

**POLYGENIC RISK SCORE SEBAGAI PREDIKTOR DIABETES
MELLITUS TIPE 2: SYSTEMATIC RIVIEW*****Polygenic Risk Score As A Predictor Of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic
Review*****Ni Ketut Diah Ayu Pramisswari¹, Ety Apriliana², Selvi Marcellia³, Putu
Ristyaning Ayu Sangging⁴****^{1,2,3,4}Universitas Lampung****Email: diahayupramisswari15@gmail.com****Abstract**

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial metabolic disease with a significant genetic contribution. Polygenic risk score (PRS) has been developed to integrate the cumulative effects of multiple genetic variants to improve T2DM risk prediction. This Systematic review aimed to evaluate the role of PRS in predicting T2DM incidence, disease progression, and related complications across different populations. This study was conducted in accordance with the PRISMA guidelines, with a literature search performed using the PubMed database and keywords related to PRS and T2DM. Included studies were observational in design and assessed the association between PRS and T2DM incidence or clinical outcomes. Three main studies with case-control, cross-sectional, and cohort designs were analyzed. The results demonstrated that PRS was significantly associated with increased T2DM risk, disease progression, and metabolic complications such as liver fibrosis, including in the context of organ transplantation. Integration of PRS with traditional clinical risk factors improved predictive performance. PRS has the potential to support precision-based T2DM risk stratification, although further cross-population validation is still required.

Keywords: Polygenic risk score, type 2 diabetes mellitus, genetic risk, disease prediction, systematic review

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan penyakit metabolik multifaktorial dengan peran faktor genetik yang signifikan. Polygenic risk score (PRS) dikembangkan untuk mengintegrasikan efek kumulatif berbagai varian genetik guna meningkatkan prediksi risiko T2DM. Systematic review ini bertujuan untuk mengevaluasi peran PRS dalam memprediksi kejadian T2DM, progresivitas penyakit, serta komplikasi terkait pada berbagai populasi. Penelitian ini dilakukan sesuai pedoman PRISMA dengan pencarian literatur melalui basis data PubMed menggunakan kata kunci terkait PRS dan T2DM. Studi yang diikutsertakan merupakan penelitian observasional yang menilai hubungan PRS dengan kejadian atau luaran klinis T2DM. Tiga studi utama dengan desain case-control, cross-sectional, dan kohort dianalisis. Hasil menunjukkan bahwa PRS berasosiasi signifikan dengan peningkatan risiko T2DM, progresivitas penyakit, dan komplikasi metabolik seperti fibrosis hati, termasuk pada konteks transplantasi organ. Kombinasi PRS dan faktor risiko klinis meningkatkan kemampuan prediksi. PRS berpotensi mendukung stratifikasi risiko T2DM berbasis presisi, meskipun validasi lintas populasi masih diperlukan.

Kata Kunci: Polygenic risk score, diabetes mellitus tipe 2, risiko genetik, prediksi penyakit, systematic review

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas yang progresif, sehingga mengakibatkan gangguan metabolisme glukosa dalam tubuh¹. Penyakit ini merupakan bagian dari kelompok penyakit tidak menular (*non-communicable diseases*/NCDs) yang menjadi masalah kesehatan global utama dengan peningkatan prevalensi yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir. Secara global, jumlah kasus T2DM terus meningkat seiring perubahan pola hidup, urbanisasi, dan faktor risiko lain seperti obesitas dan usia lanjut². Data global memperkirakan ratusan juta orang terkena diabetes, di mana T2DM merupakan bentuk yang paling dominan¹. Prevalensi T2DM di beberapa negara berkembang juga meningkat tajam, menunjukkan beban penyakit yang tidak hanya bersifat klinis tetapi juga ekonomi dan sosial³. Misalnya, di beberapa kelompok populasi Asia, predisposisi genetik dan faktor lingkungan berkontribusi terhadap peningkatan risiko T2DM, menunjukkan variasi etnis dalam kerentanan terhadap penyakit ini⁴.

