

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS TERAPI METFORMIN DAN DIET RENDAH LEMAK/KALORI TERHADAP PASIEN DM TIPE II : LITERATURE REVIEW

Vernonia Yora Saki^{1*}, Mutira Citra Lestari², Musyafa Nisrina Muthi³, Anjali Nuranda⁴, Novita Arifani Firdaus⁵, Silva Dwi Yolanda⁶, I Gede Bagus Awidya⁷, Muhammad Daffa Hanifans⁸, Dhinsa Arvi Meylita⁹, Noual Mas'ud¹⁰

Departemen Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Kota Bengkulu, Indonesia¹ · Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Kota Bengkulu, Indonesia^{2,3,4,5,6,7,8,9,10}

*Corresponding Author : yorasaki@unib.ac.id

ABSTRAK

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) sebagai penyakit metabolik tidak menular yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi, hasil dari gangguan sekresi insulin, resistensi insulin atau kombinasi keduanya. Pencarian artikel menggunakan keyword "Metformin AND Probiotic AND Type 2 diabetes mellitus" pada pubmed ditemukan 32 artikel, Cochrane 17 artikel, dan JSTOR 27 artikel. Artikel dari database yang dipakai dilakukan screening duplikasi sehingga didapatkan 30 jurnal dari database Pubmed dan Cochrane. Artikel diseleksi kembali dengan filter eksklusi "paid text dan more than 5 years," sehingga didapatkan 16 artikel dari Pubmed dan Cochrane, sedangkan pada JSTOR tidak ada jurnal yang lulus seleksi. Penapisan yang dilakukan menggunakan kriteria eksklusi "Other language, Unlock abstract, Systematic review, Meta-analysis, Case report, Proposal" sehingga diperoleh 6 artikel. Terakhir dilakukan screening dengan kriteria eksklusi "Type 1 Diabetes Mellitus dan Other than mix intestinal microbiota" sehingga diperoleh 3 artikel yang relevan dengan masalah yaitu randomized controlled trial (RCT). Berdasarkan penelitian Palacios et.al., intervensi subjek selama 12 minggu yang menggunakan kombinasi terapi probiotik dan metformin menunjukkan terjadinya peningkatan SCFA (berperan penting terhadap kesehatan saluran cerna) dan butirrat. Untuk penggunaan terapi probiotik saja akan meningkatkan produksi SCFA sedangkan penggunaan terapi metformin saja tidak ada pengaruh terhadap kadar SCFA dan kadar butirrat (Butirrat telah terbukti menjaga integritas barier usus. Studi ini memunjukkan peningkatan bakteri probiotik yang cenderung menurunkan bakteri pro-inflamasi.

Kata kunci : Artikel, Diabetes Melitus, Terapi

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) as a non-communicable metabolic disease characterized by high blood glucose levels, the result of impaired insulin secretion, insulin resistance or a combination of both. Article search using the keyword "Metformin AND Probiotic AND Type 2 diabetes mellitus" on pubmed found 32 articles, Cochrane 17 articles, and JSTOR 27 articles. Articles from the database used were screened for duplication so that 30 journals were obtained from the Pubmed and Cochrane databases. Articles were re-selected with an exclusion filter of "paid text and more than 5 years," resulting in 16 articles from Pubmed and Cochrane, while at JSTOR no journal passed the selection. The screening was carried out using the exclusion criteria "Other language, Unlock abstract, Systematic review, Meta-analysis, Case report, Proposal" so that 6 articles were obtained. Finally, screening was carried out with exclusion criteria "Type 1 Diabetes Mellitus and Other than mix intestinal microbiota" so that 3 articles relevant to the problem were obtained, namely randomized controlled trial (RCT). Based on Palacios et.al. research, a 12-week intervention of subjects using a combination of probiotic therapy and metformin showed an increase in SCFA (plays an important role in gastrointestinal health) and butyrate. For the use of probiotic therapy alone will increase SCFA production while the use of metformin therapy alone has no effect on SCFA levels and butyrate levels (Butyrate has been shown to maintain the integrity of the intestinal barrier. The study showed an increase in probiotic bacteria that tended to decrease pro-inflammatory bacteria.

