

Differences in Scube1 and Scube2 Gene Expression in Type II Diabetes Mellitus Patients with Dyslipidemia

Rahmi Agu Saputri¹, Hirowati Ali^{2*}, Djong Hon Tjong³, Debie Anggraini⁴, Sisca Dwi Yarni⁵

¹Program Magister Bioteknologi, Sekolah Pasca Sarjana, Universitas Andalas, Indonesia;

²Department Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia;

³Department Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Andalas, Indonesia;

⁴Department Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Indonesia;

⁵Mahasiswa Doktorat Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia;

Article History

Received : July 16th, 2025

Revised : August 17th, 2025

Accepted : September 25th, 2025

*Corresponding Author:

Hirowati Ali,

Department Biokimia, Fakultas
Kedokteran, Universitas Andalas,
Indonesia;

Email :

hirowatiali@med.unand.ac.id

Abstract: The Scube1 gene is expressed in atherosclerosis (plaque buildup in blood vessels), while Scube2 is expressed in DIT (Diffuse Intimal Thickening) which is used to describe diffuse thickening of the intima of blood vessels. This study aims to determine the differences in the expression of the scube1 gene in blood samples of type II DM patients with dyslipidemia and type II DM with non-dyslipidemia and differences in the expression of the scube2 gene in blood samples of type II DM patients with dyslipidemia and type II DM with non-dyslipidemia. With a comparative cross-sectional research method, the sample size of this study was determined based on the Lameshow hypothesis test formula which obtained 18 blood samples of type II DM with dyslipidemia, and 18 blood samples of type II DM with non-dyslipidemia. Blood samples of type II DM patients with dyslipidemia and blood samples of type II DM patients without dyslipidemia showed significantly different expression of the scube1 gene, with a p-value of 0.000. Similarly, blood samples from type II DM patients with dyslipidemia and those from type II DM patients without dyslipidemia showed a significant difference in scube2 gene expression ($p = 0.001$). Thus, it can be said that the expression of the Scube1 and Scube2 genes is significantly influenced by the complications of diabetes mellitus with dyslipidemia. This happens because it is believed that hyperglycemia in type II DM contributes to endothelial cell dysfunction, which occurs prior to blood vessel damage and results in progressively more severe blood vessel problems. Along with hyperglycemia, type II diabetes also results in dyslipidemia, an alteration in the normal lipid profile. Both dyslipidemia and hyperglycemia contribute to macrovascular and microvascular problems in type II diabetes.

Keywords: Scube1 Gene, Scube2 Gene, type II diabetes mellitus, Dyslipidemia.

Pendahuluan

Penyebab utama kematian pada DM tipe 2 ialah penyakit jantung koroner atau PJK ($\pm 80\%$). Angka kematian akibat PJK di penderita DM tipe 2 dapat meningkat 2 sampai 4 kali lebih banyak dibandingkan dengan yang non-Diabetes karena lesi aterosklerosis. Salah satu faktor dari PJK pada DM tipe 2 yaitu Dislipidemia. Diabetes melitus ditandai dengan adanya peningkatan

kadar gula darah di atas normal (Perkeni.,2021). Penurunan HDL dan peningkatan kadar trigliserida merupakan tanda dislipidemia yang paling umum pada diabetes tipe 2. Partikel LDL berubah menjadi bentuk yang kecil, padat, dan aterogenik, meskipun kadar LDL tidak selalu meningkat.

Diabetes, konsumsi alkohol, infark miokard, gagal ginjal kronis, dan kehamilan dengan akromegali (PERKI) merupakan

penyebab hipertriglisieridemia. Endotelium vaskular telah terbukti mengandung protein 2 yang mengandung domain peptida pensinyalan-CUB-EGF (SCUBE2), yang dipengaruhi oleh sitokin. Sel otot polos vaskular (VSMC) dan makrofag telah terlibat dalam laporan terbaru tentang peningkatan SCUBE2 pada arteri koroner manusia yang mengalami aterosklerosis. SCUBE, atau protein yang mengandung domain peptida pensinyalan-CUB-EGF, adalah protein yang diekspresikan pada permukaan sel. Ada tiga isoform SCUBE: SCUBE1, SCUBE2, dan SCUBE3 (Tu *et al.*, 2006).

