

## Tinjauan Pustaka

# BIOMARKER YANG BERPOTENSI MENDETEKSI RISIKO DIABETES MELLITUS GESTASIONAL PADA MASA PRAKONSEPSI

Rima Novisca Jasmadi<sup>1</sup>, Intanri Kurniati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Lampung

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diabetes mellitus gestasional adalah gangguan intoleransi glukosa pada masa kehamilan. Diabetes mellitus gestasional merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada kehamilan, ditemukan pada 5-9% dari kehamilan. Ibu hamil yang menderita diabetes mellitus gestasional dapat meningkatkan risiko hipertensi selama kehamilan, persalinan secara cesar, dan macrosomia (berat badan bayi yang lahir lebih dari 4000 gram). Risiko jangka panjang yang dapat dialami oleh ibu hamil dengan diabetes mellitus gestasional yaitu peningkatan risiko menderita penyakit diabetes serta penyakit kardiovaskular dan pada bayi yang dilahirkan akan meningkatkan risiko terjadinya obesitas, intoleransi glukosa, dan diabetes.

**Pembahasan:** Proses patogenik terjadinya diabetes mellitus gestasional sudah dimulai dari sebelum kehamilan. Identifikasi wanita yang berisiko tinggi mengalami diabetes mellitus gestasional akan sangat bermanfaat apabila dilakukan sebelum kehamilan agar dapat dilakukan intervensi pada saat prakonsepsi untuk mengurangi risiko terjadinya diabetes mellitus gestasional pada saat hamil nantinya. Ada beberapa jenis biomarker yang bisa digunakan untuk mendeteksi risiko diabetes mellitus gestasional, di antaranya *total adiponectin*, *sex hormone-binding globulin* (SHBG), *total high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL) *peak diameter* dan *gamma-glutamyltransferase* (GGT).

**Kesimpulan:** Penggunaan lebih dari satu biomarker memiliki skor yang lebih tinggi dalam mengidentifikasi diabetes mellitus gestasional dibandingkan hanya dengan satu biomarker saja. Wanita yang diperiksa dengan 3 atau 4 biomarker memiliki peluang teridentifikasi diabetes mellitus gestasional 10 kali lipat lebih besar.

**Kata kunci:** Biomarker, Diabetes mellitus gestasional, Prakonsepsi

### ABSTRACT

**Introduction:** Gestational diabetes mellitus is a glucose intolerance disorders during pregnancy. Gestational diabetes mellitus is the most common complication in pregnancy, found in 5-9% of pregnancies. Pregnant women that suffer gestational diabetes mellitus can increase risk of hypertension during pregnancy, caesarean delivery, and macrosomia (babies' weight more than 4000 grams). Long-term risks that can be experienced by pregnant women with gestational diabetes mellitus are an increased risk of suffering from diabetes and cardiovascular disease and in babies born will increase the risk of obesity, glucose intolerance, and diabetes.

**Discussion:** The pathogenic process of gestational diabetes mellitus begins before pregnancy. Identification of women at high risk of having gestational diabetes mellitus will be very useful if done before pregnancy, that intervention can be done at the time of preconception to reduce the risk of developing gestational diabetes mellitus in future pregnancy. There are several types of biomarkers that can be used to detect the risk of gestational diabetes mellitus, including *total adiponectin*, *sex hormone-binding globulin*



(SHBG), total high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) peak diameter and gamma-glutamyltransferase (GGT).

**Conclusion:** Use of more than one biomarker has a higher score in identifying gestational diabetes mellitus compared to just one biomarker. Women examined with 3 or 4 biomarkers had a 10-fold greater chance of being identified as gestational diabetes mellitus.

**Keyword:** Biomarkers, Gestational diabetes mellitus, Preconception

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronik yang disebabkan karena produksi insulin yang rendah (tidak mencukupi) atau karena kerja insulin yang kurang efektif dan bisa karena keduanya. Pada tahun 2012 diabetes mellitus menjadi penyebab kematian pada 2.2 juta jiwa orang di dunia.<sup>[1]</sup>

Pada 2014 terdapat 8.5% remaja usia 18 tahun dan dewasa mengalami diabetes dan pada 2016 diabetes menjadi penyebab langsung kematian 1.6 juta jiwa orang di dunia.<sup>[1]</sup> Menurut data Riset Kesehatan Dasar 2018 di Indonesia didapatkan proporsi kejadian DM mencapai angka 10,9% pada penduduk usia  $\geq 15$  tahun dengan menggunakan kriteria konsensus perkeni 2015.<sup>[2]</sup>

