



Review

Peran *Lactobacillus* pada Diabetes Melitus Tipe 2: Sebuah Studi Literatur Naratif

M. Andhika Dwi Putra¹, Netti Suharti², Fika Tri Anggraini³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Peran *Lactobacillus* pada Diabetes Melitus tipe 2 telah banyak diteliti. Namun, hal-hal mengenai mekanisme dan efek dari *Lactobacillus* dalam mengontrol dan mencegah morbiditas DM tipe 2 belum diketahui sepenuhnya.

Objektif: Studi literatur dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut efek dan mekanisme yang berperan dari *Lactobacillus* pada DM tipe 2 dalam mengontrol dan mencegah morbiditas DM tipe 2.

Metode: Studi literatur naratif ini mendalami berbagai literatur studi *in vitro*, *in vivo*, dan *Randomized Controlled Trial* (RCT) mengenai peran *Lactobacillus* terhadap DM tipe 2. Pencarian literatur dilakukan melalui *database* elektronik Pubmed dan Google Scholar berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Hasil: Terdapat total 48 literatur yang ditinjau. *Lactobacillus* berperan dalam memodulasi mikrobiota di intestinal, menekan disfungsi sel β serta resistansi insulin pada hepar, otot, jaringan adiposa. Perbaikan profil glukosa, lipid, *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) pada mencit dan pasien menjadi indikator adanya peran *Lactobacillus*. Peran ini didukung melalui sifatnya dalam mengurangi status inflamasi dan stres oksidatif.

Kesimpulan: *Lactobacillus* dapat mengontrol DM tipe 2. Diperlukan penelitian lebih lanjut hal-hal yang berhubungan dengan dosis, frekuensi, bentuk pemberian, metabolit, spesies, serta penelitian yang lebih luas pada pasien DM tipe 2.

Kata kunci: *Lactobacillus*, Diabetes Melitus Tipe 2, Mekanisme, Efek

Abstract

Background: Many studies have proposed the role of *Lactobacillus* for type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, some aspects like the mechanism and effect of *Lactobacillus* are still not fully understood.

Objective: This literature review aims to investigate *Lactobacillus*'s role in T2DM precisely on its product and mechanism.

Methods: This is a narrative review. We reviewed the articles from Pubmed and Google Scholar databases up to September 2020. This review searched for studies: *in vitro*, *in vivo*, and *Randomized Controlled Trial* (RCT) that discussed *Lactobacillus* for T2DM based on inclusion and exclusion criteria.

Results: A total of 48 articles were reviewed. *Lactobacillus* has a role in modulating gut microbiota, decreasing β cell dysfunction, and decreasing insulin resistance in adipose tissue, liver, muscle. Improvement on glucose, lipid, *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) profiles in mice and patients indicated the existence of *Lactobacillus*'s roles. These roles are supported by *Lactobacillus*'s effect on decreasing inflammation and oxidative stress status.

Conclusion: We refer that *Lactobacillus* can control T2DM. Future research focuses on doses, frequency, form, metabolites, and specific *Lactobacillus* species which are the most effective. Therefore, more extensive studies in T2DM patients are still required.

Keyword: *Lactobacillus*, Type 2 Diabetes Mellitus, Mechanism, Effect

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Lactobacillus merupakan salah satu probiotik yang dapat mempengaruhi metabolisme tubuh.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Lactobacillus memiliki peran dalam kontrol DM tipe 2 melalui modulasi mikrobiota usus, antiinflamasi, dan antioksidan pada berbagai organ terlibat.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281374162083

Email: mohdikaputra@gmail.com

ARTICLE INFORMATIONReceived: January 27th, 2021Revised: August 17th, 2022Available online: September 25th, 2022**Pendahuluan**

Diabetes melitus (DM) atau yang sering disebut sebagai diabetes adalah penyakit serius jangka panjang ditandai dengan adanya peningkatan glukosa darah seseorang karena gangguan fungsi tubuh yang tidak mampu/tidak cukup mensekresi insulin atau tidak mampu menggunakan insulin secara efektif. Jumlah penderita DM di seluruh dunia mencapai 463 juta jiwa pada tahun 2019. Diperkirakan total penderita diabetes seluruh dunia akan meningkat sekitar 51% pada tahun 2045 dengan jumlah 700 juta jiwa.¹ Secara keseluruhan, 90-95% dari total kasus di atas merupakan DM tipe 2.²

Diabetes melitus tipe 2 dicirikan dengan abnormalitas multipel yang meliputi: resistansi insulin pada sel otot, hepar, dan adiposit, disfungsi sel β pankreas, peningkatan sekresi hormon glukagon pada sel α pankreas, penurunan produksi hormon inkretin pada usus, peningkatan reabsorpsi dan produksi glukosa pada ginjal, dan resistansi insulin beserta disfungsi neurotransmitter pada otak. Baru-baru ini telah ditambahkan mekanisme abnormalitas baru DM tipe 2 seperti adanya disregulasi inflamasi pada sistem imun, percepatan pengosongan lambung hingga perubahan komposisi mikrobiota usus. Semua mekanisme ini disebut sebagai *egregious eleven* dan tentunya berperan dalam menimbulkan hiperglikemia pada tubuh.³ Hiperglikemia yang kronik akan memicu kondisi patologis yang berujung pada komplikasi pada sistem makrovaskular dan mikrovaskular.⁴

Penelitian saat ini telah berupaya untuk mencari berbagai opsi terapi baru untuk diabetes melitus tipe 2.⁵ Salah satu target terapi baru yang banyak diteliti saat ini ialah mikrobiota usus.³ Telah diketahui bahwa pada penderita diabetes terjadi disbiosis atau ketidakseimbangan pada mikrobiota usus dan dengan memanipulasi mikrobiota usus ini ternyata dapat memperbaiki kondisi metabolisme tubuh.⁶

Mengonsumsi probiotik menjadi salah satu cara untuk mempengaruhi mikrobiota usus.³ Bakteri *Lactobacillus* merupakan salah satu probiotik yang paling banyak digunakan dan diteliti pengaruhnya terhadap sindroma metabolik baik itu secara *in vitro*, *in vivo*, ataupun *Randomized Controlled Trial* (RCT).