SCUBE 2 merupakan target molekuler baru dalam aterosklerosis dan dapat berkontribusi pada pembentukan plak melalui transduksi sinyal Hh (Hedgehog), menurut penelitian Ali *et al.*, (2013). Selain itu, studi terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan sindrom koroner akut dan stroke aterotrombotik pembuluh darah besar akut memiliki tingkat ekspresi SCUBE 1 yang lebih tinggi (Dai *et al.*, 2008). Studi lain oleh Ali *et al.*, (2019) menemukan bahwa pasien T2DM memiliki regulasi ekspresi gen SCUBE2 yang lebih tinggi.

Banyak penelitian menunjukkan bahwa ekspresi SCUBE2 dalam sel endotel mungkin memainkan peran penting dalam perubahan fungsi vaskular. Berdasarkan beberapa bukti tersebut, penelitian saat ini bertujuan untuk mengeksplorasi ekspresi SCUBE2 pada diabetes melitus tipe-2. Hiperглиkemia pada DMT2 telah dipostulatkan terlibat dalam disfungsi sel endotel yang didahului oleh kerusakan vaskular yang menyebabkan komplikasi vaskular yang progresif pada DMT2. Alih-alih hiperглиkemia, DMT2 juga mengubah profil lipid normal menjadi dislipidemia di mana hiperглиkemia dan dislipidemia diorkestrasi untuk komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada DMT2 (Chen *et al.*, 2000; Biswas *et al.*, 2018). Dan apakah pada gen SCUBE1 juga memainkan peran penting dalam perubahan fungsi vaskular. Maka dari itu kelompok kami ingin menyelidiki lebih lanjut tentang perbedaan ekspresi gen SCUBE1 dan SCUBE2 pada pasien DMT2 dengan dislipidemia dan DMT2 dengan nondislipidemia.

Bahan dan Metode

Waktu dan tempat penelitian

Tempat pengambilan sampel darah

penelitian di Laboratorium Rumah sakit Islam Siti Rahmah Padang pada bulan April sampai dengan Oktober 2024. Pemeriksaan ekspresi gen SCBE1 dan SCUBE2 dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional comparative (membandingkan dua kelompok pasien), sampel darah yang digunakan sebanyak 36 sampel dimana 18 sampel merupakan sampel darah pasien diabetes melitus tipe2 dengan dislipidemia dan 18 sampel lagi sampel darah pasien diabetes melitus tipe2 dengan nondislipidemia besaran atau pembagian sampel ini di dapatkan melalui rumus Lameshow. Karakteristik sampel yang digunakan untuk pasien DM merupakan peraturan kemenkes 2020 dimana kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, 2PP ≥ 200 mg/dl, untuk pasien dislipidemia sesuai peraturan Perkeni 2019 dengan kadar Triglisierida >200 dan LDL >160 . Keseluruhan sampel berusia 35-74 tahun sesuai peraturan WHO 2019, tekanan darah sistol ≥ 140 dan diastol ≥ 90 sesuai dengan peraturan kemenkes 2020, dan keseluruhan sampel pasien tidak termasuk pasien dengan menderita kanker dan gagal ginjal. Semua subjek telah mendapatkan persetujuan dan protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

GDP, 2PP, Total Cholesterol, HDL, LDL, Triglisierida.

Semua sampel serum di periksa profil lipid dan kadar glukosa di Laboratorium Patologi klinik Rumah Sakit Islam Siti Rahmah Padang, Sumatra Barat, Indonesia.

Isolasi RNA dan kuantitatif RT-PCR.

Sampel darah yg di ambil dari vena pasien kemudian di masukkan ke dalam tabung Sodium Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) kemudian di kumpulkan. Selanjutnya diproses dengan reagen TRIzol (Invitrogen, Carlsbad, CA, AS) untuk isolasi RNA kemudian hasil isolasi di simpan pada suhu 80°C untuk penggunaan lebih lanjut. Sintesis cDNA dilakukan dengan kit sintesis cDNA iSCRIPT (Bio-Rad, AS). Gen SCUBE1 dan SCUBE2 di konfirmasi menggunakan SYBR green dengan Sistem PCR Bio-Rad CFX96™ Real-Time.

