

PERAN SERAT PADA MODULASI MIKROBIOTA USUS PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Marisa

Abstrak. Diabetes Melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan penyakit degeneratif dengan prevalensi yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Salah satu variabel penting pada tatalaksana DM tipe 2 secara global saat ini adalah mikrobiota usus. Pada DM tipe 2 terjadi disbiosis mikrobiota usus, yang akan menyebabkan *chronic systemic low grade inflammation* yang mendasari gangguan metabolik. Jumlah *Bifidobacterium* yang merupakan bakteri komensal yang berperan dalam menjaga *barrier* usus, berkurang pada pasien DM tipe 2. Mikrobiota ini dapat memperbaiki permeabilitas usus dan mencegah disbiosis dengan cara menjaga *barrier* usus. Pada DM tipe 2 juga terdapat penurunan jumlah *Akkermansia muciniphila*. Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa mikrobiota ini berkorelasi negatif dengan DM tipe 2, obesitas, dan profil gangguan metabolisme glukosa. Mikrobiota usus dipengaruhi oleh berbagai faktor, dan diet termasuk serat, merupakan faktor utama yang mempengaruhinya. Artikel ini membahas efek modulasi serat terhadap mikrobiota usus spesifik pada DM tipe 2, sehingga dapat dijadikan sebagai target penatalaksanaan DM tipe 2 di masa yang akan datang. (JKS 2016; 2: 109-113)

Kata kunci: mikrobiota usus, DM tipe 2, diet, serat

Abstract. Type 2 Diabetes Melitus (T2DM) is a degenerative disease with growing prevalence year by year. One of the important variables in the treatment of T2DM globally nowadays is the gut microbiota. There is a gut microbiota dysbiosis in T2DM, and leads to chronic low grade systemic inflammation underlying metabolic disorders. The number of *Bifidobacterium*, a commensal bacteria that play a role in keeping the intestinal barrier, reduced in T2DM patient. This microbiota can improve intestinal permeability and prevent dysbiosis of gut microbiota by maintaining the intestinal barrier. In T2DM, there was also a decline number of *Akkermansia muciniphila*. Researchs revealed that this microbiota negatively correlated with T2DM, obesity, and profiles of glucose metabolic disorders. Gut microbiota is influenced by a variety of factors, and diet including dietary fiber, is the main factors that influence it. This article present an information about the effects of dietary fiber on modulation of specific gut microbiota in T2DM, so it can be used as the target of the management of T2DM in the future. (JKS 2016; 2: 109-113)

Keywords: gut microbiota, T2DM, diet, dietary fiber

Pendahuluan

Mikrobiota merupakan sekumpulan mikroorganisme yang hidup pada tubuh inangnya. Sekitar 10^{14} mikrobiota terdapat pada tubuh manusia, sepuluh kali lebih banyak dari sel tubuh manusia.¹ Tujuh puluh persen mikrobiota terdapat di saluran pencernaan,² dan terbanyak berada di kolon, yaitu sekitar 10^{11} sel/ml^{2,1,2}. Hal itu disebabkan oleh luasnya permukaan kolon yang kaya akan molekul-molekul dan senyawa tertentu sehingga dapat digunakan sebagai nutrisi untuk pertumbuhan berbagai mikrobiota.¹¹

Populasi mikrobiota usus didominasi oleh lima filum bakteri yaitu Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, dan Verrucomicrobia^{2,3}, dan satu Archae, yaitu Euryarchaeota.^{1,2,4} Mikrobiota usus memiliki keragaman 500 hingga 15.000 spesies, selebihnya sekitar 80% belum berhasil dikultur dan teridentifikasi.^{1,3}

Sulitnya meneliti mikrobiota usus pada subjek yang sehat menyebabkan belum terdapat definisi mengenai komposisi normal (eubiosis) mikrobiota usus.⁵ Komposisi mikrobiota usus secara umum dipengaruhi oleh faktor genetik,⁶ usia,⁷ mekanisme persalinan,⁸ dan

