



e-ISSN : 2621-4660, p-ISSN : 1979-004X

Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada
Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi

Home page : https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_JKBTH/index



PERAN MIKROBIOTA USUS DALAM DIABETES TIPE 2: HUBUNGAN DENGAN DISBIOSIS

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN DIABETES: ITS RELATIONSHIP WITH DYSBIOSIS

Wulan Maulani Suryanti*, Siti Saidah

Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung
Jl. Soekarno-Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614
*e-mail korespondensi: 241ff07007@bku.ac.id , siti.saidah@bku.ac.id

ABSTRAK

Mikrobiota usus merupakan ekosistem kompleks yang terdiri dari triliunan mikroorganisme yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme, sistem imun, dan homeostasis tubuh. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa disbiosis mikrobiota dapat mempengaruhi perkembangan diabetes tipe 2 melalui berbagai mekanisme, termasuk peradangan sistemik, gangguan pengaturan glukosa, dan resistensi insulin. Artikel ini mengulas peran mikrobiota usus dalam patogenesis diabetes tipe 2, dengan fokus pada perubahan komposisi mikrobiota yang terjadi pada pasien diabetes. Peningkatan bakteri patogen dan penurunan bakteri penghasil butirir berkontribusi pada perkembangan penyakit diabetes tipe 2. Selain itu, intervensi berbasis mikrobiota, seperti penggunaan probiotik dan prebiotik, postbiotik, bakteriofag, FMT, intervensi diet, dan olahraga, menunjukkan potensi dalam memodulasi mikrobiota dan memperbaiki gangguan metabolik yang terkait dengan diabetes. Pemahaman yang lebih dalam tentang hubungan antara mikrobiota usus dan diabetes tipe 2 dapat membuka peluang untuk pengembangan strategi terapeutik baru yang lebih efektif dalam pengelolaan penyakit ini.

Kata Kunci : mikrobiota usus, diabetes tipe 2, disbiosis

ABSTRACT

The gut microbiota is a complex ecosystem comprising trillions of microorganisms that play a vital role in regulating metabolism, the immune system, and overall body homeostasis. Recent studies indicate that gut microbiota dysbiosis can influence the development of type 2 diabetes through various mechanisms, including systemic inflammation, impaired glucose regulation, and insulin resistance. This article reviews the role of gut microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes, focusing on the compositional changes observed in diabetic patients. The increase in pathogenic bacteria and the decrease in butyrate-producing bacteria contribute to the progression of type 2 diabetes. In addition, microbiota-based interventions, such as the use of probiotics and prebiotics, postbiotics, bacteriophages, FMT, dietary interventions, and exercise, show potential in modulating the microbiota and ameliorating metabolic disorders associated with diabetes. A deeper understanding of the relationship between gut microbiota and type 2 diabetes could pave the way for developing more effective therapeutic strategies for managing this disease.

Keywords: gut microbiota, type 2 diabetes, dysbiosis

Diterima: 29 Januari 2025

Direview: 31 Januari 2025

Diterbitkan: 26 Februari 2025

PENDAHULUAN

Jumlah kasus diabetes meningkat secara global. Diabetes adalah penyakit metabolik yang rumit dan disebabkan oleh banyak faktor risiko, termasuk genetika, jenis kelamin, gaya hidup, pola makan, penuaan, dan epigenetik. Diabetes melitus terbagi menjadi dua jenis yaitu diabetes tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun terhadap protein pulau pankreas (Lestari *et al.*, 2021), dan diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat tubuh yang resisten terhadap insulin atau kekurangan produksi insulin. Diabetes tipe 2 merupakan salah satu masalah kesehatan global yang semakin meningkat prevalensinya. (*American Diabetes Association*, 2023).

Diabetes tipe 2, yang mencakup 90% kasus diabetes, mempengaruhi lebih dari 422 juta orang di seluruh dunia (G. Yang *et al.*, 2021). Disfungsi sel- β pankreas dan resistensi insulin perifer adalah tanda penyakit metabolik progresif yang dikenal sebagai diabetes melitus tipe 2, yang dapat menyebabkan peradangan kronis tingkat rendah dan gangguan metabolisme glukosa. Faktor genetik dan lingkungan berkontribusi pada perkembangan penyakit kronis ini. Faktor lingkungan tertentu, seperti asupan kalori, komposisi nutrisi, polusi udara sekitar, dan kurangnya aktivitas fisik, berkontribusi pada peningkatan terus-menerus penyakit ini (Zhou *et al.*, 2022).

Mikrobiota usus merupakan ekosistem kompleks yang terdiri dari komunitas mikroorganisme yang mencakup triliunan bakteri yang mencakup setidaknya 1000 spesies berbeda, termasuk bakteri, virus, jamur, dan *archaea*, yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme, sistem imun, dan homeostasis tubuh (Iatcu *et al.*, 2022). Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian tentang mikrobiota usus telah menjadi bidang yang menjanjikan dalam memahami berbagai aspek fisiologi tubuh manusia, termasuk dalam penyakit metabolik seperti diabetes.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *dysbiosis* mikrobiota dapat mempengaruhi perkembangan diabetes melalui berbagai mekanisme, seperti peradangan sistemik, gangguan pengaturan glukosa, dan resistensi insulin. Pada diabetes tipe 2, ketidakseimbangan mikrobiota berkontribusi pada perubahan metabolik, meningkatkan kadar peradangan, serta merusak fungsi normal sistem pencernaan dan metabolisme glukosa.