Diabetes mellitus gestasional (GDM) adalah gangguan intoleransi glukosa pada kehamilan. Diabetes mellitus gestasional merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada kehamilan, ditemukan pada 5-9% dari kehamilan.<sup>[3]</sup>

Ibu hamil yang menderita diabetes mellitus gestasional dapat meningkatkan risiko hipertensi selama kehamilan, persalinan secara cesar, dan macrosomia (berat badan bayi yang lahir lebih dari 4000 gram).<sup>[4]</sup> Risiko jangka panjang yang dapat dialami oleh ibu hamil dengan diabetes mellitus gestasional yaitu peningkatan risiko menderita penyakit diabetes dan penyakit kardiovaskular dan pada bayi yang dilahirkan akan meningkatkan risiko terjadinya obesitas, intoleransi glukosa, dan diabetes.<sup>[5,6,7,8]</sup>

Penatalaksanaan diabetes mellitus gestasional pada ibu hamil dengan cara modifikasi gaya hidup ternyata menjadi cara yang kurang efektif, hal ini disebabkan karena proses patogenik terjadinya diabetes mellitus gestasional sudah dimulai dari sebelum kehamilan.<sup>[9,10]</sup> Ibu hamil yang menderita

diabetes mellitus gestasional memiliki kelainan/disfungsi pada sel beta pankreasnya, hal ini menyebabkan ketidakmampuan dalam meningkatkan sekresi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi adanya resistensi insulin yang diinduksi karena kehamilan.<sup>[11]</sup>

American Congress of Obstetricians and Gynecologists merekomendasikan pelayanan kesehatan prakonsepsi yang dapat meningkatkan derajat kesehatan wanita sebelum merencanakan kehamilan, sehingga dapat mengidentifikasi wanita yang berisiko tinggi mengalami diabetes mellitus gestasional.<sup>[12]</sup> Intervensi prakonsepsi pada wanita dengan risiko tinggi mengalami diabetes mellitus gestasional memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan intervensi yang dilakukan saat hamil.<sup>[10]</sup>

Identifikasi wanita yang berisiko tinggi mengalami diabetes mellitus gestasional akan sangat bermanfaat apabila dilakukan sebelum kehamilan agar dapat dilakukan intervensi pada saat prakonsepsi untuk mengurangi risiko terjadinya diabetes mellitus gestasional pada saat hamil nantinya.

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai biomarker yang berpotensi mendeteksi risiko diabetes mellitus gestasional pada masa prakonsepsi. Setelah diketahui berbagai macam biomarker yang dapat digunakan, diharapkan para peneliti maupun calon peneliti, khususnya yang ada di Indonesia memiliki keinginan untuk dapat mengembangkan biomarker ini sehingga nantinya dapat diterapkan di Indonesia dan dapat membantu mendiagnosa diabetes mellitus gestasional prakonsepsi sehingga dapat diintervensi lebih dini dan prognosisnya lebih baik.



## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes mellitus gestasional (GDM) merupakan intoleransi glukosa yang terjadi selama kehamilan, hal ini merupakan komplikasi dan gangguan metabolisme pada kehamilan.<sup>[13,14]</sup> Kehamilan merupakan keadaan diabetogenik yang ditandai dengan adanya hiperinsulinemia dan resistensi insulin.<sup>[15]</sup>

Perubahan metabolisme yang progresif pada kehamilan merupakan bagian dari mekanisme tubuh untuk menyediakan nutrisi yang cukup bagi pertumbuhan janin. Perubahan hormon pada saat hamil akan mendorong pelepasan insulin dan peningkatan pemakaian insulin perifer sehingga wanita yang sedang hamil biasanya akan mengalami penurunan kadar gula darah dalam tubuhnya.<sup>[15]</sup>

Beberapa hormon akan mengalami peningkatan pada saat hamil seperti hormon kortisol dan estrogen, hal ini menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Puncak efek dari peningkatan kadar hormon ini akan terlihat pada usia kehamilan 26 sampai 33 minggu. Hormon kortisol memiliki efek diabetogenik yang sangat kuat.<sup>[14]</sup>

