

POTENSI PROBIOTIK DALAM MIKROBIOTA USUS SEBAGAI TARGET PENGobatan DIABETES MELLITUS

Lucky Indar Wigati¹, Reni Zuraida², Dewi Nur Fiana³

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Saat ini intervensi gaya hidup merupakan bukti kuat dalam mencegah perkembangan prediabetes menjadi diabetes tipe 2 termasuk diantaranya modifikasi asupan makanan dan berolahraga, dengan tujuan defisit energi dan menurunkan berat badan. Mikrobiota diketahui sangat penting untuk pengembangan sistem kekebalan dan homeostasis tubuh. Disbiosis dalam komposisi dan fungsi mikrobiota usus berkaitan dengan respons imun dan perkembangan penyakit metabolik, seperti diabetes mellitus tipe 2. Beberapa penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa perubahan dalam mikrobiota usus yang berkaitan dengan genetika dan diet host, serta faktor lingkungan lainnya dapat berkontribusi pada patogenesis diabetes dan komplikasinya. Efek terapeutik obat diabetes mellitus tipe 2 juga sebagian dimediasi oleh mikroba usus misalnya pada metformin yang banyak digunakan saat ini. Sehingga terdapat potensi yang besar untuk penggunaan mikrobiota dalam aplikasi klinis untuk memahami dan mengobati diabetes. Mikrobiota usus berkontribusi secara signifikan terhadap prediksi respon glikemik dan perubahan mikrobiota usus yang disebabkan oleh gaya hidup secara mekanis berimplikasi pada aspek perkembangan penyakit. Dengan demikian, tujuan dari tinjauan ini adalah untuk mengetahui potensi dari penggunaan mikrobiota usus, dengan kapasitasnya untuk dimodifikasi dalam pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan untuk hiperglikemia dan diabetes tipe 2 pada manusia di masa yang akan datang.

Kata kunci: diabetes mellitus, probiotik

Abstract

Currently, lifestyle interventions are powerful in preventing the progression of prediabetes to type 2 diabetes including modification of food intake and exercise, with the goal of energy deficit and weight loss. Microbiota are known to be very important for the development of the immune system and body homeostasis. Dysbiosis in the composition and function of the gut microbiota is associated with immune responses and the development of metabolic diseases, such as type 2 diabetes mellitus. The complications. The therapeutic effect of type 2 diabetes mellitus is also partly mediated by gut microbes, for example, metformin is currently widely available. Thus, there is great potential for the use of microbiota in clinical applications to understand and treat diabetes. The gut microbiota contributes significantly to the prediction of the glycemic response and lifestyle-induced changes in the gut microbiota have mechanical implications for aspects of disease development. Thus, the aim of this study was to investigate the potential use of the gut microbiota, with its capacity to develop prevention and treatment strategies for hyperglycemia and type 2 diabetes in humans in the future.

Key words: diabetes mellitus, probiotic

Korespondensi: Lucky Indar Wigati, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro, Gedung Meneng, Bandar Lampung, HP 082278434503, e-mail luckyindarwigati4@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu tantangan kesehatan masyarakat penting di abad ini, yang telah menghasilkan beban sosial dan ekonomi yang besar ¹. Menurut World Health Organization, lebih dari 10% penduduk dunia diperkirakan menderita DM atau berisiko tinggi terkena DM ². Sementara itu, menurut data yang dirilis oleh International Diabetes Federation pada tahun 2017, sebanyak 425 juta orang (8,8%) (usia 20-79 tahun) memiliki diabetes tipe 2 di seluruh dunia ³.

DM merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular (terutama penyakit jantung dan stroke), gagal ginjal, dan kebutaan (akibat retinopati diabetik). Karena berkurangnya aliran darah dalam kombinasi dengan neuropati di kaki, DM meningkatkan kemungkinan ulkus kaki, infeksi, dan bahkan amputasi anggota tubuh, yang berhubungan dengan gangguan respon imun dan beban mikroba yang tinggi ².