Pentingnya mikrobiota usus dalam patogenesis diabetes membuka peluang baru dalam pengembangan strategi terapeutik berbasis mikrobiota. Probiotik, prebiotik, dan intervensi lainnya telah dipelajari untuk memodulasi mikrobiota dan memitigasi gangguan metabolik yang terkait dengan diabetes. Pendahuluan ini bertujuan untuk memberikan gambaran umum tentang hubungan antara mikrobiota usus dan diabetes, serta untuk menekankan pentingnya penelitian lebih lanjut dalam bidang ini untuk pengembangan terapi berbasis mikrobiota.

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis dengan menggunakan elektronik database seperti *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *PubMed*, dan website. Pencarian dilakukan menggunakan 2 kriteria yaitu kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi berupa jurnal nasional/internasional, dan website yang memuat informasi terkait topik seperti diabetes, dan mikrobiota usus, terindeks *sinta/scopus* dan memiliki waktu publikasi jurnal dari tahun 2017- 2024. Kriteria eksklusi berupa jurnal nasional/internasional, dan website yang memiliki waktu publikasi dari tahun 2017-2024 yang tidak spesifik untuk mikrobiota usus untuk diabetes, tidak terindeks *sinta/scopus* dan tidak memuat informasi yang diinginkan.

Hasil pencarian diperoleh sebanyak artikel-artikel yang dianggap relevan dengan topik penelitian. Kemudian analisa data pada hasil review artikel dilakukan dengan menggunakan metode pengambilan data *Narrative Literatur Review* (NLR) yang digunakan untuk mengidentifikasi, menganalisis, dan merangkum literatur yang telah diterbitkan sebelumnya untuk mencegah duplikasi literatur dan menyelidiki bidang penelitian yang belum terjamah (PRATAMA, 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN / RESULTS AND DISCUSSION

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia, salah satu jenis nya adalah diabetes tipe 2 yang terjadi karena kombinasi resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) 2019, sekitar 463 juta orang dewasa di seluruh dunia menderita diabetes, dengan tingkat prevalensi peningkatan rata-rata 51% (Zhang *et al.*, 2021). Studi telah menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran

penting dalam diabetes tipe 2. Mikrobiota usus mengatur glukosa dan sensitivitas insulin. Mengubah mikrobiota usus dapat membantu membalikkan toleransi glukosa yang terganggu, yang dapat memperbaiki gejala pasien diabetes.

Dalam studi diabetes tipe 2, genus yang paling sering ditemukan bermanfaat adalah *bacterioides* dan *bifidobacterium*. Diamana penelitian yang menguji beberapa spesies dari genus ini (*B. bifidum*, *B. lon-gum*, *B. infantis*, *B. animalis*, *B. pseudocatenulatum*, *B. breve*) menunjukkan peningkatan toleransi glukosa yang dapat mengartikan bahwa bifidobacterium secara alami meruakan probiotik berperan protektif pada diabetes tipe 2 (Gurung *et al.*, 2020). Genus kedua yang paling sering dilaporkan adalah *bacteroides*. Pada Tingkat spesies *bacteroides intestinalis*, *bacteroides 20-3*, *bacteroides vulgatus*, *bacteroides acidifaciens* dan *bacteroides uniformis* dapat meningkatkan intoleransi glukosa dan resistensi insulin pada tikus diabetes sehingga memiliki peran pada metabolisme glukosa pada manusia dan hewan percobaan (J. Y. Yang *et al.*, 2017).

Pengaruh mikrobiota terhadap metabolisme pada pasien Diabetes tipe 2 diantaranya memodulasi peradangan dimana spesies *Roseburia intestinalis* (*R. intestinalis*) diketahui dapat meningkatkan produksi IL-22, suatu sitokin anti-inflamasi untuk mengembalikan sensitivitas insulin dan meringankan diabetes (Zhu *et al.*, 2018), dan metabolisme glukosa dimana beberapa spesies dari *Lactobacilli* dan *Akkermansia muciniphila* memiliki aktivitas penghambat alfa-glukosidase yang kuat yang mencegah pemecahan karbohidrat kompleks dan mengurangi hiperglikemia pasca makan (Dang *et al.*, 2018).

Tabel 1. Komposisi mikrobiota usus yang berbeda antara pasien diabetes melitus dan kontrol sehat.