Skrining untuk diabetes mellitus gestasional sebaiknya dilakukan di antara usia kehamilan 24 sampai 28 minggu yang merupakan rata-rata usia risiko tinggi terkena diabetes. Dokter harus bisa mengidentifikasi wanita yang berisiko terkena diabetes mellitus gestasional sebelum trimester ketiga, karena apabila tidak segera teridentifikasi maka adanya diabetes gestasional dapat meningkatkan risiko hipertensi selama kehamilan, persalinan secara cesar, dan makrosomia.<sup>[4,14]</sup>

Risiko jangka panjang yang dapat dialami oleh ibu hamil dengan diabetes mellitus gestasional yaitu peningkatan risiko menderita penyakit diabetes dan penyakit kardiovaskular, serta pada bayi yang dilahirkan akan meningkatkan resiko terjadinya obesitas, intoleransi glukosa, dan diabetes.<sup>[5,6,7,8]</sup>

Untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus gestasional, American

Diabetes Association (ADA) menggunakan rekomendasi dari *Fourth International Workshop-conference on Gestational Diabetes*.<sup>[13]</sup> Pada beberapa negara menggunakan standar diagnosis dari WHO yaitu tes toleransi glukosa 75 g.<sup>[16]</sup>

Pada kriteria WHO seseorang dengan gangguan toleransi glukosa dan diabetes digunakan untuk mengidentifikasi diabetes mellitus gestasional.<sup>[16]</sup> Bahan pemeriksaan yang diambil yaitu darah yang tidak mengandung glukosa tambahan artinya puasa satu malam dan 2 jam setelah pemberian glukosa oral. Parameter yang digunakan WHO ini sama pada kondisi umumnya saat tidak hamil.<sup>[17]</sup> Pasien yang berisiko terkena diabetes mellitus gestasional dapat dikategorikan pada tabel berikut.<sup>[18]</sup>

| Risiko Tinggi   | Risiko Menengah   | Risiko Rendah                       |
|---|---|-------------------------------------|
| 1 atau lebih dari kriteria berikut:   | Kriteria yang tidak terdapat pada kelompok resiko tinggi dan rendah.            | 1. Usia muda < 25 tahun             |
| 1. Obesitas   | pada kelompok Pasien dengan kondisi ini   | 2. Berisiko rendah terkena diabetes |
| 2. Terdapat riwayat keluarga mengalami diabetes   | harus melakukan skrining rutin pada usia kehamilan 24-28 minggu.                | 3. Berat badan normal               |
| 3. Riwayat toleransi glukosa  |   | 4. Tidak ada riwayat makrosomia     |
| 4. Bayi sebelumnya makrosomia   |   |                                     |
| 5. Mengalami glikosuria   |   |                                     |
| Pasien dengan kondisi seperti ini harus dilakukan skrining sesegera mungkin untuk mendeteksi adanya diabetes mellitus gestasional, apabila pada kunjungan pertama didapatkan hasil negatif dapat diulangi pada usia kehamilan 24-28 minggu. | Pasien pada kondisi ini tidak memerlukan skrining khusus dengan waktu tertentu. |                                     |



## 2.2 Biomarker Untuk Mendeteksi Risiko Diabetes Mellitus Gestasional

Identifikasi wanita yang berisiko tinggi mengalami diabetes mellitus gestasional akan sangat bermanfaat apabila dilakukan sebelum kehamilan agar dapat dilakukan intervensi pada saat prakonsepsi untuk mengurangi risiko terjadinya diabetes mellitus gestasional pada saat hamil nantinya.

Ada beberapa jenis biomarker yang bisa digunakan untuk mendeteksi risiko diabetes mellitus gestasional, diantaranya *total adiponectin*, *sex hormone-binding globulin* (SHBG), *total high-density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL) *peak diameter* dan *gamma-glutamyltransferase* (GGT).<sup>[19,20,21,22,23]</sup>

Penggunaan lebih dari satu biomarker memiliki skor yang lebih tinggi dalam mengidentifikasi diabetes mellitus gestasional dibandingkan hanya dengan satu biomarker saja. Wanita yang diperiksa dengan 3 atau 4 biomarker memiliki peluang teridentifikasi diabetes mellitus gestasional 10 kali lipat lebih besar.<sup>[24]</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), bahwa peningkatan kadar glukosa dan kadar insulin serta penurunan HDL yang diukur 3 tahun sebelum kehamilan secara independen mempengaruhi kemungkinan 2,4 hingga 4,7 kali lebih besar kemungkinan diabetes mellitus gestasional pada kehamilan.<sup>[22]</sup>

