

Article

## Peran Genetik dan Lingkungan dalam Diabetes Gestasional: Systematic Review

Yusri Dwi Lestari<sup>1</sup>, Putri Ayu Wulandar<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Universitas Nurul Jadid

### SUBMISSION TRACK

Received: December 07, 2024  
Final Revision: December 18, 2024  
Available Online: December 20, 2024

### KEYWORDS

Gestational diabetes; genetic factors;  
environmental factors.

### CORRESPONDENCE

E-mail: yusrifkes@gmail.com

### A B S T R A C T

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a condition that arises during pregnancy due to impaired glucose metabolism. Its development is influenced by a complex interaction between genetic and environmental factors. Genetic factors, such as insulin resistance and glucose metabolism, alongside environmental influences including diet, physical activity, air pollution, and stress, play significant roles in increasing GDM risk. This analysis is based on a literature review examining the relationship between genetic factors, environmental factors, and their interaction in GDM risk. The review includes data from studies on lifestyle, environmental exposures, and underlying genetic mechanisms contributing to GDM development. Research indicates that unhealthy lifestyles, such as high-fat diets and physical inactivity, significantly exacerbate GDM risk in individuals with a genetic predisposition. Environmental exposures, such as air pollution and stress, further deteriorate glucose metabolism through epigenetic changes. These interactions demonstrate that both genetic and environmental factors simultaneously contribute to the elevated risk of GDM. A deeper understanding of the interplay between genetic and environmental factors offers valuable insights for the prevention and management of GDM. Personalized strategies emphasizing healthy lifestyles and mitigating environmental exposures could be effective approaches, particularly for individuals with high genetic risk.

## I. INTRODUCTION

Diabetes gestasional (GDM) merupakan salah satu komplikasi metabolik yang umum terjadi selama kehamilan dan memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan ibu dan bayi. Kondisi ini ditandai oleh gangguan metabolisme glukosa yang pertama kali terdeteksi selama kehamilan, yang memengaruhi hingga 14% dari semua kehamilan di seluruh dunia (Zhang et al., 2021). GDM

tidak hanya meningkatkan risiko komplikasi kehamilan, seperti preeklampsia dan makrosomia janin, tetapi juga berkontribusi terhadap risiko diabetes tipe 2 pada ibu serta gangguan metabolik pada anak di kemudian hari (Liu et al., 2020). Perkembangan GDM dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik memainkan peran penting melalui pengaruhnya terhadap resistensi insulin dan metabolisme glukosa.

Sejumlah varian genetik, seperti polimorfisme pada gen yang terkait dengan fungsi pankreas dan regulasi glukosa, telah diidentifikasi sebagai predisposisi terhadap GDM (Kwak et al., 2022). Namun, faktor lingkungan juga berperan signifikan. Pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, paparan polusi udara, dan stres psikologis diketahui berkontribusi terhadap peningkatan risiko GDM (Chen et al., 2019). Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan memberikan pemahaman lebih dalam tentang kompleksitas GDM. Misalnya, gaya hidup tidak sehat dapat memperburuk efek predisposisi genetik, sementara paparan lingkungan tertentu dapat memicu perubahan epigenetik yang memperparah gangguan metabolisme glukosa (Liu et al., 2020; Zhang et al., 2021). Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang interaksi ini sangat penting untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengelolaan yang efektif. Dalam konteks ini, penting untuk meninjau berbagai penelitian yang mengeksplorasi kontribusi faktor genetik, faktor lingkungan, dan interaksi keduanya terhadap GDM. Tinjauan ini bertujuan memberikan wawasan ilmiah yang dapat menjadi dasar dalam pengembangan pendekatan personalisasi untuk mencegah dan mengelola GDM pada populasi berisiko tinggi.

## II. METHODS

Penelitian ini menerapkan pendekatan tinjauan sistematis dengan langkah-langkah yang terstruktur dan sistematis. Proses seleksi dan analisis studi dilakukan dengan prosedur yang ketat untuk menjaga integritas dan kualitas hasil tinjauan. Studi yang dimasukkan dalam tinjauan ini adalah penelitian yang

dipublikasikan antara tahun 2014 dan 2024. Literatur dicari di database utama seperti PubMed, Embase, Scopus, dan Web of Science dengan menggunakan kombinasi kata kunci medis dan umum terkait diabetes gestasional, faktor genetik, dan faktor lingkungan. Studi yang memenuhi kriteria inklusi pada tahap ini kemudian dievaluasi teks lengkap, untuk memastikan kecocokan dan kualitas studi. Hasil tinjauan sistematis ini dilaporkan sesuai dengan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) untuk memastikan transparansi dan konsistensi dalam pelaporan, memberikan gambaran yang jelas tentang proses tinjauan dan temuan utamanya. Dari pencarian awal yang dilakukan di database PubMed, Embase, Scopus, dan Web of Science, sebanyak 1.250 artikel ditemukan. Setelah melewati proses skrining judul dan abstrak, 350 artikel dipilih untuk penilaian teks lengkap. Dari jumlah tersebut, 85 studi memenuhi kriteria inklusi berdasarkan penilaian teks lengkap dan dimasukkan dalam tinjauan ini. Sebagian besar studi yang termasuk dalam tinjauan ini adalah studi observasional ( $n = 60$ ), sementara sisanya adalah studi eksperimental ( $n = 25$ ). Dari jumlah tersebut sebagian besar adalah jurnal literatur review dan sistematis review, kemudian di dilakukan pemilahan kembali kepada jurnal hasil penelitian asli bukan review dan didapatkan 14 artikel. Sebagian besar studi yang dievaluasi menunjukkan kualitas metodologis yang baik, dengan penilaian yang umumnya menunjukkan risiko bias yang rendah. Penilaian kualitas menggunakan alat Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dan Cochrane Risk of Bias Tool mengidentifikasi beberapa keterbatasan dalam desain studi, seperti ukuran sampel yang kecil dan kurangnya kontrol terhadap variabel perancu.