Keywords : Articles, Diabetes Mellitus, Therapy

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) sebagai penyakit metabolik tidak menular yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi, hasil dari gangguan sekresi insulin, resistensi insulin atau kombinasi keduanya (Defronzo et al., 2015). Menurut WHO, pasien DMT2 di Indonesia diperkirakan menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 dan Federasi Diabetes Internasional (IDF) juga memprediksi pada tahun 2019 sampai 2030 terjadi kenaikan penderita DMT2 dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 (Soelistijo et al., 2021). DMT2 menyumbang lebih dari 90% dari semua kasus diabetes yang didiagnosis dan sebagian besar merupakan hasil dari kelebihan berat badan dan aktivitas fisik (World Health Organization, 2023). Perawatan DMT2 saat ini mahal, terbatas dan didasarkan pada manajemen resistensi insulin dengan obat-obatan dan perubahan gaya hidup seperti melakukan diet (Inzucchi et al., 2012).

Metformin adalah pengobatan lini pertama untuk DMT2, yang dikenal untuk meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer dan mengurangi produksi glukosa hati (Lv et al., 2018). Jenis penurun glukosa ini diketahui mempengaruhi komposisi dan keragaman mikrobiota usus (Brunkwall & Orho-melander, 2017). Efek utama metformin adalah menurunkan “*hepatic glucose output*” dan menurunkan kadar glukosa puasa. Efek yang tidak diinginkan yang paling sering dikeluhkan adalah keluhan gastrointestinal. Monoterapi metformin jarang disertai dengan hipoglikemia dan metformin dapat digunakan secara aman tanpa menyebabkan hipoglikemia pada prediabetes. Efek nonglikemik yang penting dari metformin adalah tidak menyebabkan penambahan berat badan atau menyebabkan sedikit penurunan berat badan (Lv et al., 2018).

Penggunaan metformin dilaporkan juga dapat meningkatkan jumlah bakteri pro-inflamasi dan penurunan bakteri penghasil SCFA pada wanita dengan DMT2 (Karlsson et al., 2013). Selain itu juga dapat terjadi pergeseran mikrobiota usus yang dapat memediasi beberapa penurunan glukosa, tetapi juga dapat meningkatkan efek samping seperti dysbiosis usus dan gejala gastrointestinal, yang dapat mengubah toleransi dan kepatuhan pasien terhadap metformin (Forslund et al., 2016). Dalam studi crossover, pasien metformin-intoleran dengan DMT2 diobati dengan formulasi prebiotik atau plasebo, keduanya berhubungan dengan metformin. Prebiotik ditambah metformin juga dapat meningkatkan toleransi terhadap metformin dan menyebabkan kadar glukosa puasa lebih rendah daripada kombinasi plasebo. Efek terapeutik metformin menggunakan modulator mikrobioma (yaitu, prebiotik atau probiotik) dapat meningkatkan manajemen glukosa pada pasien dengan DMT2 (Burton et al., 2015).

Terapi gizi medis atau intervensi diet merupakan manajemen penting bagi pasien DMT2 (Saslow et al., 2017). Intervensi diet yang tepat juga merupakan landasan manajemen diabetes. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa diet rendah karbohidrat/kalori efektif menurunkan berat badan dan meningkatkan level glukosa plasma serta profil lipid pada pasien DMT2 (Kimura et al., 2018). Penelitian oleh Sato, et al yang dilakukan selama 6 bulan menunjukkan diet rendah karbohidrat 130g/hari dapat menurunkan HbA1C dan BMI daripada pembatasan kalori. Pasien diminta memajemen dietnya didukung dengan kunjungan yang dilakukan secara periodik, kemudian dianalisis hasil klinis dan data nutrisinya (Sato et al., 2017).

Selanjutnya penelitian oleh Tay, et al juga menunjukkan *diet Low Carbohydrate* (LC) dan *High Carbohydrate* (HC) dapat mengurangi HbA1c, penurunan berat badan dan glukosa puasa. Diet LC dengan diet tinggi lemak tak jenuh dan rendah lemak jenuh memiliki peningkatan yang lebih besar dalam profil lipid, stabilitas glukosa darah, dan pengurangan kebutuhan obat diabetes. Kelompok diet LC memiliki asupan karbohidrat lebih rendah serat dan asupan protein yang lebih tinggi, lemak total, lemak jenuh, lemak tak jenuh tunggal, lemak tak jenuh ganda,

dan kolesterol dibandingkan dengan kelompok diet HC, sehingga diet LC dapat digunakan sebagai strategi yang efektif untuk manajemen DMT2 dalam jangka Panjang (Tay et al., 2015).