Primer forward untuk gen SCUBE1 : 5'-GTG CCC TAT GTC ACC TAC GAT-3', Primer revers : 5'-GAA CAT CTC CTT GGA TTC CTGG-3' ; Primer forward gen SCUBE2 : 5'-CAG TGT GAA ACC CGA GTTC-3', Primer revers : 5'-CGG ATA CAT CGG TGT GTG GTG-3' ; Primer forward gen GAPDH : 5'-ATG GGT GTG AAC CAT GAG AAG TA-3', Primer revers : 5'-GGC AGT GAG GCA TGG AC-3'.

Analisis statistik

Analisis data kspresi gen dalam penelitian ini menggunakan metode kuantitatif relatif dengan rumus Livak-Schmittgen, 2001.

$\Delta CT_{\text{experiment}} = CT_{\text{experiment target}} - CT_{\text{experiment housekeeping}}$

$\Delta CT_{\text{control}} = CT_{\text{control target}} - CT_{\text{control housekeeping}}$

$\Delta\Delta CT_{\text{experiment}} = \Delta CT_{\text{experiment}} - \Delta CT_{\text{control}}$

Perbandingan tingkat ekspresi gen SCUBE1 dan SCUBE 2 dihitung dengan rumus $2^{-\Delta\Delta CT}$ dan kemudian di masukkan kedalam rumus SPSS menggunakan uji Mann-Whithney untuk mengetahui perbedaan rata-rata dari ekspresi gen dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil dan Pembahasan

Ekspresi gen SCUBE1 pada sampel DMT2 dengan nondislipidemia dan DMT2 dengan dislipidemia

Penelitian sebelumnya mengatakan bahwa ekspresi SCUBE 1 meningkat pada pasien sindrom koroner akut dan stroke aterotrombosis pembuluh darah besar akut (Dai *et al.*, 2008). Penelitian kami menunjukkan adanya peningkatan rerata ekspresi gen SCUBE1 pada sampel pasien DMT2 dengan dislipidemia seperti terlihat pada tabel (Tabel 1).

Tabel 1. Peningkatan rerata ekspresi gen SCUBE1 pada sampel pasien DMT2 dengan dislipidemia.

Kelompok	N	SCUBE1			Gen	p
		Ekspresi SCUBE1	Mean	Min	Max	
DMT2 Non Dislipidemia	18	11,83	0,04	1,48		
DMT2 Dengan Dislipidemia	18	25,17	0,29	8,05	0,000	

Ekspresi gen SCUBE1 pada sampel DMT2 dengan non dislipidemia dan DMT2 dengan dislipidemia.

Penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan regulasi ekspresi Gen SCUBE2 pada sampel pasien DMT2 (Ali *et al.*, 2019). Dan juga gen SCUBE2 di ekspresikan dalam endotelium vaskular dan tingkat ekspresinya di pengaruhi oleh sitokin proinflamasi (Yang RB *et al.*, 2018). Penelitian kami menunjukkan peningkatan ekspresi Gen SCUBE2 pada sampel pasien DMT2 dengan Dislipidemia dapat dilihat pada tabel (tabel 2).

Tabel 2. Peningkatan rerata ekspresi gen SCUBE2 pada sampel pasien DMT2 dengan dislipidemia.

Kelompok	N	SCUBE2			Gen	p
		Ekspresi SCUBE2	Mean	Min	Max	
DMT2 Non Dislipidemia	18	12,92	0,04	0,13		
DMT2 Dengan Dislipidemia	18	24,08	1,54	3,20	0,001	

Pembahasan

Peneliti mengkonfirmasikan bahwa rerata ekspresi gen SCUBE1 dan gen SCUBE2 meningkat pada sampel pasien DMT2 dengan dislipidemia di bandingkan sampel darah pasien DMT2 dengan nondislipidemia. Dislipidemia dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi pada DMT2. Telah dipostulatkan bahwa dislipidemia merupakan kontributor utama terhadap kerentanan aterosklerosis pada DMT2 (Chen *et al.*, 2000; Biswas *et al.*, 2018).