### III. RESULT

**Tabel 3.1 hasil review artikel jurnal Peran Genetik dan Lingkungan dalam Diabetes Gestasional**

No	Peneliti	Judul penelitian	Tahun	Metode	Sampel	hasil
1	Barrera, R. S., & Ruiz, A.	Air pollution exposure during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A cohort study in a highly polluted urban area	2021	Penelitian ini menggunakan desain kohort untuk mengamati pengaruh paparan polusi udara terhadap risiko diabetes gestasional.	Penelitian ini melibatkan wanita hamil yang tinggal di kawasan perkotaan dengan tingkat polusi udara yang tinggi.	Penelitian ini menemukan bahwa paparan polusi udara selama kehamilan meningkatkan risiko terjadinya diabetes gestasional. Partikulat udara (PM2.5) dan polutan lainnya memiliki dampak signifikan terhadap metabolisme glukosa pada ibu hamil.
2	Yang, X., Xu, D., & Wu, Y.	Ambient temperature variations and the risk of gestational diabetes mellitus in a cohort of pregnant women	2018	Penelitian ini menggunakan desain kohort untuk mempelajari variasi suhu lingkungan dan hubungannya dengan risiko diabetes gestasional.	Penelitian ini melibatkan wanita hamil di wilayah dengan perbedaan suhu lingkungan yang signifikan.	Penelitian ini menunjukkan bahwa variasi suhu lingkungan, terutama suhu ekstrem, meningkatkan risiko terjadinya diabetes gestasional, dengan suhu panas terkait dengan penurunan sensitivitas insulin.
3	Chen, H., Li, M., & Zhang, Y	Maternal exposure to endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus	2019	Penelitian ini mengevaluasi paparan bahan kimia pengganggu endokrin pada ibu hamil dan dampaknya terhadap risiko diabetes gestasional.	Sampel penelitian terdiri dari wanita hamil yang terpapar berbagai bahan kimia pengganggu endokrin selama kehamilan.	Penelitian ini menemukan bahwa paparan terhadap bahan kimia pengganggu endokrin, seperti pestisida dan plastik, meningkatkan risiko terjadinya diabetes gestasional dengan mempengaruhi regulasi metabolisme glukosa.
4	Liu, Y., Zhang,	The effect of noise	2020	Penelitian ini menggunakan	Penelitian ini	Hasil penelitian menunjukkan bahwa

	Y., & Zhou, X.	pollution on gestational diabetes mellitus: A cross-sectional study in urban areas.		n desain potong lintang untuk mengevaluasi dampak polusi suara terhadap risiko diabetes gestasional.	melibatkan wanita hamil yang tinggal di daerah perkotaan dengan tingkat kebisingan tinggi.	paparan polusi suara yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes gestasional, yang dapat mempengaruhi stres metabolik dan respons insulin ibu hamil.
5	Ting, W., Wang, Q., & Li, X.	Impact of 2020 dietary patterns and environmental exposures on the risk of gestational diabetes mellitus in China		Penelitian ini mengeksplorasi pola makan dan paparan lingkungan terhadap risiko diabetes gestasional melalui analisis data survei.	ampel terdiri dari wanita hamil di China dengan variasi pola makan dan paparan lingkungan yang berbeda.	Penelitian ini menunjukkan bahwa pola makan yang buruk, ditambah dengan paparan lingkungan seperti polusi udara, meningkatkan risiko diabetes gestasional, terutama pada ibu hamil yang memiliki pola makan rendah serat dan tinggi lemak.
6	Zhu, Y., & Li, Y.	The impact of 2017 maternal psychological stress and environmental factors on gestational diabetes mellitus in a Chinese population		Penelitian ini mengevaluasi hubungan antara stres psikologis ibu hamil dan faktor lingkungan terhadap risiko diabetes gestasional.	Penelitian ini melibatkan wanita hamil di China yang terpapar faktor lingkungan dan mengalami tingkat stres psikologis yang berbeda.	Penelitian ini menemukan bahwa stres psikologis dan faktor lingkungan, seperti polusi udara dan tingkat kebisingan, meningkatkan risiko diabetes gestasional, yang dapat mempengaruhi regulasi glukosa pada ibu hamil.
7	Zhang, M., Zhang, Y., Ma, J., Guo, F., Cao, Q.,	The 2015 Demethylase Activity of FTO (Fat Mass and Obesity-Associated Protein) Is		Penelitian ini menggunakan teknik interferensi RNA dan overekspresi untuk menyelidiki	kultur sel in vitro dari preadiposit .	Penelitian ini menemukan bahwa aktivitas demetilase FTO diperlukan untuk diferensiasi preadiposit menjadi adiposit, yang menunjukkan bahwa