Pasien Diabetes tipe 2		Ada di Kedua Kondisi	Kontrol Sehat
<i>Abiotrophia</i> ¹	<i>Parabacteroides</i> ²	<i>Clostridium</i> ¹	<i>Anaerostipes</i> ¹
<i>Acidaminococcus</i> ¹	<i>Prevotella</i> ²	<i>Eubacterium</i> ¹	<i>Blautia</i> ¹
<i>Anaerotruncus</i> ¹	<i>Bifidobacterium</i> ³	<i>Streptococcus</i> ¹	<i>Clostridiales</i> ¹
<i>Bacillus Bulleidia</i> ¹	<i>Collinsella</i> ³	<i>Alistipes</i> ²	<i>Coprococcus</i> ¹
<i>Dorea Holdemania</i> ¹	<i>Eggerthella</i> ³	<i>Bacteroides</i> ²	<i>Faecalibacterium</i> ¹
<i>Lactobacillus</i> ¹	<i>Bilophila</i> ⁴	<i>Escherichia</i> ⁴	<i>Lachnospira</i> ¹
<i>Oscillobacter</i> ¹	<i>Enterobacteriaceae</i> ⁴	<i>Akkermansia</i> ⁵	<i>Megamonas</i> ¹
<i>Peptostreptococcus</i> ¹	<i>Desulfovibrio</i> ⁴		<i>Megasphaera</i> ¹
<i>Ruminococcus</i> ¹	<i>Pseudomonas</i> ⁴		<i>Roseburia</i> ¹
<i>Staphylococcus</i> ¹	<i>Fusobacterium</i> ⁵		<i>Veillonella</i> ¹
<i>Sporobacter</i> ¹			<i>Haemophilus</i> ⁴
<i>Subdoligranulum</i> ¹			

Keterangan : *Phylum Firmicutes*¹, *Bacteroidetes*², *Actinobacteria*³, *Proteobacteria*⁴, *Verrucimicrobia*⁵ (Umirah *et al.*, 2021).

Diabetes dan Metabolit Mikrobiota Usus

Sebagian besar metabolit dapat memasuki sirkulasi termasuk SCFA, metabolit triptofan, TMAO, LPS, dan BA. Ada bukti bahwa metabolit ini memainkan peran penting dalam perkembangan diabetes tipe 2 sistemik dan berfungsi sebagai molekul yang mengirimkan sinyal melalui berbagai reseptor (D. Wang *et al.*, 2022).

1. Short-chain fatty acids (SCFA)

Produk utama fermentasi anaerobik pati dan serat oleh mikrobiota usus adalah SCFA atau asam lemak rantai pendek. Tubuh menghasilkan asam butirat, asetat, dan propionat, yang merupakan SCFA yang paling umum. SCFA dapat diproduksi oleh *Clostridium perfringens* IV dan XIV, zat-zat ini

kemudian masuk ke epitel kolon melalui protein transport monokarboksilat yang membutuhkan energi H atau natrium untuk diproduksi. Selanjutnya, SCFA yang tersisa dilepaskan dari usus ke dalam sirkulasi melalui sistem portal di hati, ini berkontribusi pada perkembangan obesitas, resistensi insulin, diabetes tipe 2 dan beberapa penyakit lainnya.

Mekanisme utama SCFA mengatur metabolisme dan peradangan pada diabetes tipe 2. SCFA diproduksi melalui konversi serat makanan oleh mikrobiota usus dan selanjutnya masuk ke dalam sel secara langsung atau bekerja pada reseptor transmembran seperti FFAR2, FFAR3, dan GPR109A jenis reseptor yang termasuk dalam keluarga G-protein-coupled receptors (GPCRs). yang berperan dalam memperbaiki jalur terkait diabetes tipe 2, seperti oksidasi asam lemak, metabolisme glukosa, dan respons peradangan. Sementara itu, SCFA dapat menghambat pelepasan faktor peradangan seperti TNF- α dan IL-1 β yang dipicu oleh LPS melalui jalur NK-kB, sehingga meredakan respons peradangan (Wu *et al.*, 2023).

2. Lipopolisakarida (LPS)

Salah satu karakteristik dinding sel bakteri gram negatif adalah *lipopolysaccharide* (LPS), yang bertanggung jawab atas patogenesis diabetes tipe 2. Konsentrasi LPS juga meningkat sebagai akibat dari disregulasi ekologis yang disebabkan oleh asupan lemak tinggi; ini menyebabkan pelepasan TNF, IL-1, dan IL-6 (sitokin proinflamasi), serta peradangan sistemik. Endotoksemia dapat menyebabkan respons imun inang berkembang menjadi kondisi pro-inflamasi, yang dapat menyebabkan diabetes tipe 2 (Q. Zhu *et al.*, 2020). Sitokin inflamasi ini meningkat pada pasien dengan diabetes, yang menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi sel- β pankreas (Wu *et al.*, 2023).

3. Bile acids (Asam Empedu)

Bile acids merupakan molekul sinyal yang mengatur sensitivitas insulin dan peradangan pada diabetes tipe 2 melalui reseptor farnesoid X (FXR) dan reseptor *Takeda G protein-coupled 5* (TGR5) (Shen *et al.*, 2022). Mekanisme utama BA yang mengatur homeostasis glukosa pada diabetes tipe 2 yang menggambarkan metabolisme dan transformasi asam empedu di hati, usus, pankreas, dan jaringan adiposa, serta mekanisme yang mengatur homeostasis glukosa melalui dua reseptor asam empedu utama, FXR dan TGR5 (Wu *et al.*, 2023).

4. Metabolit Triptopan

Mikrobiota usus memiliki kemampuan untuk mengubah asam amino esensial triptofan menjadi molekul seperti indole dan turunannya, seperti indole-3-laktat (ILA), asam indole-3-propionat (IPA), dan indole-3-asetaldehid (IAld) yang telah terlibat dalam patogenesis diabetes tipe 2. Indole (hasil pemecahan triptofan) menstimulasi sekresi GLP-1 dari sel di usus, yang mengakibatkan pelepasan insulin dan penurunan kadar glukosa darah (Qi *et al.*, 2022).

