



MIKROBIOTA USUS DAN DIABETES MELLITUS TIPE 2: SEBUAH TINJAUAN KOMPREHENSIF

Marcel Antoni¹, Ade Dharmawan²

¹Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana Jakarta

²Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana
Jakarta

marcel.antoni@ukrida.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik yang sangat umum di seluruh dunia. Menurut studi terbaru, patofisiologi DMT2 berkaitan dengan keseimbangan mikrobiota usus. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara mikrobiota usus dan DMT2, mengevaluasi jalur biologis yang mendasari, dan menyelidiki terapi berbasis mikrobiota. Melalui proses yang meliputi sintesis metabolit mikroba, peradangan sistemik, dan permeabilitas usus, mikrobiota usus memainkan peran penting dalam DMT2. Sensitivitas insulin dan kontrol glikemik dapat ditingkatkan dengan pendekatan terapi seperti transplantasi mikrobiota fekal (FMT), penggunaan probiotik, dan prebiotik. Meskipun temuan ini dapat memberikan informasi untuk strategi pencegahan dan pengobatan DMT2, penelitian lanjutan diperlukan untuk memahami mekanisme spesifik dan mengembangkan intervensi yang lebih efektif.

Kata Kunci: Probiotik dan Prebiotik, Metabolit Mikroba, Mikrobiota Usus, Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), Peradangan Sistemik.

Abstract

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is a metabolic disease that is highly prevalent around the world. According to recent studies, the pathophysiology of T2DM is related to the balance of the gut microbiota. Examining the connection between gut microbiota and T2DM, assessing the underlying biological pathways, and investigating microbiota-based therapies are the objectives of this literature review. Through processes including the synthesis of microbial metabolites, systemic inflammation, and gut permeability, gut microbiota plays a critical role in T2DM. Insulin sensitivity and glycemic control may be enhanced by therapeutic approaches such fecal microbiota transplantation (FMT), probiotic and prebiotic use. Although these findings can provide insights into strategies for the prevention and treatment of T2DM, further research is needed to understand the specific mechanisms and develop more effective interventions.

Keywords: Probiotics and Prebiotics, Microbial Metabolites, Gut Microbiota, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Systemic Inflammation.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

✉ Corresponding author :

Address : Jakarta

Email : marcel.antoni@ukrida.ac.id

Phone : +6287883414881

PENDAHULUAN

Di seluruh dunia, diabetes melitus tipe 2 (DMT2), adalah salah satu penyakit kronis yang paling umum. Tingginya kadar glukosa darah yang disebabkan oleh resistensi insulin atau penurunan produksi insulin adalah ciri khas penyakit ini. Setiap tahun, prevalensi DMT2 meningkat seiring dengan perubahan pola makan dan gaya hidup (Taylor, 2012). Karena perannya yang penting dalam kesehatan metabolik, mikrobiota usus telah menarik perhatian para peneliti selain dari faktor genetik dan lingkungan. Federasi Diabetes Internasional (IDF) melaporkan bahwa 537 juta orang dewasa (usia 20–79 tahun) menderita diabetes pada tahun 2021; pada tahun 2030, angka tersebut diperkirakan meningkat menjadi 643 juta, dan pada tahun 2045, akan mencapai 783 juta (Kumar et al., 2024). Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji hubungan antara mikrobiota usus dan DMT2, mengevaluasi jalur biologis yang mendasari, dan membahas terapi berbasis mikrobiota yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hiperglikemia yang disebabkan oleh resistensi insulin dan / atau penurunan produksi insulin adalah ciri khas dari DMT2 (DMT2). Penyebab patofisiologis mencakup gangguan pada jalur sinyal insulin, peningkatan sintesis glukosa hati, dan penurunan ambilan glukosa oleh jaringan perifer (Kahn et al., 2006). Obesitas, kurangnya aktivitas fisik, makanan berkalori tinggi, dan faktor keturunan adalah faktor risiko untuk DMT2. Gaya hidup sedentari dan diet tinggi lemak serta gula berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi DMT2 (Hu, 2011). Selain itu, faktor psikologis seperti stres jangka panjang berperan dalam perkembangan DMT2 dengan mempengaruhi kadar hormon stres, yang pada gilirannya berdampak pada metabolisme glukosa dan terjadinya resistensi insulin (Herbert & Cohen, 1993).