Mikrobiota adalah ekosistem kompleks mikroorganisme yang hidup di berbagai segmen tubuh manusia, seperti saluran pencernaan, kulit, sistem pernapasan, dan sebagainya. Mikrobiota dianggap sebagai

"genom kedua" untuk tubuh manusia, karena bertanggung jawab atas lebih dari 98% aktivitas genetik organisme². Baru-baru ini, telah diketahui bahwa perubahan dalam mikrobiota usus yang terkait dengan genetika dan diet *host*, serta dengan faktor lingkungan lainnya, dapat berkontribusi pada patogenesis DM dan komplikasi yang terkait⁴.

Efek terapeutik obat DM tipe 2 setidaknya sebagian dimediasi oleh mikroba usus termasuk diantaranya metformin yang banyak digunakan dan banyak obat DM tipe 2 telah terbukti mengubah mikrobiota usus^{5,6}. Mikrobiota usus berkontribusi secara signifikan terhadap prediksi respon glikemik, dan perubahan mikrobiota usus yang disebabkan oleh gaya hidup secara mekanis berimplikasi pada aspek perkembangan penyakit⁷.

Terdapat bukti dalam penelitian bahwa mikrobiota usus dapat mempengaruhi metabolisme tubuh⁸. Oleh karena itu, manipulasi mikroba usus oleh suplemen probiotik dan prebiotik dapat menghadirkan strategi tambahan, dan berpotensi sebagai pelengkap untuk modifikasi gaya hidup untuk pencegahan diabetes⁹. Hasil beberapa penelitian juga menunjukkan hubungan yang erat antara pemberian probiotik dan hiperglikemia, kelainan lipid, dan hipertensi. Temuan penelitian juga menunjukkan bahwa suplementasi probiotik multispecies dapat mengatur indikator glikemik dan lipid (gula darah puasa dan kolesterol high-density lipoprotein [HDL]); Oleh karena itu, kami berspekulasi bahwa pola konsumsi probiotik yang berbeda dapat menyebabkan efek yang berbeda.²

Komposisi mikrobiota usus pada diabetes tipe 2 dan resistensi insulin

Studi pertama yang menyelidiki perbedaan antara mikrobiota usus manusia pada individu dengan diabetes tipe 2 dan peserta kontrol dilakukan oleh Larsen et al pada tahun 2010. Perbedaan yang signifikan dalam komposisi mikrobiota pada tingkat filum diamati antara kelompok tersebut¹⁰. Setelah itu, penelitian lain melaporkan perubahan BMI-independen dalam mikrobiota usus peserta dengan diabetes tipe 2, dan meskipun terdapat kurangnya konsensus mengenai bakteri mana yang secara signifikan

berubah pada diabetes tipe 2, hal utama yang ditemukan adalah penurunan jumlah bakteri penghasil butirir dengan kondisi ini¹¹. Forslund et al menemukan bahwa individu dengan diabetes tipe 2 yang tidak diobati dengan metformin memiliki lebih sedikit bakteri penghasil butirir dibandingkan dengan peserta kontrol tanpa diabetes. Sementara itu, diketahui bahwa terdapat peningkatan spesies *Lactobacillus* pada saluran cerna di antara individu diabetes tipe 2 yang didapatkan setelah pengobatan metformin¹². Namun, individu yang diterapi dengan metformin juga diamati memiliki peningkatan spesies *Escherichia* di usus, yang berpotensi berperan pada efek samping gastrointestinal dari metformin¹¹.

Studi terbaru lainnya mengintegrasikan data tentang resistensi insulin, mikrobiota usus, dan metabolisme serum puasa dari 277 orang Denmark tanpa diabetes untuk menyelidiki apakah mikrobiota usus berdampak pada tanda-tanda metabolik terkait resistensi insulin. Metabolisme serum individu dengan resistensi insulin ditandai dengan peningkatan potensi biosintesis *branched-chain amino acid* (BCAA) dan penurunan potensi transportasi BCAA ke dalam sel bakteri. Sehingga mikrobiota usus berperan terhadap tingginya BCAA dalam kondisi resistensi insulin¹³.

Salah satu bakteri spesifik yang menjadi fokus dari beberapa studi obesitas dan diabetes tipe 2 adalah *Akkermansia muciniphila*. Zhang et al menemukan keterkaitan penurunan *A. muciniphila* pada individu dengan pradiabetes (gangguan toleransi glukosa dan/atau gangguan glukosa puasa) dan diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis, dan dinyatakan bahwa penurunan jumlah bakteri ini bisa menjadi biomarker untuk intoleransi glukosa¹⁴.

