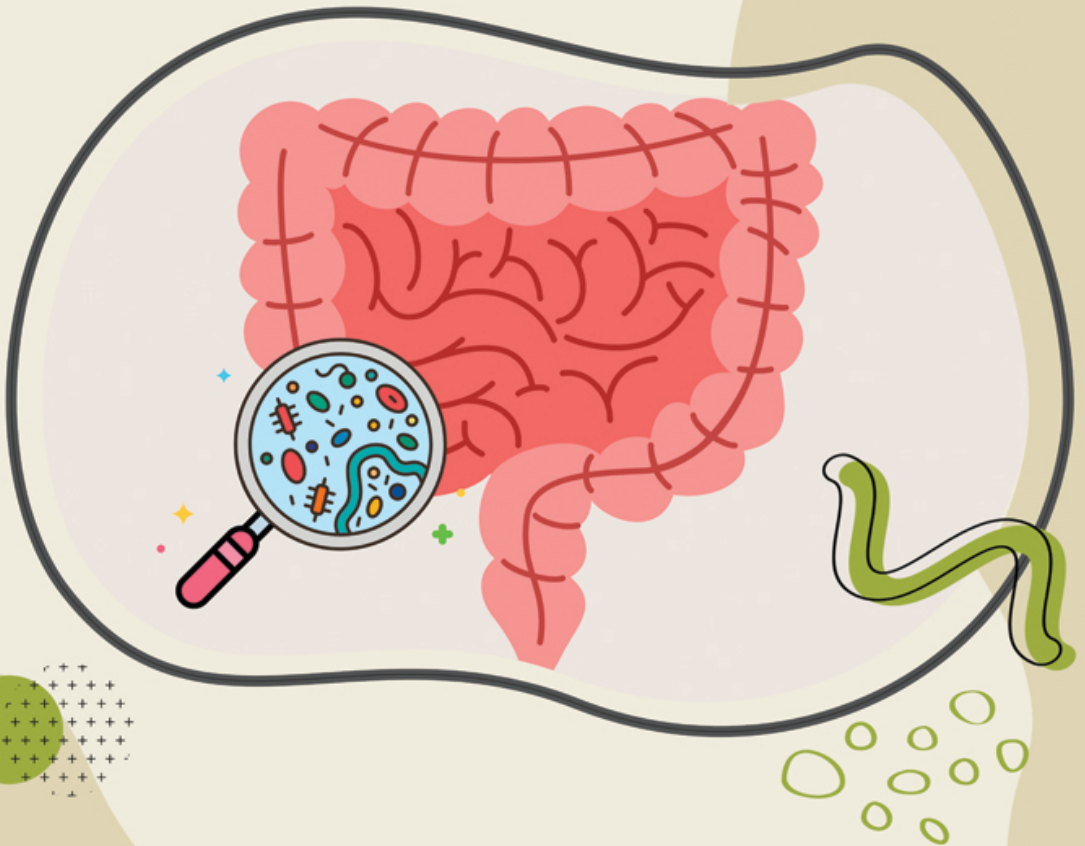


Yulianto Kusnadi
Mgs. M. Irsan Saleh

Buku Monograf
Membahas Permasalahan
ABNORMALITAS
MIKROBIOTA USUS PADA
DIABETES MELITUS TIPE 2



Buku Monograf
Membahas Permasalahan
ABNORMALITAS
MIKROBIOTA USUS PADA
DIABETES MELITUS TIPE 2

Yulianto Kusnadi
Mgs. M. Irsan Saleh

KATA PENGANTAR

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah penyakit kronik progresif yang prevalensinya makin meningkat secara global. Penyebab DM tipe 2 multifaktorial, yang semuanya akan bermuara pada kegagalan fungsi sel- β pankreas. Salah satu kontributor dalam patogenesis DM tipe 2 adalah abnormalitas mikrobiota usus, ditandai dengan adanya perubahan baik komposisi maupun fungsinya.

Komposisi mikrobiota usus pada individu normal didominasi oleh dua filum utama, yaitu: *Firmicutes* (22%) dan *Bacteroidetes* (73). Perubahan komposisi merupakan salah satu tanda abnormalitas mikrobiota usus yang saat ini banyak dipelajari dan dihubungkan dengan banyak variabel. Pada buku monograf ini, penulis mendeskripsikan abnormalitas mikrobiota usus pada DM tipe 2 dan hubungannya dengan perubahan kadar SCFA dan hormon GLP-1 sebagai konsekuensi dari abnormalitas tersebut. Di bagian akhir, penulis juga menambahkan sebuah telaah sistematis tentang hubungan rasio *Firmicutes/Bacteroidetes* dengan beberapa parameter klinis DM tipe 2 untuk melengkapi buku monograf ini.

Akhir kata, semoga buku monograf ini menambah wawasan tentang abnormalitas mikrobiota usus sebagai penyebab berbagai kondisi patologis, terutama pada DM tipe 2.

Palembang, Februari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| KATA PENGANTAR..... | iii |
| DAFTAR ISI..... | iv |
| DAFTAR TABEL..... | vi |
| DAFTAR GAMBAR..... | vii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | viii |
| BAB 1. PENDAHULUAN..... | 1 |
| BAB 2. PATOGENESIS DIABETES MELITUS TIPE 2..... | 5 |
| 2.1 Defek-defek yang Berperan pada Hiperglikemia..... | 5 |
| 2.2 Defek Hormon Inkretin pada DM Tipe 2..... | 6 |
| 2.3 Mekanisme Kegagalan Sel β Pankreas..... | 8 |
| 2.4 Penilaian Klinis dan Biomarker Kegagalan Sel β Pankreas..... | 10 |
| 2.5 Interaksi Faktor Genetik dan Lingkungan pada DM Tipe 2..... | 12 |
| 2.5.1 Faktor genetik pada DM tipe 2..... | 12 |
| 2.5.2 Faktor lingkungan pada DM tipe 2..... | 13 |
| 2.6 Aspek Epigenetik pada DM Tipe 2..... | 15 |
| 2.7 Komplikasi Kronik pada DM Tipe 2..... | 19 |
| 2.7.1 Patomekanisme komplikasi kronik DM tipe 2 ... | 19 |
| 2.7.2 Komplikasi kronik klasik DM tipe 2..... | 21 |
| BAB 3. POLA MIKROBIOTA USUS PADA INDIVIDU SEHAT DAN DIABETES MELITUS TIPE 2..... | 23 |
| 3.1 Mikrobiota Usus pada Individu Sehat..... | 23 |
| 3.2 Mikrobiota Usus pada DM Tipe 2..... | 25 |
| 3.3 <i>Short Chain Fatty Acid</i> (SCFA): Produk Mikrobiota Usus yang Berperan pada Homeostasis Glukosa..... | 27 |
| 3.3.1 Struktur SCFA..... | 27 |
| 3.3.2 Absorpsi dan transportasi SCFA..... | 29 |
| 3.3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi produksi SCFA..... | 30 |
| 3.3.4 Aktivasi reseptor SCFA..... | 31 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.5 Peran SCFA sebagai penghambat HDAC | 32 |
| 3.3.6 Efek biologis SCFA pada homeostasis glukosa dan energi | 33 |
| 3.3.7 Peran SCFA dalam regulasi fungsi pankreas..... | 33 |
| 3.3.8 Peran SCFA dalam merangsang sekresi hormon usus..... | 34 |
| 3.3.9 Peran SCFA dalam regulasi fungsi metabolisme di hepar..... | 35 |
| BAB 4. RASIO <i>FIRMICUTES/BACTEROIDETES</i> MIKROBIOTA DAN HUBUNGANNYA DENGAN PARAMETER KLINIS DIABETES MELITUS TIPE 2: SEBUAH TELAHAH SISTEMATIS..... | 37 |
| 4.1 Pendahuluan..... | 37 |
| 4.2 Metode..... | 40 |
| 4.3 Hasil..... | 41 |
| 4.3.1 Deskripsi dan karakteristik studi..... | 41 |
| 4.3.2 Hasil penilaian risiko bias | 42 |
| 4.3.3 Hasil ekstraksi data | 43 |
| 4.4 Diskusi | 47 |
| 4.5 Simpulan..... | 51 |
| BAB 5. RINGKASAN | 53 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 55 |

DAFTAR TABEL

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 4.1 Hasil Asesmen Bias Studi Kasus-kontrol dan Potong-Lintang..... | 43 |
| Tabel 4.2 Data Ekstraksi Hasil | 45 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 <i>Deleterious dozen</i> : 12 defek patofisiologi yang berkontribusi terhadap kegagalan sel- β pada DM tipe 2 | 6 |
| Gambar 2.2 Tiga model kegagalan Sel β pankreas | 10 |
| Gambar 2.3 Tipikal metilasi DNA pada mamalia | 17 |
| Gambar 2.4 Peran metilasi DNA pada patogenesis DM tipe 2 | 18 |
| Gambar 2.5 Jalur-jalur klasik komplikasi kronik diabetes | 21 |
| Gambar 3.1 Komposisi mikrobiota usus berdasarkan taksonomi..... | 24 |
| Gambar 3.2 Komposisi mikrobiota usus pada individu sehat | 25 |
| Gambar 3.3 Struktur asetat, propionat dan butirat | 28 |
| Gambar 4.1 Diagram alur PRISMA untuk seleksi studi..... | 42 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|------------------|--------------------------------------------------------------|
| DM | : Diabetes Melitus |
| IDF | : <i>International Diabetes Federation</i> |
| Riskesdas | : Riset Kesehatan Dasar |
| EDCs | : <i>Endocrine disruptor chemicals</i> |
| F/B | : <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> |
| B/F | : <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> |
| SCFA | : <i>Short-chain fatty acid</i> |
| GLP-1 | : <i>Glucagon-like peptide-1</i> |
| GIP | : <i>Glucose-dependent insulinotropic peptide</i> |
| DPP-4 | : <i>Dipeptidyl peptidase-2</i> |
| H ₂ S | : <i>Hidrogen sulfide</i> |
| TLR2 | : <i>Toll-like receptor 2</i> |
| TLR4 | : <i>Toll-like receptor 4</i> |
| TMAO | : <i>Trimethylamine M-oxide</i> |
| PYY | : <i>Peptide YY</i> |
| SLC | : <i>Solute carrier family</i> |
| SMCT1 | : <i>Sodium transporter monocarboxylase 1</i> |
| MAC | : <i>Microbiota accesible-carbohydrates</i> |
| GPCRs | : <i>G-protein coupled receptors</i> |
| FFAR | : <i>Free fatty acid receptor</i> |
| HDAC | : <i>Hystone diacetylase</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| PPAR | : <i>Peroxisome proliferas activated receptors</i> |
| ARH | : <i>Aryl hydrocarbon</i> |
| GPR | : <i>G protein receptors</i> |
| MAPK | : <i>Mitogen-activated protein kinase</i> |
| FFA2 | : <i>Free fatty acid receptor 2</i> |
| FFA3 | : <i>Free fatty acid receptor 3</i> |
| cAMP | : <i>Cyclic-adenosin monophospat</i> |
| PKA | : <i>Protein kinase A</i> |
| PKC | : <i>Protein kinase C</i> |
| PLC | : <i>Phospo lipase C</i> |
| EPAC | : <i>Exchange protein directly activated by cAMP</i> |
| GSIS | : <i>Glucose stimulated insulin secretion</i> |
| IEC | : <i>Intestinal epithelial cell</i> |
| EEC | : <i>Entero endocrine cell</i> |
| GDP | : Glukosa darah puasa |
| GDPP | : Glukosa darah <i>post-prandial</i> |
| PRISMA | : <i>The Preferred reporting items for systematic review</i> |

| | |
|----------|-----------------------------------------------------|
| | <i>and metaanalysis</i> |
| PROSPERO | : <i>Prospective register of systematic reviews</i> |
| NOS | : <i>Newcastle ottawa scale</i> |
| LTI | : <i>Lean tissue index</i> |
| RT-PCR | : <i>Real time-polymerase chain reaction</i> |
| rRNA | : <i>ribosomal-Ribonucleic acid</i> |
| NGS | : <i>Next-generation sequencing</i> |
| IMT | : Indeks massa tubuh |
| HbA1C | : Hemoglobin A1C |
| TTGO | : Tes toleransi glukosa oral |

Diabetes melitus, selanjutnya disingkat diabetes atau DM, merupakan penyakit metabolik kronik progresif yang ditandai dengan adanya hiperglikemia dengan etiopatologi heterogen meliputi defek pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya.¹ DM menjadi masalah serius karena prevalensinya yang makin meningkat dari tahun ke tahun. Berdasarkan data dari IDF Atlas 2017, tercatat sebesar 425 juta jiwa di seluruh dunia pada tahun 2017 dan diproyeksikan akan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045.² Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018 menunjukkan prevalensi DM usia 15 tahun ke atas sebesar 10,9%, meningkat dari Riskesdas sebelumnya di tahun 2013 sebesar 8,5%.^{3,4}

DM tipe 2, merupakan tipe DM dengan proporsi terbesar mencapai lebih dari 90% dari keseluruhan DM. DM tipe 2 ditandai dengan dua defek utama, yaitu resistensi insulin dan defek sekresi insulin. Defek sekresi insulin ini dapat disebabkan oleh berkurangnya massa dan disfungsi sel- β yang dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan.^{5,6} Faktor genetik dapat langsung mempengaruhi berkurangnya massa dan fungsi sel- β atau secara tidak langsung melalui jalur resistensi insulin (terutama pada kelompok individu dengan berat badan lebih), modulasi sistem imun dan inflamasi.⁵ Sedangkan faktor-faktor lingkungan yang berperan antara lain *endocrine disruptor chemicals* (EDCs),

virus, asupan kalori yang berlebihan dan perubahan pola mikrobiota usus.^{6,7}

Dalam kondisi normal, mikrobiota usus berperan penting dalam menjaga kesehatan manusia. Komposisi mikrobiota pada usus pada individu sehat lebih dari 90% didominasi oleh filum *Bacteroidetes* (73%) dan *Firmicutes* (22%), di samping filum-filum lain seperti *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* dan *Verrucomicrobia* dalam proporsi yang lebih kecil.⁸⁻¹⁰ Perubahan baik komposisi maupun fungsi mikrobiota dikenal dengan istilah disbiosis, yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: perubahan mukosa intestinal, imunitas, obat-obatan dan asupan nutrisi.

