit yang lebih mendalam dan, pada akhirnya, untuk pengembangan terapi yang terpersonalisasi.

#### 4. KESIMPULAN

Model *induced pluripotent stem cells* (iPSC) menawarkan solusi yang menjanjikan untuk mengatasi tantangan fundamental heterogenitas pada T2DM. Tinjauan cakupan ini menemukan bahwa pengembangan iPSC dapat dilakukan melalui dua metode reprogramming yaitu virus sendai dan elektrotransfeksi. Kedua metode ini sejatinya hanya dibedakan oleh sifatnya yaitu biologis dan non biologis. Metode ini merupakan perantara untuk mengantarkan faktor pertumbuhan penting bagi iPSC.

Tinjauan cakupan ini dapat menjadi sebuah langkah untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait pengembangan iPSC dalam memahami patofisiologi komplikasi T2DM. Implikasinya, penelitian iPSC dapat mendukung terlaksananya *personalized/precision medicine*. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk menelaah terkait kelemahan iPSC dalam memahami patofisiologi komplikasi T2DM yang belum banyak dibahas.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Chu EPF, Cho CHH, Lee WJ, Lee IT, Cheng IF, Kuo TC, et al. Generation of three induced pluripotent stem cell lines from type 2 diabetic patients with ocular complications. *Stem Cell Res.* 2020 Dec;49:102109. doi:10.1016/j.scr.2020.102109
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;10(1):107. doi:10.2991/jegh.k.191028.001
3. Henning RJ. Type-2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Future Cardiol.* 2018 Nov 9;14(6):491–509. doi:10.2217/fca-2018-0045
4. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275
5. Li P, Wang C, Wang J, Tan J, Liu Y, Lin Y. Generation of an induced pluripotent stem cell lines NSHDMUi001-A from patients with type 2 diabetes. *Stem Cell Res.* 2023 Jun;69:103087. doi:10.1016/j.scr.2023.103087
6. Szabó E, Reé D, Jezsó B, Vincze K, Földes G, Molnár AÁ, et al. Generation of iPSC lines from peripheral blood mononuclear cells of identical twins both suffering from type 2 diabetes mellitus and one of them additionally diagnosed with atherosclerosis. *Stem Cell Res.* 2020 Dec;49:102051. doi:10.1016/j.scr.2020.102051
7. Cao S, Guo R, Zhang J, Liu X, Zhou Z, Song Y, et al. Human induced pluripotent stem cells generated from a 45-years-old male donor of type 2 diabetes mellitus with APOE-epsilon3/epsilon3 alleles. *Stem Cell Res.* 2022 Aug;63:102840. doi:10.1016/j.scr.2022.102840
8. Quaid K, Xing X, Chen YH, Miao Y, Neilson A, Selvamani V, et al. iPSCs and iPSC-derived cells as a model of human genetic and epigenetic variation. *Nat Commun.* 2025 Feb 18;16(1):1750. doi:10.1038/s41467-025-56569-4
9. Athmuri DN, Shiekh PA. Experimental diabetic animal models to study diabetes and diabetic complications. *MethodsX.* 2023 Dec;11:102474. doi:10.1016/j.mex.2023.102474
10. Luo Y, Xu Z, Li Z. Advances in Induced Pluripotent Stem Cell Reprogramming and Its Application in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review. *FASEB Bioadv.* 2025 Nov 31;7(11). doi:10.1096/fba.2025-00126
11. Capetian P, Azmitia L, Pauly MG, Krajka V, Stengel F, Bernhardt EM, et al. Plasmid-Based Generation of Induced Neural Stem Cells from Adult Human Fibroblasts. *Front Cell*

Neurosci. 2016 Oct 24;10.  
doi:10.3389/fncel.2016.00245