Berdasarkan model penelitian *in vitro*, *Lactobacillus* diketahui memiliki sifat inhibisi terhadap enzim α dan β glukosidase serta mengurangi sitokin proinflamasi pada sel adiposit (TNF- α , IL-6, MCP-1).^{8,9} Sementara itu, penelitian pada hewan menjelaskan bahwa pemberian *Lactobacillus* menurunkan glukosa darah (penurunan FBG, PBG, HbA1C), perbaikan status stres oksidatif, inflamasi sistemik, dan peningkatan sensitivitas insulin.^{9,10} Pemberian *Lactobacillus* pada pasien, dibandingkan dengan plasebo, mampu mengurangi *total energy intake* dan berat badan, menurunkan glukosa darah, menurunkan HOMA-IR serum, serta perbaikan pada jalur transduksi sinyal insulin.¹¹ Bakteri *Lactobacillus* yang disajikan ke dalam makanan fermentasi juga diketahui memperbaiki profil lipid pada penderita DM tipe 2.¹²

Masih banyak hal-hal yang belum diketahui mengenai peran probiotik pada DM tipe 2 seperti dosis, frekuensi dan lama pemberian, bentuk penyediaan bakteri, strain yang paling berperan, hingga mekanisme dari bakteri ini dalam kontrol DM tipe 2 juga belum sepenuhnya diketahui.⁷

Mengingat cukup banyaknya penelitian orisinil yang telah dilakukan mengenai topik ini baik itu dalam model *in vitro*, *in vivo*, maupun RCT, diperlukan sebuah studi literatur untuk menggambarkan dan mencari tahu lebih jauh bagaimana peran probiotik khususnya bakteri *Lactobacillus* pada kontrol DM tipe 2.

Studi literatur ini bertujuan untuk mengidentifikasi peran *Lactobacillus* terhadap DM tipe 2 terutama pada efek dan mekanisme dalam kontrol DM tipe 2.

Metode

Strategi Pencarian

Pencarian literatur atau jurnal dilakukan melalui *database* elektronik Pubmed menggunakan MeSH dan Google Scholar. Adapun kata kunci yang akan digunakan dapat dilihat pada tabel 1.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusinya ialah: literatur atau jurnal primer, teks lengkap, berbahasa Inggris, terbit 2010-2020, meneliti tentang peran *Lactobacillus* pada diabetes melitus tipe 2 dengan desain penelitian dapat berupa *in vitro*, *in vivo*, atau RCT. Desain penelitian yaitu mulai dari *in vitro*, *in vivo*, hingga RCT dipilih dengan harapan agar didapatkan hasil yang komprehensif serta koheren antara penelitian pra klinis hingga penelitian klinis mengenai mekanisme *Lactobacillus* dalam mengontrol dan mencegah morbiditas pada DM tipe 2. Sementara itu, kriteria eksklusi ialah: *Lactobacillus* dicampurkan dengan genus lain, tidak memiliki kelompok kontrol, pembahasan mekanisme tidak dijelaskan, sampel sampel DM tipe 2 dengan komplikasi, dan jurnal tidak terindeks Scopus.

Tabel 1. Kata Kunci

Database	Jenis Studi	Kata Kunci
Pubmed	<i>in vitro</i>	" <i>Lactobacillus</i> " AND " <i>Diabetes Mellitus</i> " OR " <i>Diabetes Mellitus, Type 2</i> " AND " <i>In Vitro Techniques</i> "
	<i>in vivo</i>	NOT " <i>Clinical Trial</i> " NOT " <i>Review</i> " " <i>Lactobacillus</i> " OR " <i>Probiotics</i> " OR " <i>Gastrointestinal Microbiome</i> " OR " <i>Fermented Foods and Beverages/microbiology</i> " AND
	RCT	" <i>Diabetes Mellitus</i> " NOT " <i>Clinical Trial</i> " NOT " <i>Review</i> " " <i>Lactobacillus</i> " OR " <i>Gastrointestinal Microbiome</i> " OR " <i>Fermented Foods and Beverages/microbiology</i> " OR " <i>Probiotics</i> " AND " <i>Diabetes Mellitus</i> " AND " <i>Clinical Trial</i> " NOT " <i>Review</i> "
Google Scholar	<i>in vitro</i>	<i>Lactobacillus, Type 2 Diabetes Mellitus, in vitro</i>
	<i>in vivo</i>	<i>Lactobacillus, Type 2 Diabetes Mellitus, Rats, Mice, in vivo</i>
	RCT	<i>Lactobacillus, Type 2 Diabetes Mellitus, Randomized Controlled Trial</i>

Penilaian Kualitas Studi dan Strategi Seleksi

Penilaian kualitas studi menggunakan *Oxford Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) tool untuk studi RCT, SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation (SYRCLE) tool untuk studi in vivo* dan studi *in vitro* menggunakan beberapa komponen pertanyaan yang telah dimodifikasi oleh peneliti.^{13,14} Literatur akan diklasifikasikan dalam kategori baik apabila pertanyaan terjawab iya (+) berjumlah: 8-10 (SYRCLE), 4-5 (*in vitro tool*), 5 (CEBM). Kategori medium apabila pertanyaan terjawab iya (+) berjumlah: 5-7 (SYRCLE), 3 (*in vitro tool*), 3-4 (CEBM). Bila jumlah jawaban iya (+) kurang dari yang ditentukan sebelumnya, maka literatur dikategorikan sebagai kurang.

Seleksi dimulai dari penilaian judul dan abstrak terhadap relevansi topik dan kriteria eligibilitas, lalu dinilai kelayakan literatur melalui penilaian kualitas studi.

Ekstraksi Data

Data dari literatur akan diekstrak: referensi (nama, judul, tahun), desain penelitian (jumlah sampel dan model penyakit), intervensi yang diberikan (jenis bakteri, dosis, frekuensi, lama pemberian), hasil utama, dan penjelasan mengenai mekanisme yang berperan.

Hasil

Hasil Pencarian Literatur

Total 48 literatur untuk ditinjau yang mana terdiri dari 17 studi *in vitro*, 21 studi *in vivo* (15 studi dengan strain tunggal, 6 studi dengan sinbiotik), dan 10 studi RCT (4 studi dengan strain tunggal, 1 studi dengan multispecies, 5 studi dengan sinbiotik).

Sebaran literatur dalam menggunakan *Lactobacillus* bervariasi dengan jumlah terbanyak ialah: *L. casei* (n=10), *L. plantarum* (n=17), dan *L. rhamnosus* (n=9). *Cloning Forming Units (CFU)* bakteri yang digunakan bervariasi dalam rentang 10⁷-10¹⁰ CFU/ml. Sementara, durasi pemberian bakteri berkisar antara 28-168 hari (studi RCT) dan 21-91 hari (studi *in vivo*). Selain itu, terdapat total 585 pasien DM tipe 2 pada studi RCT dan 896 mencit/tikus DM tipe 2 pada studi *in vivo*. Semua jurnal penerbit literatur telah terindeks Scopus (Q1: 22, Q2: 7, Q3:1)

Hasil Kualitas Studi

Penilaian studi RCT menggunakan Oxford CEBM *tool* yang terdiri dari 5 komponen pertanyaan. Setelah dikategorikan didapatkan 3 literatur kategori baik dan 7 literatur kategori medium.