Untuk menilai perubahan pola, komposisi atau karakteristik mikrobiota usus, banyak peneliti menggunakan terminologi rasio *Firmicutes/Bacteroidetes* (Rasio F/B), yang merupakan gambaran umum pada berbagai gangguan metabolik seperti obesitas dan DM tipe 2. Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan berat badan berhubungan dengan perubahan rasio F/B, di mana pada subjek obes proporsi populasi *Firmicutes* meningkat dan sebaliknya *Bacteroidetes* menurun.^{11,12} Rasio F/B secara umum juga meningkat pada kelompok DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol sehat, walaupun beberapa penelitian menyatakan sebaliknya.^{13,14}

Disbiosis mikrobiota usus akan mempengaruhi produksi *Short-chain fatty acids* (SCFA). SCFA merupakan hasil dari fermentasi karbohidrat yang tidak dapat dicerna di usus besar dan mempunyai berbagai efek biologis pada metabolisme glukosa dan energi.¹⁵ Suatu studi menunjukkan bahwa kadar SCFA feses pada pasien-pasien DM tipe 2 menurun, walaupun di sirkulasi meningkat.¹⁶ Kadar SCFA di sirkulasi juga lebih berhubungan

dengan sensitivitas insulin, lipolisis dan kadar *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) serum dibandingkan dengan SCFA feses.¹⁷

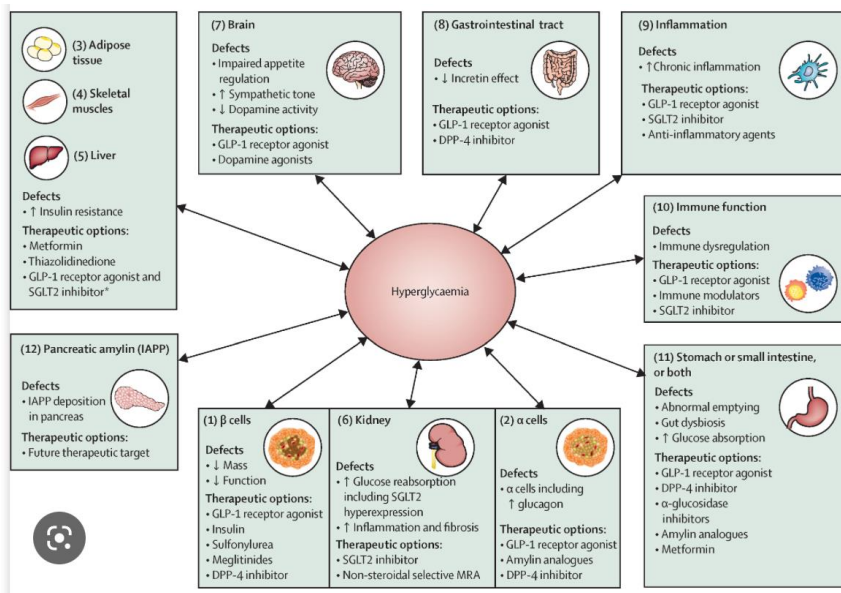
GLP-1 adalah salah satu hormon inkretin yang diproduksi di usus dan mempunyai reseptor di beberapa tempat seperti pankreas, otak, kardiovaskular dan paru.¹⁸⁻²⁰ Dalam kondisi fisiologis, GLP-1 merangsang sel- β untuk mensekresi insulin dan menghambat sel- α untuk mensekresi glukagon. GLP-1 juga mempunyai beberapa manfaat seperti memicu transkripsi gen insulin, stimulasi proliferasi dan neogenesis sel- β pankreas dan menghambat apoptosis sel- β pankreas.¹⁸⁻²¹ Kadar dan fungsi GLP-1 serum sendiri juga menurun pada pasien-pasien DM tipe 2.²² Tulisan ini membahas permasalahan abnormalitas mikrobiota usus pada DM tipe 2 yang berhubungan dengan berbagai paramater baik klinis maupun laboratorium.

2.1 Defek-defek yang Berperan pada Hiperglikemia

Patogenesis DM tipe 2, terutama pada populasi barat dan latin, secara klasik dimulai dengan kondisi resistensi insulin yang berujung pada kegagalan sekresi insulin oleh sel- β pankreas.²³ Pada kebanyakan individu, kondisi normoglikemia dipertahankan dengan kompensasi peningkatan sekresi insulin. Namun demikian, pada individu-individu dengan kerentanan untuk menderita DM tipe 2, sel- β suatu saat akan mengalami kegagalan untuk mengkompensasi kondisi resistensi insulin yang berakibat terjadinya gangguan toleransi glukosa, peningkatan glukosa puasa dan manifestasi diabetes yang nyata.^{23,24} Pada kelompok populasi tertentu di wilayah Asia Timur, patofisiologi DM tipe 2 lebih didominasi oleh gangguan sekresi insulin dibandingkan dengan resistensi insulin.^{25,26}

Patofisiologi DM tipe 2 hingga saat ini telah berkembang menjadi dua belas defek yang disebut *The Deleterious dozen*, yang berkontribusi terhadap kondisi hiperglikemia.²⁷ Dalam konsep ini, berkurangnya massa maupun sekresi insulin dari sel- β tetap menjadi *core defect* yang menentukan eksistensi dan ireversibilitas dari diabetes. Namun demikian, defek inkretin yang dipresentasikan dalam bentuk gangguan baik sekresi maupun fungsi hormon GLP-1 (*Glucagon-like peptide*) pada berbagai organ

atau sistem merupakan kontributor yang semakin banyak dipelajari hingga saat ini (Gambar 2.1).



Gambar 2.1 *Deleterious dozen*: 12 defek patofisiologi yang berkontribusi terhadap kegagalan sel beta pada DM tipe 2 (Sumber: *The Lancet*. 2022)

2.2 Defek Hormon Inkretin pada DM Tipe 2

Inkretin adalah hormon yang disekresikan dari sel-sel enteroendokrin usus ke dalam darah dalam hitungan menit setelah makan. Salah satu peran fisiologisnya adalah mengatur jumlah insulin yang disekresikan setelah makan. Ada dua jenis hormon inkretin yang paling banyak dipelajari, yaitu *Glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) dan *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1), keduanya secara umum beraksi di pankreas tapi juga mempunyai aksi lain di luar pankreas, yaitu di otak, kardiovaskular dan paru.¹⁸⁻

Dalam kondisi fisiologis, baik GIP maupun GLP-1 keduanya merangsang sel- β untuk mensekresi insulin, namun hanya GLP-1 yang menghambat sel- α untuk mensekresi glukagon.¹⁸⁻²¹ Setelah beraksi, GIP dan GLP-1 selanjutnya secara cepat dinaktifkan oleh enzim *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) untuk mencegah efek berkelanjutan dari hormon-hormon tersebut. Dalam kondisi patologis seperti pada diabetes, GIP pada kadar suprafisiologis sekalipun tidak dapat lagi memodulasi sekresi insulin saat dirangsang oleh glukosa, terutama saat ada asupan makanan.¹⁹ Di sisi lain, GLP-1 tetap bersifat insulinotropik pada kondisi diabetes dan hal ini menjadi dasar untuk pengembangan obat-obat yang dapat mengaktivasi reseptor GLP-1 (agonis reseptor GLP-1) atau menormalisasi konsentrasi GLP-1 aktif dengan menghambat kerja enzim DPP-4.¹⁹

Kadar total GLP-1 pada individu dapat bervariasi. Sleddering dkk. menunjukkan kadar GLP-1 pada subjek normal usia muda ras Asia Selatan lebih tinggi dibandingkan dengan ras Kaukasia.²⁸ Di Jepang, Yabe dkk. menyatakan bahwa sekresi GLP-1 sebagai respons terhadap pembebanan 75 g glukosa pada ras Jepang lebih rendah dibandingkan dengan Kaukasia.²⁹ Sedangkan di Indonesia, Lastya dkk. menunjukkan bahwa respons GLP-1 pasca 2 jam pembebanan 75 gram glukosa oral pada pasien DM tipe 2 lebih rendah dibandingkan subjek normal.²² GLP-1 sendiri di dalam sirkulasi terdiri dari GLP-1 total dan GLP-1 intak (bentuk aktif GLP-1), di mana glikemia dan sekresi insulin adalah dua faktor utama yang berhubungan dengan kadar GLP-1 intak pada pasien-pasien DM tipe 2.³⁰

Kontroversi terus berkembang untuk menentukan penyebab pasti gangguan efek inkretin pada pasien-pasien DM tipe 2. Menurunnya kadar hormon inkretin di sirkulasi dapat disebabkan oleh berkurangnya sekresi hormon ini oleh usus atau meningkatnya eliminasi via degradasi oleh enzim DPP-4. Walaupun kadar GLP-1 di sirkulasi menurun, respons jaringan terhadap hormon ini tetap baik. Lebih lanjut, gangguan efek inkretin lebih berat terdapat pada pasien DM obes dibandingkan dengan yang tidak obes.³¹

Faktor lain yang berhubungan dengan penurunan sekresi GLP-1 di usus halus adalah kegiatan fermentasi mikrobiota usus yang mempengaruhi jumlah sel-sel enteroendokrin. Beberapa bakteri di usus dapat secara langsung meregulasi sekresi inkretin melalui senyawa-senyawa metabolik yang diproduksi. Hidrogen sulfida (H_2S), suatu metabolit gas bioaktif diproduksi secara melimpah di usus besar oleh bakteri, dapat merangsang respons GLP-1 intestinal secara langsung.³²

2.3 Mekanisme Kegagalan Sel- β Pankreas

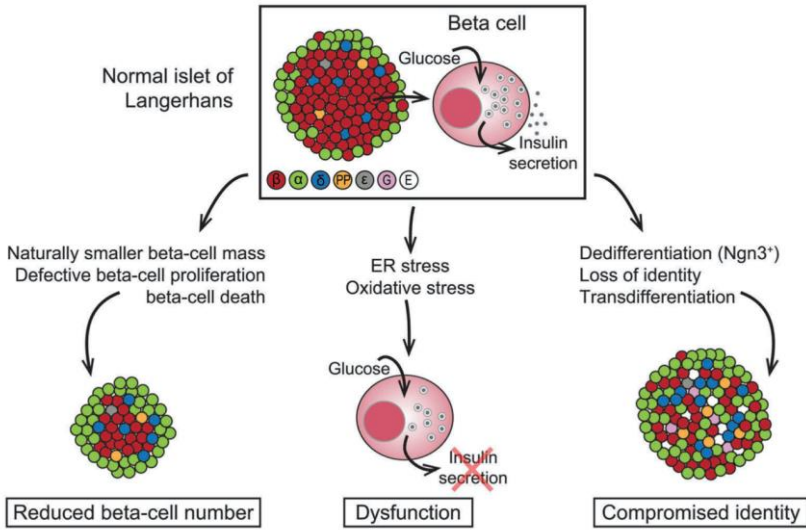
Mekanisme kegagalan sel- β secara umum terdiri atas tiga tipe, yaitu: berkurangnya jumlah sel- β , kelelahan sel- β dan perubahan identitas sel- β .³³

Tipe pertama, yaitu berkurangnya jumlah sel- β dapat terjadi karena faktor genetik atau lingkungan. Analisis histologis pada sudi-studi otopsi memastikan bahwa massa sel- β berkurang hingga 60% pada pasien diabetes dibandingkan dengan individu normal dengan indeks massa tubuh yang sama. Sel- β paling rentan untuk mengalami apoptosis selama periode hiperglikemia persisten dari onset diabetes. Oleh karena itu, individu dengan massa sel- β yang

rendah mempunyai kemampuan yang kurang dalam meningkatkan kapasitas fungsi sel- β pada saat kebutuhan meningkat dan mempunyai risiko tinggi untuk berkembang menjadi DM tipe 2.

Tipe kedua, berupa kelelahan sel- β yang berasal dari stres oksidatif karena perubahan metabolisme glukosa. Respons sel- β bervariasi sesuai dengan faktor genetik, tapi juga ada faktor-faktor patogenetik lainnya yang berperan, seperti stres inflamasi, stres pada retikulum endoplasma dan stres metabolik. Peningkatan beban metabolik (resistensi insulin, hiperglikemia atau hiperlipidemia) dapat menyebabkan sel- β mengalami stres retikulum endoplasma berat dan mengalami kelelahan, yang walaupun secara histologis normal, sel- β mengalami kegagalan sekresi insulin.

Tipe ketiga, yaitu salah satu dari dua jenis perubahan identitas sel- β , dediferensiasi atau transdiferensiasi ke dalam tipe sel lain. Beban metabolik yang berat dapat menyebabkan gangguan ekspresi gen sel- β , selanjutnya mengalami dediferensiasi dan pemrograman ulang yang menghasilkan fenotip yang sama dengan tipe sel yang lain, dan hasilnya adalah disfungsi sel- β tanpa disertai kematian sel.



Gambar 2.2 Tiga model kegagalan sel- β pankreas

(Wysham C. Postgraduate Medicine. 2020. DOI:

10.1080/00325481.2020.1771047)

2.4 Penilaian Klinis dan Biomarker Kegagalan Sel- β Pankreas

Status sel- β dinilai dengan beberapa metode, di antaranya adalah pengukuran rasio proinsulin/insulin (*PI/I ratio*) dan model *homeostasis model assessment* (HOMA). Rasio proinsulin/insulin mengestimasi kapasitas sel- β untuk mengkonversi proinsulin menjadi insulin, sedangkan model HOMA mengukur sel- β melalui perhitungan rasio insulin puasa terhadap glukosa puasa. Standar baku untuk menilai fungsi sel- β adalah mengukur respons insulin fase akut dengan menggunakan teknik *hyperglycemic clamp*, namun metode ini terbatas untuk penelitian. Selain itu, sangat sulit untuk mengukur sekresi insulin secara akurat dengan menggunakan konsentrasi insulin plasma karena meningkatnya klirens hepatic dan berkurangnya konsentrasi insulin di sirkulasi.

Saat sel- β memproduksi insulin, yang pertama kali disekresikan adalah proinsulin. Proinsulin terdiri atas rantai alfa dan beta yang dihubungkan dengan *C-peptide*, yang merupakan polipeptida terdiri atas 31 asam amino. Saat *C-peptide* lepas dari molekul proinsulin, rantai alfa dan beta tetap terhubung dan proinsulin kemudian menjadi insulin. Selanjutnya, *C-peptide* dan insulin berada di sel- β dalam jumlah yang *equal* dan disekresikan secara bersamaan dalam jumlah yang *equal* juga ke vena porta. Berbeda dengan insulin, *C-peptide* tidak mengalami degradasi hepatic dan keseluruhan klirensnya di jaringan perifer dengan kecepatan yang relatif konstan. Pada individu yang mendapat terapi insulin, pemeriksaan laboratorium tidak dapat membedakan insulin endogen dan eksogen, sehingga konsentrasi *C-peptide* plasma dapat digunakan untuk untuk mengestimasi kadar insulin secara akurat.

Pada awalnya, pemeriksaan *C-peptide* digunakan untuk mengestimasi kapasitas fungsi sel- β yang masih tersisa pada DM tipe 1. Secara spesifik, kadar *c-peptide* di bawah 0,2 nmol/L (0,6 ng/mL) dihubungkan dengan diagnosis DM tipe 1.³⁴ Nilai normal *C-peptide* berkisar 0,9-4,3 ng/mL (0,29-1,43 nmol/L), di mana 1 ng/mL = 0,333nmol/L.³⁵ Sedangkan kadar *C-peptide* yang dianggap masih cukup untuk menandakan fungsi residual sel- β adalah $\geq 0,6$ ng/mL atau $\geq 0,2$ nmol/L.³⁶ Dalam kondisi *postprandial*, peningkatan kadar glukosa plasma dan efek inkretin akan meningkatkan sekresi insulin, sehingga kadar *postprandial C-peptide* lebih menggambarkan kapasitas maksimal sekresi insulin dibandingkan dengan kadar *C-peptide* puasa. Selanjutnya, karena glukosa itu sendiri merupakan stimulus utama sel- β , sekresi insulin seharusnya akan makin meningkat pada saat glukosa darah berada

pada kadar yang lebih tinggi pada DM tipe 2. Stimulus terus-menerus akhirnya dapat menyebabkan kelelahan dan kegagalan yang berakibat menurunnya sekresi insulin oleh sel- β , yang salah satunya dapat dilihat melalui pemeriksaan *C-peptide* plasma.

2.5 Interaksi Faktor Genetik dan Lingkungan pada DM Tipe 2

2.5.1 Faktor genetik pada DM tipe 2

Model patogenesis DM yang terpusat pada sel- β menyatakan bahwa faktor penentu akhir terjadinya diabetes berupa disfungsi sel- β , berkurangnya massa sel- β dan menurunnya sekresi insulin dalam menghadapi kondisi resistensi insulin.³⁷ Disfungsi sel- β dapat disebabkan oleh defek genetik yang dapat bersifat monogenik atau poligenik. Namun demikian, tidak semua pembawa gen diabetes ini dapat memicu perkembangan diabetes.