Tujuan dari literature review ini untuk mengetahui perbandingan efektivitas terapi antara metformin dan diet rendah lemak/kalori dengan suplemen probiotik, metformin dan diet rendah lemak/kalori terhadap pasien DM tipe II dengan hiperglikemia dan hipoinsulin.

METODE

Pencarian artikel dengan menggunakan keyword “Metformin AND Probiotic AND Type 2 diabetes mellitus” pada pubmed ditemukan 32 artikel, Cochrane 17 artikel, dan JSTOR 27 artikel. Artikel dari database yang dipakai dilakukan screening duplikasi sehingga didapatkan 30 jurnal dari database Pubmed dan Cochrane. Artikel kemudian diseleksi kembali dengan filter eksklusi “paid text dan more than 5 years,” sehingga didapatkan 16 artikel dari Pubmed dan Cochrane, sedangkan pada JSTOR tidak ada jurnal yang lulus seleksi. Penapisan yang dilakukan adalah penapisan menggunakan kriteria eksklusi “Other language, Unlock abstract, Sytenatic review, Meta-analysis, Case report, Proposal” sehingga diperoleh 6 artikel. Terakhir dilakukan screening dengan kriteria eksklusi “Type 1 Diabetes Mellitus dan Other than mix intestinal microbiota” sehingga diperoleh 3 artikel yang relevan dengan masalah yaitu randomized controlled trial (RCT).

HASIL

Berikut hasil pencarian artikel yang digunakan untuk literature review :

Tabel 1. Telaah Kritis Berdasarkan Kriteria Oleh Centre of Evidence Medicine Universitas Oxford

Artikel	Palacios, et. Al	Sudha, MR, et. al.	Şahin, et. al.
Validitas			
Desain studi			
Randomisasi	+	+	+
Perlakuan kesamaan dan kontrol Blinding	60	79	156
Perawatan yang sebanding Niat untuk mengobati	+	+	+
Relevansi	+	+	+
Penentu Domain			
Pengukuran hasil	+	+	-
Hasil	+	+	+
Tingkat bukti*	+	+	+
	+	+	+
	+	+	+
	+	+	+
	A	B	C
	1B	1B	1B

Legend: + stated clearly in the article - not being done ? not stated clearly

* Level of evidence based on The Oxford Centre of Evidence-based Medicine

A: Pada group probiotic didapatkan peningkatan konsentrasi plasma butyrate (P = 0.039) dan pada sub- group probiotic, peserta yang mengkonsumsi metformin didapatkan penurunan kadar glukosa

plasma puasa ($F [1, 10] = 5.07$, $P = 0.048$, $\square p2 = 0.34$), insulin plasma puasa ($F [1, 10] = 5.46$, $P = 0.044$, $\square p2 = 0.38$), protein zonulin ($F [1, 10] = 5.10$, $P = 0.048$, $\square p2 = 0.34$), HbA1c ($F [1, 10] = 5.90$, $P = 0.036$, $\square p2 = 0.37$), insulin *resistance* ($F [1, 10] = 6.11$, $P = 0.033$, $\square p2 = 0.38$), serta peningkatan sensitivitas insulin ($P = 0.046$) dan konsentrasi plasma butyrate ($P = 0.038$).

B: Suplementasi multi-strain probiotik (UB0316) 12 minggu secara signifikan mengurangi HbA1c ($7,70 \pm 0,79\%$; $P = 0,0023$) dan berat ($67,00 \pm 8,82$ kg; $P < 0,001$) dibandingkan dengan plasebo (HbA1c: $8,30 \pm 1,35\%$; berat: $67,60 \pm 9,46$ kg). Perubahan yang dicatat dalam kadar glukosa darah puasa (FBG), HOMA-IR, insulin, TC, TG, HDL, dan LDL tidak berubah secara signifikan dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada efek samping yang parah. Kualitas hidup DMT2 meningkat secara signifikan.