	Zhang, Y., et al.	Required for Preadipocyte Differentiation		aktivitas demetilase FTO dalam diferensiasi preadiposit.		FTO berperan penting dalam adipogenesis.
8	Zhan, Y., Li, C., Chen, J., Yu, S., Gao, Q., Wang, Y. P., et al	Association between Macrophage Migration Inhibitory Factor Rs1007888 and GDM	2015	Penelitian ini melakukan analisis asosiasi genetik untuk memeriksa hubungan antara polimorfisme Rs1007888 pada macrophage migration inhibitory factor (MIF) dan gestational diabetes mellitus (GDM).	494 wanita hamil (246 dengan GDM dan 248 tanpa GDM).	Hasil penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme Rs1007888 MIF mungkin berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya GDM, yang mengindikasikan bahwa faktor genetik dapat berkontribusi pada kerentanannya terhadap GDM.
9	Zhang, B., Jin, Z., Sun, L., Zheng, Y., Jiang, J., Feng, C., et al	Expression and Correlation of Sex Hormone-Binding Globulin and Insulin Signal Transduction and Glucose Transporter Proteins in Gestational Diabetes Mellitus Placental Tissue	2016	Penelitian ini menggunakan teknik imunohistokimia dan Western blot untuk mengukur tingkat ekspresi globulin pengikat hormon seks (SHBG), transduksi sinyal insulin, dan protein pengangkut glukosa dalam jaringan plasenta dari	80 sampel jaringan plasenta dari wanita dengan dan tanpa GDM.	Penelitian ini menemukan bahwa ekspresi SHBG dan protein transduksi sinyal insulin berkurang pada jaringan plasenta wanita dengan GDM, yang mengindikasikan bahwa perubahan ini mungkin berperan dalam patofisiologi GDM.

				kehamilan GDM.		
10	Zhang, X., Shi, C., Wei, L., Sun, F., Ji, L.	Association between the Rs2975760 and Rs3792267 Single Nucleotide Polymorphisms of Calpain 10 (CAPN10) and Gestational Diabetes Mellitus	2019	Penelitian ini adalah studi kasus-kontrol yang mengkaji hubungan antara dua polimorfisme single nucleotide (SNP) pada gen CAPN10 dan GDM.	1.312 wanita hamil (656 dengan GDM dan 656 tanpa GDM).	Penelitian ini menyimpulkan bahwa SNP, Rs2975760 dan Rs3792267, pada gen CAPN10 berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko GDM, yang menunjukkan bahwa CAPN10 bisa menjadi penanda genetik potensial untuk kerentanannya terhadap GDM.
11	Zhao, P., Liu, E., Qiao, Y., Katzmarzyk, P. T., Chaput, J. P., Fogelholm, M., et al.	Maternal Gestational Diabetes and Childhood Obesity at Age 9–11: Results of a Multinational Study	2016	Penelitian ini adalah studi kohort longitudinal yang menginvestigasi hubungan antara GDM pada ibu dan obesitas pada anak usia 9–11 tahun di beberapa negara.	Data dari 4.024 anak di 6 negara.	Penelitian ini menemukan bahwa anak yang lahir dari ibu dengan GDM memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan obesitas pada masa kanak-kanak, yang mendukung hipotesis bahwa GDM pada ibu adalah prediktor penting obesitas pada anak.
12	Kwak, J. W., et al.	Interaction between genetic variants and environmental factors in the risk of gestational diabetes mellitus: A case-control study	2022	Penelitian ini menggunakan desain studi kasus-kontrol untuk menganalisis interaksi antara varian genetik dan faktor lingkungan dalam meningkatkan risiko	Penelitian ini melibatkan 500 wanita hamil, dengan 250 di antaranya didiagnosis dengan diabetes gestasional dan 250 lainnya	Hasil menunjukkan bahwa faktor genetik, khususnya varian genetik yang terkait dengan resistensi insulin, berinteraksi dengan faktor lingkungan seperti diet tinggi lemak dan rendah aktivitas fisik. Interaksi ini berkontribusi signifikan terhadap peningkatan risiko

				diabetes gestasional.	sebagai kelompok kontrol.	diabetes gestasional pada wanita hamil.
<b>13</b>	Zhang, Y., et al.	Genetic and environmental contributions to the development of gestational diabetes mellitus in a multi-center cohort.	2021	Penelitian ini menggunakan desain kohort multi-center untuk mengeksplorasi kontribusi faktor genetik dan lingkungan terhadap perkembangan diabetes gestasional.	Penelitian ini melibatkan 1.200 wanita hamil yang direkrut dari lima rumah sakit berbeda di berbagai lokasi.	Penelitian ini menemukan bahwa faktor genetik, terutama varian pada gen terkait metabolisme glukosa, berinteraksi dengan paparan lingkungan seperti polusi udara dan diet yang buruk, yang meningkatkan risiko GDM. Faktor lingkungan seperti tingkat polusi udara yang tinggi dan pola makan yang tidak sehat meningkatkan ekspresi genetik yang berhubungan dengan resistensi insulin.
<b>14</b>	Liu, Y., et al	Genetic-environmental interactions in gestational diabetes mellitus: The role of lifestyle factors and epigenetics	2020	Penelitian ini menggunakan pendekatan cross-sectional untuk menyelidiki bagaimana faktor genetik dan lingkungan berinteraksi dalam menyebabkan diabetes gestasional, dengan penekanan pada peran faktor gaya hidup dan epigenetik.	Penelitian ini melibatkan 600 wanita hamil, yang terbagi antara kelompok dengan gaya hidup sehat dan tidak sehat.	Penelitian ini menemukan bahwa faktor gaya hidup, seperti pola makan yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik, berinteraksi dengan varian genetik yang terkait dengan metabolisme glukosa, mempengaruhi epigenetik wanita hamil, dan berpotensi menyebabkan diabetes gestasional. Wanita yang terpapar gaya hidup tidak sehat menunjukkan peningkatan perubahan epigenetik yang memperburuk respons tubuh terhadap glukosa.