Pada sebuah penelitian didapatkan hasil peningkatan kadar *sex hormone-binding globulin* (SHBG) dapat dijadikan sebagai prediktor yang kuat untuk kejadian diabetes mellitus gestasional di masa yang akan datang dibandingkan glukosa dan resistensi insulin, yang diukur menggunakan HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance*) dengan rumus =  $(\text{fasting glucose} \times \text{fasting insulin})/22.5$ , dimana glukosa dihitung dalam mmol/L dan insulin dihitung dalam milliunits per milliliter. Pada wanita, penurunan kadar *sex hormone-binding globulin* (SHBG) merupakan penanda kadar hormon androgen yang berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes mellitus tipe 2 dan resistensi insulin.<sup>[25,26,27]</sup>

Peningkatan kadar adiponektin sebelum kehamilan berhubungan dengan kejadian diabetes mellitus gestasional pada masa kehamilan. Adipokinase merupakan adipokine yang memiliki efek peka terhadap insulin.<sup>[28,29]</sup>

Profil lipoprotein berkaitan dengan etiologi resistensi insulin, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskular. Menurut penelitian, penurunan *high-density lipoprotein* (HDL), peningkatan total *low-density lipoprotein* (LDL) dan LDL *peak diameter* yang lebih kecil yang diperiksa rata-rata pada 7 tahun sebelum kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya diabetes mellitus gestasional pada saat hamil.<sup>[21]</sup>

*Gamma-glutamyltran sferase* (GGT) merupakan pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menilai keadaan hati. Adanya perlemakan pada hati telah terbukti berkorelasi dengan gambaran resistensi insulin.<sup>[23]</sup>

Hati merupakan organ yang penting dalam mempertahankan homeostasis glukosa, saat puasa dan postprandial dan turut berperan dalam potensi diabetes tipe 2. Serum *gamma-glutamyltransferase* (GGT) juga merupakan penanda adanya stres oksidatif.<sup>[23]</sup>

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi terjadinya peningkatan aktivitas radikal bebas dan oksidasi lemak yang tinggi, hal ini berkaitan dengan etiologi diabetes tipe 2 yang terjadi karena resistensi insulin di jaringan perifer dan mengganggu sekresi insulin dari sel β-pankreas.<sup>[23]</sup>

## 3. KESIMPULAN

Biomarker yang berpotensi mendeteksi risiko diabetes mellitus gestasional pada masa prakonsepsi yaitu adiponektin total, *sex hormone-binding globulin* (SHBG), *high-density lipoprotein* (HDL) total, *low-density lipoprotein* (LDL) *peak diameter* dan *gamma-glutamyltransferase* (GGT). Pemeriksaan ini dapat diukur pada 7 tahun sebelum kehamilan, dimana hal ini berkaitan dengan risiko diabetes mellitus gestasional nantinya. Intervensi dengan cara perubahan pola hidup pada awal kehamilan untuk mencegah diabetes mellitus gestasional memiliki tingkat keberhasilan yang rendah, karena



proses patogenik terjadinya diabetes mellitus gestasional sudah di mulai dari sebelum kehamilan.

Penggunaan lebih dari satu biomarker memiliki skor yang lebih tinggi dalam mengidentifikasi diabetes mellitus gestasional dibandingkan hanya dengan satu biomarker saja. Wanita yang diperiksa dengan 3 atau 4 biomarker memiliki peluang teridentifikasi diabetes mellitus gestasional 10 kali lipat lebih besar.