Marisa adalah Dosen Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

pemakaian antibiotik.⁹ Pemakaian obat hipoglikemik oral (OHO) seperti metformin,¹⁰ dan acarbose,^{11,12} dapat meningkatkan jumlah *Akkermansia muciniphila* pada pasien DM tipe 2. Faktor utama yang mempengaruhi komposisi mikrobiota usus adalah faktor diet.⁵ Diet mempengaruhi lingkungan saluran cerna, termasuk waktu transit dan pH saluran cerna. Selain itu, asupan makronutrien berupa karbohidrat, protein, lemak dan serat dapat mempengaruhi komposisi mikrobiota usus secara bermakna.^{13,14} Diet tinggi serat dan rendah lemak pada umumnya meningkatkan jumlah Bacteroidetes serta menurunkan Firmicutes dan Proteobacteria.¹⁵⁻¹⁷

Mikrobiota Usus pada Pasien Diabetes Melitus

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi integritas barier epitel yang menjaga permeabilitas usus. Perubahan komposisi dan fungsi mikrobiota usus (disbiosis) menyebabkan terjadinya gangguan permeabilitas usus, sehingga lipopolisakarida (LPS) penyusun dinding sel bakteri yang seharusnya berada dalam saluran cerna, masuk ke sirkulasi dan mencetus *systemic low grade inflammation*. Keadaan ini mendasari terjadinya perubahan metabolik dan resistensi insulin pada DM tipe 2.^{18,19}

Disbiosis mikrobiota usus yang terjadi pada DM tipe 2, sering diawali dengan obesitas akibat konsumsi diet tinggi lemak. Hal ini menyebabkan perubahan fungsi barier mukosa usus, dengan berbagai mekanisme. Diet tinggi lemak menyebabkan rusaknya protein *tight-junction* yaitu Zonula Occludens-1 (ZO-1) dan Occludin, yang terlibat dalam mekanisme pertahanan usus. Selain itu, meningkatkan ekspresi sistem enokanabioid dan reseptornya, sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas usus. Konsumsi diet tinggi lemak, juga menyebabkan penurunan fungsi enzim *intestinal alkaline phosphatase* (IAP), yang

berfungsi dalam proses detoksifikasi LPS dinding bakteri gram negatif. Beberapa hal tersebut menyebabkan infiltrasi LPS bakteri gram negatif (terutama dari filum Firmicutes) dan mencetus terjadinya endotoksemia metabolik dan menyebabkan sistemik *low grade inflammation* dan penurunan sensitivitas insulin pada hati, otot, dan jaringan adiposa, yang berakhir dengan resistensi insulin.²⁰

Pada DM tipe 2, keberagaman filum Firmicutes menurun, Bacteroidetes dan Proteobacteria meningkat. Rasio Bacteroidetes terhadap Firmicutes yang tinggi, berkorelasi positif dengan menurunnya kemampuan toleransi terhadap glukosa. Jenis bakteri yang mendominasi mikrobiota usus pada DM tipe 2 adalah bakteri gram negatif yang berasal dari filum Bacteroidetes dan Actinobacteria. Hal inilah yang menjelaskan terjadinya peningkatan LPS bakteri gram negatif dan mencetus adanya *low grade inflammation* sistemik.²¹ Enterotipe yang mendominasi mikrobiota usus DM tipe 2 pada tingkat genus adalah *Bacteroides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, dan *Ruminococcus*. Namun demikian beberapa genus tersebut tidak menyebabkan perburukan penyakit pada DM tipe 2.²²

Bifidobacterium merupakan salah satu genus dari filum Actinobacteria, yang merupakan bakteri gram negatif dan berjumlah hanya kurang dari 10% dari total mikrobiota usus dewasa²³. *Bifidobacterium* dapat memperbaiki lingkungan usus (*intestinal conditioning action*), termasuk memperbaiki mikrobiota usus, dan menghambat pembusukan substrat di dalam usus, agen bakterisidal sehingga dapat menekan pertumbuhan bakteri patogen di usus. Selain asam laktat, bakteri ini juga memproduksi asam asetat yang bersifat bakterisidal yang mampu menekan pertumbuhan bakteri patogen di usus sehingga tidak terjadi disbiosis mikrobiota usus.²⁴