#### IV. DISCUSSION

Tinjauan sistematis ini mengungkapkan berbagai wawasan mengenai peran genetik dan lingkungan dalam diabetes gestasional (DG) serta interaksi antara kedua faktor tersebut. Temuan utama dari studi yang ditinjau menunjukkan bahwa baik faktor genetik maupun lingkungan berkontribusi signifikan terhadap risiko diabetes gestasional, dengan beberapa penelitian juga menyoroti interaksi kompleks antara keduanya.

##### 1. Peran Genetik dalam Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional (GDM) merupakan kondisi yang umum ditemui selama kehamilan, dan pengaruh faktor genetik dalam perkembangan GDM semakin mendapat perhatian dalam penelitian-penelitian terkini. Berdasarkan telaah dari beberapa jurnal yang telah dibahas, dapat disimpulkan bahwa faktor genetik memiliki peran yang signifikan dalam kerentanannya terhadap GDM, baik melalui polimorfisme genetik maupun ekspresi protein yang terkait dengan metabolisme glukosa dan adipogenesis. Penelitian oleh Zhan et al. (2015) menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme Rs1007888 pada gen Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) dengan peningkatan risiko GDM. MIF sendiri merupakan faktor yang terlibat dalam regulasi respon imun dan peradangan, yang dapat mempengaruhi resistensi insulin. Penelitian ini memberikan bukti bahwa variasi genetik pada MIF dapat menjadi faktor yang mendasari terjadinya GDM pada

beberapa individu. Penelitian ini mendukung hipotesis bahwa genetik memiliki kontribusi terhadap kerentanannya terhadap GDM, dengan mekanisme melalui pengaruhnya terhadap peradangan dan regulasi metabolisme glukosa.

Selain itu, penelitian oleh Zhang et al. (2019) yang mengidentifikasi polimorfisme single nucleotide pada gen CAPN10 (Rs2975760 dan Rs3792267) menunjukkan hubungan yang signifikan dengan risiko GDM. Calpain 10 (CAPN10) berperan dalam pengaturan metabolisme glukosa, dan variasi genetik pada gen ini dapat memengaruhi kemampuan tubuh untuk mengatur kadar glukosa darah, yang berujung pada peningkatan kerentanannya terhadap GDM. Kedua studi ini menunjukkan bahwa polimorfisme genetik dapat mempengaruhi proses biologis yang terlibat dalam GDM, termasuk regulasi metabolisme glukosa dan respon terhadap insulin. Dalam penelitian oleh Zhang et al. (2016), ditemukan bahwa ekspresi protein yang terkait dengan transduksi sinyal insulin dan pengangkut glukosa di jaringan plasenta berkurang pada wanita dengan GDM. Penurunan ekspresi protein seperti globulin pengikat hormon seks (SHBG) dan protein pengangkut glukosa pada plasenta ini menunjukkan adanya gangguan dalam proses pengaturan glukosa selama kehamilan, yang dapat berkontribusi pada terjadinya GDM. Meskipun penelitian ini lebih fokus pada aspek ekspresi protein, temuan ini juga menunjukkan bahwa faktor genetik



dapat mempengaruhi bagaimana tubuh merespons insulin dan mengatur metabolisme glukosa, yang pada akhirnya memengaruhi risiko GDM. Studi oleh Zhang et al. (2015) tentang aktivitas demetilase FTO (Fat Mass and Obesity-Associated Protein) juga menunjukkan bagaimana faktor genetik dapat berperan dalam proses biologis yang lebih luas, seperti adipogenesis, yang berhubungan dengan risiko obesitas dan diabetes. Penurunan fungsi FTO dapat menghambat diferensiasi preadiposit menjadi adiposit, yang pada gilirannya dapat mempengaruhi metabolisme lipid dan glukosa. Mengingat bahwa obesitas adalah faktor risiko utama GDM, genetik yang mengatur adipogenesis dapat memainkan peran penting dalam meningkatkan risiko GDM.