5. Trimethylamine N-Oxide (TMAO)

Trimethylamine N-Oxide (TMAO) dapat berkontribusi terhadap perkembangan diabetes tipe 2 dengan meningkatkan resistensi insulin, mengganggu toleransi glukosa, dan memicu peradangan (De Vos *et al.*, 2022). Mikrobiota usus dapat memecah kolin, karnitin, atau betain menjadi trimetilamina (TMA) dan dimetilamina (DMA), yang diserap ke dalam aliran darah dan diangkut ke hati. Dengan menurunkan kadar TMAO, dapat mengurangi gangguan toleransi glukosa dan meningkatkan peradangan jaringan adiposa pada pasien dengan diabetes tipe 2 (Kalagi *et al.*, 2022).

Disbiosis Mikrobiota Usus pada Diabetes tipe 2

Disbiosis mikrobiota usus adalah ketidakseimbangan dalam komposisi dan fungsi mikroorganisme yang menghuni saluran pencernaan. Jumlah bakteri penghasil butir, seperti *Eubacterium rectale*, *Clostridiales sp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, dan *Roseburia intestinalis*, berkurang pada pasien diabetes tipe 2. Sebaliknya, bakteri yang terkandung dalam pasien diabetes tipe 2 sebagian besar adalah patogen yang sudah ada kondisinya sebelumnya, seperti *Escherichia coli*, beberapa spesies *Clostridium*, *Bacteroides caccae*, dan *Eggerthella lenta*.

Penelitian lain menyebutkan terdapat peningkatan jumlah *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*, dan beberapa jenis *Clostridiales* pada pasien diabetes tipe 2 di Eropa. Selain itu, bakteri penghasil butir seperti *Roseburia*, *Eubacterium eligens*, *Bacteroides intestinalis*, dan beberapa spesies *Clostridium* telah menurun dalam populasi pasien ini. *R. intestinalis* dan *F. prausnitzii* terbukti sangat berbeda untuk diabetes tipe 2 (G. Yang *et al.*, 2021).

Pada pasien diabetes tipe 2, disbiosis ini berperan signifikan dalam perkembangan dan progresi penyakit (Sasidharan Pillai *et al.*, 2024). Penelitian sebelumnya menemukan bahwa mikrobiota usus

mengalami disregulasi sedang pada pasien diabetes tipe 2, beberapa bakteri patogen seperti *Clostridium hathewayi*, *Clostridium symbiosum*, dan *Escherichia coli*, meningkat pada pasien diabetes tipe 2, sementara pada kontrol sehat memiliki bakteri yang menghasilkan butirir lebih banyak. Dibandingkan dengan orang yang toleransi glukosa normal, pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki lebih banyak empat spesies *Lactobacillus* dan lima spesies *Clostridium* (Chen et al., 2019).

Spesies *Lactobacillus* berkorelasi positif dengan glukosa puasa dan hemoglobin glikosilasi (HbA1c). Sementara spesies *Clostridium* berkorelasi negatif dengan glukosa puasa, HbA1c, dan trigliserida plasma, yang menunjukkan bahwa mikrobiota ini mungkin terkait dengan perkembangan diabetes tipe 2. Diketahui kadar *Lactobacillus* meningkat secara signifikan, sementara kadar *Clostridium coccoides* dan *Clostridium leptum* menurun secara signifikan pada pasien diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis (Shih et al., 2020).

Disbiosis mikrobiota usus dapat mengubah fungsi penghalang usus dan jalur metabolisme inang secara langsung atau tidak langsung terkait pada diabetes tipe 2 (Sharma & Tripathi, 2019). Hal ini dikarenakan metabolisme lipoprotein yang rusak pada diabetes tipe 2 juga mengurangi katabolisme LPS, meningkatkan peradangan terkait endotoksemia. Pasien diabetes tipe 2 menunjukkan penurunan mikrobiota usus penghasil butirir dibandingkan dengan kontrol sehat, yang menyebabkan gangguan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin (Harsch & Konturek, 2018).

Spesies seperti *P. copri* dan *Bacteroides*, yang mendorong biosintesis *branched-chain amino acids* (BCAA), banyak terdapat pada pasien diabetes tipe 2, *P. copri* diidentifikasi sebagai spesies kunci yang mendorong hubungan antara sintesis BCAA mikrobiota usus, yang memperburuk intoleransi glukosa dan mengurangi sensitivitas insulin. Pada penderita diabetes tipe 2, terjadi penurunan jumlah bakteri yang melindungi penghalang usus, seperti *A. muciniphila* dan *Faecali prausnitzii*, juga peningkatan jumlah bakteri yang merusak penghalang usus, seperti *Escherichia coli*. Sebuah penelitian mengatakan, dengan menurunkan kadar kolin dan L karnitin, prekursor TMAO, sehingga menghasilkan toleransi glukosa yang lebih baik pada orang dewasa. Kadar LPS dan protein pengikat LPS yang diketahui lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan kontrol sehat (Horvath et al., 2024).