C: Tingkat median HbA1c menurun secara signifikan dari awal hingga bulan ketiga terapi pada kedua kelompok MET (dari 6,4% menjadi 5,9%, $P < 0,001$) dan MET-PRO (dari 6,4% menjadi 5,6%, $P < 0,001$). Pada bulan ketiga terapi, penurunan yang signifikan dari kadar FBG/Gula darah puasa (dari median 108,0 mg/dL menjadi 106,0 mg/dL, $P = 0,003$) tercatat hanya pada kelompok MET-PRO, sedangkan peningkatan yang signifikan dari HDL-C/ kolesterol lipoprotein densitas tinggi (55,5 mg/dL, $P = 0,025$) dan penurunan dari berat badan awal ($85,5 - 81,0$ kg, $P < 0,001$) menjadi ($33,6 - 31,6$ kg/m², $P < 0,001$).

Tabel 2. Hasil Literature Review Artikel

No	Pengarang	Jumlah Sampel	Lama Follow Up Penelitian	UpType + Supplement	Metformin Kontrol	Hasil
1	Palacio, <i>et.al</i>	60 subjek	Selama minggu perlakuan	12Enam peserta memenuhi syarat diacak menerima saran gaya hidup dan dua kapsul dua kali per hari baik probiotik multi-strain (200 mg selulosa mikrokristalin, 10 mg silika, dan 10 mg magnesium stearate per kapsul) selama 12 minggu)	Pada peserta yang diberikan perlakuan pemberian placebo menerima saran gaya hidup dan dua kapsul dua kali perhari baik plasebo (200 mg selulosa mikrokristalin, 10 mg silika, dan 10 mg magnesium stearat per kapsul) selama 12minggu.	Hasil utama: glukosa plasma puasa, Hasil sekunder: sirkulasi HbA1c, trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol total, HDL-c, LDL-c, hs-CRP, lipopolisakarida, zonulin, SCFAserta resistensi insulin, pengukuran antropometrik (berat badan, lemak tubuh, dan pinggang dan linkar pinggul), tekanan darah, keamanan probiotik, gejala gastrointestinal, dan profil metagenomic tinja
2	Sudha, MR <i>et al.</i>	79 subjek	Selama Intervensi, peserta dipanggil untuk 3 kunjungan pada interval 4 minggu dari awal dan dinilai untuk hasil studi jadwal. Kepatuhan adalah dipantau dengan mencatat data bekas (botol kosong) dan	Multi-strain probiotik UB0316 kapsul (L. salivarius UBLS22, L. casei UBLC42, L. plantarum UBPL40, L. acidophilus UBLA34, B. breve UBBR01, dan B. coagulans unik IS2, 30 CFU miliar dan frukto-oligosakarida, dan 100 mg) dan	Subjek menerima plasebo, dua kali sehari selama 12 minggu.	Dua belas minggu multi-strain probiotik (UB0316) atau suplementasi secara signifikan mengurangi HbA1c ($7,70 \pm 0,79\%$; $p = 0,0023$) dan berat ($67,00 \pm 8,82$ kg; $p < 0,001$) dibandingkan dengan plasebo (HbA1c: $8,30 \pm 1,35\%$; berat: $67,60 \pm 9,46$ kg). Perubahan yang tercatat dalam glukosa darah puasa (FBG), HOMA-IR, insulin,

