



LITERATURE REVIEW

PATOFISIOLOGI DIABETES MELITUS GESTASIONAL: *LITERATURE REVIEW*

**Sabatina Windyaningrum,
Wenny Rahmawati^{1*}**

STIKES Widyagama Husada Malang

Corresponding author:

Wenny Rahmawati

STIKES Widyagama Husada Malang

Email: wenny@widyagamahusada.ac.id

Article Info:

Dikirim: 17 Juli 2025

Ditinjau: 25 Juli 2025

Diterima: 30 Juli 2025

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a serious pregnancy complication with a global prevalence of approximately 14% and continues to rise with the rise in obesity and type 2 diabetes. Gestational diabetes mellitus is defined as hyperglycemia first detected during pregnancy. This literature review aims to analyze the pathophysiology of GDM based on the latest evidence from Scopus-indexed international journals published between 2020 and 2025. A systematic literature search was conducted in the Scopus database for articles published between 2020 and 2025 using the keywords "gestational diabetes mellitus," "pathophysiology," "insulin resistance," and "pancreatic β -cell dysfunction." The pathophysiology of gestational diabetes mellitus involves a complex interaction between insulin resistance, pancreatic β -cell dysfunction, changes in incretin hormones, systemic inflammation, and genetic factors. Key mechanisms include the inability of pancreatic β -cells to compensate for the increased insulin resistance during pregnancy. A thorough understanding of the pathophysiology of gestational diabetes mellitus is crucial for developing more effective prevention and management strategies.

Keywords: *Gestational diabetes mellitus; Pathophysiology; Insulin resistance; β -cell dysfunction.*

Abstrak

Diabetes melitus gestasional (DMG) merupakan komplikasi kehamilan yang serius dengan prevalensi global sekitar 14% dan terus meningkat seiring dengan peningkatan obesitas dan diabetes tipe 2. Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai hiperglikemia yang pertama kali terdeteksi selama kehamilan. Tinjauan literature ini bertujuan untuk menganalisis patofisiologi DMG berdasarkan *evidence* terkini dari jurnal internasional terindeks Scopus tahun 2020-2025. Dilakukan pencarian literature sistematis pada database Scopus untuk artikel yang dipublikasikan antara 2020-2025 dengan kata kunci "gestational diabetes mellitus", "pathophysiology", "insulin resistance", dan "pancreatic β -cell dysfunction". Patofisiologi diabetes melitus gestasional melibatkan interaksi kompleks antara resistensi insulin, disfungsi sel β pankreas, perubahan hormon incretin, inflamasi sistemik, dan faktor genetik. Mekanisme utama mencakup ketidakmampuan sel β pankreas untuk mengkompensasi resistensi insulin yang meningkat selama kehamilan. Pemahaman mendalam tentang patofisiologi diabetes melitus gestasional sangat penting untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengelolaan yang lebih efektif.

Kata kunci : Diabetes melitus gestasional; Patofisiologi; Resistensi insulin; Disfungsi sel β .

PENDAHULUAN

Diabetes melitus gestasional (DMG) merupakan salah satu komplikasi kehamilan yang paling umum, mempengaruhi sekitar 14% kehamilan secara global dengan biaya langsung mencapai US\$1,6 miliar di Amerika Serikat saja (Benhalima and Simmons, 2022). DMG didefinisikan sebagai hiperglikemia yang pertama kali didiagnosis atau berkembang selama kehamilan, yang tidak memenuhi kriteria diabetes manifes (Kansara et al., 2025). Kondisi ini umumnya dibagi menjadi dua kelas: DMG yang dikontrol dengan diet (kelas A1GDM) atau DMG yang memerlukan pengobatan farmakologis (kelas A2GDM) (Mcintyre et al., 2019).