Studi *in vivo* menggunakan SYRCLE *tool* dimana terdiri dari 10 pertanyaan. Terdapat 2 literatur kategori baik dan 19 literatur kategori medium.

Penilaian pada studi *in vitro* menggunakan komponen pertanyaan yang telah dimodifikasi sendiri oleh peneliti dikarenakan belum adanya sistem penilaian studi literatur khusus untuk *in vitro*. Terdapat 6 literatur kategori baik dan 11 literatur kategori medium.

Pembahasan

Lactobacillus pada Intestinal

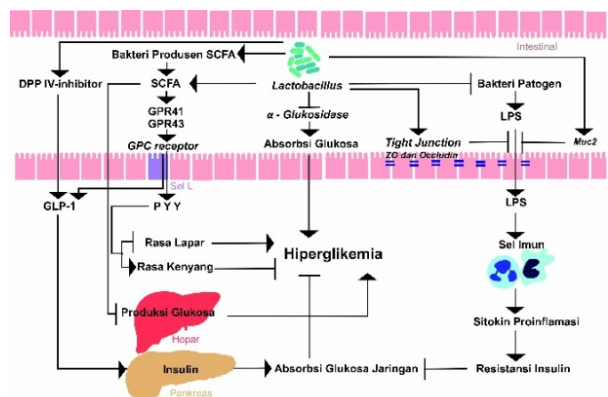
Lipopolisakarida (LPS) merupakan komponen membran bakteri gram negatif yang bersifat endotoksin.¹⁵ Disbiosis mikrobiota usus karena DM yang memicu kerusakan barier intestinal dan melimpahnya produksi LPS dalam intestinal menyebabkan translokasi LPS ke sistemik menuju jaringan adiposa, hepar, dan islet pankreas. LPS akan memicu berbagai sitokin proinflamasi menyebabkan resistansi insulin.^{16,17} Pemberian *L. paracasei* dan *L. casei* pada tikus DM tipe 2 mampu mengurangi kadar LPS sistemik.^{16,18} Hal yang sama juga terlihat pada penelitian *in vitro* dengan *L. rhamnosus* dan *L. reuteri*.¹⁵ Terdapat dua mekanisme utama untuk menjawabnya: pertama, *Lactobacillus* (*L. paracasei*) akan memperkuat barier intestinal pada tikus model DM tipe 2 melalui peningkatan ekspresi protein *tight junction* intestinal (ZO-1 dan *Occludin*) dan ekspresi gen penghasil mukus intestinal (*Muc2*).¹⁸ Hal ini didukung dengan pemeriksaan histopatologi yang mana menunjukkan beberapa *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*) mengurangi kerusakan pada barier.^{16,17,18} Kedua, *Lactobacillus* (*L. acidophilus* dan *L. paracasei*) akan menormalisasi mikrobiota intestinal pada mencit/tikus model DM tipe 2 dengan mengurangi populasi bakteri patogen penghasil LPS.^{17,18}

Pemberian *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*, *L. gasseri*) juga akan meningkatkan populasi bakteri penghasil *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) sehingga produksi SCFA intestinal bertambah.^{20,17} SCFA merupakan produk akhir

dari fermentasi serat dan pati yang tidak tercerna.¹⁹ SCFA dapat mencapai hepar melalui vena portal, mempengaruhi hepatosit dengan mengurangi produksi glukosa dan meningkatkan sintesis glikogen.¹⁷ SCFA juga akan mengaktifasi reseptor sel pensекреksi hormon GLP-1 dan PYY pada intestinal.²⁴ Diabetes sendiri telah mengurangi konsentrasi SCFA.^{17,20}

Hormon *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) yang dihasilkan oleh sel L intestinal bertugas merangsang sintesis insulin.²¹ Sel L juga memproduksi hormon *peptide YY* (PYY) yang mana dapat mengurangi rasa lapar dan membuat rasa kenyang.²⁶ Kadar kedua hormon ini pada mencit/tikus model DM tipe 2 ditingkatkan melalui pemberian *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*).^{18, 28, 27, 23} Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, metabolit SCFA di mikrobiota intestinal akan berikatan dengan reseptor *G-protein-coupled receptor* (GPCR) sel L yaitu GPR43 dan GPR41, dengan begitu sel L akan aktif untuk mensintesis GLP-1 dan PYY.^{18,27} Pernyataan ini diperkuat dengan adanya peningkatan ekspresi gen GPR43 dan GPR41 pada mencit DM tipe 2 yang diberikan *Lactobacillus*.¹⁸ Namun, pada penelitian *in vitro*, *L. paracasei* dan *L. fermentum* yang dikultur bersama sel enteroendokrin STC1 mampu meningkatkan GLP-1 dan PYY secara langsung tanpa perantara SCFA.²⁶

Bakteri *Lactobacillus* pada penelitian *in vitro* lainnya juga memiliki sifat inhibisi terhadap enzim *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, dan *L. brevis*) dan α glukosidase (*L. fermentum*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. brevis*).^{8,10,29,30,31,32} Gambar 1 memperlihatkan peran *Lactobacillus* pada intestinal.



Gambar 1. Peran *Lactobacillus* Terhadap Intestinal

Lactobacillus pada Inflamasi Sistemik

Diabetes Melitus tipe 2 dicirikan dengan inflamasi kronik dan *low grade inflammation*.¹⁷ Kadar sitokin proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), dan sitokin lainnya diketahui meningkat pada DM tipe 2.³³ Salah satu sumber inflamasi pada DM tipe 2 ialah jaringan adiposa. Bertambahnya hipertrofi adiposit menyebabkan inflamasi adiposit dan pelepasan sitokin proinflamasi ke sistemik.³⁴ Sitokin proinflamasi tersebut menyebabkan resistansi insulin dengan mengganggu transduksi jalur sinyal insulin melalui jalur IKK β /NF- κ B dan JNK.³⁵ Selain itu, kondisi inflamasi yang kronik menyebabkan kerusakan jaringan, fibrosis dan kehilangan fungsi sel.³⁶

Sebagian besar *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*) menurunkan kadar sitokin proinflamasi TNF- α , IL6 dan menaikkan kadar sitokin antiinflamasi IL-10 pada plasma mencit/tikus DM tipe 2 dengan diet tinggi lemak.^{9,16,20,37,38,21}

Berdasarkan pembahasan sebelumnya, *Lactobacillus* dapat menghambat translokasi LPS dari intestinal menuju sistemik.¹⁸ Selain itu, terdapat studi yang melaporkan bahwa *Lactobacillus* menghambat infiltrasi dan aktivasi makrofag ke jaringan adiposa, mengenai hal ini akan dijelaskan pada pembahasan selanjutnya.⁹

Lactobacillus pada Stres Oksidatif Sistemik

Spesies oksigen reaktif (ROS) merupakan radikal bebas yang dibentuk dari oksigen. ROS dibentuk dalam mitokondria selama proses pembentukan energi. Konsentrasi glukosa yang tinggi pada darah meningkatkan produksi ROS dari mitokondria. Radikal bebas yang berlebihan ini akan menimbulkan stres oksidatif.³⁵ Dampak dari stres oksidatif berkontribusi dalam resistansi insulin dengan mekanisme yang hampir sama seperti pengaruh inflamasi terhadap jalur sinyal insulin.³⁵ Produksi stres oksidatif berupa ROS juga menimbulkan apoptosis sel.