Data global memperkirakan ratusan juta orang terkena diabetes, di mana T2DM merupakan bentuk yang paling dominan¹. Prevalensi T2DM di beberapa negara berkembang juga meningkat tajam, menunjukkan beban penyakit yang tidak hanya bersifat klinis tetapi juga ekonomi dan sosial³. Misalnya, di beberapa kelompok populasi Asia, predisposisi genetik dan faktor lingkungan berkontribusi terhadap peningkatan risiko T2DM, menunjukkan variasi etnis dalam kerentanan terhadap penyakit ini⁴. Diagnosis T2DM didasarkan pada pemeriksaan glikemik seperti glukosa plasma puasa, tes toleransi glukosa oral, dan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c), yang digunakan untuk mengidentifikasi status glukosa darah pasien. Tes-tes ini menjadi standar dalam praktik klinis untuk mendeteksi T2DM baik pada individu yang bergejala maupun mereka yang berisiko tinggi, sehingga deteksi dini dan intervensi dapat dilakukan¹.

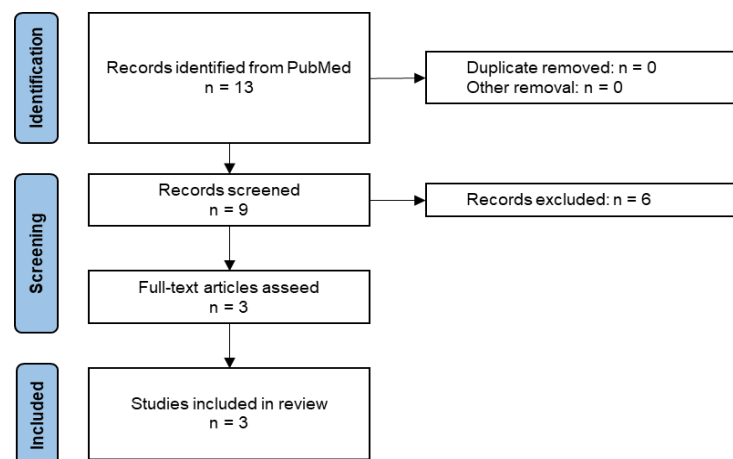
T2DM merupakan penyakit poligenik kompleks di mana banyak varian genetik turut berkontribusi terhadap risiko penyakit melalui mekanisme biologis yang berbeda. Berbagai studi asosiasi genom skala besar (*genome-wide association studies*/GWAS) telah mengidentifikasi ratusan lokus genetik yang terkait dengan risiko T2DM, sehingga menegaskan sifat poligenik dari penyakit ini. Dari informasi ini, *Polygenic risk score* (PRS) dikembangkan sebagai metode untuk menggabungkan efek kumulatif sejumlah varian genetik ke dalam satu skor risiko genetik untuk suatu individu^{5,6}. Hubungan antara PRS dan kejadian T2DM telah diteliti dalam beberapa populasi. Bukti menunjukkan bahwa individu dengan skor PRS tinggi memiliki risiko kejadian T2DM yang lebih besar dibandingkan mereka dengan PRS rendah, bahkan ketika dikendalikan oleh faktor klinis tradisional⁷. Misalnya, peserta dalam persentil tertinggi PRS menunjukkan risiko berkali lipat lebih tinggi terhadap perkembangan T2DM dibandingkan kelompok dengan skor rata-rata atau rendah⁸. Selain itu, penelitian pada kelompok wanita dengan riwayat diabetes gestasional menunjukkan bahwa PRS berasosiasi secara signifikan dengan kejadian T2DM di masa depan, dan penambahan PRS pada model risiko klinis dapat meningkatkan akurasi prediksi meskipun secara moderat⁷.

Pentingnya memahami peran PRS sebagai prediktor T2DM terletak pada potensinya untuk identifikasi individu berisiko tinggi secara genetik sebelum onset penyakit klinis, sehingga strategi pencegahan dini dan intervensi dapat