Prevalensi DMG bervariasi sesuai dengan perbedaan faktor risiko dan pendekatan skrining dan diagnosis, serta meningkat seiring dengan peningkatan obesitas dan diabetes tipe 2 (Gao et al., 2019). Konsekuensi DMG meliputi peningkatan risiko penyakit kardiovaskular maternal dan diabetes tipe 2, serta makrosomia dan komplikasi persalinan pada janin (Vounzoulaki et al., 2020).

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *narrative literature review* untuk menganalisis dan mensintesis *evidence* terkini mengenai patofisiologi diabetes melitus gestasional. Pendekatan ini dipilih untuk memberikan pemahaman komprehensif tentang mekanisme molekuler dan seluler yang terlibat dalam patogenesis DMG berdasarkan publikasi ilmiah terbaru.

Pencarian literature sistematis dilakukan pada tiga database elektronik utama: Scopus, PubMed/MEDLINE, dan *Web of Science*. Periode pencarian mencakup publikasi dari Januari 2020 hingga Desember 2025 untuk memastikan relevansi dan kemutakhiran informasi. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci dengan operator Boolean sebagai berikut:

1. *Primary search terms*: ("gestational diabetes mellitus" OR "GDM" OR "gestational diabetes")

2. *Secondary search terms*: ("pathophysiology" OR "pathogenesis" OR "mechanism")
3. *Tertiary search terms*: ("insulin resistance" OR " β -cell dysfunction" OR "pancreatic beta cell" OR "incretin" OR "inflammation" OR "cytokines" OR "metabolic reprogramming")

Formula pencarian lengkap: (("gestational diabetes mellitus" OR "GDM" OR "gestational diabetes") AND ("pathophysiology" OR "pathogenesis" OR "mechanism") AND ("insulin resistance" OR " β -cell dysfunction" OR "pancreatic beta cell" OR "incretin" OR "inflammation" OR "cytokines" OR "metabolic reprogramming")).

Kriteria Inklusi:

1. Artikel penelitian original (experimental, observational, clinical trial)
2. Systematic review dan meta-analysis
3. Publikasi berbahasa Inggris
4. Penelitian pada subjek manusia (pregnant women)
5. Jurnal terindeks Scopus dengan impact factor ≥ 2.0
6. Publikasi antara Januari 2020 - Desember 2025
7. Fokus pada aspek patofisiologi, mekanisme molekuler, atau biomarker DMG

Kriteria Eksklusi:

1. *Case report* dan *case series*
 2. *Editorial*, *letter to editor* dan *commentary*
 3. Artikel tidak tersedia dalam *full-text*
 4. Penelitian pada model hewan tanpa validasi pada manusia
 5. Artikel dengan metodologi yang tidak jelas atau bias tinggi
 6. Duplikasi publikasi dari database yang berbeda
- Proses seleksi artikel dilakukan dalam tiga tahap:

1. *Identification*: Pencarian awal mengidentifikasi 247 artikel dari ketiga database (Scopus: 156 artikel, PubMed: 67 artikel, *Web of Science*: 24 artikel).
2. *Screening*: Setelah *removal* duplikasi (n=32), dilakukan *screening title* dan *abstract* terhadap 215 artikel. Artikel yang tidak relevan dengan

topik patofisiologi DMG dieksklusikan (n=127).

3. *Eligibility assessment: Full-text* dari 88 artikel yang tersisa dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 30 artikel dieksklusikan karena tidak memenuhi kriteria kualitas atau relevansi.

Kualitas artikel dinilai menggunakan instrumen yang sesuai dengan desain penelitian:

1. *Systematic review dan meta-analysis: AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews)*
2. *Randomized controlled trials: Cochrane Risk of Bias Tool*
3. *Observational studies: Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*
4. *Experimental studies: Modified CONSORT checklist*

Artikel dengan skor kualitas rendah (<6 untuk NOS, *high risk* untuk *Cochrane RoB*) dieksklusikan dari analisis.