Sementara itu, *A. muciniphila* yang tinggi dikaitkan dengan status metabolisme yang lebih sehat pada manusia yang kelebihan berat badan/ obesitas, dengan peningkatan yang lebih besar dalam homeostasis glukosa dan komposisi tubuh setelah restriksi energi¹¹.

Mekanisme potensial efek mikrobiota pada metabolisme pada pasien diabetes tipe 2

Terdapat beberapa mekanisme molekuler mikrobiota usus yang berperan

terhadap penyakit metabolik dan diabetes tipe 2. Mikrobiota memodulasi inflamasi, berinteraksi dengan konstituen makanan, mempengaruhi permeabilitas usus, metabolisme glukosa dan lipid, sensitivitas insulin dan homeostasis energi secara keseluruhan pada host mamalia¹⁵.

1. Modulasi inflamasi

Secara keseluruhan, diabetes tipe 2 dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, kemokin, dan protein inflamasi. Sementara beberapa mikroba usus dan produk mikroba terutama lipopolisakarida (LPS) mempromosikan endotoksemia metabolik dan *low grade* inflamasi, yang merangsang sitokin dan kemokin anti-inflamasi. Misalnya, induksi IL-10 oleh spesies *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus plantarum*, *L. casei* dapat berkontribusi pada peningkatan metabolisme glukosa karena ekspresi berlebih dari sitokin ini di otot melindungi dari resistensi insulin terkait penuaan¹⁶. *R. intestinalis* juga dapat meningkatkan produksi IL-22, suatu sitokin anti-inflamasi yang diketahui dapat mengembalikan sensitivitas insulin dan meringankan diabetes. Hal ini juga dapat mempromosikan diferensiasi sel T-regulatory, menginduksi TGF- β dan menekan inflamasi usus¹⁷. Demikian juga, *Bacteroides thetaiotaomicron* menginduksi ekspresi gen sel T-regulatory. Penghambatan sitokin dan kemokin pro-inflamasi adalah rute lain yang digunakan oleh mikroba menguntungkan untuk mencegah inflamasi. Berbagai spesies *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. casei*) dapat menurunkan IL-1 β , Monocyte Chemoattractant Protein-1, Intercellular adhesion molecule-1, IL-8, CD36 dan C-reactive protein. *L. paracasei* dan *B. fragilis* menghambat ekspresi IL-6. *Lactobacillus*, *Bacteroides* dan *Akkermansia* telah diketahui menekan TNF- α ^{18,19}. Demikian pula, *Roseburia* dan *Faecalibacterium* adalah bakteri penghasil butirrat yang juga diketahui dan menghambat aktivitas NF- κ B. Mikroba yang berpotensi merugikan pada diabetes tipe 2 (patobion), antara lain bakteri *Fusobacterium* dan *Ruminococcus gnavus* yang dapat meningkatkan beberapa sitokin inflamasi,

yang juga ditemukan pada penyakit inflamasi lainnya^{20,21}.

2. Permeabilitas usus

Peningkatan permeabilitas usus merupakan karakteristik diabetes tipe 2. Hal ini menghasilkan translokasi produk mikroba usus ke dalam darah dan menyebabkan endotoksemia metabolik. Spesies seperti *Bacteroides vulgatus* dan *B. dorei* berpotensi bermanfaat meningkatkan regulasi ekspresi gen di usus besar yang mengarah pada pengurangan permeabilitas usus, pengurangan produksi lipopolisakarida, dan perbaikan endotoksemia pada tikus²². Bakteri probiotik *Akkermansia muciniphila*, menurunkan permeabilitas usus menggunakan vesikel ekstraseluler yang meningkatkan *intestinal tight junctions* melalui aktivasi AMPK di epitel. Protein membran luar (Amuc_1100) dari bakteri ini meningkatkan ekspresi occludin dan tight junction protein-1 (Tjp-1) dan meningkatkan integritas usus. Amuc_1100 juga menghambat reseptor cannabinoid tipe 1 (CB1) di usus, yang dapat mengurangi permeabilitas usus dan tingkat lipopolisakarida sistemik²³.