Mikrobiota usus adalah kumpulan bakteri, virus, jamur, dan *archaea* yang hidup di sistem pencernaan. Komposisi mikrobiota usus normal bervariasi antar individu dan dipengaruhi oleh faktor genetik dan

lingkungan. Mikrobiota usus berperan penting dalam metabolisme, kekebalan, dan pencernaan (Ley et al., 2006). Anggota filum *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* termasuk di antara bakteri yang dominan ditemukan di usus. Selain itu, spesies seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dikenal karena dampak positifnya pada kesehatan usus dan metabolisme (O'Hara & Shanahan, 2006). Komposisi mikrobiota usus juga dipengaruhi oleh sejumlah variabel, seperti penggunaan antibiotik, stres, nutrisi, dan lingkungan.

Perkembangan bakteri menguntungkan seperti *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria* didukung oleh diet kaya serat. Di sisi lain, kelebihan lemak dan karbohidrat dalam diet dapat menyebabkan disbiosis atau ketidakseimbangan mikrobiota. Mikrobiota usus sangat terpengaruh oleh penggunaan antibiotik. Antimikroba dapat menyebabkan disbiosis karena membunuh mikroorganisme yang berbahaya maupun yang bermanfaat. Penggunaan antimikroba yang berlebihan, baik jangka pendek maupun jangka panjang, dapat mengurangi keragaman mikrobiota dan mempromosikan pertumbuhan bakteri patogen atau resisten (Dethlefsen et al., 2007). Disbiosis yang disebabkan oleh antimikroba telah dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dari gangguan metabolik, seperti DMT2 (Jernberg et al., 2010). Komposisi mikrobiota usus dipengaruhi oleh stres psikis melalui proses neuroendokrin. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dipicu oleh stres, dan ini menyebabkan peningkatan produksi kortisol. Kortisol berdampak terhadap komposisi bakteri usus dan fungsi gastrointestinal. Menurut penelitian, stres dapat mengurangi populasi bakteri bermanfaat seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, meningkatkan pertumbuhan bakteri berbahaya, dan membatasi keragaman mikrobiota (Bailey et al., 2011). Stres jangka panjang dapat meningkatkan permeabilitas usus, yang membuat lebih mudah bagi bakteri dan molekul besar untuk melewati barier usus dan menyebabkan peradangan sistemik (Mawdsley & Rampton, 2005). Elemen lingkungan yang mempengaruhi komposisi mikrobiota usus termasuk polusi, paparan mikroba di awal kehidupan, dan sanitasi. Misalnya, individu yang dibesarkan dalam kondisi steril atau dengan sedikit paparan mikroba memiliki mikrobioma yang kurang beragam dan lebih rentan terhadap penyakit metabolik dan

inflamasi (Rook & Dalgleish, 2011). Polusi udara juga telah dikaitkan dengan perubahan komposisi mikrobiota usus yang dapat berkontribusi pada peradangan sistemik dan gangguan metabolik (Vallès & Francino, 2018).

Butirat, propionat, dan asetat adalah contoh asam lemak rantai pendek (SCFA) yang memiliki sifat antiinflamasi dan dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Canfora et al., 2019). *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*, dan *Eubacterium rectale* adalah beberapa contoh bakteri yang menghasilkan SCFA (Miquel et al., 2013)(Tamanai-Shacoori et al., 2017)(Louis & Flint, 2017). Selain itu, SCFA mempengaruhi pelepasan hormon usus yang terlibat dalam homeostasis glukosa dan pengaturan rasa lapar, seperti GLP-1 dan PYY (Byrne et al., 2015) (Derrien et al., 2017). Peningkatan permeabilitas usus yang disebabkan oleh disbiosis memungkinkan lipopolisakarida (LPS) untuk berpindah ke dalam aliran darah, yang mengakibatkan peradangan sistemik yang dapat memperburuk resistensi insulin (Di Vincenzo et al., 2024) (Koh et al., 2016). Molekul besar seperti LPS dapat masuk ke dalam aliran darah karena kondisi yang disebut *leaky gut syndrome*, yang mengganggu integritas penghalang usus (Cani et al., 2008) (Kinashi & Hase, 2021). Selain SCFA, metabolit lain yang diuraikan oleh mikrobiota, seperti asam empedu dan triptofan, juga terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid (Brun et al., 2007). Disbiosis juga menyebabkan peradangan sistemik melalui jalur inflamasi seperti peningkatan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6) yang berkontribusi pada patogenesis DMT2 (Schirmer et al., 2016).