Faktor genetik dapat langsung mempengaruhi berkurangnya massa dan fungsi sel- β atau secara tidak langsung melalui jalur resistensi insulin (terutama pada kelompok individu dengan berat badan lebih), modulasi sistem imun dan inflamasi. Kerentanan untuk menjadi diabetes tergantung pada kombinasi atau interaksi antara abnormalitas genetik dan lingkungan yang dapat mengeksaserbasi kondisi tersebut.

Peran gen TCF7L2 pada patogenesis DM tipe 2

Transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box), dikenal sebagai TCF7L2 atau TCF4, adalah protein yang beraksi sebagai faktor transkripsi, pada manusia diekode oleh gen TCF7L2. Gen TCF7L2 berlokasi di kromosom 10q25.2–q25.3, mengandung 19 *exon* dan bersifat autosomal dominan.³⁸ Protein TCF7L2 ini adalah efektor kunci pada proses transkripsi gen pada

jalur sinyal *Wnt/b-catenin*, yang merupakan regulator negatif pada proses adipogenesis, namun aktivasi jalur *Wnt/b-catenin* ini dapat menstimulasi osteoblastogenesis.³⁹ Jalur sinyal *Wnt/b-catenin*, asal kata: *Wingless-related integration site*, adalah jalur sinyal transduksi yang dimulai dengan protein yang mengirim sinyal ke dalam sel melalui reseptor di permukaan sel dengan menggunakan komunikasi antar sel berbeda yang berdekatan (parakrin) atau isel-sel yang sama (autokrin). Jalur Wnt ini memainkan peran penting pada proliferasi dan diferensiasi sel *islet* pankreas.

Di antara gen-gen yang terkait dengan DM tipe 2, varian genetik pada TCF7L2 telah dikonfirmasi terkait dengan DM tipe 2 di berbagai etnis di seluruh dunia. TCF7L2 mengkode faktor transkripsi yang mengandung protein *high mobility group box* (HMGB).⁴⁰ Inaktivasi protein TCF7L2 dengan membuang bagian DNA yang mengandung HMGB di sel-sel adiposit matur secara *in vivo* akan menyebabkan resistensi insulin hepatic dan gangguan toleransi glukosa. Kondisi ini berhubungan dengan peningkatan massa jaringan adiposa subkutan, hipertrofi adiposit dan inflamasi. TCF7L2 juga mengendalikan proses transkripsi gen *proglucagon* (GCG) di sel L usus melalui jalur sinyal Wnt dan selanjutnya gen proglukagon ini meng-*encode* hormon inkretin (GLP-1).⁴¹ *Single-nucleotide polymorphism* (SNP) TCF7L2 dapat menginduksi DM tipe 2 melalui regulasi ekspresi GCG dan kadar GLP-1 di plasma.⁴¹

2.5.2 Faktor lingkungan pada DM tipe 2

Faktor lingkungan merupakan faktor non-genetik yang memainkan peran penting dalam etiopatogenesis diabetes. Faktor-faktor tersebut meliputi: gaya hidup, diet yang tidak sehat yang dapat menimbulkan glukosa- dan lipotoksisitas pada sel- β , polutan di air dan udara, defisiensi vitamin D, enterovirus, *endocrine*

disruptor chemicals (bisphenol A, phthalate dll.), food additive (zat pewarna, pengawet dan penguat rasa pada makanan), abnormalitas mikrobiota usus dan *advanced glycation endproducts* (AGEs).⁵⁻⁷

Sejumlah kebiasaan atau perilaku banyak dihubungkan dengan banyak penyakit kronik termasuk diabetes. Beberapa kebiasaan dan kondisi yang dihubungkan dengan DM tipe 2 adalah: asupan alkohol, merokok, aktivitas fisik yang kurang, gaya hidup sedentarian, stres psikis dan insomnia. Faktor diet dan nutrisi seperti lemak jenuh, makanan siap saji, defisiensi mikronutrien (vitamin dan mineral) dan kurangnya asupan antioksidan (sayuran dan buah) memainkan peran penting dalam perkembangan DM tipe 2. Tipe dan kualitas senyawa makanan juga dapat berhubungan dengan risiko, progresivitas penyakit dan komplikasi pada DM tipe 2, sebagai contoh adalah asupan tinggi daging merah di kebanyakan populasi barat.

Persistent organic pollutants (POPs), terutama dikelompokkan ke dalam lima tipe utama (polychlorodibenzo para dioxins (PCDD), *polychloro-dibenzo furans* (PCBF), *poly-chlorinated biphenyls* (PCBs), pestisida *organo-chlorine* (OC) dan *poly-brominated flame retardants*), merupakan produk-produk industri kimia yang mempunyai potensi mengganggu kesehatan karena akumulasinya di jaringan adiposa. Paparan terhadap senyawa *Bisphenol A* (BPA), material awal untuk produksi bahan plastik, diketahui mempunyai efek pada sintesis dan sekresi insulin, modifikasi sinyal insulin di hati, otot rangka dan jaringan adiposa, yang semuanya itu dapat memicu resistensi insulin, obesitas dan DM tipe 2.⁴²

Sekelompok mikroorganisme penghuni saluran cerna dikenal sebagai mikrobiota usus, yang pada saluran cerna manusia diperkirakan berjumlah lebih dari 100 milyar bakteri dan hampir 10x dari jumlah sel tubuh manusia. Mikrobiota di usus memainkan peran penting dalam proses pencernaan dan menjaga kesehatan individu, namun pergeseran pola mikrobiota tersebut dilaporkan berhubungan dengan berbagai gangguan metabolik, termasuk obesitas dan DM tipe 2.^{15,43}

2.6 Aspek Epigenetik pada DM Tipe 2

Faktor lingkungan dan perilaku dapat menyebabkan fenotipe penyakit dengan mempengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah untai DNA melalui modifikasi epigenetik yang bersifat reversibel. Modifikasi epigenetik genom memungkinkan proliferasi ekspresi gen yang stabil dari satu generasi sel ke generasi berikutnya. Genom adalah keseluruhan materi genetik dari suatu organisme yang di dalamnya terdapat DNA atau RNA. Ruang lingkup studi genom ini disebut genomik. Genomik dapat mengidentifikasi banyak lokus genetik yang terkait dengan DM tipe 2.^{38,40}

Mekanisme epigenetik terdiri atas metilasi DNA (penambahan gugus metil pada molekul DNA), modifikasi histon (modifikasi kovalen *post*-translasi pada protein histon) dan *noncoding* RNA (molekul RNA fungsional yang ditranskripsi dari DNA tapi tidak ditranslasi menjadi protein), termasuk miRNA. Metilasi DNA merupakan salah satu mekanisme epigenetik dalam meregulasi ekspresi gen. Pola metilasi ditentukan selama embriogenesis dan dilanjutkan ke berbagai sel dan jaringan yang berbeda.⁴⁴ Metilasi DNA pada sel mamalia berupa penambahan kovalen gugus metil (-CH₃) pada posisi 5' dari cincin *cytosine*

dalam 5'-CpG-3'*dinucleotide* membentuk 5-methylcytosine (5mC). CpG *sites* atau CG adalah daerah di DNA di mana nukleotida *cytosine* diikuti oleh nukleotida *guanine* pada untaian linier basa. CpG membentuk *cluster* yang disebut CpG *islands* (CpGI), yang ditemukan baik pada gen promoter maupun bagian lain pada gen.^{45,46}

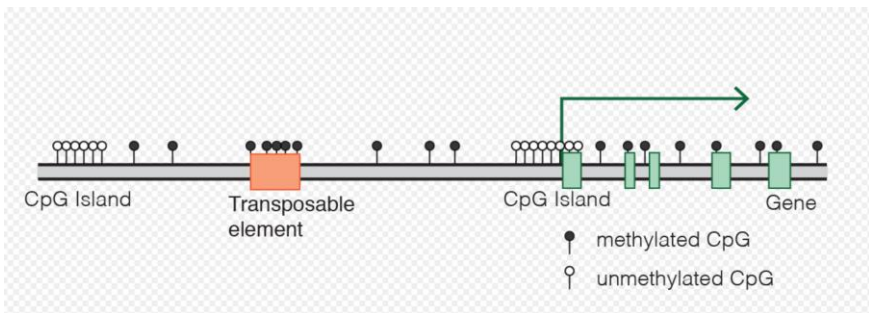
Metilasi CpG dimediasi oleh famili enzim *DNA methyltransferase* (DNMT), yang pada mamalia terdiri atas 4 tipe, yaitu: DNMT1, DNMT3A, DNMT3B dan DNMT3L.⁴⁷ DNMT menggunakan *S-adenosyl methionine* (SAM) sebagai gugus metil donor untuk membentuk 5mC dari CpG. Pada sel normal, CpG *islands* yang berlokasi di gen promoter tidak mengalami metilasi, kecuali untuk gen inaktif dari kromosom X dan gen untuk *genomic imprinting*.

Metilasi dapat mengubah aktivitas sebuah segmen DNA tanpa mengubah untaian DNA tersebut dan bila terjadi pada gen *promoter* secara tipikal dapat menekan proses transkripsi gen.⁴⁶ Dua dari empat basa DNA, yaitu *cytosine* dan *adenine*, dapat mengalami metilasi. Metilasi *cytosine* tersebar luas pada baik eukariot maupun prokariot. Pada tumbuhan dan organisme lain, metilasi DNA dapat ditemukan pada tiga untaian yang berbeda yaitu: CG (atau CpG), CHG atau CHH (H koresponden ke A, T atau C). Namun demikian, pada mamalia metilasi DNA hampir secara eksklusif ditemukan di dinukleotida CpG.

Metilasi DNA bertujuan meregulasi ekspresi gen melalui rekrutmen protein-protein yang terlibat pada represi gen atau melalui inhibisi faktor-faktor transkripsi terhadap DNA. Sehingga dapat dikatakan bahwa fungsi utama metilasi DNA adalah untuk secara aktif meredam atau menginaktifkan (*switching off*) gen dan daerah DNA di mana transkripsi tidak diinginkan.⁴⁶ Dua

mekanisme metilasi DNA yang berperan dalam *silencing* ekspresi gen adalah: pertama, metilasi mencegah ikatan antara faktor transkripsi dan *cytosine* pada alur utama DNA, kedua, metilasi merekrut protein-protein yang mengandung domain yang mengikat *methyl-CpG* ke bentuk *5-methylcytosine* (5mC).

Perubahan pada pola metilasi dapat muncul pada proses penuaan, karsinogenesis dan kelainan metabolik. Pada beberapa kondisi tersebut, metilasi DNA tidak hanya ditemukan pada CpG *islands*, yang normalnya tidak mengalami metilasi, tapi juga pada dinukleotida lain seperti CpA. Sebagai donor metil dan kofaktor pada proses metilasi DNA adalah beberapa mikronutrien seperti asam folat, kolin, betain, vitamin B₁₂ dan beberapa vitamin lain.



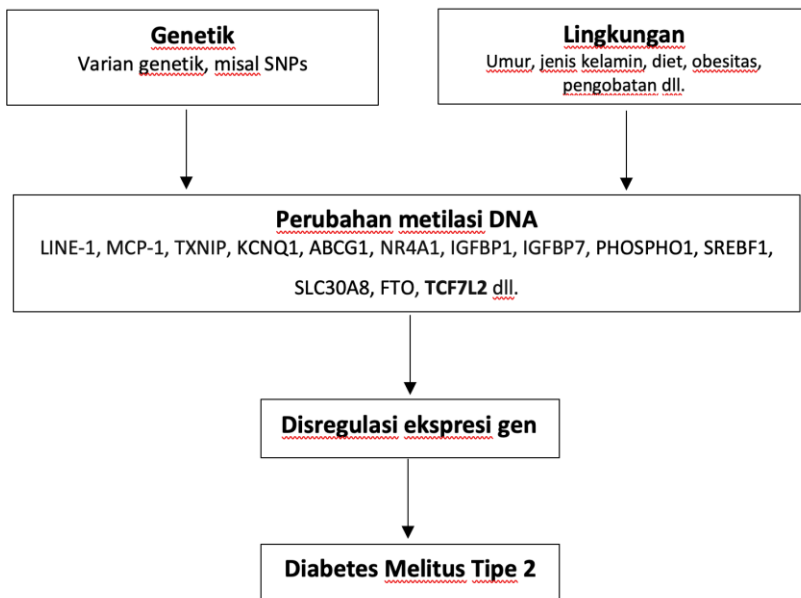
Gambar 2.3 Tipikal metilasi DNA pada mamalia
(Sumber: DNA methylation. Wikipedia)

Secara umum, pola metilasi DNA terdiri atas hipometilasi dan hipermetilasi.⁴⁸ Hipometilasi DNA pada pulau CpG *promoter* dihubungkan dengan aktivasi transkripsional, sedangkan hipermetilasinya dihubungkan dengan *silencing* transkripsional.⁴⁸ Namun demikian, metilasi CpG di luar gene *promoter* juga berperan dalam regulasi ekspresi gen pada beberapa jaringan

spesifik dan membuat regulasi ekspresi gen menjadi lebih kompleks.

Metilasi DNA dapat terjadi pada berbagai gen yang berhubungan dengan diabetes dan gangguan metabolik lainnya. Pada DM tipe 2, gen-gen mengalami metilasi pada berbagai jaringan seperti sel *islet* pankreas, jaringan adiposa, otot skeletal dan liver.⁴⁹⁻⁵³ Pada berbagai jaringan tersebut, interaksi antara faktor genetik/SNPs dan nongenetik (umur, jenis kelamin, asupan makanan tinggi kalori, obesitas, kurangnya aktivitas fisik) dapat mempengaruhi pola metilasi DNA dan ekspresi berbagai gen yang hasil akhirnya adalah peningkatan risiko terjadinya DM tipe 2.

Gambar 2.4 di bawah ini menggambarkan model peran metilasi DNA pada patogenesis DM tipe 2.



Gambar 2.4. Peran metilasi DNA pada patogenesis DM tipe 2
(Sumber: Wimer T. Front Endocrinol. 2018;9:744)

2.7 Komplikasi Kronik pada DM Tipe 2

2.7.1 Patomekanisme komplikasi kronik DM tipe 2

Komplikasi diabetes berhubungan dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, yang semuanya dapat merusak sistem vaskular. Mekanisme terjadinya berbagai komplikasi kronik diabetes melibatkan empat jalur klasik, yaitu: jalur polioliol, peningkatan aktivitas jalur heksosamin, aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan pembentukan *advanced glycation-end products* (AGEs). Selain 4 jalur klasik tersebut (Gambar 10), berbagai komplikasi kronik diabetes juga dihubungkan dengan peningkatan stres oksidatif dan disregulasi sistem imun.⁵⁴

Jalur Polioliol

Pada jalur polioliol terdapat dua enzim esensial yang berperan, yaitu: aldosa reduktase dan sorbitol dehidrogenase. Kondisi hiperglikemia akan meningkatkan aktivitas aldosa reduktase yang mengubah glukosa menjadi sorbitol. Akumulasi sorbitol intraselular meningkatkan gangguan osmotik selular dan mengeksaserbasi stres oksidatif. Sorbitol selanjutnya dikonversi menjadi fruktose oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Aksi kedua enzim dalam jalur polioliol ini akan menyebabkan deplesi NADPH yang dibutuhkan untuk pembentukan kembali kofaktor antioksidan glutation, akibatnya terjadi perburukan stres oksidatif. Selanjutnya, aldosa reduktase mempengaruhi stimulasi jalur PKC melalui produksi diasilgliserol.