Bifidobacterium juga memiliki peranan penting dalam menjaga *barrier* usus. Tidak seperti bakteri lainnya, *Bifidobacterium* tidak mendegradasi mukus glikoprotein usus, dan dapat menjaga kesehatan mikrovili dengan mencegah peningkatan permeabilitas dan translokasi bakteri. Integritas mukosa usus yang baik dapat mencegah masuknya LPS ke sirkulasi sistemik yang nantinya dapat mencetus *low grade inflammation* sistemik yang merupakan dasar patofisiologi penyakit seperti DM tipe 2.²⁵

Pada DM tipe 2, terdapat peningkatan aktivitas dari *Akkermansia muciniphila*, yang dapat mendegradasi musin, meningkatkan produksi musin oleh goblet sel, dan mempertahankan integritas mukosa usus, sehingga mengurangi infiltrasi LPS ke sirkulasi sistemik yang berakhir dengan *low grade inflammation*. Peningkatan aktivitas spesies ini diduga akibat reaksi terhadap stres oksidatif yang terjadi pada DM tipe 2.²²

Modulasi Serat terhadap Mikrobiota Usus

Serat dapat mempengaruhi pertumbuhan *Bifidobacterium* usus dengan beberapa mekanisme, secara langsung maupun tidak langsung dengan menyediakan lingkungan yang baik sehingga memungkinkan pertumbuhan mikrobiota usus tertentu.²⁶

Serat yang berupa prebiotik dapat secara langsung menstimulasi pertumbuhan *Bifidobacterium*,²⁷ meskipun mekanisme stimulasi tersebut belum diketahui pasti. Hemiselulosa, penyusun dinding sel tumbuhan tingkat tinggi juga merupakan prebiotik yang dapat menstimulasi pertumbuhan *Bifidobacterium* di kolon manusia.²⁸ Pemberian inulin yang merupakan rantai panjang dari fruktooligosakarida pada manusia telah menunjukkan adanya stimulasi spesifik terhadap *Bifidobacterium*.²⁹⁻³¹ Polifenol pada sayur dan buah juga dapat menstimulasi pertumbuhan

Bifidobacterium, di antaranya adalah antosianin.³² Zat aktif glucosinolate yang terdapat pada wortel, brokoli, dan kol juga menjadi substrat bagi pertumbuhan *Bifidobacterium* usus.³³

Serat yang dikonsumsi akan difermentasi dalam saluran cerna menghasilkan asam lemak rantai pendek dan dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen dengan menurunkan pH lumen usus, sehingga dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri komensal seperti *Bifidobacterium*.²⁶ Pektin dapat dipakai sebagai substrat yang difermentasi oleh spesies *Bifidobacterium* tertentu, meskipun dipengaruhi oleh jenis dan struktur pektin yang beragam.³⁴

Beberapa penelitian telah menyatakan bahwa pemberian serat dan atau prebiotik dapat meningkatkan jumlah *Akkermansia muciniphila* sampai seratus kali lipat.^{35,36} Penelitian oleh Anhe dkk., menyatakan bahwa pemberian ekstrak cranberri menyebabkan peningkatan jumlah *Akkermansia muciniphila*, meskipun pada hewan coba.³⁷ Kuantitas asupan serat ternyata lebih mempengaruhi pertumbuhan mikrobiota usus, dibandingkan dengan kualitas (jumlah zat aktif) serat tersebut.³⁸

Kesimpulan

Disbiosis mikrobiota usus mendasari perubahan metabolisme pada DM tipe 2. Serat telah diketahui dapat memodulasi mikrobiota usus hingga pada tingkat genus dan spesies tertentu seperti *Bifidobacterium* dan *Akkermansia muciniphila*, sehingga dapat menjadi target baru penatalaksanaan DM tipe 2. Namun demikian, terbatasnya data menyebabkan perlu penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh serat terhadap mikrobiota usus pasien DM tipe 2.