diimplementasikan lebih efektif. Dalam konteks kesehatan masyarakat, penggunaan PRS dapat memperbaiki stratifikasi risiko dibandingkan dengan penggunaan faktor risiko tradisional saja, yang pada akhirnya dapat mengoptimalkan program skrining dan pencegahan^{6,9}. Mengingat kompleksitas interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dalam perkembangan T2DM, studi sistematis mengenai nilai prediktif PRS menjadi krusial untuk mengevaluasi bukti ilmiah yang ada serta menentukan relevansi klinis dari pendekatan genetik dalam prediksi risiko T2DM di berbagai populasi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian *Systematic review* yang dilakukan untuk mengidentifikasi, menilai, dan mensintesis bukti ilmiah mengenai *Polygenic risk score* (PRS) dalam memprediksi risiko Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM). Metode penelitian disusun dan dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada basis data elektronik PubMed dengan strategi pengembangan kombinasi kata kunci dan operator Boolean. Kata kunci yang digunakan adalah (“Polygenic Risk Score” OR “Genetic Risk Score” OR “PRS”) AND (“Type 2 Diabetes Mellitus” OR “T2DM”) AND (“Risk Prediction” OR “Disease Risk” OR “Incidence”). Kemudian, dilakukan filter dengan “*free full text*” untuk dapat mengidentifikasi lebih lanjut.



Gambar 1. PRISMA Flowchart

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah populasi individu dewasa atau populasi umum; studi yang mengevaluasi *Polygenic risk score* atau risiko genetik poligenik; *outcome* utama berupa kejadian, risiko, atau prediksi Diabetes Melitus Tipe 2. Sedangkan, kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah editorial, surat kepada editor, opini, atau laporan kasus; studi eksperimental pada hewan atau *in vitro*; tidak melaporkan hubungan PRS dengan T2DM secara jelas. Proses seleksi studi awal yang dilakukan adalah mengidentifikasi dan menghapus duplikasi pada artikel hasil pencarian. Selanjutnya, skrining judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian dengan kriteria inklusi. Kemudian, artikel yang lolos pada tahap tersebut, dievaluasi melalui penilaian teks lengkap (*full-text review*).

HASIL

Studi yang didapatkan pada saat pencarian awal sebanyak 13, setelah dilakukan penyaringan “*free full text*” didapatkan 9 artikel. Kemudian dilakukan identifikasi abstrak untuk menilai kesesuaian kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 3 artikel inklusi dan 6 artikel eksklusi. Ketiga artikel inklusi dianalisis lebih lanjut dengan membaca keseluruhan isi studi dan dilakukan ekstraksi data yang tercantum dalam Tabel 1. Studi oleh Shitomi-Jones *et al.*, menunjukkan bahwa *genetic risk score* (GRS) atau *Polygenic risk score* (PRS) memiliki kemampuan yang bermakna dalam mengidentifikasi individu dengan risiko lebih tinggi terhadap kejadian diabetes melitus tipe 2 (T2DM) pada populasi India Utara. Penelitian tersebut menegaskan bahwa individu dengan skor risiko genetik tinggi memiliki prevalensi T2DM yang lebih besar dibandingkan kelompok dengan skor rendah, bahkan setelah mempertimbangkan faktor demografis dan klinis. Temuan ini menyoroti pentingnya kontribusi faktor genetik poligenik dalam perkembangan T2DM pada populasi non-Eropa yang selama ini kurang terwakili dalam studi genetik¹⁰.

Selain berperan dalam kejadian T2DM, risiko genetik juga terbukti berhubungan dengan keparahan komplikasi metabolik. Studi Bridi *et al.*, melaporkan bahwa individu dengan T2DM dan risiko genetik tinggi memiliki prevalensi yang lebih besar terhadap fibrosis hati lanjut dan sirosis. Hasil ini menunjukkan bahwa faktor genetik tidak hanya memengaruhi terjadinya T2DM, tetapi juga berkontribusi terhadap progresi penyakit dan komplikasi organ target. Dengan demikian, PRS berpotensi menjadi alat stratifikasi risiko untuk mengidentifikasi pasien T2DM yang lebih rentan terhadap komplikasi kronis². Lebih lanjut, Santos *et al.*, menunjukkan bahwa PRS mampu memprediksi risiko T2DM baik sebelum maupun setelah transplantasi organ solid dalam kohort populasi Denmark. Studi ini menegaskan bahwa risiko genetik tetap berperan signifikan terhadap kejadian T2DM meskipun terdapat faktor klinis besar seperti imunosupresi pasca-transplantasi¹¹. Secara keseluruhan, ketiga studi tersebut memperkuat bukti bahwa PRS merupakan pendekatan prediktif yang konsisten dan relevan lintas populasi dan konteks klinis, sehingga mendukung pentingnya evaluasi sistematis terhadap penggunaan PRS sebagai prediktor T2DM^{2,10,11}.