Jalur Heksosamin

Saat kadar glukosa darah meningkat, jalur normal glikolisis bergeser ke jalur heksosamin. Perubahan ini akan memperburuk komplikasi diabetes dan peningkatan perburukan stres oksidatif melalui produksi *uridine diphosphate-N-acetyl glucosamine* (UDP-

GlcNAc) yang berlebihan. Produksi UDP-GlcNAc yang berlebihan akan meningkatkan glikosilasi faktor transkripsi Sp1 yang memainkan peran penting pada perkembangan komplikasi jangka panjang DM. Selanjutnya, GlcNAc yang berlebihan akan menyebabkan peningkatan produksi hidrogen peroksida, sebuah radikal bebas yang dapat menekan ekspresi gen *glucose transporter 2* dan insulin.

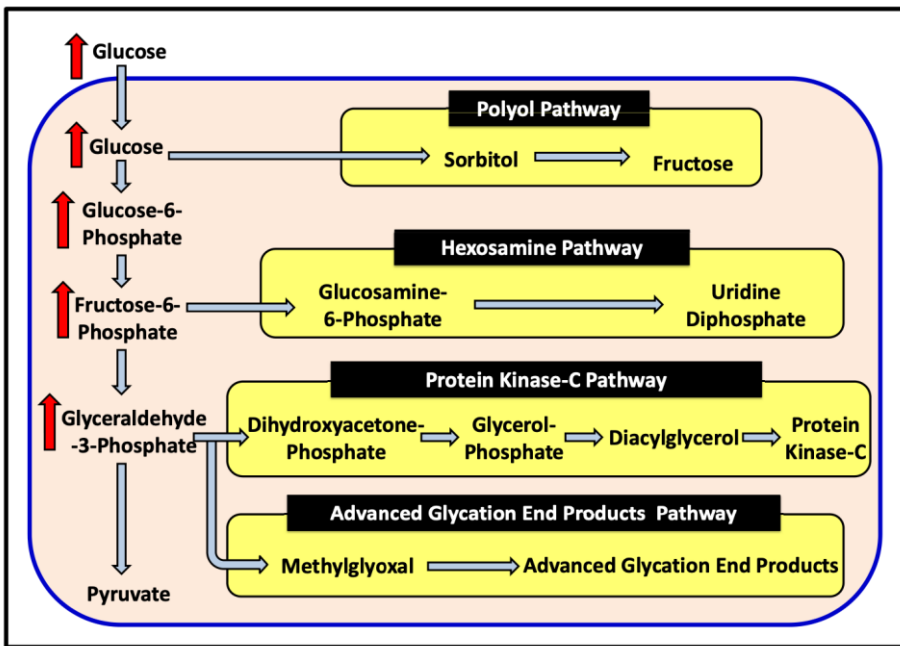
Aktivasi Protein Kinase C (PKC)

Hiperglikemia menginduksi produksi diasilgliserol dan kemudian diasilgliserol akan mengaktifasi jalur PKC. Stimulasi terhadap jalur PKC akan memperburuk komplikasi diabetes melalui produksi berlebihan protein-protein angiogenik/aterogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *methylglyoxal* (MGO) dan protein-protein lain seperti *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1), *fibronectin*, *nuclear factor-kappa beta* (NF- κ β) dan *plasminogen activator inhibitor-* (PAI-1). Aktivasi PKC juga menyebabkan permeabilitas vaskular abnormal, hipoksia, induksi gen-gen proinflamasi dan resistensi insulin.

Peningkatan Pembentukan *Advanced Glycation-end Products* (AGEs)

Peningkatan kadar glukosa darah intraselular secara kronik pada DM dapat menyebabkan peningkatan pembentukan *dicarbonyl* reaktif, termasuk *methylglyoxal* (MGO), yang akan terikat ke molekul-molekul protein dan membentuk AGEs. Akumulasi AGEs di sel dapat mengganggu aktivitas metabolik dan mengubah ekspresi gen DNA. Sebagai tambahan, peningkatan AGEs pada matriks ekstraselular dapat mengganggu sinyal selular dan menstimulasi ikatan AGEs pada reseptornya.

Meningkatnya ikatan AGEs pada reseptornya dapat menginduksi ekspresi NF- κ B yang lebih kuat, yang akan menstimulasi banyak kaskade selular yang terlibat dalam produksi penanda-penanda inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF) dan berbagai interleukin yang dapat menyebabkan kematian sel. Lebih lanjut, ikatan AGEs dengan reseptornya juga akan memperburuk stres oksidatif melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS).



Gambar 2.5 Jalur-jalur klasik komplikasi kronik diabetes
(Sumber: Lotfy M. Current Diabetes Reviews. 2017;13:3-10)

2.7.2 Komplikasi kronik klasik DM tipe 2

Komplikasi kronik klasik DM tipe 2 secara garis besar dikelompokkan menjadi: komplikasi makrovaskular (penyakit arteri koroner, stroke dan penyakit arteri perifer) dan komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati dan neuropati). Neuropati

terdiri atas neuropati sensorik, motorik dan otonom. Neuropati sering diklasifikasikan tersendiri di luar kelompok besar komplikasi vaskular diabetes. Komplikasi makrovaskular terjadi jauh sebelum diabetes manifes dan akan semakin memberat berbanding lurus dengan perburukan kendali glukosa darah. Komplikasi mikrovaskular dapat terjadi sebelum atau setelah onset diabetes menjadi nyata dan juga akan berbanding lurus dengan perburukan kendali glukosa darah.⁵⁵ Mikroalbuminuria sebagai penanda dini komplikasi kronik nefropati diabetik juga dapat digunakan sebagai prediktor untuk perkembangan diabetes pada individu nondiabetik.⁵⁶

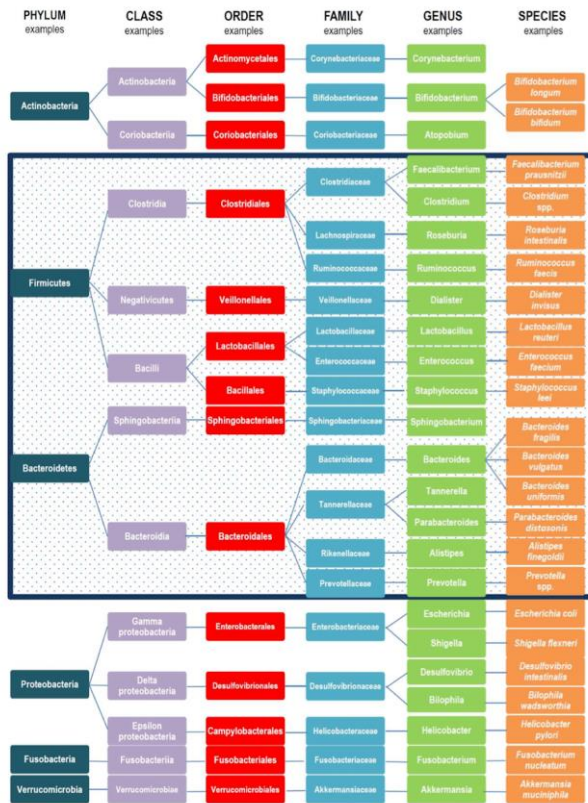
3.1 Mikrobiota Usus pada Individu Sehat

Mikrobiota usus manusia adalah ekosistem yang kompleks, dinamis, dan heterogen yang terdiri dari berbagai macam mikroorganisme yang berinteraksi satu sama lain dengan inang manusia, baik itu bakteri, jamur, *archae*, ataupun virus. Kumpulan semua gen mikroorganisme usus mewakili *repertoar* genetik yang urutannya lebih tinggi daripada genom manusia. Sebagai ekosistem mikro terbesar dalam tubuh manusia, mikrobiota usus bersimbiosis dengan inang dan mempertahankan proses fisiologis normal dalam keadaan keseimbangan dinamis.

Peran mikrobiota terhadap kesehatan manusia melalui beberapa mekanisme. Pertama, mikrobiota berpotensi meningkatkan ekstraksi energi dari makanan, meningkatkan ketersediaan nutrisi dan mempengaruhi nafsu makan. Sebagian besar proses metabolisme mikrobiotik yang bermanfaat bagi *host* (inang) terlibat dalam perolehan nutrisi atau pemrosesan *xenobiotic*, termasuk metabolisme karbohidrat yang tidak tercerna dan biosintesis vitamin. Kedua, mikrobiota pada manusia juga berperan sebagai *barrier* fisik dengan melindungi inangnya melawan patogen asing melalui produksi substansi antimikroba.

Dari seluruh mikrobiota usus pada individu normal, klasifikasi secara taksonomi menempatkan gabungan filum *Bacteroidetes* dan *Firmicutes* sebagai kelompok terbesar (90%) dari keseluruhan mikrobiota usus tersebut. Selain kedua filum

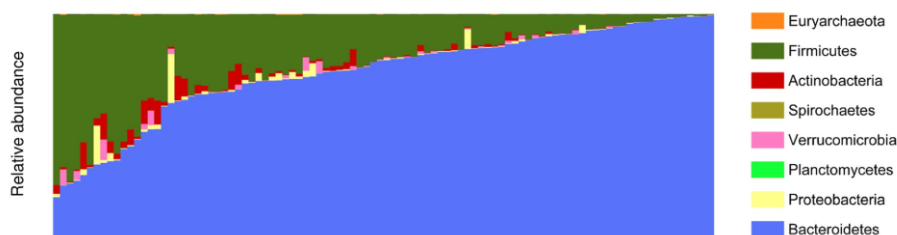
tersebut, filum-filum lain dalam jumlah yang lebih kecil adalah *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* dan *Verrucomicrobia*. Mikrobiota usus pada manusia yang sehat terdiri dari 8 filum, 18 famili, 23 kelas, 38 ordo, 59 genus dan 109 spesies.⁹ Komposisi mikrobiota usus berdasarkan taksonomi dapat dilihat pada gambar di bawah ini (Gambar 3.1).



Gambar 3.1. Komposisi mikrobiota usus berdasarkan taksonomi (King et al.. PLoS ONE. 2018;14(9).)

Anggota filum *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* merupakan mayoritas bakteri yang ada dalam mikrobiota usus manusia. Lebih dari setengah *Firmicutes* adalah anggota *Clostridia* (20,3%) yang merupakan kelas yang paling melimpah, diikuti oleh *Bacteroidia*

(18,5%), *Bifidobacteriales* (16,6%), *Enterobacterales* (14%) dan *Lactobacillales* (14%).⁹ Komposisi mikrobiota usus dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti status genetik, tempat tinggal (benua, iklim), usia, atau pola makan.³⁴ Komposisi mikrobiota usus pada individu sehat dapat dilihat pada gambar di bawah ini (Gambar 3.2).



Gambar 3.2 Komposisi mikrobiota usus pada individu sehat (King et al.. PLoS ONE. 2018;14(9).)

3.2 Mikrobiota Usus pada DM Tipe 2

DM tipe 2 disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan yang saling mempengaruhi. Berbagai bukti dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa gaya hidup yang tidak sehat, seperti obesitas, aktivitas fisik yang kurang, serta pola makan yang buruk secara signifikan memengaruhi epidemi DM tipe 2. Sejumlah studi mengenai mikrobiota usus pada pasien diabetes banyak dilakukan pada individu dengan DM tipe 2, sedangkan penelitian tentang DM tipe 1 umumnya dilakukan pada anak-anak, di mana pada anak-anak mikrobiota usus belum terbentuk atau belum stabil.

Mengubah komposisi mikrobiota akan mempengaruhi reaksi inang terhadap metabolisme lipid, glukosa dan karbohidrat. Perubahan komposisi mikrobiota usus dikaitkan dengan DM tipe 2 melalui efek menguntungkan yang berkurang dari asam lemak rantai pendek. Faktor penting yang mungkin terkait dengan

perkembangan DM tipe 2 adalah perubahan permeabilitas usus yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah bakteri usus penghasil asam lemak rantai pendek (SCFA).

Diabetes melitus tipe 2 adalah diabetes yang dulu sering disebut Diabetes "tidak tergantung insulin", yang ditandai dengan penurunan sekresi insulin dan resistensi insulin. Dibandingkan dengan individu yang sehat, jumlah *Bifidobacteria* dan *Akkermansia* pada usus pasien diabetes melitus tipe 2 menurun, sedangkan jumlah *Dallella* meningkat. Studi epidemiologis telah menemukan bahwa pasien dengan kolektomi memiliki peningkatan risiko DM tipe 2 dibandingkan dengan pasien non-kolektomi yang secara tidak langsung membuktikan bahwa mikrobiota usus dan sekresi hormon di usus distal dapat berpartisipasi dalam regulasi metabolisme glukosa. Studi kohort prospektif menganalisis keragaman dan komposisi mikrobiota usus pada subkelompok yang berbeda dan ditemukan bahwa peningkatan kadar asam *g-linolenat* berkorelasi positif dengan risiko DM tipe 2, sedangkan kadar asam *g-linolenat* awal secara signifikan berkorelasi negatif dengan jumlah mikrobiota usus dan keragaman yang ada.^{58,59}

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa metabolit mikrobiota usus juga terlibat dalam perkembangan diabetes. Metabolit seperti lipopolisakarida, flagelin, *lipoteichoic acid* dan peptidoglikan dapat merusak *junction* antara sel epitel usus, serta menginduksi peradangan melalui sinyal TLR2 dan TLR4. Asam amino tingkat tinggi dan TMAO dapat menyebabkan peningkatan resistensi insulin dan peradangan. Asam amino tingkat tinggi dari SCFA dapat meningkatkan sekresi GLP-1 dan PYY dan mencegah transit usus serta resistensi insulin, merangsang sekresi *glukagon-like peptide-2*, yang semuanya akan menyebabkan penurunan

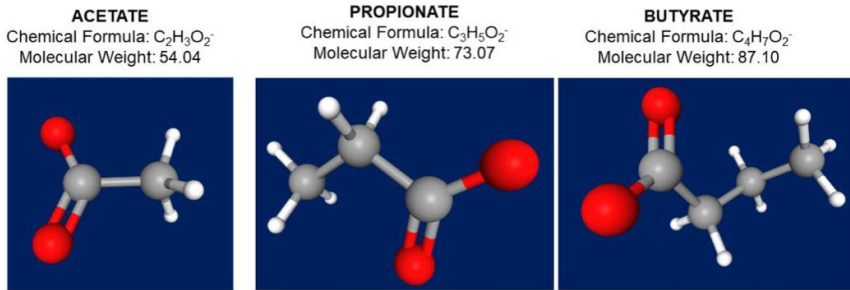
fungsi penghambat usus, endotoksemia, dan peradangan.⁶⁰

Dua kelompok besar (90%) mikrobiota yang berperan dalam menjaga kondisi normal dan sehat di usus adalah *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*, yang meliputi spesies *Ruminococcus*, *Lactobacillus* dan *Clostridium*. Mikrobiota lain dalam jumlah yang lebih kecil antara lain *Actinobacteria*, *Verrucomicroba* dan *Fusobacteria*.¹⁰ Perubahan pada komposisi dan fungsi mikrobiota usus (disbiosis) tersebut merupakan gambaran umum beberapa kondisi patologis pada penyakit-penyakit metabolik seperti obesitas dan DM tipe 2. Beberapa studi prelinik dan klinik menunjukkan adanya perbedaan komposisi mikrobiota usus pada kelompok obes dan non-obes.^{58,59} Peningkatan berat badan berhubungan dengan pola pergeseran mikrobiota dengan melihat rasio *Firmicutes/Bacteroidetes*, di mana terjadi peningkatan proporsi populasi *Firmicutes* dan penurunan *Bacteroidetes*.¹⁰

3.3 *Short Chain Fatty Acid* (SCFA): Produk Mikrobiota Usus yang Berperan pada Homeostasis Glukosa

3.3.1 Struktur SCFA

Short chain fatty acid (SCFA) adalah asam lemak organik dengan satu hingga enam atom karbon yang ada dalam rantai lurus dan bercabang. SCFA yang terbentuk terdiri dari asetat, propionat, butirrat, valerat dan asam kaprionat. Namun hanya asetat, propionat dan butirratlah yang paling banyak diproduksi serta diketahui bermanfaat bagi kesehatan tubuh manusia. Asetat merupakan bagian terbesar dari SCFA yang mengandung dua atom C (C2), sedangkan propionat mengandung tiga atom C (C3) dan butirrat mengandung empat atom C (C4).⁶¹



Gambar 3.3 Struktur asetat, propionat dan butirat
(Portincasa P, et al. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3):1105.)