Daftar Pustaka

1. Gilliland MG, Young VB, Huffnagle GB. Gastrointestinal Microbial Ecology with Perspective on Health and Disease. In: Johnson LR, Ghishan FK, Kaunitz JD, Merchant JL, Said HM, Wood JD, editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract* Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. p. 1119–34.
2. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859–904.
3. Kovatcheva-datchary P, Tremaroli V, Ba F, Medicine C. The Gut Microbiota. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S, Stackebrandt E, Thompson F, editors. *The Prokaryotes*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 p. 2–24.
4. Cheng J, Palva AM, DeVos WM, Satokari R. Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health : From Birth to 100 Years of Age. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 323–46.
5. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489(7415):220–30.
6. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Ley RE, Sogin ML, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(32089):480–4.
7. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9:123–8.
8. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, Sears MR, et al. Impact of cesarean section delivery and breastfeeding on infant gut microbiota at one year of age. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2014;10(Suppl 1):A24.
9. Taggart H, Bergstorm H. An Overview of the Microbiome and the Effects of Antibiotics. *TJNP J Nurse Pract* 2014;10(7):445–50.
10. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* 2015;6(6):600–9.
11. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58(10):2206–17.
12. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab* 2012;14(2):112–20.
13. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* 2013;69(1):52–60.
14. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y, Sue A, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2012;334(6052):105–8.
15. ILSE Europe. Role of the GI Tract Microbiota in Health and Disease. In: Ilsi Europe Concise Monograph Series Probiotics , Prebiotics. Brussels; 2013. p. 4–10.
16. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen Y-Y, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009;137(5):1716–24.
17. Kabeerdoss J, Devi RS, Mary RR, Ramakrishna BS. Short Communication faecal microbiota composition in vegetarians : comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India. *Br J Nutr* 2012;108:953–7.
18. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53(4):606–13.
19. D'Aversa F, Tortora A, Ianiro G, Ponziani FR, Annicchiarico BE, Gasbarrini A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med* 2013;8 Suppl 1:S11–5.
20. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012;3(4):279–88.
21. Larsen N, Vogensen FK, Berg FWJ Van Den, Nielsen DS, Sofie A, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-

- Diabetic Adults. *PLoS One* 2010;5(2).
22. Wang J, Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490(7418):55–60.
 23. Turroni F, Ribbera A, Foroni E, van Sinderen D, Ventura M. Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2008;94(1):35–50.
 24. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011;469(7331):543–7.
 25. Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopathol* 2014;36(1):103–14.
 26. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* [Internet]. 2013;5(4):1417–35.
 27. Van den Broek LAM, Hinz SWA, Beldman G, Vincken J-P, Voragen AGJ. Bifidobacterium carbohydrases-their role in breakdown and synthesis of (potential) prebiotics. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(1):146–63.
 28. Hamaker BR, Tuncil YE. A Perspective on the Complexity of Dietary Fiber Structures and Their Potential Effect on the Gut Microbiota. *J Mol Biol* 2014;(xx):1–12.
 29. Meyer D, Stasse-Wolthuis M. The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(11):1277–89.
 30. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009;101:541–50.
 31. Froberg C, Costabile A, Kolida S, Klinder A, Gietl E, Ba M, et al. Bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2010;104:1007–17.
 32. Flint HJ, Graf D, DiCagno R, Fa F, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol* 2015;1:1–11.
 33. Li F, Hullar MAJ, Schwarz Y, Lampe JW. Human gut bacterial communities are altered by addition of cruciferous vegetables to a controlled fruit- and vegetable-free diet. *J Nutr* 2009;139(9):1685–91.
 34. Shinohara K, Ohashi Y, Kawasumi K, Terada A, Fujisawa T. Effect of apple intake on fecal microbiota and metabolites in humans. *Anaerobe* 2010;16(5):510–5.
 35. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(1):73–83.
 36. Walsh CJ, Guinane CM, Toole PWO, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett* 2014; 1-10
 37. Anhê FF, Roy D, Pilon G, Dudonné S, Matamoros S, Varin TV, et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut* 2014;1–12.
 38. Klinder A, Shen Q, Heppel S, Lovegrove JA, Rowland I, Tuohy K. Impact of increasing fruit and vegetable and flavonoid intake on the human gut microbiota. *Food Funct* 2016; 1-9