#### 4. SARAN

Setelah diketahui berbagai macam biomarker yang dapat digunakan, diharapkan para peneliti maupun calon peneliti, khususnya yang ada di Indonesia memiliki keinginan untuk dapat mengembangkan biomarker ini sehingga nantinya dapat diterapkan di Indonesia dan dapat membantu mendiagnosis diabetes mellitus gestasional prakonsepsi sehingga dapat di intervensi lebih dini dan prognosinya lebih baik.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Diabetes melitus. WHO News: Fact Sheets; 2014 [disitasi tanggal 18 Mei 2019]. Tersedia dari:<https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Departemen Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
3. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS), 2007–2010. *Prev Chronic Dis.* 2014; 11:104.
4. Ovesen PG, Jensen DM, Damm P, Rasmussen S, Kesmodel US. "Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study". *J Matern Fetal Neonatal Med* 28:14(2015):1720–1724.
5. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. "Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a 7. Fraser A, Lawlor DA. "Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy." *Curr Diab Rep.* 14:5(2014):489.
8. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Dkk. "High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia." *Diabetes Care.* 31:2(2008):340–346.
9. Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. "Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus." *Cochrane Database Syst Rev.* 11(2017):CD010443.
10. Catalano P, Demouzon SH. "Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes." *Int J Obes (Lond).* 39:4(2015):642–649.
11. Buchanan TA. "Pancreatic b-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab.* 86:3(2001):989–993.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. *ObstetGynecol.* 2005;106(3):665–666.
13. Metzger BE, Coustan DR, Organising Committee. "Summary and recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes." *Diabetes Care.* Suppl 2: (1998): B161-167
14. Carr DB, Gabbe S. "Gestational diabetes: detection, management



- and implications." *Clinical Diabetes*. 16:1(1998): 4-11
15. Kuhl C, Holst JJ. "Plasma glucagons and insulin: glucagon ratio in gestational diabetes." *Diabetes*. 25(1976): 16-23
  16. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation group: The definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553
  17. Coustan DR, Carpenter MW. "The diagnosis of gestational diabetes." *Diabetes Care*. 21: Suppl 2(1998): B5-B8
  18. Kjos SL, Buchanan TA. "Gestational diabetes." *N Engl J Med*. 341(2000):1749-1756
  19. Hedderson MM, Darbinian J, Havel PJ, Quesenberry CP, Sridhar S, Ehrlich S, Dkk. "Low prepregnancy adiponectin concentrations are associated with a marked increase in risk for development of gestational diabetes mellitus." *Diabetes Care*. 36:12(2013):3930–3937.
  20. Hedderson MM, Xu F, Darbinian JA, Quesenberry CP, Sridhar S, Kim C, Dkk. "Prepregnancy SHBG concentrations and risk for subsequently developing gestational diabetes mellitus." *Diabetes Care*. 37:5(2014):1296–1303.
  21. Han ES, Krauss RM, Xu F, Sridhar SB, Ferrara A, Quesenberry CP, Dkk. "Prepregnancy adverse lipid profile and subsequent risk of gestational diabetes." *J Clin Endocrinol Metab*. 101:7(2016): 2721–2727.
  22. Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, Jacobs DR Jr, Feng J, Lewis CE, Sidney S. "Longitudinal study of prepregnancy cardiometabolic risk factors and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: The CARDIA study." *Am J Epidemiol*. 172:10(2010):1131–1143.
  23. Sridhar SB, Xu F, Darbinian J, Quesenberry CP, Ferrara A, Hedderson MM. "Pregravid liver enzyme levels and risk of gestational diabetes mellitus during a subsequent pregnancy." *Diabetes Care*. 37:7(2014):1878–1884.
  24. Badon SE, Zhu Y, Sridhar SB, Xu F, Lee C, Ehrlich SF, Dkk. "A pre-pregnancy biomarker risk score improves prediction of future gestational diabetes." *Journal of the Endocrine Society*. 2:10(2018):1159-1169.
  25. Le TN, Nestler JE, Strauss JF III, Wickham EP III. "Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus." *Trends Endocrinol Metab*. 23:1(2012):32–40.
  26. WIinters SJ, Gogineni J, Karegar M, Scoggins C, Wunderlich CA, Baumgartner R, Dkk. "Sex hormone-binding globulin gene expression and insulin resistance." *J Clin Endocrinol Metab*. 99:12(2014):2780–2788.
  27. Wang Q, Kangas AJ, Soininen P, Tiainen M, Tynkkynen T, Puukka K, Dkk. "Sex hormone-binding globulin associations with circulating lipids and metabolites and the risk for type 2 diabetes: observational and causal effect estimates." *Int J Epidemiol*. 44:2(2015): 623–637.
  28. Cheng KK, Lam KS, Wang B, Xu A. "Signaling mechanisms underlying the insulin-sensitizing effects of adiponectin." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 28:1(2014):3–13.
  29. Turner AT, Scherer PE. "Adiponectin: mechanistic insights and clinical implication." *Diabetologia*. 55:9(2012):2319–2326