3. Metabolisme glukosa

Mikrobiota usus juga dapat mempengaruhi diabetes tipe 2 dengan mempengaruhi homeostasis glukosa dan resistensi insulin pada organ metabolisme utama seperti hati, otot dan lemak, serta dengan mempengaruhi pencernaan gula dan produksi hormon usus yang mengontrol proses ini. *Bifidobacterium lactis* dapat meningkatkan sintesis glikogen dan menurunkan ekspresi gen terkait glukoneogenesis hepatic. *B. lacti* juga meningkatkan translokasi glukosa transporter-4 (GLUT4) dan penyerapan glukosa yang dirangsang insulin. *Akkermansia muciniphila* dan *Lactobacillus plantarum* mengurangi ekspresi flavin monooxygenase 3 (Fmo3) hepatic, enzim penting dalam metabolisme xenobiotik, yang dapat mencegah perkembangan hiperglikemia dan hiperlipidemia pada tikus resisten insulin. Beberapa spesies *Lactobacilli* dan *Akkermansia muciniphila* juga memiliki aktivitas penghambatan alfa-glukosidase kuat yang mencegah pemecahan karbohidrat

kompleks dan mengurangi hiperglikemia postprandial²⁴.

Mikrobiota dan produknya dapat memodulasi hormon dan enzim usus serta memperbaiki resistensi insulin dan toleransi glukosa. Butirat dapat bertindak sebagai ligan untuk reseptor berpasangan G-protein (GPCR41 dan GPCR43) di usus dan mendorong pelepasan hormon usus GLP-1, PYY dan GLP-2 dari sel L entero-endokrin. *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* menghasilkan hidrolase garam empedu, yang mengubah garam empedu terkonjugasi primer menjadi asam empedu terdekonjugasi yang kemudian diubah menjadi asam empedu sekunder. Asam empedu sekunder mengaktifkan reseptor asam empedu membran (TGR5) untuk menginduksi produksi GLP-1²⁵.

4. Oksidasi asam lemak, sintesis dan pengeluaran energi

Meningkatkan oksidasi asam lemak, pengeluaran energi dan mengurangi sintesis asam lemak dapat memperbaiki obesitas dan diabetes. *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens*, *Lactobacillus gasseri* dan asam lemak rantai pendek telah dilaporkan meningkatkan oksidasi asam lemak di jaringan adiposa. *Akkermansia muciniphila* telah diketahui dapat meningkatkan kadar 2-oleoyl gliserol (2-OG), 2-palmitoilgliserol (2-PG), 2-asilgliserol (2-AG) dalam jaringan adiposa yang meningkatkan oksidasi asam lemak dan diferensiasi adiposa. *Bacteroides acidifaciens* juga meningkatkan oksidasi asam lemak di jaringan adiposa melalui jalur TGR5-PPAR- α . Demikian juga, butirat dapat meningkatkan oksidasi asam lemak dan termogenesis dengan menghambat proses deasetilasi histon di otot yang meningkatkan pengeluaran energi sebagian dengan mempromosikan fungsi mitokondria di otot. Di hati dan jaringan adiposa, butirat dan dua asam lemak rantai pendek lainnya, yaitu propionat dan asetat dapat menurunkan ekspresi PPAR- γ yang kemudian meningkatkan oksidasi asam lemak. *Lactobacillus gasseri* telah terbukti mengurangi obesitas dengan meningkatkan gen oksidasi asam lemak dan mengurangi gen terkait sintesis asam lemak. Oleh karena itu, anggota mikrobiota memiliki efek menguntungkan pada diabetes tipe 2 melalui modulasi metabolisme asam lemak

dan pengeluaran atau defisit energi yang dapat mengurangi obesitas dan diabetes yang menyertainya²¹.

5. Efek gabungan bakteri

Selain mekanisme yang disebutkan di atas, beberapa mikroba juga dapat mempengaruhi fisiologi *host* dengan meningkatkan potensi mikrobiota menguntungkan lainnya atau dengan mekanisme *cross feeding*. Beberapa spesies bakteri *Bifido* terbukti memiliki interaksi *cross feeding* dengan mikrobiota lain seperti *Faecalibacterium* dan *Roseburia*²¹. Misalnya pada *L. casei* diketahui dapat meningkatkan bakteri penghasil butirat yang bermanfaat pada saluran cerna²⁶.