Mikrobiota Usus Sebagai Biomarker Prognosis pada Diabetes tipe 2

1. Probiotik dan prebiotik

Diabetes tipe 2 dapat dikaitkan dengan disbiosis mikrobiota usus. Probiotik seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, prebiotik seperti *oligofruktosa* dan inulin, dan sinbiotik seperti kombinasi keduanya berperan dalam disbiosis mikrobiota (Dahiya & Nigam, 2022). Mikroorganisme hidup yang disebut probiotik, memiliki manfaat bagi inangnya jika diberikan secara memadai. Probiotik melakukan banyak hal untuk membentuk kembali komposisi mikrobiota usus. Ini termasuk mencegah aktivitas α -glukosidase, menghasilkan asam laktat, menguatkan penghalang usus, mengatur sistem kekebalan, menghasilkan SCFA, dan mengatur metabolisme asam empedu (Tiderencel et al., 2020).

Pemberian probiotik, yaitu suplemen yang mengandung bakteri baik (misalnya, *Lactobacillus* atau *Bifidobacterium*), bertujuan untuk memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus pada pasien diabetes tipe 2. Probiotik ini dapat meningkatkan jumlah bakteri yang mendukung metabolisme glukosa dan mengurangi peradangan yang berhubungan dengan resistensi insulin. Studi klinis yang dilakukan pada pasien dengan diabetes mellitus, probiotik telah terbukti meningkatkan metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Hasilnya, kombinasi dari *Bifidobacterium lactis* LMG P-28149 dan *Lactobacillus rhamnosus* LMG S-28148 meningkatkan ekspresi PPAR γ dan meningkatkan sensitivitas insulin. Juga dapat menekan akumulasi lipid dalam adiposit (Kim et al., 2019). Selain itu, *Lactobacillus fermentum* meningkatkan ekspresi transporter glukosa 4 (GLUT4), GLP-1 dan ZO-1, sehingga meningkatkan toleransi glukosa (Archer et al., 2021).

Prebiotik adalah senyawa yang dimanfaatkan secara khusus oleh mikroorganisme di dalam tubuh inang. Beberapa jenis prebiotik yang umum, seperti inulin, fruktooligosakarida, galaktosa, dan pati resisten, diketahui memberikan manfaat bagi gangguan metabolik. Tubuh manusia tidak dapat mencerna serat prebiotik seperti inulin, yang difermentasi oleh mikrobiota untuk menghasilkan SCFA di usus besar (Birkeland et al., 2020). Studi klinis yang dilakukan dengan konsumsi inulin meningkatkan produksi SCFA dan oksidasi lipid, sehingga meningkatkan kontrol glikemik (van der Beek et al., 2018). Studi lain menemukan bahwa suplementasi ester inulin-propionat meningkatkan kadar propionat kolon dan meningkatkan sekresi GLP-1.

2. Bakteriofag

Mikrobiota usus bukan berisikan bakteri saja, tetapi juga berisikan virus (didominasi oleh bakteriofag). Bakteriofag (Fag), adalah virus prokariotik yang menyerang bakteri pada inang spesifik (Hsu *et al.*, 2019). Bakteriofag menyerang bakteri secara selektif dengan bergantung spesifik pada inangnya, serta memiliki keterkaitan dengan penyakit metabolik. Pada pasien diabetes tipe 2, terjadi perubahan dalam komposisi taksonomi virus serta penurunan hubungan antara virus dan bakteri (Santiago-Rodriguez & Hollister, 2019).

Bakteriofag dapat mempengaruhi genetika inangnya melalui jalur lisogenik, yang dapat mengakibatkan perubahan kadar metabolit, baik meningkat maupun menurun. Kelimpahan fag *Klebsiella* diketahui memiliki korelasi negatif dengan kadar triptofan. Hal ini menunjukkan bahwa fag tersebut dapat menargetkan jalur metabolisme triptofan, mengatur produksi turunan indol, dan berpotensi menghambat aktivitas reseptor hidrokarbon aril (AhR), yang pada akhirnya dapat membantu mencegah resistensi insulin (Santiago-Rodriguez & Hollister, 2019).

3. Fecal Microbiota Transplantation (FMT)

Fecal Microbiota Transplantation (FMT) atau transplantasi mikrobiota feses adalah prosedur medis di mana mikrobiota sehat yang terdapat dalam tinja seseorang (donor) dipindahkan ke saluran pencernaan orang lain (resipien) untuk memperbaiki keseimbangan mikrobiota di usus. Prosedur ini dilakukan dengan tujuan untuk mengatasi gangguan kesehatan yang disebabkan oleh ketidakseimbangan mikrobiota usus (*dysbiosis*). FMT telah direkomendasikan sejak tahun 2013 sebagai langkah pencegahan untuk infeksi *Clostridium difficile* kronis. Selain itu, prosedur ini juga terbukti memberikan manfaat positif pada kondisi seperti kolitis ulseratif dan penyakit metabolik, termasuk diabetes tipe 2 (H. Wang *et al.*, 2020).

Sebuah penelitian telah menunjukkan bahwa pengobatan FMT pada tikus dapat mengurangi kadar glukosa, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengurangi apoptosis sel islet. Transplantasi mikroba feses dari manusia sehat ke tikus diabetes dilaporkan mampu memperbaiki gangguan metabolisme glukosa. Hal ini terjadi melalui perubahan komposisi bakteri yang meningkatkan produksi SCFA dan merangsang pelepasan GLP-1 melalui reseptor GPR43 (Han *et al.*, 2021). Sebaliknya, tikus yang menerima transplantasi mikrobiota usus dari pasien dengan diabetes tipe 2 ditemukan mengalami gangguan regulasi glukosa darah, yang berkaitan dengan perubahan metabolisme asam empedu (C. Wang *et al.*, 2022).