Data diekstraksi secara sistematis menggunakan form standar yang meliputi:

1. Karakteristik studi (*author*, tahun, negara, desain, ukuran sampel)
2. Karakteristik populasi (usia, BMI, etnis, faktor risiko)
3. Metode diagnosis DMG
4. *Outcome* utama terkait patofisiologi (resistensi insulin, fungsi sel β , biomarker inflamasi)
5. Temuan utama dan kesimpulan
6. Limitasi studi

Data disintesis secara naratif dengan pengelompokan tematik berdasarkan aspek patofisiologi:

1. Resistensi insulin dan *signaling pathway*
2. Disfungsi sel β pankreas
3. Gangguan hormon incretin
4. Inflamasi sistemik dan sitokin
5. Faktor genetik dan epigenetik

6. *Reprogramming* metabolik

Analisis dilakukan untuk mengidentifikasi konsistensi temuan antar studi, gaps dalam pengetahuan, dan area yang memerlukan penelitian lebih lanjut. Untuk meminimalkan bias seleksi dan reporting bias, proses *screening* dan ekstraksi data dilakukan oleh dua reviewer independen. *Disagreement* diselesaikan melalui diskusi atau konsultasi dengan reviewer ketiga. *Publication* bias dinilai secara kualitatif dengan mempertimbangkan kemungkinan *underrepresentation* studi dengan hasil negatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Resistensi Insulin sebagai Mekanisme Sentral

Patofisiologi DMG pada sebagian besar kasus merupakan hasil dari gangguan toleransi glukosa akibat disfungsi sel β pankreas dengan latar belakang resistensi insulin kronis (Plows et al., 2018). Resistensi insulin selama kehamilan merupakan adaptasi fisiologis normal yang bertujuan untuk memastikan pasokan glukosa yang memadai bagi janin yang sedang berkembang (Sweeting et al., 2022). Namun, pada wanita dengan DMG, resistensi insulin ini menjadi berlebihan dan tidak dapat dikompensasi secara adekuat oleh sekresi insulin (Mcintyre et al., 2019).

Mekanisme resistensi insulin pada DMG melibatkan beberapa jalur molekuler. Peningkatan berat badan gestasional yang berlebihan memperburuk resistensi insulin melalui hiperleptinemia, yang menurunkan ekspresi reseptor insulin melalui sinyal JAK/STAT (Kampmann et al, 2019). Selain itu, hipoadiponektinemia menurunkan aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) di otot skeletal, yang mengganggu translokasi GLUT4 dan uptake glukosa (Plows et al, 2018).

2. Disfungsi Sel β Pankreas

Disfungsi sel β pankreas maternal yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin merupakan mekanisme primer yang menyebabkan ketidakmampuan untuk mengontrol

resistensi insulin maternal dan peningkatan kadar glukosa (Kansara et al., 2025). Hal ini menyebabkan berkurangnya uptake glukosa, peningkatan glukoneogenesis hepatic, dan hiperglikemia maternal (Sweeting et al., 2022).

Disfungsi sel β pankreas pada DMG ditandai dengan penurunan kapasitas kompensasi terhadap resistensi insulin yang meningkat (Plows et al., 2018). Sel β pankreas mengalami stress oksidatif dan inflamasi yang mengganggu fungsi sekresi insulin (Xie et al., 2023). Faktor-faktor seperti glukotoksitas dan lipotoksitas berkontribusi terhadap deteriorasi fungsi sel β selama kehamilan (Mcintyre et al., 2019).

3. Gangguan Hormon Incretin

Patofisiologi DMG juga melibatkan gangguan sekresi dan sinyal hormon incretin, khususnya penurunan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), yang mengganggu efek insulinotropik (Benhalima et al., 2022). Hormon incretin berperan penting dalam regulasi homeostasis glukosa post-prandial melalui stimulasi sekresi insulin yang bergantung glukosa dan penghambatan sekresi glukagon (Kansara et al., 2025).