Dengan pengetahuan yang kita miliki tentang peran mikrobiota usus terhadap patogenesis DMT2, memungkinkan kita melakukan modifikasi yang pada akhirnya menciptakan kondisi mikrobiota usus yang seimbang dalam mencegah DMT2. Probiotik adalah bakteri hidup yang memberikan manfaat kesehatan bagi inang ketika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup. *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, dan *Bifidobacterium longum* adalah beberapa jenis bakteri probiotik (Vitellio et al., 2019). Sedangkan, prebiotik adalah substrat yang mendukung pertumbuhan bakteri menguntungkan seperti inulin dan

fruktooligosakarida (Kelly, 2008). Probiotik dan prebiotik telah terbukti dalam berbagai penelitian dapat mengubah komposisi mikrobiota usus dan meningkatkan kontrol glikemik pada pasien DMT2 (Sun et al., 2020). Penelitian oleh Koutnikova et al. menunjukkan bahwa suplemen probiotik tertentu dapat menurunkan peradangan dan meningkatkan sensitivitas insulin pada model tikus DMT2 (Koutnikova et al., 2019). Menurut penelitian Pedersen et al., prebiotik seperti inulin dapat meningkatkan metabolisme glukosa dan kesehatan usus (Pedersen et al., 1997).

Diet kaya serat, terutama dari buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian, mendukung pertumbuhan bakteri baik dan dengan demikian meningkatkan produksi SCFA. Pola diet Mediterania yang kaya akan serat dan rendah lemak jenuh telah terbukti memiliki efek positif pada kesehatan metabolik dan komposisi mikrobiota (De Filippis et al., 2016). Proses transplantasi mikrobiota fekal (FMT) melibatkan transplantasi mikrobiota dari donor sehat ke pasien untuk memulihkan komposisi mikrobiota yang seimbang. Meskipun penelitian tentang FMT sebagai pengobatan untuk diabetes melitus tipe 2 masih dalam tahap awal, metode tersebut memiliki potensi untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik (Vrieze et al., 2012).

SIMPULAN

Produksi metabolit mikroba, peradangan sistemik, dan permeabilitas usus adalah tiga mekanisme yang menjelaskan bagaimana mikrobiota usus berkontribusi secara signifikan terhadap patofisiologi DMT2. Probiotik, prebiotik, dan FMT adalah contoh terapi berbasis keseimbangan mikrobiota usus yang dapat membantu meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik. Pencegahan dan pengobatan DMT2 dapat diuntungkan dari pemahaman tentang hubungan antara mikrobiota usus dan penyakit ini. Strategi manajemen DMT2 dapat mencakup perubahan diet, suplemen probiotik, dan terapi berbasis mikrobiota lainnya. Misalnya, modifikasi flora usus dengan diet tinggi serat dan rendah lemak jenuh dapat disarankan sebagai komponen pengobatan DMT2. Untuk menciptakan terapi yang lebih

efektif, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi mekanisme spesifik yang mendasari hubungan antara mikrobiota usus dan DMT2. Studi longitudinal dan uji klinis besar akan membantu mengklarifikasi peran mikrobiota usus dalam patogenesis dan pengobatan DMT2. Selain itu, pembuatan probiotik yang dirancang khusus untuk orang dengan DMT2 dan studi tentang dampak jangka panjang dari terapi berbasis mikrobiota harus menjadi prioritas utama.