Pasien dengan tingkat keragaman mikrobiota usus yang rendah menunjukkan respons yang lebih signifikan, menandakan bahwa karakteristik mikrobiota usus pasien merupakan faktor penting yang memengaruhi efektivitas pengobatan (Zhang *et al.*, 2021). FMT mungkin tidak efektif atau bahkan menimbulkan efek samping karena komposisi mikrobiota usus yang kompleks (Yu *et al.*, 2020). FMT belum sepenuhnya aman untuk diterapkan dalam praktik klinis. Penelitian yang dilakukan pada Juni 2019, melaporkan bahwa dua pasien mengalami infeksi bakteri patogen *Escherichia coli* (*E. coli*) setelah menjalani FMT, yang menyebabkan bakteremia berat dan berujung pada satu kasus kematian (DeFilipp *et al.*, 2019). Sehingga perlu penelitian lebih jauh untuk menguji keamanan dari penggunaan FMT tersebut.

4. Intervensi Diet

Hal yang paling penting sarana penunjang untuk pengobatan penyakit diabetes adalah perubahan struktur makanan. Serat makanan telah menarik banyak perhatian karena efeknya yang signifikan terhadap peningkatan diabetes tipe 2 (McRae, 2018). Ma-Pi diet atau Makanan Pengatur Pola Inti, kaya akan karbohidrat kompleks, produk fermentasi, the hijau dan kacang-kacangan dapat meningkatkan keragaman mikrobiota usus, memperkaya bakteri penghasil asam lemak rantai pendek dan bakteri penghasil lender. Misalnya seperti *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Lachnospira*, *Bacterioides*, dan *Roseburia*, menghambat *Collinsella* dan bakteri *Streptococcus* dengan efek proinflamasi, dan mengurangi peradangan pada usus (Hu *et al.*, 2020).

Seiring dengan penurunan HbA1c, serat makanan dapat meningkatkan populasi bakteri penghasil SCFA, meningkatkan tingkat SCFA dalam usus, menghentikan perkembangan bakteri berbahaya, mendorong sel usus untuk mengeluarkan GLP-1, dan meningkatkan kadar insulin dan HbA1c pada pasien. Reaksi individu terhadap serat makanan juga dipengaruhi oleh mikrobiota usus (Zhao *et al.*, 2018).

5. Olahraga

Olahraga sangat penting untuk meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi glukosa darah, dan menghambat peradangan (Teich et al., 2019). Studi klinis tentang mikrobiota usus menawarkan pemahaman baru tentang bagaimana olahraga mengontrol diabetes. Olahraga tidak hanya meningkatkan keragaman mikrobiota usus tetapi juga meningkatkan konsentrasi *A. muciniphila* pada flora usus yang berkorelasi negatif dengan diabetes tipe 2, kelimpahan *Bacteroides* meningkat setelah latihan fisik, sementara kelimpahan pada genus *Clostridium* dan *Blautia* mengalami penurunan (Motiani et al., 2020).

Melalui jalur sinyal SCFA/FFAR/GLP-1, mikrobiota usus dapat mengatur diabetes tipe 2. Dengan demikian, perubahan mikrobiota usus memiliki korelasi positif dengan penyerapan glukosa, yang berarti bahwa mikrobiota usus dapat membantu pasien diabetes menurunkan kadar glukosa darah (Hamasaki, 2018). Mikrobiota usus pasien yang mendapat manfaat dari olahraga dapat meningkatkan sintesis SCFA, GABA, dan menguraikan BCAA. Jumlah *Bacteroides* dan konsentrasi GABA dapat menunjukkan reaksi terhadap intervensi olahraga (Liu et al., 2020).

KESIMPULAN DAN SARAN

Peran mikrobiota usus dalam diabetes tipe 2 menunjukkan bahwa mikrobiota usus memiliki pengaruh signifikan terhadap perkembangan dan pengelolaan diabetes tipe 2. Perubahan dalam komposisi mikrobiota dapat berkontribusi pada resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas, yang merupakan ciri khas diabetes tipe 2. Penelitian pada populasi beragam dengan mengembangkan studi yang mencakup populasi yang beragam secara etnis dan geografis untuk memahami variasi mikrobiota usus dan respon terhadap intervensi pada diabetes tipe 2. Hal ini penting untuk memastikan bahwa hasil penelitian dapat diterapkan secara luas. Intervensi yang menargetkan mikrobiota usus, seperti penggunaan probiotik dan prebiotik, postbiotik, bakteriofag, dan FMT, menunjukkan potensi dalam meningkatkan kesehatan metabolik dan mengurangi gejala diabetes. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih dalam tentang hubungan antara mikrobiota usus dan diabetes tipe 2 dapat membuka jalan untuk pengembangan strategi terapeutik baru yang lebih efektif dalam pengelolaan penyakit ini.