Tabel 1. Karakteristik Hasil Penelitian

Peneliti	Negara	Desain Studi	Jumlah Sampel	Populasi	Metode PRS	Jumlah SNP	Outcome
Shitomi-Jones <i>et al.</i> , 2023 ¹⁰	India	Case-control study	456 peserta	Populasi endogami dengan rentang usia 30-70 tahun	Weighted PRS	10 polimorfisme dari 8 gen fungsional (GSTT1, GSTM1, GSTP1, KCNQ1, IGF2BP2, ACE, TCF7L2)	Penentuan risiko dan kerentanan genetik terhadap T2DM
Bridi <i>et al.</i> , 2025 ²	Amerika Serikat	Cross-sectional	382 peserta	Pasien dewasa usia 50-80 tahun penderita T2DM yang	Jumlah total alel risiko dikurangi varian	4 SNP spesifik yaitu NPLA3 rs738409, HSD17B13 rs72613567, TM6SF2 rs58542926, dan	Prevalensi fibrosis lanjut dan sirosis hati

				berisiko MASLD	pelindu ng	SERPINA1 rs28929474		
Santos <i>et al</i> , 2025 ¹¹	Denmark	<i>Cohort</i>	705 peserta	Pasien dewasa usia ≥18 tahun yang menjalani transplantasi organ padat	Perang kat lunak PLINK	3.134.520 diproses perhitungan risiko	SNP untuk skor	T2DM sebelum transplantasi dan PTDM pada tiga periode waktu (0-45 hari, 46- 365 hari, dan >365 hari)

Keterangan: PRS (*Polygenic Risk Score*); SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*); T2DM (*Type 2 Diabetes Mellitus*); MASLD (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*); PTDM (*Pasca-Transplantation Diabetes Mellitus*)

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap tiga studi utama, penggunaan *Polygenic risk score* (PRS) secara konsisten menunjukkan kemampuan dalam memprediksi risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 (T2DM) pada berbagai populasi dan kondisi klinis^{2,10,11}. Studi Shitomi-Jones *et al.* pada populasi endogami di India Utara menunjukkan bahwa weighted PRS berbasis sepuluh polimorfisme gen fungsional mampu mengidentifikasi individu dengan kerentanan genetik tinggi terhadap T2DM, menegaskan sifat poligenik penyakit ini bahkan pada populasi non-Eropa¹⁰. Studi Bridi *et al.* memperluas peran PRS dengan menunjukkan hubungan signifikan antara akumulasi alel risiko genetik dan peningkatan prevalensi fibrosis hati lanjut serta sirosis pada pasien T2DM dengan risiko MASLD². Sementara itu, Santos *et al.* membuktikan bahwa PRS berbasis ribuan SNP tetap memiliki nilai prediktif terhadap kejadian T2DM dan post-transplant diabetes mellitus (PTDM) pada pasien transplantasi organ padat, meskipun terdapat faktor lingkungan kuat seperti terapi imunosupresif¹¹. Secara keseluruhan, ketiga studi ini menegaskan bahwa PRS dapat diaplikasikan lintas populasi dan konteks klinis untuk menilai risiko T2DM^{2,10,11}.

Peran PRS dalam prediksi risiko kejadian T2DM, progresivitas penyakit serta komplikasi

PRS merepresentasikan akumulasi efek berbagai varian genetik dengan kontribusi individual kecil namun bermakna secara kolektif dalam memprediksi risiko T2DM¹². Sejumlah studi menunjukkan bahwa PRS mampu mengidentifikasi individu berisiko tinggi pada fase pra-klinis, termasuk pada populasi dengan latar belakang genetik yang relatif homogen dan sebelumnya kurang terwakili dalam penelitian genomik¹⁰. Konsistensi hubungan antara peningkatan kuintil PRS dan risiko T2DM juga dilaporkan pada kohort besar di Eropa¹³. Risiko T2DM tetap lebih tinggi pada individu dengan PRS tinggi meskipun telah dikontrol terhadap determinan klinis seperti usia, indeks massa tubuh, dan riwayat keluarga¹⁴. Selain itu, integrasi PRS dengan faktor non-genetik, termasuk gaya hidup, terbukti meningkatkan akurasi prediksi dan stratifikasi risiko dibandingkan penggunaan faktor klinis saja¹³. Namun, variasi performa antar populasi akibat perbedaan etnis dan metode konstruksi skor menegaskan pentingnya validasi lintas populasi sebelum implementasi klinis¹⁵.