Short chain fatty acid diproduksi di usus halus bagian distal dan sepanjang colon oleh mikrobiota usus melalui proses fermentasi dari *indigestible food* (karbohidrat kompleks) yang lolos dari pencernaan di saluran cerna bagian atas dan masuk ke usus besar.⁶¹ Serat makanan merupakan substrat kunci bagi pembentukan SCFA. Profil enzimatik usus manusia tidak mampu untuk memetabolisme sepenuhnya serat makanan. Serat yang larut, tahan terhadap pencernaan inang tetapi dapat dicerna oleh mikrobiota usus dikenal dengan istilah *microbiota accessible-carbohydrates* (MAC).⁶¹

Studi awal pada manusia menunjukkan bahwa SCFA diproduksi dalam jumlah tinggi oleh mikrobiota usus, konsentrasinya sekitar 13 ± 6 mmol/kg di terminal ileum dan 80 ± 11 mmol/kg di kolon desendens. Secara teoritis, $\sim 400\text{--}800$ mmol SCFA dapat diproduksi per hari dengan diet tinggi serat, dengan asumsi bahwa 10 g fermentasi serat makanan menghasilkan ~ 100 mmol SCFA.⁶² SCFA dibentuk melalui serangkaian reaksi biosintesis yang melibatkan jalur yang berbeda, meliputi jalur *wood-Ljungdahl* untuk asetat, dua molekul asetat untuk butirat, dan jalur akrilat, suksinat, dan propanediol untuk propionat. Meskipun SCFA umumnya termasuk format, asetat, propionat,

butirat, asam isobutirat, valerat, isovalerat, dan kaproat, namun hanya asetat, propionat dan butirat yang diproduksi paling besar sekitar 90-95% dan yang lainnya diproduksi sekitar 5%. Adapun konsentrasi intraluminal sekitar 60% asetat (C2), 25% propionat (C3), dan 15% butirat (C4).^{61,63}

Berkurangnya jumlah bakteri usus penghasil asam lemak rantai pendek (SCFA) akan memicu endotoksemia metabolik sehingga terjadi peningkatan kadar lipopolisakarida bakteri dalam serum. Reduksi integritas enterosit juga berhubungan dengan bakteremia metabolik akibat translokasi bakteri yang hidup dari lumen intestinal menuju jaringan inang. Mekanisme terjadinya penyakit dapat berhubungan dengan adanya translokasi mikrobiota dari usus menuju jaringan yang kemudian menginduksi inflamasi.⁵⁸

3.3.2 Absorpsi dan transportasi SCFA

Sebagian besar studi tentang transportasi SCFA telah dilakukan di kolonosit, yang membentuk epitel sekal dan kolon yang terpapar konsentrasi SCFA dalam jumlah tertinggi. Sekitar 90-95% SCFA akan diangkut melintasi membran apikal dan basolateral kolonosit dan hanya 5% yang diekskresikan melalui feses. Penyerapan SCFA dari apikal melalui 2 mekanisme, yaitu mekanisme difusi pasif yang tidak terdisosiasi dan transpor aktif anion SCFA terdisosiasi yang dimediasi oleh sejumlah pengangkut. Transport aktif dimediasi oleh *H⁺-dependent monocarboxylate transporters* (MCTs), dulu dikenal sebagai *solute carrier family* (SLC) *transporters*. Transpor anion SCFA dapat juga melalui elektrogenik, bergantung pada *sodium transporter monocarboxylate 1* (SMCT1; juga dikenal sebagai SLC5A8) dan melalui pertukaran dengan bikarbonat dengan rasio 1:1.⁶¹

3.3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi produksi SCFA

SCFA merupakan hasil dari fermentasi karbohidrat yang tidak dapat dicerna di usus besar yang sangat dipengaruhi oleh komposisi mikrobiota usus. Komposisi ekosistem mikrobiota usus bersifat dinamis dan sangat mudah berubah akibat faktor-faktor tertentu. Diketahui bahwa gen, diet dan obat-obatan sangat berpengaruh pada perubahan komposisi mikrobiota usus. Penelitian telah menunjukkan bahwa perubahan pola makan dapat menyebabkan pergeseran sementara dalam jumlah besar mikroorganisme dalam waktu 24-48 jam, yang terjadi dalam komposisi spesies sampai dengan genus.^{64,65}

Pengaruh diet pada komposisi mikrobiota usus dan fungsionalitas dapat dijelaskan dalam tiga tema berbeda. Pertama, respons mikrobiota usus besar terhadap perubahan komposisi makanan sangat cepat. Kedua, meskipun terjadi perubahan yang cepat pada komposisi dan komponen makanan, diperlukan waktu yang cukup lama untuk melakukan perubahan besar pada komposisi mikrobiota usus. Ketiga, adanya variabilitas antar-individu yang tinggi dalam merespons perubahan komposisi mikrobiota hingga komposisi pola makan.^{66,67}

Beberapa macam jenis makanan dan pola makan tertentu diketahui berpengaruh pada pola mikrobiota usus yang tentunya akan memberikan dampak besar terhadap komposisi metabolit yang dihasilkan, dalam hal ini SCFA. Pola diet yang tinggi serat dan rendah lemak akan meningkatkan pembentukan SCFA sedangkan pola diet barat yang mengandung *high fat diet* akan menurunkan produk SCFA.⁶⁵

Penggunaan obat-obatan dalam jangka waktu tertentu juga berpengaruh signifikan terhadap perubahan komposisi mikrobiota usus. Antibiotik dan beberapa jenis obat antidiabetik diketahui

berdampak besar pada perubahan di ekosistem mikrobiota usus. Selain itu penggunaan antibiotik sejak dini telah dikaitkan dengan risiko penambahan berat badan di kemudian hari. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pengobatan antibiotik oral menyebabkan ekspansi spesifik yang mungkin memiliki efek tidak menguntungkan karena peningkatan jumlah *Firmicutes* sendiri telah dikaitkan dengan obesitas dan DM tipe 2.^{63,64,66}

Sebuah uji coba *single-blind* acak terkontrol pada subjek pria obesitas yang menerima baik vankomisin atau amoksisilin selama 7 hari menunjukkan bahwa subjek yang diobati dengan vankomisin memiliki kecenderungan penurunan sensitivitas insulin perifer secara signifikan dibandingkan dengan subjek yang diobati dengan amoksisilin. Pengobatan vankomisin, yang secara khusus membasmi bakteri gram positif, menggeser komunitas mikroba usus ke komunitas yang didominasi oleh gram negatif.⁶³

Beberapa macam obat oral antidiabetik yang dapat memengaruhi ekosistem mikrobiota usus adalah metformin, penghambat alfa glukosidase, tiazolidinedion dan terapi berbasis inkretin. Obat antibiotik oral ini akan menyebabkan perubahan yang signifikan dari ekosistem mikrobiota usus normal sehingga akan mempengaruhi komposisi produk metabolisme yang dihasilkan terutama SCFA. Obat oral antidiabetik metformin juga merupakan pengatur hormon insulin yang memiliki beberapa efek di usus, seperti meningkatkan konsentrasi GLP-1 di usus dan ekstraksi glukosa.^{64,66,68,69}

3.3.4 Aktivasi reseptor SCFA

SCFA merupakan molekul yang dapat mengaktifasi jalur sinyal intraseluler melalui ikatan dengan reseptornya. Hingga saat ini diketahui ada empat reseptor SCFA yang merupakan protein transmembran, yaitu *G-protein coupled receptors* (GPCRs) atau

yang dikenal juga sebagai *free fatty acid* reseptor (FFAR). Keempat reseptor SCFA tersebut adalah GPR 41 (FFAR 3), GPR 43 (FFAR 2), GPR 109 dan *olfactory receptor* 78. Di antara ke empat reseptor tersebut hanya GPR 41 dan 43 yang secara langsung berperan pada proses terjadinya DM tipe 2. Reseptor GPR 41 dapat berikatan dengan semua jenis SCFA tetapi dengan kekuatan aktivasi yang berbeda-beda untuk masing-masing SCFA. GPR41 diketahui mempunyai aktivasi 10 kali lebih tinggi dengan asetat dibandingkan propionat dan butirat, di mana ekspresinya ditemukan pada jaringan adiposa, sel L di usus, sistem saraf dan ginjal.⁷⁰

3.3.5 Peran SCFA sebagai penghambat HDAC

Histone deacetylase (HDAC) adalah sekelompok protease yang mendeasetilasi histon dan protein nonhiston yang menghambat transkripsi gen. SCFA merupakan penghambat alami HDAC. Saat ini mekanisme yang tepat di balik penghambatan SCFA terhadap HDAC belum jelas diketahui. SCFA mungkin bertindak langsung pada HDAC dengan memasuki sel melalui *transporter* atau secara tidak langsung melalui aktivasi GPCR. Pada *murine* diamati bahwa ekspresi SMCT (*sodium dependent monocarboxylate transporter*) diperlukan untuk induksi butirat dan propionat dalam blokade perkembangan sel dendritik, yang berkorelasi dengan peningkatan penghambat HDAC dan asetilasi DNA. Butirat dan propionat memainkan peran penting dalam regulasi transkripsi dan modifikasi pasca-translasi, karena menghambat aktivitas *histone deacetylase*. Selain itu butirat adalah *ligand* dari dua faktor transkripsi: reseptor *peroxisome proliferator activated gamma* (PPAR γ) dan reseptor *aryl hidrocarbon* (ARH).^{71,72}

3.3.6 Efek biologis SCFA pada homeostasis glukosa dan energi

SCFA yang diproduksi oleh mikrobiota di sekum dan usus besar dapat ditemukan di hati, portal, dan darah perifer. SCFA ini akan memengaruhi metabolisme lipid, glukosa, dan kolesterol di berbagai jaringan. Hasil ini menunjukkan bahwa SCFA diangkut dari lumen usus ke dalam kompartemen darah pejamu dan diambil oleh organ di mana SCFA akan bertindak sebagai substrat atau molekul sinyal. SCFA akan memberikan efek langsung intrainestinal maupun efek tidak langsung ekstraintestinal. SCFA intrainestinal akan berperan sebagai sumber energi, di mana lebih kurang 60% energi kolonosit berasal dari SCFA, terutama butirir.⁷³

Di ekstraintestinal, SCFA akan mempengaruhi berbagai macam metabolisme jaringan tubuh. GPRs yang merupakan reseptor SCFA dapat dijumpai secara luas di beberapa organ tubuh seperti hati, otot, jaringan lemak dan otak. Sinyal intraseluler yang diaktifkan oleh SCFA akan menimbulkan efek terhadap homeostasis metabolik dan energi.⁶¹

3.3.7 Peran SCFA dalam regulasi fungsi pankreas

Penelitian telah membuktikan efek langsung dari SCFA pada sel pankreas. Studi *in vitro* dan pada hewan mengungkapkan bahwa propionat dan butirir menghambat apoptosis sel pankreas dan mempromosikan proliferasi, yang menyebabkan peningkatan massa sel pankreas dan peningkatan homeostasis glukosa. Efek ini mungkin terkait dengan penghambatan HDAC yang dimediasi oleh SCFAs dan induksi aktivasi jalur MAPK.^{71,74}

Short chain fatty acid dapat memengaruhi secara langsung fungsi pankreas dengan mengatur sekresi insulin. SCFA (asetat dan propionat) akan berikatan dengan FFA2 dan FFA3 yang memperkuat sekresi insulin. Setelah aktivasi *ligand* subunit FFA2,

Gαq/11 mengaktifkan PLC dan PKC sehingga terjadi pelepasan kalsium dari retikulum endoplasma yang memperkuat pelepasan insulin. FFA2 seperti juga FFA3, dapat berpasangan dengan subunit Gαi/o dan menghambat AC, yang menurunkan konsentrasi cAMP, menghambat sekresi insulin yang dimediasi PKA dan EPAC.^{63,75}

Studi pada tikus menunjukkan bahwa FFA3 dan FFA2 terlibat dalam regulasi sekresi sel pankreas. SCFA menginduksi FFA3 untuk mengaktifkan jalur pensinyalan Gαi/o, yang mengurangi kadar cAMP dalam sel pankreas dan menyebabkan penurunan sekresi insulin dari sel pankreas. Sementara FFA2 mengaktifkan GSIS yang diinduksi SCFA dan akan meningkatkan [Ca²⁺] dan sekresi insulin. SCFA memodifikasi keseimbangan pensinyalan antara FFA3 dan FFA2 di sel pankreas yang dapat "menyesuaikan" sekresi insulin untuk mempertahankan homeostasis metabolik.⁷¹

3.3.8 Peran SCFA dalam merangsang sekresi hormon usus

Di antara *intestinal epithelial cell* (IEC), *entero endocrine cell* (EEC) memainkan peran penting pada fisiologi *host* dalam mensekresi hormon yang diatur oleh asupan makanan, sekresi insulin dan fungsi usus sebagai respons terhadap berbagai rangsangan. Di antara rangsangan ini, diet kaya serat atau infus dengan SCFA diketahui akan meningkatkan kadar hormon usus yang bersirkulasi. Hal ini, telah dilaporkan pada penelitian ekspresi butirata pada reseptor FFA2, FFA3 dan GPR109 pada EEC. Stimulasi pada EEC oleh SCFA terbukti memicu sekresi hormon seperti GLP-1 dan PYY. Mekanismenya melibatkan aktivasi FFA2 yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler, yang berhubungan dengan aktivasi *G-coupled receptor*.^{76,77}

Beberapa penelitian telah membuktikan peran FFA2 dan FFA3 terhadap respons EEC oleh SCFA khususnya pada sel-L. Produksi dari hormon usus ini menyebabkan inaktivasi nafsu makan dan aktivitas otak terkait asupan makanan melalui jalur jalur humoral dan saraf. GLP-1 adalah hormon inkretin anoreksigenik yang meningkatkan sekresi insulin tergantung kadar glukosa. PYY disekresikan bersama dengan GLP-1 oleh sel enteroendokrin-L. PYY adalah neuropeptida anoreksia lainnya yang telah terbukti menghambat motilitas gastrointestinal, menekan nafsu makan, dan meningkatkan kelangsungan hidup dan fungsi sel pankreas. Di dalam studi *in vitro* ditunjukkan secara konsisten bahwa SCFAs merangsang sekresi leptin di adiposit melalui pengaktifan FFA3. Studi *in vivo* telah menunjukkan bahwa lemak tubuh adalah pendorong utama sintesis leptin.^{15,73}

3.3.9 Peran SCFA dalam regulasi fungsi metabolisme di hepar

Gut- liver axis terlibat dalam efek menguntungkan dari SCFA terutama dengan mempertahankan fungsi metabolisme hati, termasuk penurunan produksi glukosa hati dan akumulasi lipid, memodulasi fungsi mitokondria hati dan meningkatkan penyerapan glukosa dan sintesis glikogen di hepatosit. SCFA mempertahankan fungsi metabolisme di hati dan sensitivitas insulin terutama melalui jalur yang bergantung pada AMPK.⁷⁸