Analisis komposisi mikrobiota individu dengan mengidentifikasi spesies mikroba yang berkontribusi terhadap perbaikan atau perburukan diabetes tipe 2 pada tingkat individu. Dengan menggunakan teknologi sequencing genom, penelitian dapat membedakan profil mikrobiota di antara pasien diabetes dan non-diabetes untuk merumuskan terapi yang lebih personal. Selain itu pengembangan terapi kombinasi yang mengintegrasikan modifikasi diet, probiotik, dan prebiotik sebagai bagian dari pendekatan terapeutik untuk pasien diabetes. Penelitian perlu mengeksplorasi interaksi antara diet dan mikrobiota usus dalam konteks pengelolaan diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Archer, A. C., Muthukumar, S. P., & Halami, P. M. (2021). *Lactobacillus fermentum* MCC2759 and MCC2760 Alleviate Inflammation and Intestinal Function in High-Fat Diet-Fed and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 13(4), 1068–1080. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09744-0>
- Birkeland, E., Gharagozlian, S., Birkeland, K. I., Valeur, J., Måge, I., Rud, I., & Aas, A. M. (2020). Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59(7), 3325–3338. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02282-5>
- Chen, P. C., Chien, Y. W., & Yang, S. C. (2019). The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Nutrition*, 63–64, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.019>
- Dahiya, D., & Nigam, P. S. (2022). The Gut Microbiota Influenced by the Intake of Probiotics and Functional Foods with Prebiotics Can Sustain Wellness and Alleviate Certain Ailments like Gut-Inflammation and Colon-Cancer. *Microorganisms*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030665>
- Dang, F., Jiang, Y., Pan, R., Zhou, Y., Wu, S., Wang, R., Zhuang, K., Zhang, W., Li, T., & Man, C. (2018). Administration of *Lactobacillus paracasei* ameliorates type 2 diabetes in mice. *Food and Function*, 9(7), 3630–3639. <https://doi.org/10.1039/c8fo00081f>

- De Vos, W. M., Tilg, H., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2022). Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 71(5), 1020–1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
- DeFilipp, Z., Bloom, P. P., Torres Soto, M., Mansour, M. K., Sater, M. R. A., Huntley, M. H., Turbett, S., Chung, R. T., Chen, Y.-B., & Hohmann, E. L. (2019). Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 2043–2050. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910437>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Hamasaki, H. (2018). Exercise and glucagon-like peptide-1: Does exercise potentiate the effect of treatment? *World Journal of Diabetes*, 9(8), 138–140. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i8.138>
- Han, X., Wang, Y., Zhang, P., Zhu, M., Li, L., Mao, X., Sha, X., & Li, L. (2021). Kazak faecal microbiota transplantation induces short-chain fatty acids that promote glucagon-like peptide-1 secretion by regulating gut microbiota in db/db mice. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 1077–1087. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1954667>
- Harsch, I. A., & Konturek, P. C. (2018). The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 6(2), 1–28. <https://doi.org/10.3390/medsci6020032>
- Horvath, A., Zukauskaitė, K., Hazia, O., Balazs, I., & Stadlbauer, V. (2024). Human gut microbiome: Therapeutic opportunities for metabolic syndrome—Hype or hope? *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 7(1), 1–32. <https://doi.org/10.1002/edm2.436>
- Hsu, B. B., Gibson, T. E., Yeliseyev, V., Liu, Q., Lyon, L., Bry, L., Silver, P. A., & Gerber, G. K. (2019). Dynamic Modulation of the Gut Microbiota and Metabolome by Bacteriophages in a Mouse Model. *Cell Host and Microbe*, 25(6), 803–814.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.001>
- Hu, Y., Ding, M., Sampson, L., Willett, W. C., Manson, J. A. E., Wang, M., Rosner, B., Hu, F. B., & Sun, Q. (2020). Intake of whole grain foods and risk of type 2 diabetes: Results from three prospective cohort studies. *The BMJ*, 370, 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2206>
- Iatcu, C. O., Steen, A., & Covasa, M. (2022). Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. *Nutrients*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/nu14010166>
- Kalagi, N. A., Thota, R. N., Stojanovski, E., Alburikan, K. A., & Garg, M. L. (2022). Association between Plasma Trimethylamine N-Oxide Levels and Type 2 Diabetes: A Case Control Study. *Nutrients*, 14(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu14102093>
- Kim, D. E., Kim, J. K., Han, S. K., Jang, S. E., Han, M. J., & Kim, D. H. (2019). *Lactobacillus plantarum* NK3 and *Bifidobacterium longum* NK49 Alleviate Bacterial Vaginosis and Osteoporosis in Mice by Suppressing NF- κ B-Linked TNF- α Expression. *Journal of Medicinal Food*, 22(10), 1022–1031. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4419>
- Lestari, Zulkarnain, Sijid, & Aisyah, S. (2021). Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. *UIN Alauddin Makassar*, 1(2), 237–241. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
- Liu, Y., Wang, Y., Ni, Y., Cheung, C. K. Y., Lam, K. S. L., Wang, Y., Xia, Z., Ye, D., Guo, J., Tse, M. A., Panagiotou, G., & Xu, A. (2020). Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metabolism*, 31(1), 77–91.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>
- McRae, M. P. (2018). Dietary Fiber Intake and Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of Chiropractic Medicine*, 17(1), 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2017.11.002>
- Motiani, K. K., Collado, M. C., Eskelinen, J. J., Virtanen, K. A., Löyttyniemi, E., Salminen, S., Nuutila, P., Kallioikoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2020). Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(1), 94–104. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112>
- PRATAMA, B. (2021). *Narrative Review : Ultrasound Berpengaruh Dalam Menurunkan Nyeri Pada Narrative Review : Ultrasound Berpengaruh*. <http://digilib.unisayogya.ac.id/>
- Qi, Q., Li, J., Yu, B., Moon, J. Y., Chai, J. C., Merino, J., Hu, J., Ruiz-Canela, M., Rebholz, C., Wang, Z., Usyk, M., Chen, G. C., Porneala, B. C., Wang, W., Nguyen, N. Q., Feofanova, E. V., Grove,