Selain memprediksi kejadian, PRS juga berperan dalam menentukan progresivitas T2DM dan risiko komplikasi metabolik. Individu dengan PRS tinggi menunjukkan percepatan penurunan fungsi sel beta, kontrol glikemik jangka panjang yang lebih buruk, serta kebutuhan eskalasi terapi farmakologis lebih dini dibandingkan individu dengan risiko genetik rendah, meskipun memiliki faktor risiko klinis serupa^{16,17}. Studi Bridi *et al.* melaporkan bahwa skor risiko genetik tinggi berasosiasi dengan peningkatan risiko fibrosis hati lanjut dan sirosis pada pasien T2DM, menunjukkan kontribusi genetik terhadap keparahan penyakit². Temuan ini mendukung bukti bahwa predisposisi genetik dapat memperberat disfungsi metabolik dan inflamasi kronis, sehingga meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang pada T2DM^{18,19}.

PRS dalam konten klinis khusus

Dalam konteks klinis tertentu, PRS berperan sebagai alat stratifikasi risiko yang melengkapi penilaian klinis konvensional melalui informasi genetik yang bersifat stabil sepanjang hidup. PRS memungkinkan identifikasi individu dengan predisposisi genetik tinggi terhadap diabetes melitus tipe 2 (T2DM) bahkan sebelum munculnya faktor risiko klinis seperti obesitas atau gangguan toleransi glukosa. Dalam praktik preventif, PRS dapat digunakan untuk menentukan prioritas skrining dini, menyesuaikan intensitas intervensi gaya hidup, serta mempersonalisasi edukasi kesehatan sesuai tingkat risiko individu. Pendekatan ini selaras dengan konsep precision medicine yang menekankan pencegahan dan pengelolaan penyakit berbasis profil biologis pasien^{14,20}. Selain itu, PRS tetap menunjukkan nilai prediktif pada kondisi klinis dengan faktor risiko tambahan yang kuat, seperti pada pasien transplantasi organ solid, di mana PRS terbukti mampu memprediksi kejadian T2DM dan post-transplant diabetes mellitus (PTDM) sebelum dan setelah transplantasi, menegaskan kontribusi risiko genetik yang bersifat independen^{11,21}.

Lebih lanjut, PRS memiliki potensi aplikasi dalam pengambilan keputusan terapeutik dan penelitian klinis, termasuk untuk stratifikasi peserta uji klinis, identifikasi subpopulasi dengan risiko progresi penyakit yang lebih cepat, serta estimasi manfaat relatif intervensi tertentu. Pada T2DM, individu dengan PRS tinggi dilaporkan memperoleh manfaat lebih besar dari intervensi gaya hidup intensif dibandingkan individu dengan risiko genetik rendah, meskipun bukti ini masih berkembang^{13,22}. Meskipun demikian, implementasi PRS dalam praktik klinis memerlukan interpretasi yang hati-hati dengan mempertimbangkan faktor lingkungan, sosial, dan klinis lainnya. Tantangan utama meliputi keterbatasan validasi lintas populasi, belum adanya standar klinis yang baku, kebutuhan konseling genetik, serta pertimbangan etika seperti perlindungan data genetik dan potensi ketimpangan akses layanan. Oleh karena itu, konsensus ilmiah saat ini merekomendasikan PRS sebagai alat pendukung dalam konteks klinis dan penelitian tertentu, sambil menunggu penguatan bukti dan regulasi untuk integrasi rutin dalam praktik klinis^{15,23}.