Mitogen-activated protein kinase (MAPK) adalah regulator yang diperlukan untuk menjaga homeostasis metabolisme energi, glukosa, dan lipid di hati. MAPK yang diinduksi butirrat meningkatkan kadar koaktivator PPAR α pada hepatosit tikus yang mengalami resisten insulin, memodulasi fungsi mitokondria dan peningkatan penggunaan substrat (terutama asam lemak) sehingga menyebabkan pengurangan akumulasi lipid intraseluler. Selain itu,

propionat mengaktifkan MAPK pada hepatosit manusia, mengakibatkan penurunan regulasi ekspresi gen yang berhubungan dengan glukoneogenesis, glukosa-6-fosfatase dan fosfoenolpiruvat karboksikinase. Selain aktivasi MAPK, aktivasi FFAR2 yang diinduksi SCFA dapat meningkatkan pengambilan glukosa dan glikogen yang dimetabolisme di hati. Pada tikus, pemberian butirrat terbukti meningkatkan ekspresi dari dua *transporter* glukosa dan menghambat ekspresi protein kinase B (Akt) yang mengaktifkan glikogen sintase kinase 3 sehingga terjadi peningkatan penyimpanan glikogen yang signifikan.^{61,78}

Yulianto Kusnadi^{1*}, Mgs Irsan Saleh², Zulkhair Ali³, Hermansyah⁴,
Krisna Murti⁵, Zen Hafy⁶

¹*Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dokter Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia*

²*Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia*

³*Divisi Nefrologi dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dokter Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia*

⁴*Bagian Ilmu Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia*

⁵*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dokter Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia*

⁶*Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia*

*Korespondensi. Surat Elektronik: kusnadi@fk.unsri.ac.id

4.1 Pendahuluan

Diabetes melitus (DM), adalah sekelompok penyakit metabolik kronis progresif yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh beragam etiologi, meliputi defek sekresi insulin, defek kerja insulin, atau keduanya.¹ DM merupakan masalah kesehatan global utama karena kecenderungan peningkatan prevalensinya yang terus menerus. Menurut *International Diabetes Federation (IDF) Atlas* tahun 2017, terdapat 425 juta orang di seluruh dunia yang terdiagnosis diabetes dan

diperkirakan jumlah ini akan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045.² Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2018 melaporkan prevalensi DM pada orang berusia lebih dari 15 tahun adalah 10,9 persen, meningkat dari 8,5 persen pada tahun 2013.^{3,4}

DM tipe 2, yang proporsinya mencapai lebih dari 90% kasus DM, ditandai dengan dua defek utama yaitu resistensi insulin dan defek sekresi insulin. Defek sekresi insulin dapat disebabkan oleh penurunan massa dan/atau disfungsi sel- β yang dipengaruhi oleh predisposisi genetik dan faktor lingkungan.^{5,6} Faktor genetik dapat secara langsung memengaruhi penurunan massa dan fungsi sel-sel atau secara tidak langsung melalui jalur resistensi insulin (terutama pada individu dengan berat badan lebih), modulasi sistem imun dan inflamasi.⁵ Sedangkan faktor lingkungan yang berperan antara lain *endocrine disruptor chemical* (EDC), virus, asupan kalori yang berlebihan dan perubahan pola mikrobiota usus.^{6,7}

Dalam kondisi normal, mikrobiota usus berperan penting dalam menjaga kesehatan manusia. Komposisi mikrobiota pada usus pada individu sehat lebih dari 90% didominasi oleh filum *Bacteroidetes* (73%) dan *Firmicutes* (22%).⁸⁻¹⁰ Perubahan baik komposisi maupun fungsi mikrobiota, dikenal dengan istilah disbiosis, merupakan gambaran umum pada berbagai gangguan metabolik seperti obesitas dan DM tipe 2. Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan berat badan berhubungan dengan perubahan rasio *Firmicutes/Bacteroidetes* (rasio F/B), di mana pada subjek obes proporsi populasi *Firmicutes* meningkat dan sebaliknya *Bacteroidetes* menurun.^{11,12} Terminologi rasio F/B (beberapa peneliti menggunakan terminologi rasio B/F) banyak

digunakan sebagai sebagai metode untuk penetapan pola atau karakter mikrobiota usus.

Perhatian utama dalam penatalaksanaan DM adalah komplikasi kronis yang disebabkan oleh kontrol glikemik yang buruk. Kontrol glukosa darah yang buruk berkaitan erat dengan ketidakmampuan insulin bekerja secara efektif pada organ target (resistensi insulin) atau berkurangnya jumlah insulin yang disekresikan oleh sel- β pankreas. Parameter klinis defek ini meliputi peningkatan glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah pascaprandial (GDPP). Peningkatan kadar glukosa darah yang kronis kemudian akan menimbulkan berbagai macam komplikasi, baik makro maupun mikrovaskuler.

Studi tentang hubungan antara rasio F/B dan berbagai macam parameter klinis pada penyandang DM tipe 2 belum banyak dilakukan. Larsen dkk. dan Zhang dkk., keduanya mendapatkan korelasi positif yang tidak bermakna antara penurunan rasio F/B dengan GDP dan GDPP.^{79,80} Sedangkan Wang dkk. mendapatkan hubungan antara peningkatan rasio F/B dengan peningkatan risiko gangguan sensitivitas insulin.⁸¹

Beberapa studi tentang hubungan antara rasio F/B dengan beberapa parameter klinis menunjukkan hasil yang bervariasi dan belum pernah dilakukan telaah sistematis. Berdasarkan hal tersebut, penulis berharap telaah sistematis ini dapat menyajikan data baru yang bermanfaat untuk meningkatkan pemahaman tentang peran mikrobiota usus pada patogenesis DM tipe 2.

4.2 Metode

Penelitian ini merupakan telaah sistematis yang mengikuti kaidah *The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) dan telah didaftarkan di *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) dengan nomor identifikasi (CRD42021194468). Disusun PICO dengan P: Pasien dengan DM tipe 2, I: Rasio *Bacteroidetes/Firmicutes* Mikrobiota Usus, C: -, O: Parameter Klinis DM tipe 2.

Penelusuran pustaka dilakukan pada tanggal 14 Februari-1 April 2022 menggunakan database elektronik yang diakses melalui situs *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kombinasi kata kunci: "*Firmicutes to Bacteroidetes Ratio*" OR "*Gut Microbiota*" OR "*Gut Microbiota*" AND "*Type 2 diabetes mellitus*". Telusur daftar pustaka juga dilakukan dari studi-studi yang didapatkan secara *hand searching* dan *snowballing*.

Studi yang dimasukkan dalam telaah sistematis ini adalah studi yang melibatkan penyandang DM tipe 2, sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan tidak ada pembatasan tahun publikasi dari studi yang dilibatkan. Kriteria inklusi sampel meliputi: 1) Studi potong lintang, kohort maupun kasus-kontrol, 2) Subjek penelitian berusia >18 tahun, 3) Menyertakan nilai rasio *F/B*. Studi *in vitro*, studi *in vivo* pada hewan coba, studi yang dipublikasikan tidak dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia dan studi dengan intervensi dieksklusi dari sampel penelitian.

Untuk menghindari risiko bias penilaian maka telaah sistematis ini melibatkan dua peninjau yang melakukan penilaian terhadap studi yang didapatkan secara terpisah. Peninjau pertama adalah YK dan peninjau kedua adalah IS. Perbedaan hasil peninjauan antara peninjau satu dan dua didiskusikan bersama dan apabila tidak didapatkan kesepakatan maka peninjau ketiga

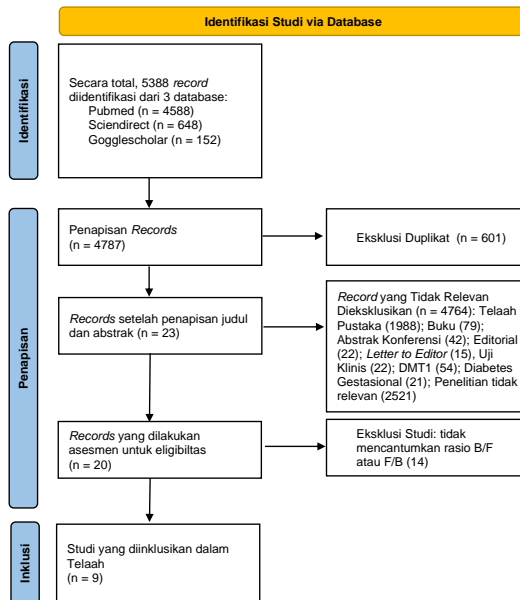
dilibatkan, yaitu ZA. Risiko bias juga diminimalisasi dengan menggunakan perangkat *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) yang disesuaikan untuk masing-masing bentuk penelitian baik studi potong lintang, kohort maupun kasus-kontrol.

Semua artikel yang telah terkumpul diteliti satu persatu. Penilaian tentang kesesuaian artikel dipastikan sejak awal melalui judul artikel, selanjutnya karakteristik studi disajikan dalam bentuk tabel. Ekstraksi dilanjutkan dengan meneliti abstrak studi dan penilaian bobot kualitas studi yang didapat. Bila diperlukan, sistem penilaian akan diberlakukan sesuai kesepakatan dari dua peninjau. Studi yang didapatkan kemudian diberikan pembobotan sesuai dengan metode penelitian masing-masing studi.

4.3 Hasil

4.3.1 Deskripsi dan karakteristik studi

Dari 5388 studi yang didapatkan melalui penelusuran *database*, 601 di antaranya dieksklusi karena terduplikasi pada *database*, sehingga tersisa 4787 studi. Dari total 4787 studi tersebut selanjutnya dieksklusi sejumlah 4764 studi dengan berbagai sebab, di antaranya: 1988 tinjauan pustaka, 79 buku, 42 abstrak konferensi, 22 editorial, 15 surat, 22 uji klinis, 75 studi pada subjek bukan DM tipe 2 (54 DM tipe 1 dan 21 DM gestasional) dan 2521 *original article* yang tidak relevan (studi *in vitro* atau *in vivo*). Jumlah studi setelah penapisan judul dan abstrak adalah 23 studi yang mempunyai kelengkapan analisis studi. Selanjutnya, 14 studi dieksklusi karena tidak menyertakan nilai rasio filum *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* (rasio F/B), sehingga terdapat sembilan studi yang diikuti dalam sintesis kualitatif. Alur seleksi studi dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Diagram alur PRISMA untuk seleksi studi

4.3.2 Hasil penilaian risiko bias

Dari sembilan studi yang didapat, tujuh studi adalah studi kasus-kontrol, sedangkan dua studi adalah studi potong lintang. Selanjutnya dilakukan penilaian risiko bias terhadap sembilan studi tersebut dengan perangkat *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) yang terdiri atas tiga bagian penilaian, yaitu proses pemilihan (*selection*), perbandingan (*comparability*) dan luaran (*outcome*). NOS yang digunakan dalam penelitian ini disesuaikan dengan jenis desain penelitian pada semua studi. Dari hasil penilaian risiko bias terhadap sembilan studi di atas didapatkan hasil tujuh studi dengan kualitas baik dan dua studi dengan kualitas sedang (Tabel 4.1)

Tabel 4.1 Hasil Asesmen Bias Studi Kasus-kontrol dan Potong-Lintang

| Kategori Uji | Poin Penilaian | Larsen dkk. (79) | Zhang dkk. (80) | Salamon dkk. (82) | Zhao dkk. (87) | Fassatoui dkk. (86) | Wang dkk. (81) | Hamasaki-Matos dkk. (89) | Hung dkk. (83) | Tsai dkk. (84) |
|----------------|---------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|----------------|---------------------|----------------|--------------------------|----------------|----------------|
| | Referensi | | | | | | | | | |
| Seleksi | Definisi Kasus | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | Representasi Kasus | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | Seleksi Kontrol | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | Definisi Kontrol | | ** | * | * | * | * | ** | ** | * |
| Kompatibilitas | Kesesuaian luaran dengan luaran penelitian, | | | | | | | | | |

New Castle Ottawa Scale, Jumlah Poin yang menunjukkan kualitas studi: 7-10 Tinggi 4-6 Sedang 1-3 Rendah

4.3.3 Hasil ekstraksi data

Dari sembilan studi yang disertakan dalam telaah sistematis, tujuh studi membahas tentang hubungan rasio F/B dengan kendali glikemik (HbA1C, gula darah puasa (GDP) dan gula darah pascaprandial – GDPP), satu studi mengidentifikasi hubungan rasio F/B mikrobiota usus dengan hasil pengukuran antropometri, dan satu studi membahas hubungan rasio F/B mikrobiota usus dengan pengukuran ekokardiografi sebagai identifikasi penyakit kardiovaskular subklinis pada pasien DM tipe 2. Hasil ekstraksi data dilampirkan pada tabel 4.2.

Hubungan antar rasio F/B mikrobiota usus dengan insidensi diabetes melitus sudah diteliti sejak dua dekade terakhir. Dari telaah sistematis ini, diidentifikasi tujuh studi yang membahas tentang rasio F/B mikrobiota usus dan kaitannya dengan indeks kendali glikemik pasien DM tipe 2. Enam studi mengidentifikasi rasio F/B menggunakan pendekatan identifikasi mikrobiota dengan *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) atau *sequencing* dengan hasil yang bervariasi. Dari enam studi tersebut, dua studi melaporkan penurunan signifikan rasio F/B, dua studi melaporkan peningkatan signifikan rasio F/B dan dua studi melaporkan

perubahan tidak signifikan rasio F/B pada pasien-pasien DM tipe 2 dan kontrol. Sebuah studi oleh Salomon dkk. mendapatkan peningkatan rasio F/B pada pasien-pasien dengan DM tipe 2 dengan menggunakan pendekatan *next-generation sequencing* (NGS).⁵⁹ Sedangkan studi oleh Larsen dkk. merupakan studi yang mengidentifikasi korelasi bermakna antara rasio F/B dan GDP sebagai parameter klinik DM tipe 2.⁷⁹