			kapsul yang plasebo kapsul tidak terpakai di (mengandung lokasi studi eksipien masing-masing. maltodekstrin). Semua peserta Semua peserta Metformin menggunakan ditingkatkan metformin (500 (500 mg) mg) selama percobaan. Percobaan.		TC, TG, HDL, dan kadar LDL namun tidak berubah secara signifikan dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada efek samping yang parah, tanda-tanda vital dan fisik abnormal yang dilaporkan. Kualitas hidup DMT2 sangat signifikan.
3	Sahin, <i>et.al</i>	156 subjek	4 mingguKelompok MET- elompok perlakuan PRO menerima metformin 4,6 mg setiap hari Median kadar <i>Bifidobacterium</i> HbA1c <i>animalissub</i> sp. lactis(BB- 12) metformin dose was 875 ± 392 mg.		Kelompok metformin Median kadar HbA1c secara signifikan dengan peningkatan dosis menurun dari awal ke minggu ketiga (1×500 mg, bulan terapi di kedua MET (dari 2×500mg, 3×500 mg, dan 6,4% menjadi 5,9%, P < 0,001) dan MET- 4×500mg pada minggu 1, kelompok PRO (dari 6,4% menjadi 5,6%, P < minggu 2, minggu 3, dan 0,001), sedangkan HbA1c minggu 4, nilai masing- pada bulan ketiga terapi masing) secara signifikan lebih rendah pada kelompok MET-PRO versus MET (P < 0,001) dengan pengurangan yang lebih besar dari nilai awal (0,9 [0,4-1,6]% vs 0,4 [0-1,6]%, P < 0,001) pada kelompok ini. Pada bulan ketiga terapi, penurunan yang signifikan dari kadar FBG awal (dari median 108,0 mg / dL menjadi 106,0 mg / dL, P = 0,003) dicatat hanya pada kelompok MET-PRO, sementara peningkatan yang signifikan dari HDL-C awal (median 55,5 mg / dL vs 54,5 mg / dL, P = 0,025) dan pengurangan dari berat badan awal (85,5-81,0 kg, P < 0,001) dan tingkat BMI (33,6-31,6

kg / m², $P < 0,001$)
dicatat hanya pada
kelompok MET.

Setelah pemilihan artikel secara iteratif berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, 3 artikel teks lengkap dievaluasi, yang dinilai memenuhi kriteria validitas dan relevansi yang baik. Tabel di bawah ini merangkum tinjauan kritis studi tentang efektivitas suplemen probiotik dan metformin dalam kombinasi dengan diet untuk menurunkan glukosa darah pada pasien dengan diabetes tipe 2. Desain penelitian dan jumlah peserta dijelaskan dengan jelas dalam ketiga jurnal tersebut. Dalam kedua studi, ada penjelasan yang jelas untuk pengacakan, perawatannya juga sebanding, dan ukuran hasil tidak ambigu. Berdasarkan penilaian kepentingan kritis, risiko relatif tidak dapat menunjukkan efek pada semua populasi karena jumlah sampel yang berbeda (daya rendah). Kriteria yang membutakan dalam artikel oleh Sahi et al. Perbedaan validitas yang diamati tidak dinyatakan secara jelas kecuali disebutkan bahwa peneliti dan subjek tidak mengetahui perlakuan mana yang diberikan. Tiga studi dapat dilakukan. Populasi yang sama dari orang dengan diabetes tipe 2 digunakan.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian Palacios et.al, intervensi subjek selama 12 minggu yang menggunakan kombinasi terapi probiotik dan metformin menunjukkan terjadinya peningkatan SCFA (berperan penting terhadap kesehatan saluran cerna) dan butirat. Untuk penggunaan terapi probiotik saja akan meningkatkan produksi SCFA sedangkan penggunaan terapi metformin saja tidak ada pengaruh terhadap kadar SCFA dan kadar butirat (butirat telah terbukti menjaga integritas barrier usus) (Palacios et al., 2020).

Pada penelitian ini digunakan spesies probiotik multivariat yang dipilih berdasarkan studi klinis yang menunjukkan spesies tersebut berkaitan dengan obesitas resistensi insulin DM tipe 2. Total dosis probiotik yang diberikan dalam penelitian ini adalah 2×10^{11} CFU/hari (berdasarkan penelitian bahwa dosis lebih dari 1×10^{11} CFU/hari memberikan efek pada kadar glukosa darah daripada menggunakan dosis yang lebih rendah). Intervensi probiotik diberikan selama 12 minggu. Studi ini menunjukkan peningkatan bakteri probiotik yang cenderung menurunkan bakteri pro- inflamasi. Penelitian ini menunjukkan bahwa setiap individu memiliki komposisi bakteri usus yang unik. Penyimpangan dari mikrobiome inti dapat dikaitkan dengan keadaan patologis atau fisiologis yang berbeda seperti obesitas dan T2DM (Palacios et al., 2020).