Perbandingan PRS dengan faktor risiko klinis konvensional

PRS dan faktor risiko klinis konvensional merupakan dua pendekatan komplementer dalam penilaian risiko diabetes melitus tipe 2 (T2DM). Determinan klinis seperti usia, indeks massa tubuh, riwayat keluarga, tekanan darah, profil lipid, dan parameter glikemik bersifat dinamis serta dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan gaya hidup, sehingga efektif untuk memprediksi risiko jangka pendek hingga

menengah dan banyak digunakan dalam praktik klinis^{24,25}. Namun, nilai prediktif faktor-faktor tersebut umumnya baru bermakna setelah terjadi perubahan metabolik, sehingga kurang optimal untuk mengidentifikasi risiko pada fase pra-klinis²⁴. Sejumlah studi menunjukkan bahwa PRS memberikan informasi tambahan yang tidak sepenuhnya tercermin dari determinan klinis dan metabolik konvensional, khususnya pada individu yang belum menunjukkan kelainan metabolik tetapi memiliki predisposisi genetik tinggi^{3,13,26}.

PRS mencerminkan predisposisi genetik kumulatif yang bersifat stabil sepanjang hidup dan dapat diukur sejak usia dini, memungkinkan identifikasi individu berisiko tinggi sebelum munculnya manifestasi klinis. Individu dengan PRS pada persentil tertinggi dilaporkan memiliki risiko T2DM yang sebanding atau bahkan melampaui risiko akibat determinan klinis tunggal tertentu, terutama pada kelompok usia muda atau individu tanpa obesitas^{14,20}. Meskipun demikian, daya prediksi PRS secara mandiri masih terbatas dan belum dapat menggantikan peran determinan klinis dalam pengambilan keputusan klinis. Oleh karena itu, pendekatan yang paling optimal adalah integrasi PRS dengan determinan klinis konvensional dalam model prediksi multivariat, yang terbukti meningkatkan akurasi stratifikasi risiko. Walaupun potensinya besar, implementasi PRS masih menghadapi tantangan berupa variabilitas performa antar populasi, ketiadaan standar ambang risiko, serta pertimbangan etika dan biaya, sehingga saat ini PRS direkomendasikan sebagai alat pelengkap dalam praktik klinis dan pencegahan T2DM^{15,23}.

Variabilitas populasi dan metodologi PRS

Perbedaan latar belakang etnis, desain studi, jumlah *single nucleotide polymorphisms* (SNP), serta metode konstruksi PRS berkontribusi terhadap heterogenitas hasil antar penelitian. Studi dengan jumlah SNP yang lebih terbatas namun relevan secara biologis dapat menghasilkan prediksi yang bermakna pada populasi tertentu, sementara pendekatan berbasis ribuan SNP cenderung meningkatkan sensitivitas prediksi pada populasi yang lebih heterogen^{2,10,11}. Oleh karena itu, validasi PRS yang disesuaikan dengan karakteristik populasi menjadi langkah krusial sebelum penerapan klinis^{10,14}. Selain faktor populasi, variasi metodologis dalam penyusunan PRS yang meliputi kriteria seleksi SNP, ambang signifikansi GWAS, metode pembobotan efek genetik, serta sumber dan kualitas data GWAS ikut serta dalam memengaruhi performa dan reproduktibilitas PRS^{20,24}. Ketiadaan standar global terkait konstruksi PRS, *cut-off* risiko, dan pelaporan performa membatasi komparabilitas serta penerapan klinis secara universal. Oleh karena itu, pengembangan PRS berbasis data multi-etnis, validasi eksternal lintas populasi, dan transparansi metodologi direkomendasikan untuk meningkatkan keandalan PRS serta meminimalkan bias genetik dalam prediksi T2DM^{15,23}.

Implikasi klinis dan potensi penerapan PRS

Secara klinis, PRS berpotensi sebagai alat skrining untuk mengidentifikasi individu dengan risiko tinggi T2DM sejak fase pra-klinis, bahkan sebelum munculnya gangguan glukosa atau faktor risiko metabolik yang nyata^{12,14,27}. PRS memungkinkan stratifikasi risiko berbasis genetik sejak usia muda, sehingga individu dengan skor risiko tinggi dapat diprioritaskan untuk skrining dini, pemantauan metabolik, dan intervensi gaya hidup yang lebih intensif. Pendekatan ini sejalan dengan konsep *precision prevention*, di mana strategi pencegahan disesuaikan dengan profil risiko individual, terutama pada kelompok usia muda atau individu dengan faktor risiko klinis *borderline*¹⁹. Dalam praktik klinis