Tabel 4.2 Data ekstraksi hasil

| Penulis, tahun, desain | Populasi | Sampel, % | | Terapi antihiperqlikemia | Metode | Rasio F/B Dan klinis indikator dari DMT2 |
|--------------------------------------|----------|---------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | pria Kontrol | Kasus | | | |
| Larsen dkk., 2010, Kasus-kontrol | Denmark | Normal, 10 (100%) | DMT2, 10 (100%) | Tidak dilaporkan | PyroSequencing 16S rRNA | Rasio F/B menurun; Rasio F/B berkorelasi secara signifikan dengan Gula darah, tetapi tidak dengan IMT |
| Zhang dkk., 2013, Kontrol Kasus | Cina | Normal, 44 (27,3%) | Pra-DM, 64 (35,9%) DMT2, 13 (46,2%) | Tidak dilaporkan | 16S rDNA sequencing | Rasio F/B meningkat, Rasio F/B berkorelasi tidak signifikan dengan GDP Dan GDPP |
| Salamon dkk ., 2018, Kasus-kontrol | Polandia | Normal, 23 (30,4 %) | DMT2, 23 (65,2%) | Metformin 100%, Sulfonilurea 56,5%, DPP-4i 17,3%, GLP-1 8,7%, Acarbose 4,3% Tanpa metformin | Next genome sequencing | Rasio F/B meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kontrol, Rasio F/B tidak berkorelasi dengan parameter klinis yang ada |
| Zhao dkk ., 2019, Kasus-kontrol | Cina | Normal, 35 (51,4%) | DMT2, 65 (53,8%): DMT2, 49 (57,1%), DMT2-7 (43,7%) | Tidak dilaporkan | 16S rRNA sequencing | Rasio F/B meningkat secara signifikan dibandingkan kontrol, dan secara signifikan lebih tinggi pada pasien DMT2 dibandingkan tanpa DMT2 |
| Fassatoui dkk ., 2019, Kasus Kontrol | Tunisia | Normal, 11 (27,0%) | DMT2, 10 (40,0%) | Tidak dilaporkan | RT-PCR | Rasio F/B menurun tidak signifikan, tidak ada korelasi yang signifikan antara rasio F/B dan parameter klinis DMT2 |
| Wang dkk., 2020, Kasus-kontrol | Cina | Normal, 37 (27,0%) | DMT2, 134 (51,2%) | Tidak berbeda bermakna di antara grup | Sequencing, HiSeq Amplicon | Rasio F/B meningkat secara signifikan. Dua enterotipe teridentifikasi, <i>Bacteroides Prevotella</i> dan <i>Bacteroides</i> terkait pada |

peningkatan risiko resistensi insulin

| | | | | | | |
|------------------------------------------|---------------|---------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hamasaki-Matos dkk., 2021, Kasus-kontrol | Peru | DMT2T 7 (57%) | DMT2TT, 12 (63%) | Tidak dilaporkan | RT-PCR | Rasio F/B menurun di antara DMT2 yang tidak terkontrol. Tidak ada korelasi antara HbA1C dan rasio F/B Rasio F/B meningkat secara signifikan di antara pasien DMT2 dengan LTI tinggi. Rasio F/B secara signifikan berkorelasi dengan LTI |
| Hung dkk., 2021, Potong lintang | Cina (Taipei) | | DMT2 179 (55,3%) | Metformin 81,6%, sulfonilurea 46,4%, DPP-4i 61,5%, insulin 15,1%, statin 49,1% | RTqPCR | |
| Tsai dkk ., 2021, Potong lintang | Cina (Taipei) | | DMT2 155 (57.4) | Metformin 84,6%, Sulfonilurea 52,3%, DPP-4i 65,2%, insulin 11,6%, statin 49,7%, tiazolidinedion 58,7% | qPCR | |

DM: Diabetes melitus, DMT2: DM Tipe 2, DMT2T: DMT2 Terkendali, DMT2TT: DMT2 tidak terkontrol, DMT2+: DMT2 dengan komplikasi, DMT2-: DMT2 tanpa komplikasi, GDP: Puasa darah glukosa, GDPP: Gula darah pascaprandial, IMT: Indeks Massa Tubuh, LTI: *Lean Tissue Index*, HbA1c: Hemoglobin A1c, RT-PCR: Real Time PCR, qPCR: PCR kuantitatif, DPP: Dipeptidyl peptidase, GLP-1: Glucagon like peptida-1, F/B: *Firmicutes to Bacteroidetes Phylum Ratio*, B/F: *Bacteroidetes to Firmicutes Phylum Ratio*

Hasil dari telaah sistematis ini mengidentifikasi satu studi yang melaporkan korelasi antara rasio F/B mikrobiota usus dan hasil pengukuran antropometri pasien-pasien DM tipe 2. Hung dkk. melaporkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara *lean tissue index* (LTI) dan rasio F/B mikrobiota usus ($r=0,239$, $p=0,001$).⁸³ Studi Hung dkk. juga menunjukkan bahwa pasien dengan kelompok LTI tertinggi memiliki rasio F/B lebih tinggi dibandingkan kelompok dengan LTI yang lebih rendah. Pada analisis multivariat, jumlah bakteri filum *Firmicutes* yang tinggi dan rasio F/B yang tinggi berhubungan dengan LTI yang lebih tinggi. Penelitian ini menggunakan metode identifikasi target mikrobiota usus dengan teknik RT-qPCR 16S rRNA dan pemeriksaan antropometri dengan spektroskopi bioimpedans.

Terdapat satu studi yang mengevaluasi hubungan antara mikrobiota usus dengan penyakit kardiovaskular yang digambarkan dengan hasil ekokardiografi pada pasien DM tipe 2. Tsai dkk. pada 2021 meneliti korelasi berbagai ukuran hasil pemeriksaan ekokardiografi dengan mikrobiota usus yang diidentifikasi dengan metode identifikasi target dengan teknik RT-qPCR 16S rRNA. Tsai dkk. melaporkan bahwa rasio F/B mikrobiota usus yang tinggi berhubungan dengan peningkatan diameter atrium kiri.⁸⁴

4.4 Diskusi

Studi tentang peran disbiosis mikrobiota usus telah dilakukan sejak dua dekade terakhir hingga dikenal luas menjadi salah satu komponen utama dalam klasifikasi etiopatogenesis DM *egregious eleven* menurut Schwartz dkk.³⁷ Perubahan komposisi mikrobiota usus dapat mengubah fungsi sawar epitel mukosa kolon dan mengganggu metabolisme dan jaras pensinyalan, yang

secara langsung atau tidak langsung terkait dengan resistensi insulin pada DM tipe 2. Beragam metabolit yang berasal dari mikrobiota berinteraksi dengan reseptor sel epitel, hati dan jantung yang memodulasi homeostasis. Setiap perubahan dalam mikrobiota usus dapat menggeser homeostasis menjadi peningkatan utilisasi energi yang berujung pada diabetes dan obesitas.

Rasio F/B merupakan salah satu indikator disbiosis mikrobiota usus. Rasio F/B menggambarkan proporsi antar filum terbanyak yang membentuk mikrobiota usus, *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*. Berdasarkan penelusuran, enam studi membandingkan rasio F/B antara kelompok pasien dengan- dan tanpa DM tipe 2. Tiga dari studi tersebut menunjukkan bahwa rasio F/B meningkat pada kelompok DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol sehat.^{79,80,83} Studi lain oleh Larsen dkk. melaporkan korelasi bermakna antara rasio F/B dan GDP, sedangkan lima studi lain tidak melaporkan hasil yang sama.^{79-81,85} Sementara itu, Zhao dkk. melaporkan bahwa rasio F/B lebih tinggi pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi dibandingkan dengan kelompok tanpa komplikasi.⁸⁶

Perbedaan hasil studi-studi di atas yang menunjukkan inkonsistensi rasio F/B pada DM tipe 2 mungkin disebabkan oleh perbedaan metode pemeriksaan yang digunakan, pola diet dan konsumsi obat-obatan termasuk obat hipoglikemia oral. Lima studi mengidentifikasi rasio F/B dengan RT-PCR, sedangkan Salomon dkk. menggunakan metode *next generation sequencing* (NGS), sebuah metode baru untuk memetakan mikrobiota usus.⁸² Semua studi tidak mendeskripsikan pola diet subjek penelitian karena akan dipengaruhi oleh *recall bias*. Sementara itu, deskripsi tentang penggunaan obat-obatan juga penting karena beberapa obat dapat

mengubah komposisi mikrobiota usus. Obat penurun glukosa termasuk biguanid, penghambat alfa-glukosidase, obat-obat berbasis inkretin, reseptor agonis *glukagon-like peptide-1* (GLP-1), *dipeptidyl peptidase-4 inhibitor* dan tiazolidinedion semuanya dapat memengaruhi mikrobiota usus.⁸⁷

Pada studi lain, Hamasaki-Matos dkk. membandingkan rasio F/B antara kelompok pasien DM tipe 2 dengan kendali glikemik yang baik dan tidak baik. Kelompok pasien dengan kendali glikemik yang baik diketahui memiliki rasio F/B yang tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok pasien dengan indeks glikemik yang tidak baik.⁸⁸

Obesitas, adipositas sentral dan indeks massa tubuh (IMT) berperan penting dalam patofisiologi DM tipe 2. Penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran penting dalam obesitas. Perubahan komposisi mikrobiota usus sebagai respons terhadap status berat badan telah dievaluasi dalam banyak studi terdahulu. Perubahan yang memengaruhi filum dominan *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* pertama kali dideskripsikan pada hewan obes yang menunjukkan rasio F/B tinggi.⁸⁹ Ley dkk. menunjukkan bahwa pasien obes yang menjalani diet dengan pembatasan kalori selama satu tahun akan menunjukkan peningkatan jumlah *Bacteroidetes* dan normalisasi rasio F/B, secara paralel dengan penurunan berat badan.⁹⁰ Studi ini didukung oleh studi pada hewan yang diberi diet tinggi lemak atau tinggi serat yang masing-masing menunjukkan jumlah *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* yang lebih tinggi.⁹¹ Berdasarkan studi-studi tersebut, dihipotesiskan bahwa *Firmicutes* lebih efektif dalam mengekstraksi energi dari makanan daripada *Bacteroidetes*, sehingga mempromosikan lebih banyak penyerapan kalori yang efisien dan akibatnya terjadi penambahan berat badan.¹¹ Oleh

sebab itu, rasio F/B yang meningkat (atau rasio B/F yang menurun) dianggap sebagai penanda disbiosis mikrobiota usus pada obesitas.¹¹

Hubungan antara rasio F/B dengan pengukuran antropometri pada populasi DM tipe 2 menunjukkan hasil yang berbeda. Hung dkk. melaporkan rasio F/B yang lebih tinggi pada kelompok DM tipe 2 dengan *lean tissue index* (LTI) yang tinggi.⁸³ Hubungan ini mungkin karena *Firmicutes* dapat menggunakan sumber energi lebih efektif daripada *Bacteroidetes* sehingga utilisasi zat nutrisi dapat lebih baik pada pasien dengan rasio F/B tinggi.

Hubungan antara mikrobiota usus dengan parameter klinis penyakit kardiovaskuler pada DM tipe 2 ditunjukkan oleh Tsai dkk., di mana rasio F/B mikrobiota usus yang tinggi berhubungan dengan peningkatan diameter atrium kiri.⁸⁴ Studi-studi lain melaporkan hubungan antara mikrobiota usus dengan berbagai variabel penyakit kardiovaskuler. Mamic dkk. melaporkan hubungan antara perubahan komposisi mikrobiota usus dengan gagal jantung.⁹² Yuzefpolskaya dkk. melaporkan bahwa porsi filum *Bacteroidetes* menurun pada pasien-pasien gagal jantung.⁹³ Kamo dkk. juga melaporkan bahwa porsi filum *Bacteroidetes* lebih sedikit pada pasien-pasien gagal jantung usia lanjut dibandingkan usia yang lebih muda, namun perbedaan kedua kelompok tersebut tidak bermakna secara statistik.⁹⁴

Hubungan antara mikrobiota usus dengan DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler sekaligus sangat kompleks. Resistensi insulin dan hiperglikemia menginduksi disfungsi endotel dan status proinflamasi, keduanya merupakan kontributor disfungsi kardiovaskuler. Efek interaksi antara mikrobiota usus dan DM tipe 2 dapat memengaruhi perkembangan penyakit kardiovaskuler

subklinis menjadi kondisi yang lebih progresif. Oleh karena itu, studi-studi lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan hubungan tersebut.

4.5 Simpulan

Telaah sistematis ini menunjukkan bahwa disbiosis mikrobiota usus berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Rasio F/B mikrobiota usus bervariasi pada berbagai kondisi DM tipe 2 dan berhubungan dengan berbagai parameter klinis. Rasio F/B meningkat pada DM tipe 2 dan berkorelasi positif bermakna dengan GD TTGO namun berkorelasi tidak bermakna dengan GDP, GDPP dan HbA1C. Rasio F/B dapat meningkat pada DM tipe 2 dan berkorelasi positif dengan *lean tissue index* (LTI) dan ukuran atrium kiri.

Mikrobiota usus pada manusia berperan penting pada metabolisme energi. Gabungan filum *Bacteroidetes* dan *Firmicutes* menempati urutan pertama dari segi kuantitas, meliputi sekitar 90% keseluruhan mikrobiota usus pada individu normal. Perubahan baik komposisi maupun fungsi mikrobiota dikenal dengan istilah disbiosis, yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: perubahan mukosa intestinal, imunitas, obat-obatan dan asupan nutrisi.

Abnormalitas mikrobiota usus menjadi salah satu kontributor patofisiologi DM tipe 2. Faktor penting yang mungkin terkait dengan perkembangan DM tipe 2 adalah perubahan permeabilitas usus yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah bakteri usus penghasil asam lemak rantai pendek (SCFA). Jumlah SCFA yang menurun selanjutnya akan berdampak pada turunnya kadar GLP-1 yang disekresikan oleh usus halus. Kadar GLP-1 yang rendah akan menyebabkan berkurangnya sekresi insulin oleh sel- β pankreas yang memicu kondisi hiperglikemia.

Rasio F/B mikrobiota usus bervariasi pada berbagai kondisi DM tipe 2 dan berhubungan dengan berbagai parameter klinis. Rasio F/B meningkat pada DM tipe 2 dan berkorelasi positif bermakna dengan GD TTGO namun berkorelasi tidak bermakna dengan GDP, GDPP dan HbA1C. Rasio F/B dapat meningkat pada

DM tipe 2 dan berkorelasi positif dengan *lean tissue index* (LTI) dan ukuran atrium kiri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42:S10-S15.
2. Han Cho N, Kirigia J, Claude Mbanya J, Ogurstova, K, Guariguata L, Rathmann W. *IDF Diabetes Atlas, 8th Edition*. Published online 2017. diabetesatlas.org.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan KKR. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. *Published online* 2013. pusdatin.kemkes.go.id.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan KKR. *Riset Kesehatan Dasar 2018*. *Published online* 2018. pusdatin.kemkes.go.id.
5. Geng T, Huang T. Gene-environment interactions and type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(2):220-226.
6. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(78):1-25. DOI:10.3390/ijerph15010078.
7. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Medicine*. 2017;15(131):1-11. DOI 10.1186/s12916-017-0901-x.
8. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7:14. DOI:10.3390/microorganisms7010014.
9. King CH, Desai H, Sylvetsky AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J, et al. Baseline human gut microbiota profile in healthy

- people and standard reporting template. PLoS ONE. 2019;14(9):e0206484. <https://DOI.org/10.1371/journal>.
10. Gerrad C, Vidal H. Impact of gut microbiota on host glycemic control. *Front Endocrinol.* 2019;10:29. DOI:10.3389/fendo.2019.00029.
 11. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients.* 2020; 12:474.
 12. Al-Assal, K, Martinez AC, Torrinhas RS, Cardinelli C, Waitzberg D. Gut microbiota and obesity. *Clin Nutr Exp.* 2018;20:60-64.
 13. Almugadam BS, Liu Y, Chen S, Wang C, Shao C, Ren B, et al. Alterations of gut microbiota in type 2 diabetes individuals and the confounding effect of antidiabetic agents. *J Diabetes Res.* 2020. DOI:10.1155/2020/7253978.
 14. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020; 51. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
 15. Gerard C, Vidal H. Impact of gut microbiota on host glycemic control. *Front. Endocrinol.* 2019;10:29. DOI: 10.3389/fendo.2019.00029.
 16. Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Fan L, Li X. Elevated levels of circulating short-chain fatty acids and bile acids in type 2 diabetes are linked to gut barrier disruption and disordered gut microbiota. *Diabetes research and clinical practice.* 2020; 169:108418. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108418.
 17. Muller M, Hernandez MAG, Goossens GH, Reijnders D, Holst JJ, Jocken JWE, et al. Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1

- concentrations in humans. *Scientific Reports*. 2019; 9:12515. DOI: 10.1038/s41598-019-48775-0 9.
18. Torun AN, Ertugrul DT. Incretin system in the pathogenesis of type 2 diabetes and the role of incretin based therapies in the management of type 2 diabetes. *Intech Open*. 2015. DOI: 10.5772/59241.
 19. Chon S, Gautier JF. An update on the effect of incretin-based therapies on β -cell function and mass. *Diabetes Metab J*. 2016;40:99-114. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.2.99.
 20. Wang XC, Liu H, Chen J, Li Y, Qu S. Multiple factors related to the secretion of glucagon-like peptide-1. *Int J Endocrinol*. 2015. DOI: 10.1155/2015/651757.
 21. Chang TJ, Tseng HC, Liu MW, Chang YC, Hsieh ML, Chuang LM. Glucagon-like peptide-1 prevents methylglyoxal-induced apoptosis of beta cells through improving mitochondrial function and suppressing prolonged AMPK activation. *Scientific Reports*. 2016;6:(23403):1-11. DOI: 10.1038/srep23403.
 22. Lastya A, Saraswati MR, Suastika K. The low level of glucagon-like peptide-1 (glp-1) is a risk factor of type 2 diabetes mellitus. *BMC Research Notes*. 2014;7(849):1-4.
 23. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-795.
 24. Garcia UG, Vicente AB, Jebari S, Sebal AL, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6275):1-34.6275. DOI: 10.3390/ijms21176275.
 25. Ma RCW, Chan Type 2 diabetes in east asians: similarities and differences with populations in europe and the united states.