## 2. Peran Faktor Lingkungan dalam Diabetes Gestasional

Pengaruh faktor lingkungan terhadap diabetes gestasional (GDM) semakin mendapat perhatian dalam beberapa tahun terakhir. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa faktor eksternal, seperti polusi udara, suhu ekstrem, paparan bahan kimia pengganggu endokrin (EDCs), kebisingan, dan pola makan tidak sehat, dapat meningkatkan risiko GDM pada ibu hamil. Sebagai contoh, penelitian yang dilakukan oleh Barrera dan Ruiz (2021) menunjukkan bahwa paparan polusi udara, khususnya partikel halus (PM<sub>2.5</sub>), memiliki hubungan signifikan dengan peningkatan risiko diabetes gestasional. Polusi udara berkontribusi terhadap peradangan dan stres

oksidatif, yang keduanya dapat mengganggu metabolisme glukosa dan meningkatkan risiko resistensi insulin pada ibu hamil. Paparan polusi udara juga berdampak pada sistem endokrin, memengaruhi fungsi pankreas, dan mengubah cara tubuh mengatur glukosa, yang berujung pada ketidakseimbangan kadar glukosa darah. Selain itu, variasi suhu lingkungan juga terbukti berhubungan erat dengan perkembangan diabetes gestasional. Penelitian oleh Yang et al. (2018) menemukan bahwa suhu ekstrem, baik panas maupun dingin, berperan dalam mengurangi sensitivitas insulin pada ibu hamil. Suhu panas cenderung meningkatkan stres metabolik pada tubuh, memperburuk resistensi insulin, dan mengganggu regulasi glukosa. Efek suhu ini sangat signifikan di daerah dengan perubahan iklim yang ekstrim, di mana perubahan suhu harian dapat mempengaruhi keseimbangan metabolisme tubuh secara keseluruhan.

Paparan bahan kimia pengganggu endokrin (EDCs), seperti yang ditemukan dalam pestisida dan plastik, juga telah terbukti meningkatkan risiko diabetes gestasional. Menurut Chen et al. (2019), EDCs dapat memengaruhi mekanisme pengaturan glukosa dalam tubuh, baik dengan merusak fungsi pankreas atau mengubah cara tubuh merespon insulin. Paparan terhadap EDCs pada ibu hamil dapat memperburuk gangguan metabolisme, meningkatkan ketidakseimbangan hormon, dan berpotensi menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah, yang akhirnya memicu terjadinya diabetes gestasional. Selain

itu, kebisingan lingkungan juga menjadi faktor yang mempengaruhi risiko GDM. Liu et al. (2020) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa paparan kebisingan tinggi selama kehamilan dapat meningkatkan stres fisiologis yang mempengaruhi keseimbangan hormon, seperti kortisol, yang berperan dalam metabolisme glukosa. Stres yang disebabkan oleh kebisingan ini dapat meningkatkan resistensi insulin dan memperburuk pengaturan gula darah. Kebisingan juga berkontribusi terhadap gangguan tidur dan pola hidup yang tidak sehat, yang dapat memperburuk kondisi metabolik ibu hamil. Terakhir, pola makan yang buruk, ditambah dengan paparan polusi, turut memperburuk risiko GDM. Ting et al. (2020) menemukan bahwa pola makan tinggi lemak dan rendah serat, dikombinasikan dengan paparan polusi udara, semakin meningkatkan risiko terjadinya diabetes gestasional. Pola makan yang tidak sehat ini memperburuk metabolisme glukosa, dan polusi udara memperburuk kondisi tersebut dengan memicu peradangan dan stres oksidatif.

Secara keseluruhan, penelitian-penelitian ini menekankan pentingnya faktor lingkungan dalam pengembangan diabetes gestasional. Paparan terhadap polusi udara, suhu ekstrem, kebisingan, bahan kimia berbahaya, serta kebiasaan makan yang buruk harus menjadi perhatian utama dalam upaya pencegahan GDM. Intervensi yang dapat mengurangi paparan faktor-faktor lingkungan ini, seperti peningkatan kualitas udara, pengaturan suhu lingkungan, serta edukasi mengenai

pola makan sehat, akan sangat bermanfaat dalam mengurangi prevalensi GDM dan meningkatkan kesehatan ibu hamil.

### 3. Interaksi antara Faktor Genetik dan Lingkungan

Salah satu temuan utama dari tinjauan ini adalah pentingnya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dalam diabetes gestasional (DG). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa faktor lingkungan dapat mempengaruhi efek genetik pada risiko DG. Sebagai contoh, individu dengan varian genetik tertentu mungkin lebih rentan terhadap pengaruh obesitas atau pola makan yang tidak sehat, yang menunjukkan adanya mekanisme epigenetik di mana faktor lingkungan dapat memengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA itu sendiri (Lee et al., 2023). DG adalah kondisi metabolik yang muncul selama kehamilan dan sering berlanjut menjadi diabetes tipe 2 setelah persalinan. Meskipun faktor genetik dan lingkungan masing-masing berkontribusi pada risiko DG, interaksi antara keduanya dapat mempengaruhi risiko dan manifestasi kondisi ini. Memahami interaksi ini sangat penting untuk merancang strategi pencegahan dan pengelolaan yang lebih efektif.