Lactobacillus seperti *L. acidophilus* dan *L. rhamnosus* meningkatkan kadar enzim antioksidan *Glutathione* (GSH), *Glutathione Peroxidase* (GSH-Px), *Catalase* (CAT), dan *Superoxide Dismutase* (SOD) plasma hewan.^{40,23,25,39} Ditambah lagi, kadar indikator stres oksidatif plasma hewan tersebut yaitu MDA, d-ROM, dan T-AOC juga menunjukkan adanya penurunan setelah

diberikan *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, dan *L. rhamnosus*.^{37,9,40,23,24} Penelitian lain dengan metode *in vitro* juga menyatakan hasil yang konsisten.^{30,31} Di antara penelitian *in vitro* tersebut menyatakan *Lactobacillus* menghasilkan metabolit antioksidatif (butirat, GSH, folat) serta memiliki enzim antioksidan sendiri.³⁰

Lactobacillus pada Hepar

Hepar memenuhi sekitar 90% kebutuhan glukosa endogen, karenanya hepar memainkan peran krusial dalam pengaturan homeostasis glukosa sistemik. Ketika terjadi resistansi insulin, insulin gagal untuk stimulasi pengambilan glukosa hepar dan supresi produksi glukosa hepar sehingga berkontribusi dalam menyebabkan hiperglikemia.⁴¹

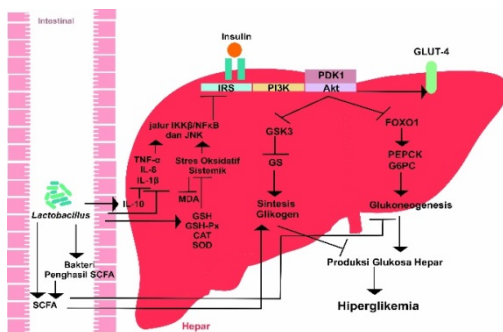
Sejumlah *Lactobacillus* memiliki pengaruh pada metabolisme glukosa hepar tikus/mencit DM tipe 2. *L. paracasei*, *L. casei*, *L. acidophilus* contohnya, ketiga bakteri ini mampu meningkatkan sintesis glikogen melalui supresi ekspresi gen *Glycogen Synthase Kinase-3 β* GSK-3 β , ditambah dengan peningkatan ekspresi gen *Glycogen Synthase* (GS) pada pemberian *L. casei*.^{10,42,27,17,20} Bakteri *Lactobacillus* juga menekan glukoneogenesis hepar mencit/tikus DM tipe 2. Beberapa ekspresi gen yang memicu terjadinya glukoneogenesis yaitu *Glucose 6-Phosphate Catalytic* (G6PC) dan *Phosphoenolpyruvate Carboxykinase* (PEPCK) berhasil ditekan oleh *L. rhamnosus*, *L. casei*, dan *L. paracasei*.^{10,24}

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, SCFA sebagai produk hasil fermentasi bakteri dapat diabsorpsi menuju hepar. SCFA akan mengurangi ekspresi gen glukoneogenik dan meningkatkan sintesis glikogen hepar.¹⁷ Hal ini mungkin dapat menjelaskan hubungan antara *Lactobacillus* dan metabolisme glukosa pada hepar.

Hubungan lainnya ialah melalui perbaikan jalur sinyal insulin. Resistansi insulin pada hepar menyebabkan peningkatan produksi glukosa hepar.⁴¹ Bakteri *Lactobacillus* meningkatkan ekspresi gen IRS (*L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. paracasei*) dan Akt (*L. acidophilus*, *L. paracasei*) pada hepar mencit DM tipe 2, sementara itu *L. casei* dan *L. paracasei* meningkatkan ekspresi gen *Phosphoinositide 3-Kinases* (PI3K).^{10,37,17} Begitu pula pada penelitian *in vitro* menggunakan sel hepar HepG2 model resistansi insulin, dimana *Lactobacillus* dapat meningkatkan ekspresi gen

Akt (*L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. plantarum*) dan ekspresi gen PI3K (*L. paracasei*, *L. fermentum*).^{26,43}

Stres oksidatif dan inflamasi merupakan salah satu mekanisme pemicu resistansi insulin.³⁵ Beberapa *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*) menurunkan sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 β , dan IL-8 (khusus *L. acidophilus*) pada hepar mencit DM tipe 2.^{17,37} Sementara itu, *L. acidophilus* meningkatkan sitokin antiinflamasi IL-10.⁵¹ Sebagian besar *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*) juga diketahui meningkatkan enzim antioksidan SOD, GSH, GSH-Px, dan CAT pada hepar mencit/tikus DM tipe 2.^{42,29,17,52,25} Dengan demikian, penurunan radikal bebas pada hepar pun teramati dengan menurunnya ROS dan penanda stres oksidatif *Malondialdehyde* (MDA).^{42,27,29,52} Gambar 2 memperlihatkan rangkuman efek *Lactobacillus* pada hepar.



Gambar 2. Peran *Lactobacillus* pada Hepar

Lactobacillus pada Jaringan Adiposa

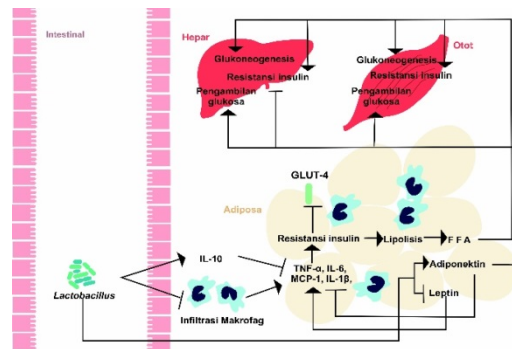
Resistansi insulin pada sel adiposit akan menurunkan adiponektin, mempercepat lipolisis serta meningkatkan konsentrasi *Free Fatty Acid* (FFA) darah. FFA akan menstimulus glukoneogenesis serta resistansi insulin pada hepar dan otot.³³ Pemberian *L. reuteri* dan *L. crispatus* meningkatkan ekspresi gen GLUT-4 pada jaringan adiposa tikus DM tipe 2.⁵⁴ Hal ini sejalan dengan penelitian *in vitro* pada sel adiposit 3T3-L1 di mana *L. plantarum*, *L. brevis* dan *L. fermentum* meningkatkan pengambilan glukosa.⁵⁵ GLUT-4 merupakan transporter glukosa yang bersifat *insulin dependent*, peningkatan GLUT-4 dan pengambilan glukosa pada sel adiposit menunjukkan perbaikan jalur sinyal insulin.³³