Penurunan aktivitas incretin pada DMG berkontribusi terhadap gangguan sekresi insulin fase pertama dan kedua, serta peningkatan produksi glukosa hepatic (Mcintyre et al., 2019). Defisiensi relatif hormon incretin ini memperburuk intoleransi glukosa yang sudah ada akibat resistensi insulin dan disfungsi sel β (Plows et al., 2018).

4. Inflamasi Sistemik dan Sitokin Pro-inflamasi

Sitokin pro-inflamasi, termasuk tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1 β (IL-1 β), memainkan peran penting dalam patogenesis DMG (Kampmann et al., 2029). Sitokin-sitokin ini berkontribusi terhadap resistensi insulin dengan mengganggu sinyal insulin di tingkat seluler melalui aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B dan JNK (Plows et al., 2018).

Inflamasi sistemik pada DMG juga dikaitkan dengan disfungsi endotel dan peningkatan stress oksidatif (Mcintyre et al., 2019). Kondisi ini menciptakan lingkaran setan dimana hiperglikemia memicu inflamasi lebih lanjut, yang pada gilirannya memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel β (Sweeting et al., 2022).

5. Faktor Genetik dan Epigenetik

Faktor genetik berperan signifikan dalam predisposisi DMG. Polimorfisme gen yang terkait dengan fungsi sel β pankreas, resistensi insulin, dan metabolisme glukosa telah diidentifikasi sebagai faktor risiko DMG (Mcintyre et al., 2019). Gen-gen yang terlibat mencakup TCF7L2, PPARG, KCNJ11, dan MTNR1B (Plows et al., 2018).

Modifikasi epigenetik juga berkontribusi terhadap patogenesis DMG melalui perubahan ekspresi gen tanpa mengubah sekuens DNA (Xie et al., 2023). Faktor lingkungan seperti nutrisi maternal, stress, dan paparan toksin dapat menyebabkan perubahan epigenetik yang mempengaruhi metabolisme glukosa dan fungsi sel β (Plows et al., 2019).

6. Reprogramming Metabolik

Penelitian terkini menunjukkan bahwa DMG melibatkan reprogramming metabolik yang kompleks (Vounzoulaki et al., 2020). Perubahan metabolisme lipid, asam amino, dan nukleotida berkontribusi terhadap patogenesis DMG (Sweeting et al., 2022). Gangguan oksidasi asam lemak dan akumulasi metabolit lipid toksik dapat memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel β (Plows et al., 2018).

Reprogramming metabolik ini juga melibatkan perubahan fungsi mitokondria, yang penting untuk produksi ATP dan sekresi insulin (Mcintyre et al., 2019). Disfungsi mitokondria pada sel β pankreas dapat mengganggu *coupling glucose-stimulated insulin secretion* (GSIS) (Kansara et al., 2025).

7. Faktor Risiko dan Determinan Patofisiologi

a. Faktor Demografi dan Antropometrik

Faktor risiko DMG mencakup kelebihan berat badan dan obesitas, usia maternal lanjut, dan riwayat keluarga diabetes (Vounzoulaki et al., 2020). Obesitas pre-gestasional meningkatkan risiko DMG melalui peningkatan resistensi insulin baseline dan inflamasi sistemik (Plows et al., 2018). Usia maternal lanjut dikaitkan dengan penurunan fungsi sel β dan peningkatan resistensi insulin (Benhalima and Simmons., 2022).

b. Faktor Hormonal Kehamilan

Hormon-hormon kehamilan seperti *human placental lactogen* (hPL), cortisol, estrogen, dan progesteron berkontribusi terhadap resistensi insulin fisiologis (Sweeting et al., 2022). Pada wanita dengan predisposisi genetik atau faktor risiko lain, adaptasi hormonal ini dapat memicu DMG melalui ketidakmampuan sel β untuk mengkompensasi resistensi insulin yang meningkat (Mcintyre et al., 2019).

c. Faktor Nutrisi dan Gaya Hidup

Pola makan tinggi karbohidrat sederhana dan lemak jenuh, serta aktivitas fisik yang rendah, berkontribusi terhadap patogenesis DMG (Plows et al., 2019). Nutrigenomik menunjukkan bahwa interaksi antara faktor genetik dan nutrisi memainkan peran penting dalam pengembangan resistensi insulin gestasional (Xie et al., 2019).