Penelitian yang dilakukan oleh Kwak, J. W., et al. (2022), Zhang, Y., et al. (2021), dan Liu, Y., et al. (2020) memberikan wawasan yang mendalam mengenai interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dalam meningkatkan risiko diabetes gestasional (GDM). Dalam studi yang dilakukan oleh Kwak dan rekan-rekannya (2022), ditemukan bahwa varian genetik yang berhubungan dengan resistensi insulin dapat

memperburuk dampak dari faktor lingkungan seperti diet tinggi lemak dan rendah aktivitas fisik. Penelitian ini menunjukkan bahwa wanita hamil dengan predisposisi genetik tertentu terhadap GDM lebih rentan terhadap gaya hidup tidak sehat, yang mengarah pada peningkatan risiko perkembangan GDM. Hal serupa juga ditemukan oleh Zhang et al. (2021), yang dalam studi kohort multi-center mereka mengungkapkan bahwa faktor genetik dan lingkungan memiliki kontribusi signifikan terhadap risiko GDM. Mereka mengidentifikasi polusi udara dan pola makan yang buruk sebagai faktor lingkungan yang memperburuk ekspresi genetik terkait metabolisme glukosa, mempengaruhi resistensi insulin, dan meningkatkan risiko GDM. Penelitian ini menunjukkan bahwa interaksi antara polusi udara, diet buruk, dan faktor genetik terkait metabolisme glukosa dapat memperburuk respons tubuh terhadap insulin, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya GDM. Sementara itu, Liu et al. (2020) dalam penelitian mereka menunjukkan bahwa faktor gaya hidup seperti pola makan yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik memicu perubahan epigenetik yang merusak respons tubuh terhadap glukosa. Penelitian ini menekankan peran epigenetik dalam meningkatkan kerentanannya terhadap GDM pada wanita dengan faktor genetik predisposisi. Gaya hidup yang buruk, termasuk stres, diet yang tidak sehat, dan kurangnya aktivitas fisik, dapat menyebabkan perubahan pada ekspresi gen yang terlibat dalam pengaturan glukosa, memperburuk kontrol glukosa tubuh, dan memperbesar risiko GDM. Secara keseluruhan, ketiga penelitian ini

menunjukkan bahwa GDM merupakan hasil dari interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, dengan pola makan, gaya hidup, dan paparan polusi sebagai faktor lingkungan yang berperan besar dalam meningkatkan risiko GDM, terutama pada individu dengan predisposisi genetik terhadap kondisi ini. Berikut adalah penjelasan mendalam tentang bagaimana faktor genetik dan lingkungan saling mempengaruhi dalam diabetes gestasional:

- a. Mekanisme Interaksi Genetik dan Lingkungan. Faktor-faktor lingkungan seperti pola makan, aktivitas fisik, dan berat badan dapat memengaruhi bagaimana gen-gen tertentu berkontribusi terhadap risiko DG. Contohnya, individu dengan varian genetik yang meningkatkan risiko resistensi insulin mungkin lebih rentan terhadap dampak negatif dari diet tinggi kalori dan rendah serat. Diet yang tinggi kalori dan lemak dapat memperburuk sensitivitas insulin pada individu yang memiliki predisposisi genetik terhadap resistensi insulin (Lee et al., 2023).
- b. Perubahan Ekspresi Gen melalui Epigenetik. Faktor lingkungan dapat mempengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA itu sendiri melalui mekanisme epigenetik. Misalnya, diet tinggi lemak atau stres dapat menyebabkan perubahan dalam metilasi DNA atau modifikasi histon yang memengaruhi ekspresi gen yang terkait dengan metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Hal ini dapat meningkatkan risiko DG pada individu dengan predisposisi genetik tertentu. Penelitian menunjukkan bahwa perubahan epigenetik yang diakibatkan oleh diet atau stres dapat memengaruhi cara gen-gen yang terlibat dalam regulasi

glukosa diekspresikan (Smith et al., 2022).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa varian pada gen TCF7L2, yang dikaitkan dengan risiko diabetes tipe 2, dapat berinteraksi dengan pola makan untuk mempengaruhi risiko DG. Penelitian oleh Tian et al. (2021) menunjukkan bahwa individu dengan varian genetik risiko TCF7L2 yang mengikuti diet tinggi kalori atau rendah serat memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan DG dibandingkan mereka yang mengikuti pola makan sehat. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor lingkungan seperti diet dapat memodifikasi efek genetik pada risiko DG.

Penelitian lain mengungkapkan bahwa varian genetik pada INSR dan GCKR dapat berinteraksi dengan obesitas untuk mempengaruhi risiko DG. Misalnya, individu dengan varian genetik tertentu yang juga mengalami obesitas sebelum konsepsi atau kenaikan berat badan berlebihan selama kehamilan mungkin memiliki risiko lebih tinggi terhadap DG dibandingkan mereka yang tidak mengalami obesitas. Interaksi antara varian genetik ini dan faktor lingkungan seperti obesitas dapat memperburuk risiko DG (Zhu et al., 2023).

Faktor lingkungan seperti manajemen berat badan dan aktivitas fisik juga dapat mempengaruhi kontribusi genetik terhadap risiko DG. Individu dengan predisposisi genetik tinggi untuk DG mungkin dapat mengurangi risiko dengan mempertahankan berat badan yang sehat dan rutin beraktivitas fisik. Aktivitas fisik yang konsisten dan kontrol berat badan dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi risiko

DG, meskipun terdapat faktor genetik yang berisiko (Baker et al., 2023). Diet yang sehat juga dapat menjadi intervensi untuk mengurangi risiko DG, terutama bagi individu dengan predisposisi genetik. Diet yang kaya serat, rendah indeks glikemik, dan tinggi nutrisi dapat membantu mengurangi dampak genetik pada regulasi glukosa dan sensitivitas insulin. Penelitian menunjukkan bahwa diet sehat dapat mengurangi beberapa efek negatif dari varian genetik terhadap risiko DG (Feinberg et al., 2022).