Keterbatasan penelitian ini termasuk rendahnya jumlah kunjungan selama penelitian faktor risiko potensial untuk ketidakpatuhan. Meskipun lebih dari 70% peserta dianggap patuh (mengambil $\geq 80\%$ dari produk studi) dan tidak ada yang mengambil kurang dari 50% dari dosis yang dianjurkan, studi jangka panjang lebih lanjut dengan kunjungan tindak lanjut tambahan untuk meningkatkan kepatuhan terhadap rejimen pengobatan (yaitu intervensi probiotik dan gaya hidup) diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil penelitian ini. Selain itu, lebih banyak peserta laki-laki yang terdaftar dalam kelompok probiotik daripada kelompok plasebo, yang mungkin membatasi interpretasi hasil. Untuk mengurangi bias antar kelompok, glukosa plasma puasa dan HbA1c dan resistensi insulin dianalisis menggunakan model linier umum, dengan jenis kelamin, usia, metformin, dan nilai awal sebagai kovarian. Tidak ada dominasi laki-laki yang ditemukan dalam analisis subkelompok yang dilakukan pada mereka yang menggunakan metformin. Aspek tambahan yang perlu dipertimbangkan adalah bahwa hanya 47% dan 70% dari sampel feses pada kelompok probiotik dan plasebo, masing-masing, digunakan untuk analisis metagenomik, dan perbedaan ini mungkin membatasi analisis dan hasil Sampel yang tersisa tidak diberikan atau dibuang karena prosedur terkait kualitas.

Akhirnya, diketahui bahwa probiotik tidak mengkolonisasi kembali saluran usus. Sebaliknya, mereka adalah penjajah sementara, dan penghapusan dosis yang diberikan dapat memakan waktu sekitar 4-6 minggu, sehingga mengarah ke terapi yang mungkin tidak permanen. Ini menyiratkan bahwa untuk efek yang bertahan lama atau mungkin signifikan, probiotik perlu dikonsumsi untuk jangka panjang.

Pada penelitian Sahin et.al. menyebutkan bahwa kombinasi penggunaan terapi probiotik BB-12 dengan metformin pada pasien diabetes tipe 2 atau pradiabetes dapat mengurangi resiko efek samping gastrointestinal terkait metformin dan pengurangan HbA1c (Sahin et al., 2022).

Keterbatasan tertentu untuk penelitian ini harus dipertimbangkan. Pertama, potensi kurangnya generalisasi merupakan batasan penting karena desain studi pusat tunggal dengan ukuran sampel yang relatif kecil. Kedua, mengingat potensi efek psikologis dari dukungan probiotik, kurangnya kelompok plasebo tampaknya menjadi Batasan lain dari penelitian ini. Ketiga, penilaian frekuensi gejala mingguan didasarkan pada pelaporan subjektif bersama dengan kurangnya item pada tingkat keparahan gejala dan perubahan mingguan dalam keparahan gejala dalam kuesioner. Namun demikian, terlepas dari keterbatasan tertentu ini, mengingat terbatasnya jumlah data pada pasien yang diobati dengan probiotik plus obat anti-diabetes dalam praktik kehidupan nyata.

Pada penelitian Sudha, MR, et. al, didapatkan hasil adanya peningkatan secara signifikan HbA1c yang bersamaan dengan penurunan berat dibandingkan plasebo. HbA1c merupakan indikator glikemia kronis, hal tersebut menunjukkan bahwa kontrol probiotik glikemia kronis dengan menstabilkan dysbiosis usus dapat meningkatkan fungsi penghalang, sensitivitas insulin, dan mengurangi peradangan sistemik kronis. Untuk percobaan klinis selama 12 minggu, dapat menunjukkan bahwa probiotik multi-strain UB0316 sebagai adjuvant untuk metformin secara signifikan mengurangi HbA1c. Selain itu probiotik strain tunggal tidak menyebabkan pengurangan HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 (pada metformin). Secara keseluruhan, hasil yang dapat disarankan bahwa probiotik multi- strain jauh lebih efektif dalam pengurangan HbA1c (Madempudi et al., 2019).

Keterbatasan pada penelitian ini harus dipertimbangkan. Pertama, subjek tidak cukup besar. Kedua, durasi studi hanya 12 minggu ; tidak ada perubahan yang dibuat dalam pola dan gaya hidup subjek. Ketiga, perubahan mikrobiota usus tidak dievaluasi untuk peserta kedua kelompok (Madempudi et al., 2019).