Sama seperti hepar, efek antiinflamasi *Lactobacillus* diduga berperan dalam perbaikan jalur sinyal insulin pada sel adiposit. *L. plantarum*

dan *L. rhamnosus* menurunkan sitokin proinflamasi TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-1 β , dan meningkatkan sitokin antiinflamasi IL-10 (khusus *L. plantarum*) pada jaringan adiposa.^{9,53} Sebuah studi *in vitro* juga melaporkan bahwa *L. plantarum* mampu menurunkan IL-6, TNF- α , dan MCP-1 serta meningkatkan IL-10 pada sel adiposit 3T3-L1.⁹ Infiltrasi makrofag merupakan penyebab utama inflamasi kronik pada jaringan adiposa *visceral* dan sistemik. *L. plantarum* diketahui menghambat infiltrasi dan aktivasi makrofag pada jaringan adiposa baik itu pada penelitian *in vivo* ataupun *in vitro*.⁹

Adiponektin merupakan salah satu adipokin bersifat antiinflamasi dan baik untuk sensitivitas insulin. Studi *in vivo* melaporkan adanya peningkatan produksi adiponektin pada jaringan adiposa tikus DM tipe 2 yang diberikan *L. rhamnosus*.²⁵ Hal tersebut juga didukung oleh studi *in vitro* dengan menggunakan *L. plantarum*.⁹

Sementara, leptin merupakan adipokin lain yang bersifat proinflamasi.³⁴ Pemberian *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, dan *L. brevis* pada mencit/tikus DM tipe 2 akan menurunkan kadar leptin serum.^{20,29,23,21} Gambar 3 telah merangkum beberapa efek *Lactobacillus* pada jaringan adiposa.



Gambar 3. Peran *Lactobacillus* pada Jaringan Adiposa

Lactobacillus pada Otot

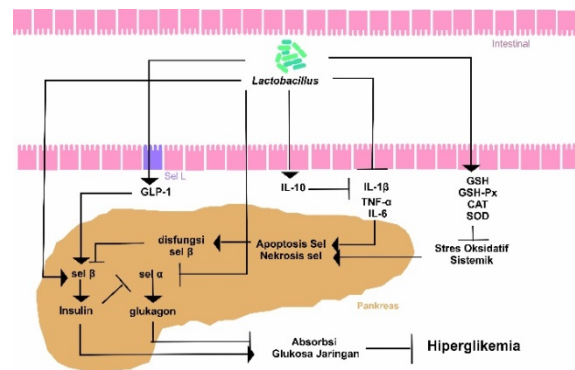
Resistansi insulin pada otot menurunkan transpor atau pengambilan glukosa serta sintesis glikogen.³³ Ekspresi GLUT-4 pada otot tikus DM tipe 2 diketahui meningkat setelah diberikan *L. plantarum*.²³ Sementara itu, pemberian *L. gasseri* menaikkan sintesis glikogen otot. Peningkatan yang terjadi pada proses pengambilan glukosa dan sintesis glikogen ini diperkirakan juga melalui perbaikan sensitivitas insulin pada otot.²²

Lactobacillus pada Pankreas

Kadar insulin plasma meningkat pada awal onset DM tipe 2 sebagai respon dari sel β terhadap hiperglikemia yang didasari oleh resistansi insulin.³³ Bagaimanapun, hiperinsulinemia tidak menandakan sel β berfungsi normal. Namun sebaliknya, disfungsi sel β telah terjadi pada awal onset DM tipe 2.³³ Penelitian yang dilakukan pada tikus/mencit DM tipe 2 juga telah mengamati adanya hiperinsulinemia dan dengan memberikan *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. brevis*) telah menurunkan kadar insulin plasma.^{10,20,37,29,17,52,18,40} Sebagaimana yang telah diketahui sebelumnya, *Lactobacillus* memiliki peran dalam menurunkan resistansi insulin pada hepar, jaringan adiposa, dan otot sehingga menurunkan glukosa darah. Mekanisme ini dapat menjelaskan bagaimana *Lactobacillus* dalam proses menormalkan kadar insulin plasma.^{10,23,54}

Studi *in vivo* lain melaporkan kondisi histopatologi sel islet pankreas pada mencit/tikus DM tipe 2 setelah diberikan *Lactobacillus*. DM tipe 2 pada mencit/tikus telah membuat perubahan degeneratif sel seperti kariolisis, vakuolisasi, dan sel nekrosis.⁴² Sementara, grup DM tipe 2 yang diintervensi dengan *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*) memperlihatkan adanya efek protektif pada sel islet.^{42,16,27,29,52,38} Efek protektif terlihat dari adanya peningkatan jumlah islet, perbaikan bentuk sel, dan pengurangan kerusakan sel.⁴² Mekanisme yang mungkin berkontribusi terhadap efek protektif sel islet oleh *Lactobacillus* ialah melalui penurunan stres oksidatif dan inflamasi. Sebelumnya telah dibahas bahwa stres oksidatif dan inflamasi yang tinggi memiliki efek jejas pada sel meliputi apoptosis serta nekrosis sel.³⁴

Lebih lanjut lagi, pengujian imunofloresensi insulin-glukagon pada jaringan pankreas mencit/tikus yang diberikan *L. paracasei* memperlihatkan peningkatan jumlah sel β dan penurunan jumlah sel α.⁴² Selain itu, pengukuran glukagon plasma hewan model DM tipe 2 dengan pemberian *L. plantarum*, *L. fermentum*, dan *L. paracasei* menunjukkan penurunan.^{37,18,23} Efek parakrin lokal dari insulin dapat mensupresi sekresi glukagon pada sel α.³³ Gambaran mengenai bagaimana efek *Lactobacillus* terhadap pankreas telah dirangkum pada gambar 4.