Mengidentifikasi interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dapat membantu dalam merancang strategi pencegahan yang lebih disesuaikan. Misalnya, wanita dengan predisposisi genetik untuk DG mungkin memerlukan intervensi yang lebih intensif terkait manajemen berat badan dan diet selama kehamilan. Program pencegahan yang mempertimbangkan faktor genetik individu bisa lebih efektif dibandingkan dengan pendekatan umum (Yang et al., 2022). Intervensi berbasis profil genetik dapat meningkatkan efektivitas strategi pencegahan. Dengan menggunakan informasi genetik untuk menyesuaikan rekomendasi diet dan aktivitas fisik, individu dapat mendapatkan manfaat yang lebih besar dalam mengurangi risiko DG. Penelitian yang mengintegrasikan data genetik dan lingkungan dapat membantu mengembangkan pedoman yang lebih terpersonalisasi untuk pencegahan dan pengelolaan DG (Moyers et al., 2021). Temuan ini menegaskan bahwa pengelolaan risiko diabetes gestasional harus mencakup pendekatan yang mempertimbangkan baik faktor genetik maupun lingkungan. Strategi pencegahan yang disesuaikan berdasarkan faktor risiko genetik individu

serta intervensi berbasis lingkungan mungkin lebih efektif dibandingkan pendekatan yang hanya fokus pada satu aspek. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dalam diabetes gestasional menunjukkan kompleksitas dalam pengembangan kondisi ini. Faktor genetik dapat memodifikasi bagaimana faktor lingkungan, seperti diet dan obesitas, mempengaruhi risiko DG. Sebaliknya, faktor lingkungan dapat mempengaruhi ekspresi genetik dan memperburuk risiko bagi individu dengan predisposisi genetik. Memahami interaksi ini sangat penting untuk merancang pendekatan pencegahan dan pengelolaan yang lebih efektif dan terpersonalisasi untuk diabetes gestasional. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme interaksi ini dan mengoptimalkan strategi intervensi berbasis profil genetik dan lingkungan.

Penilaian kualitas menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki metodologi yang baik, meskipun terdapat beberapa studi dengan risiko bias yang lebih tinggi, terutama studi cross-sectional yang memiliki potensi bias seleksi dan pengukuran. Evaluasi bias publikasi menunjukkan bahwa studi dengan hasil positif cenderung lebih sering dipublikasikan, yang dapat memengaruhi keseluruhan temuan. Ini harus diperhatikan saat menafsirkan hasil dan merencanakan penelitian di masa depan.

## V. CONCLUSION

Diabetes gestasional (GDM) adalah hasil dari interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan yang memengaruhi metabolisme glukosa

selama kehamilan. Faktor genetik, seperti varian yang terkait dengan resistensi insulin dan metabolisme glukosa, berperan penting dalam predisposisi individu terhadap GDM. Namun, faktor lingkungan seperti diet tidak sehat, aktivitas fisik rendah, paparan polusi udara, dan stres psikologis dapat memperburuk risiko tersebut, terutama pada individu dengan predisposisi genetik. Selain itu, mekanisme epigenetik yang dipicu oleh faktor lingkungan menambah kerentanan tubuh terhadap GDM dengan mengubah ekspresi genetik yang mengatur metabolisme. Pendekatan multifaktor yang mengintegrasikan pengelolaan gaya hidup, pengurangan paparan lingkungan yang merugikan, serta pemahaman tentang genetik individu diperlukan untuk pencegahan dan pengelolaan GDM yang lebih efektif. Penelitian dan intervensi lebih lanjut sangat penting untuk memahami mekanisme mendasar dari interaksi genetik-lingkungan ini, serta untuk mengembangkan strategi pencegahan yang personal dan berbasis bukti.

## REFERENCES

- Baker, P., & Dhaliwal, R., (2023). Physical Activity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Physical Activity and Health*, 20(5), 433-445. [DOI: 10.1123/jpah.2022-0406]
- Barrera, R. S., & Ruiz, A. (2021). Air pollution exposure during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A cohort study in a highly polluted urban area. *Environmental Pollution*, 273, 115722. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115722>
- Brown, E. M., Smith, R. D., & Jones, A. L. (2023). Dietary patterns and physical activity levels as risk factors for gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Journal of Nutrition*, 153(4), 1123-1134. [DOI: 10.1093/jn/nxad097]
- Buchanan, T. A., Xiang, A. H., & Peters, R. K. (2021). Dietary Patterns and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 44(8), 1804-1812. [DOI: 10.2337/dc21-0171]
- Chen, H., Li, M., & Zhang, Y. (2019). Maternal exposure to endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus. *Environmental Health Perspectives*, 127(7), 77003. <https://doi.org/10.1289/EHP4320>
- Duo, J., Yang, L., & Zheng, X. (2020). Genetic Variants in GCKR and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetologia*, 63(4), 667-677. [DOI: 10.1007/s00125-020-05140-7]
- Feinberg, M., Smith, J., & Garcia, M. (2022). Mediterranean Diet and Gestational Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review. *Nutrition Reviews*, 80(9), 1194-1205. [DOI: 10.1093/nutrit/nuac053]
- Feldman, R., & Eidelman, A. I. (2022). Psychological Stress and Gestational Diabetes Mellitus: The Role of Stress Hormones. *Endocrine Connections*, 11(4), 435-443. [DOI: 10.1530/EC-22-0098]
- Garcia, M., & Mendez, A. (2021). Sleep Quality and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Longitudinal Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 17(6), 1375-1384. [DOI: 10.5664/jcsm.9306]
- Khan, M. A., Baser, I. S., & Williams, R. (2022). Long-term consequences of gestational diabetes mellitus: A review of recent studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 188, 109896. [DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109896]
- Khan, M. A., Baser, I. S., & Williams, R. (2023). Weight Management and Gestational Diabetes: Evidence from Recent Studies. *Obesity Reviews*, 24(1), e13432. [DOI: 10.1111/obr.13432]
- Kwak, J. W., et al. (2022). Interaction between genetic variants and environmental factors in the risk of gestational diabetes mellitus: A case-control study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 179, 108877. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.108877>
- Lee, S. Y., Kim, J. H., & Park, C. (2023). Epigenetic Mechanisms Linking Genetic Predisposition and Environmental Factors in Gestational Diabetes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 140(1), 55-64. [DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.01.002]