KESIMPULAN

Penggunaan kombinasi terapi probiotik dan metformin mampu mengurangi gejala dan efek samping saluran cerna serta menurunkan kadar HbA1c. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sudha et al, mengkonsumsi probiotik UB0316 bersama metformin selama 12 minggu mampu menurunkan kadar HbA1c dan berat badan dibandingkan placebo dengan metformin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini selesai dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

Brunkwall, L., & Orho-melander, M. (2017). The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes : from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia*, 60, 943–951. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4278-3>

- Burton, J. H., Johnson, M., Johnson, J., Hsia, D. S., Greenway, F. L., & Heiman, M. L. (2015). Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. *SAGE*, 9(4), 808–814. <https://doi.org/10.1177/1932296815577425>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Publishing Group*, 1(July), 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., & Falony, G. (2016). Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. *Europe PMC Funders Group*, 528(7581), 262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>. Disentangling
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & R. Matthews, D. (2012). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach . Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 55, 1577–1596. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0>
- Karlsson, F., Tremaroli, V., Nielsen, J., & Backhed, F. (2013). Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. *Diabetes Journal*, 62(October), 3341–3349. <https://doi.org/10.2337/db13-0844>
- Kimura, M., Kondo, Y., Aoki, K., Shirakawa, J., & Kamiyama, H. (2018). A Randomized Controlled Trial of a Mini Low-Carbohydrate Diet and an Energy-Controlled Diet Among Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Elmer Press*, 10(3), 182–188
- Ly, Y., Zhao, X., Guo, W., Gao, Y., Yang, S., Li, Z., & Wang, G. (2018). Review Article The Relationship between Frequently Used Glucose-Lowering Agents and Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hindawi*, 2018
- Madempudi, R. S., Ahire, J. J., Neelamraju, J., Tripathi, A., & Nanal, S. (2019). Efficacy of UB0316 , a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus : A double blind , randomized , placebo controlled study. *PLOS One*, 1–16
- Palacios, T., Vitetta, L., Coulson, S., Madigan, C. D., Lam, Y. Y., Manuel, R., Briskey, D., Hendy, C., Kim, J., Ishoey, T., Soto-giron, M. J., Schott, E. M., Toledo, G., & Caterson, I. D. (2020). Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia : A Randomised Controlled Pilot Study. *MDPI*, 12, 1–15
- Sahin, K., Sahinturk, Y., Koker, G., Koker, G. O., Boston, F., Kok, M., Uyar, S., & Cekin, A. H. (2022). Metformin with Versus without Concomitant Probiotic Therapy in Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes or Prediabetes : A Comparative Analysis in Relation to Glycemic Control , Gastrointestinal Side Effects , and Treatment Compliance. *GASTROINTESTINAL TRACT*, 33(11), 925–933. <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.211063>
- Saslow, L. R., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Kim, S., Murphy, E. J., Phinney, S. D., Ploutz-snyder, R., Goldman, V., Cox, R. M., Mason, A. E., Moran, P., & Hecht, F. M. (2017). Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutrition and Diabetes*, 7, 304. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>
- Sato, J., Kanazawa, A., Hatae, C., Makita, S., Komiya, K., Shimizu, T., Ikeda, F., Tamura, Y., Ogihara, T., Mita, T., Goto, H., Uchida, T., Miyatsuka, T., Ohmura, C., Watanabe, T., Kobayashi, K., Miura, Y., Iwaoka, M., Hirashima, N., & Watada, H. (2017). One year follow-up after a randomized controlled trial of a 130 g / day low- carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control. *PLOS One*, 214, 1–13

- Soelistijo, S. A., Suastika, K., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., Kusnadi, Y., Budiman, Ikhsan, M. R., Sasirani, L., Sanusi, H., HS, K. H. N., & Susanto, H. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021* (1st ed.). PB PERKENI
- Tay, J., Luscombe-marsh, N. D., Thompson, C. H., Noakes, M., Buckley, J. D., Gary, A., Jr, W. S. Y., & Brinkworth, G. D. (2015). Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial 1 – 4. *American Society for Nutrition, C*, 1–11. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>.
- World Health Organization. (2023). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>