DAFTAR PUSTAKA

- Taylor, R. (2012). Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(4), 778–779. <https://doi.org/10.2337/db12-0073>
- Kumar, A., Gangwar, R., Zargar, A. A., Kumar, R., & Sharma, A. (2024). Prevalence of Diabetes in India: A Review of IDF Diabetes Atlas 10th Edition. *Current Diabetes Reviews*, 20(1), e130423215752. <https://doi.org/10.2174/1573399819666230413094200>
- Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840–846. <https://doi.org/10.1038/nature05482>
- Hu, F. B. (2011). Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. In *Diabetes care* (Vol. 34, Issue 6, pp. 1249–1257). <https://doi.org/10.2337/dc11-0442>
- Herbert, T. B., & Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55(4), 364–379. <https://doi.org/10.1097/00006842-199307000-00004>
- Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124(4), 837–848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*, 7(7), 688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M., & Relman, D. A. (2007). An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*, 449(7164), 811–818. <https://doi.org/10.1038/nature06245>
- Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2010). Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading, England)*, 156(Pt 11), 3216–3223. <https://doi.org/10.1099/mic.0.040618-0>
- Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G., & Lyte, M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(3), 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023>
- Mawdsley, J. E., & Rampton, D. S. (2005). Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, 54(10), 1481–1491. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.064261>
- Rook, G. A. W., & Dalgleish, A. (2011). Infection, immunoregulation, and cancer. *Immunological Reviews*, 240(1), 141–159. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00987.x>
- Vallès, Y., & Francino, M. P. (2018). Air Pollution, Early Life Microbiome, and Development. *Current Environmental Health Reports*, 5(4), 512–521. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0215-0>
- Canfora, E. E., Meex, R. C. R., Venema, K., & Blaak, E. E. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(5), 261–273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
- Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Chatel, J. M., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J. M., & Langella, P. (2013). Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*, 16(3), 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.003>
- Tamanai-Shacoori, Z., Smida, I., Bousarghin, L., Loreal, O., Meuric, V., Fong, S. B., Bonnaure-Mallet, M., & Jolivet-Gougeon, A. (2017). Roseburia spp.: a marker of health? *Future Microbiology*, 12, 157–170. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0130>

- Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29–41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- Byrne, C. S., Chambers, E. S., Morrison, D. J., & Frost, G. (2015). The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International Journal of Obesity* (2005), 39(9), 1331–1338. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.84>
- Derrien, M., Belzer, C., & de Vos, W. M. (2017). Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microbial Pathogenesis*, 106, 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.005>
- Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L. R., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Internal and Emergency Medicine*, 19(2), 275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, 57(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- Kinashi, Y., & Hase, K. (2021). Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 12, 673708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>
- Brun, P., Castagliuolo, I., Di Leo, V., Buda, A., Pinzani, M., Palù, G., & Martines, D. (2007). Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292(2), G518-25. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00024.2006>
- Schirmer, M., Smeekens, S. P., Vlamakis, H., Jaeger, M., Oosting, M., Franzosa, E. A., Ter Horst, R., Jansen, T., Jacobs, L., Bonder, M. J., Kurilshikov, A., Fu, J., Joosten, L. A. B., Zhernakova, A., Huttenhower, C., Wijmenga, C., Netea, M. G., & Xavier, R. J. (2016). Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*, 167(4), 1125–1136.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.020>
- Vitellio, P., Celano, G., Bonfrate, L., Gobbetti, M., Portincasa, P., & De Angelis, M. (2019). Effects of Bifidobacterium longum and Lactobacillus rhamnosus on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/nu11040886>
- Kelly, G. (2008). Inulin-type prebiotics--a review: part 1. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, 13(4), 315–329.
- Sun, Y., Huang, Y., Ye, F., Liu, W., Jin, X., Lin, K., Wang, J., Gao, Y., & He, L. (2020). Effects of probiotics on glycemic control and intestinal dominant flora in patients with type 2 diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(46), e23039. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023039>
- Koutnikova, H., Genser, B., Monteiro-Sepulveda, M., Faurie, J.-M., Rizkalla, S., Schrezenmeir, J., & Clément, K. (2019). Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 9(3), e017995. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>
- Pedersen, A., Sandström, B., & Van Amelsvoort, J. M. (1997). The effect of ingestion of inulin on blood lipids and gastrointestinal symptoms in healthy females. *The British Journal of Nutrition*, 78(2), 215–222. <https://doi.org/10.1079/bjn19970141>
- De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Stora, A., Laghi, L., Serrazanetti, D. I., Di Cagno, R., Ferrocino, I., Lazzi, C., Turrone, S.,

Cocolin, L., Brigidi, P., Neviani, E., Gobetti, M., O'Toole, P. W., & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812–1821.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>

Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F. W. M., Dallinga-Thie, G. M., Ackermans, M. T., Serlie, M. J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg, J. E. T., Bloks, V. W., Groen, A. K., Heilig, H. G. H. J., Zoetendal, E. G., Stoes, E. S., de Vos, W. M., ... Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4), 913-6.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.03>