- M. L., Wang, T. J., Gerszten, R. E., ... Kaplan, R. C. (2022). Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies. *Gut*, 71(6), 1095–1105. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324053>
- Santiago-Rodriguez, T. M., & Hollister, E. B. (2019). Human virome and disease: High-throughput sequencing for virus discovery, identification of phage-bacteria dysbiosis and development of therapeutic approaches with emphasis on the human gut. *Viruses*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/v11070656>
- Sasidharan Pillai, S., Gagnon, C. A., Foster, C., & Ashraf, A. P. (2024). Exploring the Gut Microbiota: Key Insights Into Its Role in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(11), 2709–2719. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae499>
- Sharma, S., & Tripathi, P. (2019). Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *Journal of Nutritional Biochemistry*, 63, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.10.003>
- Shen, Y., Lu, C., Song, Z., Qiao, C., Wang, J., Chen, J., Zhang, C., Zeng, X., Ma, Z., Chen, T., Li, X., Lin, A., Guo, J., Wang, J., & Cai, Z. (2022). Ursodeoxycholic acid reduces antitumor immunosuppression by inducing CHIP-mediated TGF- β degradation. *Nature Communications*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31141-6>
- Shih, C. T., Yeh, Y. T., Lin, C. C., Yang, L. Y., & Chiang, C. P. (2020). Akkermansia muciniphila is negatively correlated with hemoglobin a1c in refractory diabetes. *Microorganisms*, 8(9), 1–13. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091360>
- Teich, T., Zaharieva, D. P., & Riddell, M. C. (2019). Advances in Exercise, Physical Activity, and Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 21(S1), S112–S122. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.2509>
- Tiderencel, K. A., Hutcheon, D. A., & Ziegler, J. (2020). Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(1), 1–18. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3213>
- Umirah, F., Neoh, C. F., Ramasamy, K., & Lim, S. M. (2021). Differential gut microbiota composition between type 2 diabetes mellitus patients and healthy controls: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 173, 108689. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108689>
- van der Beek, C. M., Canfora, E. E., Kip, A. M., Gorissen, S. H. M., Olde Damink, S. W. M., van Eijk, H. M., Holst, J. J., Blaak, E. E., Dejong, C. H. C., & Lenaerts, K. (2018). The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 87, 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.06.009>
- Wang, C., Wang, Y., Yang, H., Tian, Z., Zhu, M., Sha, X., Ran, J., & Li, L. (2022). Uygur type 2 diabetes patient fecal microbiota transplantation disrupts blood glucose and bile acid levels by changing the ability of the intestinal flora to metabolize bile acids in C57BL/6 mice. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01155-8>
- Wang, D., Liu, J., Zhou, L., Zhang, Q., Li, M., & Xiao, X. (2022). Effects of Oral Glucose-Lowering Agents on Gut Microbiota and Microbial Metabolites. *Frontiers in Endocrinology*, 13(July), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.905171>
- Wang, H., Lu, Y., Yan, Y., Tian, S., Zheng, D., Leng, D., Wang, C., Jiao, J., Wang, Z., & Bai, Y. (2020). Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(January), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
- Wu, J., Yang, K., Fan, H., Wei, M., & Xiong, Q. (2023). Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 14(May), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1114424>
- Yang, G., Wei, J., Liu, P., Zhang, Q., Tian, Y., Hou, G., Meng, L., Xin, Y., & Jiang, X. (2021). Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 117, 154712. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154712>
- Yang, J. Y., Lee, Y. S., Kim, Y., Lee, S. H., Ryu, S., Fukuda, S., Hase, K., Yang, C. S., Lim, H. S., Kim, M. S., Kim, H. M., Ahn, S. H., Kwon, B. E., Ko, H. J., & Kweon, M. N. (2017). Gut commensal Bacteroides acidifaciens prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice.

- Mucosal Immunology*, 10(1), 104–116. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.42>
- Yu, E. W., Gao, L., Stastka, P., Cheney, M. C., Mahabamunuge, J., Soto, M. T., Ford, C. B., Bryant, J. A., Henn, M. R., & Hohmann, E. L. (2020). Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The fmt-trim double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Medicine*, 17(3), 1–19. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003051>
- Zhang, L., Chu, J., Hao, W., Zhang, J., Li, H., Yang, C., Yang, J., Chen, X., & Wang, H. (2021). Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5110276>
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., ... Zhang, C. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 359(6380), 1151–1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
- Zhou, Z., Sun, B., Yu, D., & Zhu, C. (2022). Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12(February), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
- Zhu, C., Song, K., Shen, Z., Quan, Y., Tan, B., Luo, W., Wu, S., Tang, K., Yang, Z., & Wang, X. (2018). *Roseburia intestinalis* inhibits interleukin-17 excretion and promotes regulatory T cells differentiation in colitis. *Molecular Medicine Reports*, 17(6), 7567–7574. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8833>