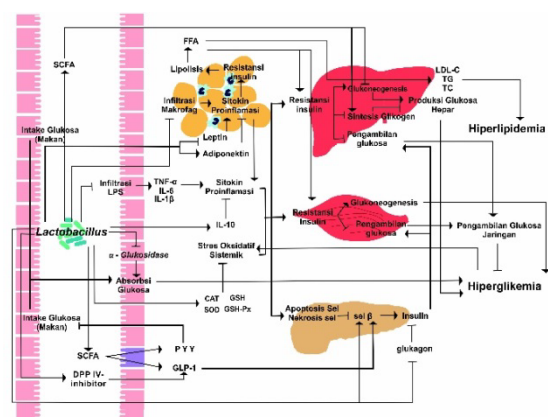


Gambar 4. Peran *Lactobacillus* pada Pankreas

Lactobacillus pada Profil Lipid dan Glukosa

Banyak studi melaporkan adanya penurunan *Fasting Blood Glucose* (FBG), *Postprandial blood Glucose* (PBG), dan *Hemoglobin-glikosilat* (HbA1c) pada hewan setelah diberikan *Lactobacillus*.^{20,27,29,38,21} *Lactobacillus* juga memberikan hasil yang baik pada tes toleransi glukosa oral dan *Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR).^{29,54,25} Hasil perbaikan kedua indikator ini mengisyaratkan *Lactobacillus* berkontribusi dalam menekan resistansi insulin.

Resistansi insulin dan defisiensi insulin menyebabkan lipolisis pada penyimpanan lemak menghasilkan asam lemak bebas pada sirkulasi. Asam lemak yang berlebih oleh hepar akan diubah menjadi kolesterol, fosfolipid, serta trigliserida. Ketiga zat ini kemudian dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein hingga mencapai konsentrasi yang melebihi kadar normal, terutama kolesterol.⁴⁴



Gambar 5. Peran *Lactobacillus* pada Profil Glukosa dan Lipid

Berbagai studi menyatakan adanya penurunan *Low-Density Lipoprotein* (LDL-C), *High-Density Lipoprotein* (HDL-C), *Total Cholesterol* (TC), dan *Total Trglycerides* (TG), FFA dan peningkatan

High-Density Lipoprotein (HDL-C) setelah pemberian oral *Lactobacillus* pada hewan percobaan DM tipe 2 dengan diet tinggi lemak.^{27,20,25} Diduga hal ini dikarenakan adanya penekanan pada resistansi insulin oleh *Lactobacillus* sehingga mencegah lipolisis. Ditambah juga dengan sifat *Lactobacillus* yang mampu menurunkan *food intake* dengan cara inhibisi hormon PYY.^{18,20} Mekanisme *Lactobacillus* dalam memperbaiki profil glukosa dan lipid dirangkumkan dalam gambar 5.

Lactobacillus pada Studi RCT

Konsumsi *Lactobacillus* baik dalam bentuk kapsul maupun sinbiotik pada pasien DM tipe 2 menunjukkan hasil yang bervariasi antar penelitian. Sejumlah *Lactobacillus* mengurangi kadar FBG, HbA1c, HOMA-IR, dan insulin pada pasien. Oleh karena itu, terdapat potensi *Lactobacillus* dalam perbaikan profil glukosa dan resistansi insulin pada tahap klinis.^{11,49,46,45} Demikian juga dengan profil lipid, dimana *Lactobacillus* menurunkan TG, TC, LDL-C, FFA dan meningkatkan HDL-C.^{12,46,47} Dapat disimpulkan, efek *Lactobacillus* yang didapatkan pada penelitian *in vitro* dan *in vivo* memiliki hasil yang konsisten dengan penelitian RCT.

Bagaimanapun, efek menguntungkan *Lactobacillus* tidak selalu menunjukkan hasil yang sama pada semua pasien. Sebagian *Lactobacillus* tidak membuat perubahan terhadap profil glukosa, profil lipid, resistansi insulin, sitokin inflamasi, dan status stres oksidatif.^{46,47} Sejumlah studi tersebut memiliki beberapa keterbatasan seperti jumlah sampel yang terlalu sedikit, durasi penelitian yang pendek, serta adanya perbedaan dosis dan strain bakteri yang digunakan.^{47,12,48,49,50} Perlu diketahui, saat probiotik dikonsumsi, untuk dapat mencapai intestinal dan bekerja secara efektif, bakteri haruslah berhasil melewati stresor seperti pH asam lambung, cairan empedu, ditambah lagi bakteri harus dapat beradhesi ke dinding intestinal untuk melakukan kolonisasi.³⁰ Banyak dari penelitian RCT tidak dilakukan tes ketahanan kondisi gastrointestinal terlebih dahulu seperti tes toleransi asam empedu dan tes cairan lambung pada bakteri uji. Begitu pula dengan pemeriksaan mikrobiota feses pasien sebelum dan sesudah intervensi.^{12,49,48}

Tidak ada yang melaporkan adanya efek samping yang serius pada pasien DM tipe 2 pasca pemberian *Lactobacillus*. Hal ini juga sesuai dengan status *Generally Recognized as Safe* (GRAS) yang diberikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk *Lactobacillus*.¹⁰⁰

Potensi Penelitian Selanjutnya

Semua literatur yang ditinjau memberikan *Lactobacillus* dalam jumlah bervariasi dengan rentang 10^7 hingga 10^{10} CFU/ml. Bakteri dapat bertahan dan memberikan efek menguntungkan pada intestinal apabila konsentrasinya dipertahankan lebih dari 10^6 CFU/ml. Oleh karena itu, pemberian bakteri di atas 10^6 CFU/ml diperlukan untuk mendapatkan hasil yang diinginkan.⁵² Hanya ditemukan 3 penelitian pada hewan yang menggunakan multiple dosis. Penelitian tersebut menyatakan adanya efek yang bersifat *dose dependent*.^{10,53,52} Dosis 10^9 CFU pada beberapa bakteri seperti *L. casei* dan *L. paracasei* menunjukkan efek paling poten terhadap profil glukosa di antara dosis lainnya.^{10,52} Namun, saat ini tidak bisa ditentukan berapakah dosis yang paling tepat dikarenakan belum adanya studi RCT yang menggunakan metode multipel dosis.

Pemberian bakteri dalam kondisi hidup atau mati masih dipertanyakan. Di satu sisi pemberian bakteri dalam kondisi mati berpotensi lebih aman untuk penjamu. Namun di sisi lain, beberapa penelitian melaporkan bakteri hidup memberikan hasil yang lebih baik terhadap beberapa variabel.^{19,37,21} Mengenai efektivitas pemberian multistrain/spesies atau bakteri tunggal masih belum dapat diidentifikasi pada studi literatur ini.

Sinbiotik merupakan kombinasi antara probiotik dan prebiotik yang mana pengkombinasian ini bertujuan untuk meningkatkan ketahanan probiotik dalam gastrointestinal, meningkatkan pertumbuhan probiotik, dan pada akhirnya akan mempengaruhi aktivitas metaboliknya. Sejumlah studi melaporkan pemberian melalui sinbiotik pada mencit/tikus DM tipe 2 telah meningkatkan jumlah *Lactobacillus* di intestinal serta SCFA.²³

Penggunaan *Lactobacillus* dengan berbagai jenis spesies dan strain menunjukkan efek yang bervariasi terhadap DM tipe 2.^{21,16} Namun, untuk mengidentifikasi spesies dan strain yang paling efektif juga belum dapat dilakukan.