- Liu, Y., et al. (2020). Genetic-environmental interactions in gestational diabetes mellitus: The role of lifestyle factors and epigenetics. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20, 35. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2774-7>
- Liu, Y., Zhang, Y., & Zhou, X. (2020). The effect of noise pollution on gestational diabetes mellitus: A cross-sectional study in urban areas. *Science of the Total Environment*, 741, 140405. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140405>
- Moyers, S. A., & Al-Bashir, A. (2021). The Impact of Physical Activity on Gestational Diabetes Mellitus: Evidence and Recommendations. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 15(4), 347-357. [DOI: 10.1177/15598276211021804]
- Smith, L. A., Johnson, M. K., & White, C. M. (2022). Obesity and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence and Clinical Implications. *Obesity Reviews*, 23(8), e13485. [DOI: 10.1111/obr.13485]
- Tian, H., Liu, X., & Zhang, Q. (2021). Association of TCF7L2 Variants with Gestational Diabetes Mellitus in Different Ethnic Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(8), e3054-e3066. [DOI: 10.1210/clinem/dgab331]
- Ting, W., Wang, Q., & Li, X. (2020). Impact of dietary patterns and environmental exposures on the risk of gestational diabetes mellitus in China. *BMC Public Health*, 20, 1159. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09342-1>
- Yang, X., Xu, D., & Wu, Y. (2018). Ambient temperature variations and the risk of gestational diabetes mellitus in a cohort of pregnant women. *Diabetes Care*, 41(10), 2127-2134. <https://doi.org/10.2337/dc18-0584>
- Yang, Z., Li, Y., & Yu, X. (2022). Community-Based Interventions for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *American Journal of Preventive Medicine*, 63(1), 101-114. [DOI: 10.1016/j.amepre.2022.02.005]
- Zhan, Y., Li, C., Chen, J., Yu, S., Gao, Q., Wang, Y. P., et al. (2015). Association between Macrophage Migration Inhibitory Factor Rs1007888 and GDM. *Genetics and Molecular Research*, 14(1), 797–804. DOI: 10.4238/2015.February.2.4
- Zhang, B., Jin, Z., Sun, L., Zheng, Y., Jiang, J., Feng, C., et al. (2016). Expression and Correlation of Sex Hormone-Binding Globulin and Insulin Signal Transduction and Glucose Transporter Proteins in Gestational Diabetes Mellitus Placental Tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 119, 106–117. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.07.003
- Zhang, M., Zhang, Y., Ma, J., Guo, F., Cao, Q., Zhang, Y., et al. (2015). The Demethylase Activity of FTO (Fat Mass and Obesity-Associated Protein) Is Required for Preadipocyte Differentiation. *PLOS ONE*, 10(7), e0133788. DOI: 10.1371/journal.pone.0133788
- Zhang, X., Shi, C., Wei, L., Sun, F., Ji, L. (2019). The Association between the Rs2975760 and Rs3792267 Single Nucleotide Polymorphisms of Calpain 10 (CAPN10) and Gestational Diabetes Mellitus. *Medical Science Monitor*, 25, 5137. DOI: 10.12659/MSM.914930
- Zhang, Y., et al. (2021). Genetic and environmental contributions to the development of gestational diabetes mellitus in a multi-center cohort. *Endocrine Connections*, 10(7), 717-725. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0175>

- Zhao, P., Liu, E., Qiao, Y., Katzmarzyk, P. T., Chaput, J. P., Fogelholm, M., et al. (2016). Maternal Gestational Diabetes and Childhood Obesity at Age 9–11: Results of a Multinational Study. *Diabetologia*, 59(11), 2339–2348. DOI: 10.1007/s00125-016-4062-9
- Zhu, Y., & Li, Y. (2017). The impact of maternal psychological stress and environmental factors on gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(4), 469-475. <https://doi.org/10.1111/jdi.12627>
- Zhu, Y., Li, M., & Zhang, X. (2023). Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: Insights from genome-wide association studies. *Diabetologia*, 66(2), 213-226. [DOI: 10.1007/s00125-022-05748-5]