Ringkasan

Potensi dari mikrobiota dan metabolisme saluran pencernaan menjadi target yang menjanjikan untuk meningkatkan kontrol glikemik dan mengobati diabetes tipe 2. Data terbaru menunjukkan bahwa efek penurunan glukosa metformin dimediasi oleh perubahan komposisi dan fungsi mikrobiota usus. Sehingga tantangan besar untuk masa depan adalah personalisasi nutrisi untuk memungkinkan saran diet individu diabetes, dengan mempertimbangkan mikrobiota usus, penggunaan obat, genetika dan faktor lingkungan yang relevan. Probiotik dapat memberikan kesempatan untuk meningkatkan efek kesehatan yang baik dari diet atau obat antihiperglikemik.

Daftar Pustaka

1. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10). doi:10.1038/nrendo.2016.105
2. Zhang S, Cai Y, Meng C, et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172. doi:10.1016/j.diabres.2020.108645
3. Ahmadizar F, Li R, Wu Q, et al. *OPEN ACCESS EDITED BY Comparative*

- Analysis of the Efficacies of Probiotic Supplementation and Glucose-Lowering Drugs for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.*
4. Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66(3). doi:10.1007/s12020-019-02103-8
 5. de La Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care*. 2017;40(1). doi:10.2337/dc16-1324
 6. Kyriachenko Y, Falalyeyeva T, Korotkiy O, Molochechek N, Kobylak N. Crosstalk between gut microbiota and antidiabetic drug action. *World J Diabetes*. 2019;10(3). doi:10.4239/wjd.v10.i3.154
 7. McMurdie PJ, Stoeva MK, Justice N, et al. Increased circulating butyrate and ursodeoxycholate during probiotic intervention in humans with type 2 diabetes. *BMC Microbiol*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12866-021-02415-8
 8. Uusitupa M, Khan TA, Viguiouk E, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(11). doi:10.3390/nu11112611
 9. Barthow C, Hood F, Crane J, et al. A randomised controlled trial of a probiotic and a prebiotic examining metabolic and mental health outcomes in adults with pre-diabetes. *BMJ Open*. 2022;12(3). doi:10.1136/bmjopen-2021-055214
 10. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2). doi:10.1371/journal.pone.0009085
 11. Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia*. 2017;60(6):943-951. doi:10.1007/s00125-017-4278-3
 12. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581). doi:10.1038/nature15766
 13. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016;535(7612). doi:10.1038/nature18646
 14. Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. *PLoS One*. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0071108
 15. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1). doi:10.1111/jdi.12673
 16. Dagdeviren S, Jung DY, Friedline RH, et al. IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *FASEB Journal*. 2017;31(2). doi:10.1096/fj.201600832R
 17. Zhu C, Song K, Shen Z, et al. Roseburia intestinalis inhibits interleukin-17 excretion and promotes regulatory T cells differentiation in colitis. *Mol Med Rep*. 2018;17(6). doi:10.3892/mmr.2018.8833
 18. Zhang L, Qin Q, Liu M, Zhang X, He F, Wang G. *Akkermansia muciniphila* can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathog Dis*. 2018;76(4). doi:10.1093/femspd/fty028
 19. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. *Lactobacillus rhamnosus* NCDC17

- ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocintreated rats. *Benef Microbes*. 2017;8(2). doi:10.3920/BM2016.0090
20. Hall AB, Yassour M, Sauk J, et al. A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Med*. 2017;9(1). doi:10.1186/s13073-017-0490-5
21. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
22. Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation*. 2018;138(22). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714
23. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017;23(1). doi:10.1038/nm.4236
24. Dang F, Jiang Y, Pan R, et al. Administration of Lactobacillus paracasei ameliorates type 2 diabetes in mice. *Food Funct*. 2018;9(7). doi:10.1039/c8fo00081f
25. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4). doi:10.1530/EJE-14-0874
26. Li X, Wang E, Yin B, et al. Effects of lactobacillus casei CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Benef Microbes*. 2017;8(3). doi:10.3920/BM2016.0167