terintegrasi, nilai klinis PRS meningkat ketika dikombinasikan dengan data klinis, biokimia, dan faktor lingkungan dalam model prediksi multivariat, yang terbukti meningkatkan kemampuan diskriminatif dan re-klasifikasi risiko^{13,20}. Namun, implementasi luas PRS masih menghadapi tantangan berupa keterbatasan akses dan biaya pemeriksaan genetik, validasi yang belum merata pada populasi non-Eropa, ketiadaan standar cut-off risiko, serta kebutuhan sumber daya untuk interpretasi dan konseling genetik³. Selain itu, aspek etika dan sosial seperti potensi stigmatisasi, kecemasan pasien, dan ketimpangan akses layanan harus diperhatikan. Oleh karena itu, konsensus ilmiah menempatkan PRS sebagai alat pendukung pengambilan keputusan klinis yang perlu diintegrasikan secara hati-hati dalam kerangka pelayanan kesehatan yang berpusat pada pasien^{15,23}.

KESIMPULAN

Polygenic risk score (PRS) menunjukkan peran yang konsisten dalam memprediksi risiko kejadian T2DM, bahkan pada kondisi klinis dengan paparan faktor risiko tambahan yang kuat. Risiko genetik tetap berkontribusi secara independen terhadap kerentanan individu, tidak sepenuhnya tertutupi oleh faktor iatrogenik atau komorbiditas berat. Hal ini menegaskan bahwa predisposisi genetik memiliki peran penting dalam perjalanan penyakit T2DM pada populasi dengan kompleksitas klinis tinggi. *Systematic review* ini menunjukkan bahwa *Polygenic risk score* (PRS) merupakan alat prediktif yang konsisten dan relevan dalam menilai risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 (T2DM) pada berbagai populasi dan konteks klinis. Bukti menunjukkan bahwa PRS tidak hanya berhubungan dengan onset T2DM, tetapi juga dengan progresivitas penyakit dan komplikasi metabolik tertentu. Sejumlah studi menunjukkan bahwa PRS mampu memprediksi kejadian T2DM dan komplikasinya pada berbagai kelompok khusus, termasuk pasien pascatransplantasi organ solid dan individu dengan penyakit kronik tertentu. Integrasi PRS dengan penilaian klinis konvensional meningkatkan stratifikasi risiko dan memungkinkan identifikasi dini pasien dengan risiko tinggi, sehingga mendukung pendekatan pencegahan, pemantauan, dan intervensi yang lebih personal dalam pengelolaan T2DM. Namun, sebelum diimplementasikan secara luas, diperlukan validasi lintas populasi serta evaluasi aspek metodologis, klinis, dan ekonomi untuk memastikan manfaat optimal dalam pelayanan kesehatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas dukungan akademik dan fasilitas yang diberikan sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada seluruh peneliti dan penulis artikel yang menjadi sumber dalam *Systematic review* ini atas kontribusi ilmiah mereka dalam pengembangan pengetahuan mengenai *Polygenic risk score* dan diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini tidak menerima pendanaan dari sumber eksternal mana pun.

DAFTAR PUSTAKA

Bridi L, Agrawal S, Tesfai K, Madamba E, Bettencourt R, Richards LM. The Impact of Genetic Risk on the Prevalence of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Prospectively Assessed Patients With Type 2 Diabetes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2025;60(3):369–377.