Kolonialisasi *Lactobacillus* di intestinal telah menghasilkan berbagai metabolit.⁵⁵ Banyak penelitian mengungkapkan beberapa metabolit yang potensial seperti SCFA, EPS, dan metabolit antioksidatif. Selain itu, sejumlah studi *in vitro* hanya menggunakan CFS dan CFE *Lactobacillus* yang mana diduga terdapat banyak metabolit yang belum teridentifikasi di sana.^{30,32,31}

Dibutuhkan usaha dalam standarisasi strain *Lactobacillus*, metode (durasi, frekuensi, dosis, jumlah sampel, dll) serta parameter yang akan dicapai dalam setiap penelitian penggunaan *Lactobacillus* untuk DM tipe 2 demi memperoleh luaran yang konstan di tiap penelitian. Diharapkan melalui pengembangan produk probiotik, *Lactobacillus* dapat dijadikan sebagai suplemen tambahan bagi pasien DM tipe 2.

Keterbatasan Studi Literatur

Studi literatur ini menggunakan dua *database* sehingga masih diperlukan studi literatur dengan *database* yang lebih banyak lagi untuk memperluas cakupan literatur yang akan ditinjau. Selain itu, jumlah peninjau yang terbatas membuat studi literatur ini tidak memiliki sudut pandang yang bervariasi. Beberapa RCT tetap memperbolehkan penggunaan obat oral non insulin bagi sampelnya, hal ini tentu dapat menjadi risiko bias, namun di sisi lain tidaklah etis apabila obat dihentikan bagi pasien. Hal ini perlu menjadi perhatian khusus bagi penelitian RCT. Hasil studi literatur dengan studi *in vitro* dan *in vivo* belum tentu sama bila diaplikasikan pada pasien DM tipe 2 sehingga dibutuhkan kajian lebih lanjut penggunaan probiotik pada pasien, mengingat juga terbatasnya jumlah literatur RCT yang ditemukan pada studi literatur ini.

Simpulan

Bakteri *Lactobacillus* berperan dalam kontrol DM tipe 2 melalui modulasi mikrobiota di intestinal, menekan disfungsi sel β pankreas dan resistansi insulin pada jaringan adiposa, otot, hepar. Perbaikan pada profil glukosa, lipid, HOMA-IR pada mencit dan pasien DM tipe 2 menjadi indikator adanya peran *Lactobacillus* tersebut. Peran ini didukung melalui sifat *Lactobacillus* dalam menekan sitokin proinflamasi dan meningkatkan sitokin antiinflamasi IL-10, enzim antioksidan SOD, GSH, serta CAT. Literatur dengan

studi *in vitro*, *in vivo*, RCT memiliki hasil penelitian yang konsisten.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan studi ini.

Daftar Pustaka

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019. IDF; 2019.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care.* 2016;39(2):179-186. doi: 10.2337/dc15-1585.
4. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.
5. Akbari V. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2016;74(12):774-784. doi: 10.1093/nutrit/nuw039.
6. Wu X, C Ma L, Han M. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol.* 2010;61(1):69-78. doi: 10.1007/s00284-010-9582-9.
7. Sun Z, Sun X, Li J. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: Advances, questions, and potential. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(4):670-683. doi: 10.1080/10408398.2018.1547268.
8. Panwar H, Calderwood D, Grant IR, Grover S, Green BD. *Lactobacillus* strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential. *Eur J Nutr.* 2014;53(7):1465-1474. doi: 10.1007/s00394-013-0649-9.
9. Toshimitsu T, Mochizuki J, Ikegami S, Ito H. Identification of a *Lactobacillus plantarum* strain that ameliorates chronic inflammation and metabolic disorders in obese and type 2 diabetic mice. *J Dairy Sci.* 2016;99(2):933-946. doi: 10.3168/jds.2015-9916.
10. Dang F, Jiang Y, Pan R. Administration of *Lactobacillus paracasei* ameliorates type 2 diabetes in mice. *Food Funct.* 2018;9(7):3630-3639. doi: 10.1039/C8FO00081F
11. Khalili L, Alipour B, Jafar-Abadi M. The effects of *Lactobacillus casei* on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iran Biomed J.* 2019;23(1):68-77. doi: 10.29252/23.1.68.
12. Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, sadeghi A, Hariri M. Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus.

- Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017;9(1):41-47. doi: 10.1007/s12602-016-9233-y.
13. CEBM. 2018. Critical Appraisal Tools. CEBM. <https://www.cebm.net/wpcontent/uploads/2018/11/RCT.pdf>. -Diakses Agustus 2020
 14. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1):1-9. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.
 15. Rodes L, Khan A, Paul A. Effect of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: An in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol*. 2013;23(4):518-526. doi: 10.4014/jmb.1205.05018.
 16. Tian P, Li B, He C. Antidiabetic (type 2) effects of Lactobacillus G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota. *Food Funct*. 2016;7(9):3789-3797. doi: 10.1039/c6fo00831c.
 17. Yan F, Li N, Shi J. Lactobacillus acidophilus alleviates type 2 diabetes by regulating hepatic glucose, lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Food Funct*. 2019;10(9):5804-5815. doi: 10.1039/C9FO01062A
 18. Li KK, Tian PJ, Wang SD. Targeting gut microbiota: Lactobacillus alleviated type 2 diabetes via inhibiting LPS secretion and activating GPR43 pathway. *J Funct Foods*. 2017;38:561-570. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1693
 19. Honda K, Moto M, Uchida N, He F. Anti-diabetic effects of lactic acid bacteria in normal and type 2 diabetic mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;51(2):96-101. doi: 10.3164/jcbs.11-07
 20. Li X, Wang E, Yin B, Fang D, Chen P, Wang G, et al. Effects of lactobacillus casei CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Benef Microbes*. 2017;8(3):421-432. doi: 10.3920/BM2016.0167.
 21. Li X, Xu Q, Jiang T. A comparative study of the antidiabetic effects exerted by live and dead multi-strain probiotics in the type 2 diabetes model of mice. *Food Funct*. 2016;7(12):4851-4860. doi: 10.1039/c6fo01147k.
 22. Niibo M, Shirouchi B, Umegatani M, Morita Y, Ogawa A, Sakai F, et al. Probiotic Lactobacillus gasseri SBT2055 improves insulin secretion in a diabetic rat model. *J Dairy Sci*. 2019;102(2):997-1006. doi: 10.3168/jds.2018-15203
 23. Li C, Ding Q, Nie SP, Zhang YS, Xiong T, Xie MY. Carrot juice fermented with lactobacillus plantarum NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats. *J Agric Food Chem*. 2014;62(49):11884-11891. doi: 10.1021/jf503681r
 24. Hu R, Zeng F, Wu L. Fermented carrot juice attenuates type 2 diabetes by mediating gut microbiota in rats. *Food Funct*. 2019;10(5):2935-2946. doi: 10.1039/c9fo00475k.
 25. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. Lactobacillus rhamnosus NDC17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocin-treated rats. *Benef Microbes*. 2017;8(2):243-255. doi: 10.3920/BM2016.0090.
 26. Zhang Z, Liang X, Lv Y. Evaluation of probiotics for improving and regulation metabolism relevant to type 2 diabetes in vitro. *J Funct Foods*. 2020;64. doi: 10.1016/j.jff.2019.103664
 27. Chen P, Zhang Q, Dang H. Antidiabetic effect of Lactobacillus casei CCFM0412 on mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Nutrition*. 2014;30(9):1061-1068. doi: 10.1016/j.nut.2014.03.022.
 28. Brown K, Godovanyi A, Ma C. Prolonged antibiotic treatment induces a diabetogenic intestinal microbiome that accelerates diabetes in NOD mice. *ISME J*. 2016;10(2):321-332. doi: 10.1038/ismej.2015.114.
 29. Li X, Wang N, Yin B. Effects of Lactobacillus plantarum CCFM0236 on hyperglycaemia and insulin resistance in high-fat and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *J Appl Microbiol*. 2016;121(6):1727-1736. doi: 10.1111/jam.13276.
 30. Yan F, Li N, Yue Y. Screening for Potential Novel Probiotics With Dipeptidyl Peptidase IV-Inhibiting Activity for Type 2 Diabetes Attenuation in vitro and in vivo. *Front Microbiol*. 2020;10. doi: 10.3389/fmicb.2019.02855
 31. Cai T, Wu H, Qin J, Qiao J, Yang Y, Wu Y, et al. In vitro evaluation by PCA and AHP of potential antidiabetic properties of lactic acid bacteria isolated from traditional fermented food. *Lwt*. 2019;115. doi: 10.1016/j.lwt.2019.108455
 32. Zeng Z, Luo J, Zuo F, Zhang Y, Ma H, Chen S. Screening for potential novel probiotic Lactobacillus strains based on high dipeptidyl peptidase IV and α -glucosidase inhibitory activity. *J Funct Foods*. 2016;20(17):486-495 doi: 10.1016/j.jff.2015.11.030
 33. DeFronzo RA. *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus*. San Antonio: Springer International Publishing; 2017.
 34. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, Meshkani R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Transl Res*. 2016;167(1):228-256. doi: 10.1016/j.trsl.2015.08.011.
 35. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019;234(6): 8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603.
 36. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Budin SB. Mechanisms of diabetes-induced liver damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016;16(2):e132-e141. doi: 10.18295/squmj.2016.16.02.002
 37. Chen X, Tan F, Yi R, Mu J. Effects of Lactobacillus on mice with diabetes induced by high-fat diet with streptozotocin (STZ). *Appl Sci*. 2018;8(8):1-14. doi: 10.3390/app8081249
 38. Chen P, Zhang Q, Dang H, Liu X, Tian F, Zhao J, et al. Oral administration of Lactobacillus rhamnosus CCFM0528 improves glucose tolerance and cytokine secretion in high-fat-fed, streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *J Funct Foods*. 2014;10:318-326. doi: 10.1016/j.jff.2014.06.014
 39. Hartajanie L, Fatimah-Muis S, Heri-Nugroho Hs K, Riwanto I, Sulchan M. Probiotics Fermented Bitter Melon Juice as Promising Complementary Agent for Diabetes Type 2: Study on Animal Model. *J Nutr Metab*. 2020;2020. doi: [10.1155/2020/6369873](https://doi.org/10.1155/2020/6369873)
 40. Abdelazez A, Abdelmotaal H, Evivie SE, Melak S, Jia FF, Khoso MH, et al. Screening potential probiotic characteristics of lactobacillus brevis strains in vitro and intervention effect on type i diabetes in vivo. *Biomed Res Int*. 2018;7356173. doi: 10.1155/2018/7356173.
 41. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends*

- Endocrinol Metab.* 2017;28(7):497. doi: 10.1016/j.tem.2017.03.003.
42. Zeng Z, Yuan Q, Yu R, Zhang J, Ma H. Ameliorative Effects of Probiotic *Lactobacillus paracasei* NL41 on Insulin Sensitivity, Oxidative Stress, and Beta-Cell Function in a Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(22):1-9. doi: 10.1002/mnfr.201900457.
 43. Huang Z, Lin F, Zhu X, Zhang C. An exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* H31 in pickled cabbage inhibits pancreas α -amylase and regulating metabolic markers in HepG2 cells by AMPK/PI3K/Akt pathway. *Int J Biol Macromol.* 2020;143:775-784. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.137.
 44. E Hall J, C Guyton A. Guyton Dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Philadelphia: Elsevier; 2011.
 45. Mobini R, Tremaroli V, Ståhlman M. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(4):579-589. doi: 10.1111/dom.12861.
 46. Hsieh MC, Tsai WH, Jheng YP, Su SL, Wang SY, Lin CC, et al. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-11. doi: 10.1038/s41598-018-35014-1.
 47. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2013;38(1):38-43.
 48. Asemi Z, Alizadeh SA, Ahmad K, Goli M. Effects of beta-carotene fortified synbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2016;35(4):819-825. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.009.
 49. Tajadadi-Ebrahimi M. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity c-reactive protein among diabetic patients: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):34-41. doi: 10.1159/000365153.
 50. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmailzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2014;33(2):198-203. doi: 10.1016/j.clnu.2013.05.015.
 51. FDA. GRAS Notices. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices-Diakses Mei 2020](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices-Diakses%20Mei%2020).
 52. Wang G, Li X, Zhao J, Zhang H, Chen W. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. *Food Funct.* 2017;8(9):3155-3164. doi: 10.1039/c7fo00593h.
 53. Toshimitsu T, Ozaki S. Effects of *Lactobacillus plantarum* strain OLL2712 culture conditions on the anti-inflammatory activities for murine immune cells and obese and type 2 diabetic mice. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(7):1-11. doi: 10.1128/AEM.03001-16
 54. Memarrast F. Comparative evaluation of probiotics effects on plasma glucose, lipid, and insulin levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(7). doi: 10.1002/dmrr.2912.
 55. Lee E, Jung SR. *Lactobacillus plantarum* strain ln4 attenuates diet-induced obesity, insulin resistance, and changes in hepatic mRNA levels associated with glucose and lipid metabolism. *Nutrients.* 2018;10(5):643. doi: 10.3390/nu10050643.