- Ann NY Acad Sci. 2013;1281:64-91. DOI: 10.1111/nyas.12098.
26. Cho YM. Characteristics of the pathophysiology of type 2 diabetes in asians. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2:14. DOI: 10.21037/ales.2017.01.03.
 27. Ahmad E, Lim Soo, Lampthey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 Diabetes. *The Lancet.* 2022; 400:1803-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5.
 28. Sleddering MA, Bakkere LEH, Janssen LGM, Meinders AE, Jazet IM. Higher insulin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels in healthy, young south asians as compared to caucasians during an oral glucose tolerance test. *Metabolism.* 2013. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.10.008.
 29. Yabe D, Seino Y, Fukushima M, Seino S. β -cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in east asians. *Curr Diab Rep.* 2015;15(36):1-9. DOI:10.1007/s11892-015-0602-9.
 30. Yoo SY, Yang EJ, K GP. Factors related to blood intact incretin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2019;43:495-503. DOI: 10.4093/dmj.2018.0105.
 31. Nugraha IBA, Saraswati MR, Suastika K. The pattern of fasting and post 75 g glucose loading of glucagon-like peptide 1 levels in obese and non-obese subjects. *Maced J Med Sci.* 2019;7(3):358-362. DOI: 10.3889/oamjms.2019.030.
 32. Pichette J, Sackey NF, Gagnon J. Hydrogen sulfide and sulfate prebiotic stimulates the secretion of GLP-1 and improves glycemia in male mice. *Endocrinology.* 2017;158(10):3416-3425. DOI: 10.1210/en.2017-00391.

33. Wysham C, Shubrook. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgraduate Medicine*. DOI: 10.1080/00325481.2020.1771047.
34. Leighton E, Sainbsbury CAR, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8:475–487. DOI: 10.1007/s13300-017-0265-4.
35. Zaboon IA, Mansour AA, Haddad NS. Variables associated with persistence of C-peptide secretion among patients with type 1 diabetes mellitus. *CHRISMED J Health Res* 2017;4:173-179.
36. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetes Medicine*. 2013;30:803-817. DOI: 10.1111/dme.12159.
37. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-cell–centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39:179–186. DOI: 10.2337/dc15-1585.
38. Grant SFA. The TCF7L2 locus: a genetic window into the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:1624-1629. <https://doi.org/10.2337/dci19-0001>.
39. Chen X, Ayala I, Shannon C, Fourcaudot M, Acharya NK, Jenkinson CP, et al. The diabetes gene and Wnt pathway effector TCF7L2 regulates adipocyte development and function. *Diabetes*. 2018;67:554–568. <https://DOI:org/10.2337/db17-0318>.
40. Zhou Y, Oskolkov N, Shcherbina L, Ratti J, Kock KH, Su J, et al. HMGB1 binds to the rs7903146 locus in TCF7L2 in human

- pancreatic islets. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;430:138-145. DOI: 10.1016/j.mce.2016.01.027.
41. Weijuan S, Dingyan W, Yu-Ting C, Ip W, Zhu L, Xu F, et al. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 controls gut and brain proglucagon gene expression and glucose homeostasis. *Diabetes.* 2013;62(3):789–800.
 42. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1-22. DOI:10.3390/ijms21165761.
 43. Lee ES, Song EJ, Nam YD. Dysbiosis of gut microbiome and its impact on epigenetic regulation. *J Clin Epigenetics.* 2017;3:1-14. DOI: 10.21767/2472-1158.100048.
 44. Zarkesh M, Ehsandar S, Hedayati M. Genetic and epigenetic aspects of type 2 diabetes mellitus: a review. *Austin Endocrinol Diabetes Case Rep.* 2016;1(1):1-8.
 45. Lacal I, Ventura R. Epigenetic inheritance: concepts, mechanisms and perspectives. *Front. Mol Neurosci.* 2018;11:1-22. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00292.
 46. Tchurikov NA. Molecular Mechanisms of Epigenetics. *Biochemistry (Moscow).* 2005;70(4):406-423.
 47. Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nature Reviews Genetics.* 2018;19(2):81.
 48. Erlich M. DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. *Epigenetic.* 2019;14(12):1141-1163. DOI: 10.1080/15592294.2019.1638701.
 49. Ahmed SAH, Ansari SA, Mensah-Brown EPK, Emerald BS. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes

- mellitus. *Clinical Epigenetics*. 2020;12(104):1-23. DOI: /10.1186/s13148-020-00896-4.
50. Bansal A, Pinney SE. DNA methylation and its role in the pathogenesis of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;183:167-177. DOI: 10.1111/pedi.12521.
51. Davegardh C, Garcia-Calzon S, Bacos K, Ling C. DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans. *Molecular Metabolism*. 2018;14:12-25. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.022>.
52. Zhou Z, Sun B, Li X, Zhu C. DNA methylation landscapes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Zhou et al. *Nutrition & Metabolism*. 2018;15(47):1-8. DOI: 10.1186/s12986-018-0283-x.
53. Kim M. DNA methylation: a cause and consequence of type 2 diabetes. *Genomics Inform*. 2019;17(4):1-6. DOI: 10.5808/GI.2019.17.4.e38.
54. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Current Diabetes Review*. 2017;13:3-10.
55. Philips LS, Ratner RE, Buse JB, Kahn SE. We can change the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2668–2676. DOI: 10.2337/dc14-0817.
56. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Biomarker Research*. 2015;3:1-7. DOI: 10.1186/s40364-015-0042-3.
57. Malla MA, Dubey A, Kumar A, Yadav S, Hashem A, Abdallah EF. Exploring the human microbiome: the potential future role of next-generation sequencing in disease diagnosis and treatment. *Front. Immunol*. 2019;9:2868. DOI: 10.3389/fimmu.2018.0286.

58. Ahmad A, Yang W, Chen G, Shafiq M, Javed S, Zaidi ASS, et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. *Plos One*. 2019;14(12):e0226372. [https://doi.org/10.1371/journal.2019.14\(12\):e0226372](https://doi.org/10.1371/journal.2019.14(12):e0226372).
59. Grunec L, Kullawong N, Kespechara K, Popluechai S. Gut microbiota of obese and diabetic Thai subjects and interplay with dietary habits and blood profiles. *Peer J*. 2020. DOI: 10.7717/peerj.9622.
60. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018; 315:53-65. DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2017.
61. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, Angelis MD, Farella I, Lanza E, et al. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3):1105. DOI: 10.3390/ijms23031105.
62. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128.
63. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottiere HM, Larraufie P, Lapaque N. Conference on diet and digestive disease symposium 2: Sensing and signalling of the gut environment: Scfa: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021;80(1):37–49.

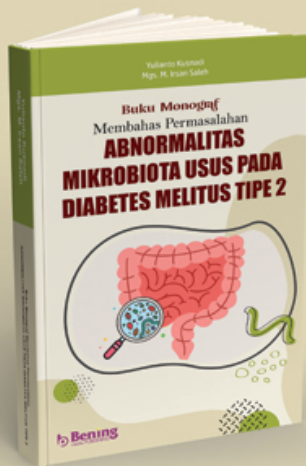
64. Rotkvić PG, Berković MC, Bulj N, Rotkvić L, Celap I. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors' mechanisms of action in heart failure. *World J Diabetes*. 2020; 11(7):269–279. DOI: 10.4239/wjd.v11.i7.269.
65. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Roy CIL. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration. *Nutrients*. 2019;11(12):2862. DOI: 10.3390/nu11122862.
66. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133–53. DOI: 10.1210/er.2017-00192.
67. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of gut microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):1–8. DOI: 10.1186/s12944-016-0278-4.
68. Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of antidiabetic drugs on gut microbiota composition. *Genes (Basel)*. 2017;8(10).
69. Ding QY, Tian JX, Li M, Lian FM, Zhao LH, Wei XX, et al. Interactions Between Therapeutics for Metabolic Disease, Cardiovascular Risk Factors, and Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(October):1–14.
70. Pilon NJ, Loos RJF, Marshall SM, Zierath JR. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: balancing genes and environment for personalized care. *Cel*. 2021;184(6):1530–44. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.012.
71. Tang R, Li L. Modulation of short-chain fatty acids as potential therapy method for type 2 diabetes mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;6632266. DOI: 10.1155/2021/6632266.

72. Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–24. DOI: 10.1080/19490976.2021.1897212.
73. Besten GD, Eunen KV, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet , gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013; 54(9):2325-40. DOI: 10.1194/jlr.R036012.
74. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog*. 2021;13(1):1-13. DOI: 10.1186/s13099-021-00446-0.
75. Wrgaard A, Jepsen SL, Holst JJ. Short-chain fatty acids and regulation of pancreatic endocrine secretion in mice. *Islets*. 2022;11(5):103–11. DOI: 10.1080/19382014.2019.1587976.
76. Psichas A, Reimann F, Gribble FM. Gut chemosensing mechanisms. *J Clin Invest*. 2015; 125(3):908-17.
77. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: Glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:535-59. DOI:10.1146/annurev-physiol-021113-170315.
78. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of gut microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):1-8. DOI: 10.1186/s12944-016-0278-4.
79. Larsen N, Vogensen FK, Berg FWJ van den, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLOS ONE*. 2010;5(2):e9085. DOI:10.1371/journal.pone.0009085
80. Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e71108. DOI:10.1371/journal.pone.0071108

81. Wang J, Li W, Wang C, et al. Enterotype *Bacteroides* Is Associated with a High Risk in Patients with Diabetes: A Pilot Study. *J Diabetes Res.* 2020;2020:e6047145. DOI:10.1155/2020/6047145
82. Salamon D, Sroka-Oleksiak A, Kapusta P, Szopa M, Mrozińska S, Ludwig-Słomczyńska AH, et al. Characteristics of gut microbiota in adult patients with Type 1 and Type 2 diabetes based on next-generation sequencing of the 16S rRNA gene fragment. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(6):336-43. <https://doi.org/10.20452/pamw.4246> PMID:29657308
83. Hung WC, Hung WW, Tsai HJ, et al. The Association of Targeted Gut Microbiota with Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Med Sci.* 2021;18(2):511-519. DOI:10.7150/ijms.51164
84. Tsai HJ, Tsai WC, Hung WC, et al. Gut Microbiota and Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2021;13(8):2679. DOI:10.3390/nu13082679
85. Fassatoui M, Lopez-Siles M, Dhaz-Rizzolo DA, et al. Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep.* 2019;39(6):BSR20182348. DOI:10.1042/BSR20182348
86. 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):526-37. DOI.org/10.1007/s12020-019-02103-8 PMID:31591683

87. Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes*. 2017;8(10):250. DOI:10.3390/genes8100250
88. Hamasaki-Matos AJ, Cyndor-Marrn KM, Aquino-Ortega R, et al. Characterization of the gut microbiota in diabetes mellitus II patients with adequate and inadequate metabolic control. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):238. DOI:10.1186/s13104-021-05655-z
89. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic Syndrome and Altered Gut Microbiota in Mice Lacking Toll-Like Receptor 5. *Science*. 2010;328(5975):228-231. DOI:10.1126/science.1179721
90. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023. DOI:10.1038/4441022a
91. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1716-1724.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2009.08.042.
92. Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome - A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;152:105-117. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.12.001.
93. Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M, et al. Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(9):880-890. DOI:10.1016/j.healun.2020.02.004

94. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLOS ONE. 2017;12(3):e0174099. DOI:10.1371/journal.pone.0174099.



Mikrobiota usus adalah kumpulan mikroorganisme yang hidup di usus, terdiri atas bakteri, *archae*, virus dan organisme eukariota sel satu lainnya. Dalam kondisi normal, mikrobiota usus berperan penting dalam menjaga kesehatan manusia. Komposisi mikrobiota usus pada individu normal didominasi oleh dua filum, yaitu: *Firmicutes* dan *Bacteroidetes*. Abnormalitas mikrobiota usus dapat menyebabkan berbagai kondisi. Perubahan baik komposisi maupun fungsi mikrobiota dikenal dengan istilah disbiosis, yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: perubahan mukosa intestinal, imunitas, obat-obatan dan asupan nutrisi.

Abnormalitas mikrobiota usus menjadi salah satu kontributor patofisiologi DM tipe 2. Faktor penting yang mungkin terkait dengan perkembangan DM tipe 2 adalah perubahan permeabilitas usus yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah bakteri usus penghasil asam lemak rantai pendek (SCFA). Jumlah SCFA yang menurun selanjutnya akan berdampak pada turunnya kadar GLP-1 yang disekresikan oleh usus halus. Kadar GLP-1 yang rendah akan menyebabkan berkurangnya sekresi insulin oleh sel pankreas yang memicu kondisi hiperglikemia.

Buku monograf ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi staf pengajar maupun mahasiswa yang bermaksud mempelajari dan melakukan studi lebih lanjut tentang abnormalitas mikrobiota usus. Dengan makin bertambahnya pemahaman tentang abnormalitas mikrobiota usus, upaya-upaya inovasi dalam manajemen terkini Diabetes Melitus tipe 2 diharapkan dapat semakin berkembang.

Biodata Penulis



Yulianto Kusnadi, si Penulis, dengan gelar lengkap dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, KEMD, lahir di Palembang pada tanggal 25 Juli 1969. Riwayat pendidikan penulis adalah pendidikan Sarjana Kedokteran dan Pendidikan Profesi Dokter di FK Unsri pada tahun 1989-1996, Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK Unsri pada tahun 2000-2005, Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Penyakit Dalam Keseminatan Endokrin, Metabolik dan Diabetes di FKUI pada tahun 2008-2011 dan saat ini sedang menjalani pendidikan di Program Studi Doktor Sains dan Biomedik FK Unsri. Penulis saat ini bekerja sebagai Dokter Spesialis Penyakit Dalam di RSUP

Mohammad Hoesin Palembang dan juga Dosen pengajar Mata Kuliah Ilmu Penyakit Dalam Kekhususan Endokrin, Metabolik dan Diabetes di FK Unsri.



Mgs. M. Irsan Saleh, si Penulis, dengan gelar lengkap Dr.dr. Mgs.M. Irsan Saleh, M.Biomed, lahir di Jambi pada tanggal 29 September 1966. Riwayat pendidikan penulis adalah Pendidikan Dokter di FK Unsri pada tahun 1986-1993, Pendidikan S2 Magister Ilmu Biomedik di FKUI pada tahun 1999-2003 dan Pendidikan Doktor Biomedik di FKUI pada tahun 2004-2010. Penulis saat ini bekerja sebagai Wakil Dekan Bidang Umum dan Keuangan FK Unsri dan juga Dosen pengajar Mata Kuliah Farmakologi di FK Unsri.

Bening
media PUBLISHING

www.bening-mediapublishing.com

0823 7200 8910

ISBN 978-623-8006-88-5



9 786238 006885