Studi ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa SCUBE1 disimpan dalam granul α ketika trombosit dalam keadaan dorman dan akan bermigrasi ke permukaan trombosit ketika trombin mengaktifkan trombosit selama trauma. Aglutinasi trombosit yang diinduksi ristocetin dan interaksi trombosit-matriks dimediasi oleh SCUBE1. Akibatnya, SCUBE1 dan keberadaan plak serta trombus pada aterosklerosis saling berkaitan. Penelitian terbaru, misalnya, telah menunjukkan bahwa pasien dengan sindrom koroner akut dan stroke aterotrombotik pembuluh darah besar akut mengalami

peningkatan ekspresi SCUBE1 (Dai *et al.* 2008 : 2174-2180).

Pembuluh darah, SCUBE2 terdeteksi pada sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, dan makrofag turunan monosit. Gen ini juga menunjukkan respons terhadap stimulasi pro-inflamasi seperti inter- leukin-1b (IL-1b) dan faktor nekrotik tumor (TNF)-a. Sebelumnya Penelitian melaporkan bahwa SCUBE2 terdeteksi pada penebalan intima difus (DIT) dan plak aterosklerotik lanjut pada arteri koroner manusia. Imunohistokimia dari potongan serial arteri koroner manusia mengkonfirmasi bahwa SCUBE2 didistribusikan dalam sel otot polos vaskular pada DIT dan terkolokasi kuat dengan makrofag pada lesi plak (Ali *et al.* 2013). Kemudian pada tahun 2019 dilakukan penelitian lagi oleh Ali *et al.* (2019) SCUBE2 menunjukkan peningkatan regulasi ekspresi gen pada pasien DMT2.

Mengingat kelompok sampel diabetes dengan dislipidemia memiliki rata-rata ekspresi gen yang lebih tinggi, diasumsikan bahwa hubungan patofisiologis antara kedua penyakit metabolik ini bersifat resiprokal. Secara spesifik, dislipidemia dapat memengaruhi resistensi insulin, yang pada gilirannya dapat menyebabkan masalah metabolisme glukosa dan pada akhirnya diabetes melitus tipe 2. Hiperglikemia pada diabetes tipe 2 diyakini berkontribusi terhadap disfungsi sel endotel, yang terjadi sebelum kerusakan pembuluh darah dan mengakibatkan masalah pembuluh darah yang semakin parah. Selain hiperglikemia, DMT2 juga mengubah profil lipid normal menjadi dislipidemia, dimana hiperglikemia dan dislipidemia menyebabkan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler pada DMT2 (Lüscher *et al.* 2003).

Terdapat dua jenis komplikasi diabetes melitus: mikrovaskular dan makrovaskular. Penebalan dinding pembuluh darah akibat aterosklerosis, yang disebabkan oleh peradangan ringan dan persisten, disebut sebagai masalah makrovaskular. Masalah makroskopis meliputi penyakit pembuluh darah perifer, penyakit jantung koroner, dan stroke (Lüscher *et al.* 2003). Penderita DM dan dislipidemia memiliki risiko lebih tinggi terhadap agregasi trombosit akibat gangguan metabolisme, kerusakan endotel, dan hiperaktivitas trombosit. Singkatnya kami

melaporkan untuk pertama kalinya bahwa ekspresi gen SCUBE1 dan Scube2 meningkat pada sampel darah pasien DMT2 dengan dislipidemia dibandingkan sampel darah pasien DMT2 dengan nondislipidemia.

Kesimpulan

Komplikasi DM dengan Dislipidemia berperan penting dalam eksperisi gen SCUBE1 dan gen SCUBE2 hal ini terjadi karena Hiperglikemia pada DM tipe II diduga terlibat dalam disfungsi sel endotel yang mendahului kerusakan pembuluh darah yang menyebabkan komplikasi pembuluh darah yang semakin parah pada DM tipe II. Selain hiperglikemia, DM tipe II juga mengubah profil lipid normal menjadi dislipidemia, dimana hiperglikemia dan dislipidemia menyebabkan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler pada DM tipe II.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam pembuatan artikel ini.