- Chikowore T, Ekoru K, Vujkovi M, Gill D, Pirie F, Young E. Polygenic Prediction of Type 2 Diabetes in Africa. *Diabetes Care*. 2022;45(3):717–723.
- Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: A Guide to Performing *Polygenic risk score* Analyses. *Nature Protocols*. 2020;15(9):2759–2772.
- Huerta-Chagoya A, Kim J, Mandla R, Lu Y, Suzuki K, Petty LE. Multi-Ancestry Polygenic Risk Scores for the Prediction of Type 2 Diabetes and Complications in Diverse Populations. *medRxiv*. 2025. In press.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH. Genome-Wide Polygenic Scores for Common Diseases Identify Individuals With Risk Equivalent to Monogenic Mutations. *Nature Genetics*. 2018;50(9):1219–1224.
- Kim H, Westerman KE, Smith K, Chiou J, Cole JB, Majarian T. High-Throughput Genetic Clustering of Type 2 Diabetes Loci Reveals Heterogeneous Mechanistic Pathways of Metabolic Disease. *Diabetologia*. 2023;66(3):495–507.
- Kim NY, Lee H, Kim S, Kim YJ, Lee H, Lee J. The Clinical Relevance of a *Polygenic risk score* for Type 2 Diabetes Mellitus in the Korean Population. *Scientific Reports*. 2024;14:1–11.
- Lewis CM, Vassos E. Polygenic Risk Scores: From Research Tools to Clinical Instruments. *Genome Medicine*. 2020;12(1):44.
- Loesch DP, Garg M, Matelska D, Vitsios D, Jiang X, Ritchie SC. Identification of Plasma Proteomic Markers Underlying Polygenic Risk of Type 2 Diabetes and Related Comorbidities. *Nature Communications*. 2025;16(1):2124.
- Lugner M, Rawshani A, Helleryd E, Eliasson B. Identifying Top Predictors of Type 2 Diabetes Through Machine Learning Analysis of UK Biobank Data. *Scientific Reports*. 2024;14:1–9.
- Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized Risk Prediction for Type 2 Diabetes: The Potential of Genetic Risk Scores. *Genetics in Medicine*. 2017;19(3):322–329.
- Laakso M, Silva LF. Genetics of Type 2 Diabetes: Past, Present, and Future. *Nutrients*. 2022;14(12):1–12.
- Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical Use of Current Polygenic Risk Scores May Exacerbate Health Disparities. *Nature Genetics*. 2019;51(4):584–591.
- Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y. Current Clinical Use of Polygenic Scores Will Risk Exacerbating Health Disparities. *Nature Genetics*. 2019;51(4):584–591.
- Meigs JB. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(8):62.
- Perišić MM, Vladimir K, Karpov S, Štorga M, Mostashari A, Khanin R. *Polygenic risk score* and Risk Factors for Gestational Diabetes. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(9).
- Polygenic risk score* Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible Use of Polygenic Risk Scores in the Clinic: Potential Benefits, Risks, and Gaps. *Nature Medicine*. 2021;27(11):1876–1884.
- Prasad RB, Hakaste L, Tuomi T. Clinical Use of Polygenic Scores in Type 2 Diabetes: Challenges and Possibilities. *Diabetologia*. 2025;68(7):1361–1374.
- Santos Q, Leung P, Thorball CW, Ledergerber B, Fellay J, Macpherson CR. Predicting Type 2 Diabetes Risk Before and After Solid Organ Transplantation

- Using Polygenic Scores in a Danish Cohort. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2023;10:1–10.
- Shitomi-Jones LM, Akam L, Hunter D, Singh P, Mastana S. Genetic Risk Scores for the Determination of Type 2 Diabetes Mellitus in North India. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(4):1–14.
- Shojima N, Yamauchi T. Progress in Genetics of Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Journal of Diabetes Investigation*. 2023;14(4):503–515.
- Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM. Genetic Drivers of Heterogeneity in Type 2 Diabetes Pathophysiology. *Nature*. 2024;627(8003):347–357.
- Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The Personal and Clinical Utility of Polygenic Risk Scores. *Nature Reviews Genetics*. 2018;19(9):581–590.
- Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Coleman JRI, Anderson CD. Type 2 Diabetes Genetic Loci Informed by Multi-Trait Associations Point to Disease Mechanisms and Subtypes. *PLOS Medicine*. 2018;15(9):1–23.
- Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA. Ten Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics*. 2017;101(1):5–22.
- Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, Zhou J, Tcheandjieu C. Discovery of New Risk Loci for Type 2 Diabetes and Related Vascular Outcomes in a Multi-Ancestry Meta-Analysis. *Nature Genetics*. 2020;52(7):680–691.
- Widiasari KR, Wijaya IMK, Suputra PA. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, dan Tatalaksana. *Ganesha Medical Journal*. 2021;1(2):114–120.