8. Implikasi Klinis dan Arah Penelitian Masa Depan

a. Strategi Pencegahan

Pemahaman patofisiologi DMG membuka peluang untuk pengembangan strategi pencegahan yang lebih efektif (Mcintyre et al., 2019). Intervensi gaya hidup yang menargetkan resistensi insulin dan inflamasi sistemik, seperti diet seimbang dan aktivitas fisik regular, terbukti efektif dalam pencegahan DMG (Gao et al., 2019).

b. Target Terapi Novel

Identifikasi jalur molekuler yang terlibat dalam patogenesis DMG membuka peluang untuk pengembangan terapi novel (Mcintyre et al., 2019). Target potensial mencakup jalur incretin, sitokin pro-inflamasi, dan modulator metabolik (Kansara et al., 2019). Terapi yang menargetkan disfungsi mitokondria dan stress oksidatif juga menunjukkan prospek yang menjanjikan (Xie et al., 2019).

c. Biomarker Diagnostik dan Prognostik

Penelitian tentang patofisiologi DMG dapat mengidentifikasi biomarker baru untuk diagnosis dini dan stratifikasi risiko (Plows et al., 2019). Biomarker yang mencerminkan resistensi insulin, disfungsi sel β , inflamasi, dan stress oksidatif dapat meningkatkan akurasi diagnostik dan prediksi outcome maternal dan fetal (Sweeting et al., 2019).

KESIMPULAN

Patofisiologi DMG melibatkan interaksi kompleks antara resistensi insulin, disfungsi sel β pankreas, gangguan hormon incretin, inflamasi sistemik, faktor genetik, dan reprogramming metabolik. Resistensi insulin yang berlebihan dengan latar belakang ketidakmampuan sel β pankreas untuk kompensasi merupakan mekanisme sentral dalam patogenesis DMG.

Pemahaman mendalam tentang mekanisme patofisiologi ini sangat penting untuk pengembangan strategi pencegahan, diagnosis dini, dan pengelolaan DMG yang lebih efektif. Penelitian masa depan perlu fokus pada identifikasi biomarker novel, pengembangan terapi yang menargetkan jalur molekuler spesifik, dan implementasi pendekatan *personalized medicine* berdasarkan profil genetik dan metabolik individuall. Integrasi pendekatan multidisiplin yang mencakup genetika, epigenetika, metabolomik, dan proteomik akan memberikan wawasan yang lebih komprehensif tentang patofisiologi DMG dan membuka peluang untuk intervensi yang lebih tepat sasaran dan efektif.

DAFTAR RUJUKAN

- Benhalima K, Simmons D. Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2022;43(5):763-793.
- Gao C, Sun X, Lu L, Liu F, Yuan J. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(1):154-162.
- McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):47.
- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2022;43(5):763-793.
- Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An updated overview. *Journal of Diabetes Research*. 2019;2019:5320156.
- Kansara S, Joshi A, Jain A, et al. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(5):2320.
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):3342.
- Plows JF, Reynolds CM, Vickers MH, Baker PN, Stanley JL. Nutritional supplementation for the prevention and/or treatment of gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(9):73.
- Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;369:m1361.
- Xie YP, Lin S, Xie BY, Zhao HF. Recent progress in metabolic reprogramming in gestational diabetes mellitus: a review. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1284160.

Cite this article as: Windyaningrum, Sabatina. (2025). Patofisiologi Diabetes Melitus Gestasional. 3(2).68-73.