Referensi

- [PERKENI] Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2011). *Konsensus pengolahan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia*. Jakarta.
- [PERKENI] Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2019). *Pedoman Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia*. Jakarta.
- Afandi., Rafli, M., Ferdy., & Royland, M. (2019). Correlation Between Apoprotein B/Apoprotein A-I Ratio With Homa Ir Value (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance) In Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Vocational Health Studies* 3(2):78-82.
- Ali H, Rustam R, Aprilia D, Arizal C, Gusadri IB, & Utami PR, (2019). Peningkatan ekspresi SCUBE2 pada diabetes melitus tipe 2 dislipidemia dikaitkan dengan endothelin-1, *Diabetes & Sindrom Metabolik: Penelitian & Tinjauan Klinis*

- (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.058>.
- Ali, H., N. Emoto., K. Yagi., VZ. Weger., Nakayama, N. & Hatakeyama, K. (2013). 'Localization and characterization of a novel secreted protein, SCUBE 2, in the development and progression of atherosclerosis'. *Kobe J Med Sci*, Vol. 59, hh. E122-E131.
- Biswas S, Feng B, Thomas A, Chen S, Aref-Eshghi E, Sadikovic B, Chakrabarti S. (2018). Pengaturan endothelin-1 terjerat dalam jaringan kompleks mekanisme epigenetik pada diabetes. *Jurnal Fisiol* 2018; 67: S115-S125.
- Chen S, Apostolova MD, Cherian MG, Chakrabarti S. (2000). Interaksi Endotelin-1 dengan Faktor Vasoaktif dalam Menengahi Peningkatan Permeabilitas yang Diinduksi Glukosa pada Sel Endotel. *Lab Investasi* 2000; 8:1311-21.
- Dai, DF., Thajeb, P., Tu, CF., Chen, CH., Yang, RB., & Chen, JJ. (2008). 'Plasma concentration of SCUBE1: a Novel Platelet Protein is elevated in Patients with acute coronary syndrome and Ischemic stroke', *Journal of American College of Cardiology*, Vol. 51, hh. 2174-2180.
- Lüscher, T.F., Creager, M.A., Beckman J, A., & Cosentino, F. (2003). 'Review Clinical Cardiology New Frontiers Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part II', *Circulation*, hh. 1655-1661
- PERKI PDSKI. (2013). Pedoman Tatalaksana Dislipidemia. *Jurnal of Cardiology*, 34(4):245-70, Doi: [10.30701/ijc.v34i4.385](http://doi.org/10.30701/ijc.v34i4.385)
- Tu, CF, Su., YH, Huang., YN, Tsai., MT, Chen, YL, & Cheng, CJ. (2006). 'Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets', *Cardiovasc Res*. Vol.71, hh.486-495
- Tu, CF., Yan, YT., Wu, SY., Djoko, B., Tsai, MT., & Cheng, CJ. (2008). Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE 1. *J Biol Chem*. 283(18), hh. 12478-12488.
- Yang, R., Domingos, C., Wasserman, S.M., Colman, S.D., Shenoy, S., & Mahraban, F. (2002). 'Identification of a Novel Family of Cell-surface Proteins Expressed in Human Vascular Endothelium '. *Journal of biological chemistry*. hh.46364-46373.
- Yang, RB. Ng. CK., Wasserman, SM., Colman, SD., Shenoy, S., Mehraban, F., Komuves, LG., Tomlison, JE., & Topper, JN. (2002). Identifikasi keluarga baru protein permukaan sel yang diekspresikan dalam Endotelium pembuluh darah manusia Identifikasi keluarga baru protein permukaan sel yang diekspresikan dalam endotel pembuluh darah manusia. *J Biol Kimia*. 48 (46), hh.364-373.
- Zhuang, J., Deane, JA., Yang, RB., Li, J., & Ricardo, SD., (2009). SCUBE 1, a novel developmental gene involved in renal regeneration and repair. *Nephrol Dial Transplant*. 25: 1421-1428.