

Scoping Review: Efektivitas Konsumsi Probiotik terhadap Kontrol Glukosa Darah Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Suci Firda Fauziyah*, Uci Ary Lantika, Arief Guntara

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*Sucifirdafauziyah123@gmail.com, uci.lantika@yahoo.com, ariefguntara64@gmail.com

Abstract. Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia. Type 2 diabetes mellitus is caused by an imbalance between the amount of insulin and insulin receptor sensitivity. One of the treatments for this condition is a non-pharmacological approach. One of them is by consuming functional foods as an example of probiotics. Probiotics have many functions on human health, one of which is to inhibit glucose obstruction in intestinal epithelial cells. The purpose of this study was to determine the effectiveness of consuming probiotics on blood glucose control in type 2 DM patients. This research is a Scoping Review, by searching for articles from the PubMed database, Springer Link, Science Direct. Articles that meet the inclusion criteria are 197 articles and those that are included in the exclusion criteria are 194 articles. The results of the feasibility test based on PICOS were 4 articles. The results of the analysis of 4 articles, there are 3 articles which state that the consumption of probiotics in the form of supplements followed by physical activity and maintaining a dietary pattern can reduce blood glucose levels in type 2 DM patients. blood. The mechanism that causes a decrease in glucose is inhibiting the alpha glucosidase enzyme, producing SCFA metabolites so that GLP-1 is released and plays a role in reducing glucose absorption in the intestine. Conclusion giving probiotic consumption is effective in reducing blood glucose

Keywords: *Diabetes Mellitus Type2,probiotic*

Abstrak. Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten. Diabetes mellitus tipe 2 diakibatkan karena adanya ketidakseimbangan antara jumlah insulin dan sensitivitas reseptor insulin. Pada tatalaksana kondisi tersebut salah satunya dengan pendekatan nonfarmakologi. Salah satunya dengan mengkonsumsi makanan fungsional sebagai contoh probiotik. Probiotik memiliki banyak fungsi terhadap kesehatan manusia salah satunya berfungsi dalam menghambat obstruksi glukosa pada sel epitel usus. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pengkonsumsian probiotik terhadap kontrol glukosa darah pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini merupakan Scoping Review, dengan mencari artikel dari database PubMed, Springer Link, Science Direct. Artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 197 artikel dan yang termasuk dalam kriteria eksklusi sebanyak 194 artikel. Hasil uji kelayakan berdasarkan PICOS sebanyak 4 artikel. Hasil analisis dari 4 artikel, terdapat 3 artikel yang menyatakan bahwa konsumsi probiotik dalam bentuk suplemen diikuti aktivitas fisik dan menjaga pola diet dapat menurunkan kadar glukosa darah pada pasien DM tipe 2. Namun, satu artikel menunjukkan bahwa pemberian yogurt probiotik tidak memiliki efektivitas terhadap penurunan glukosa darah. Adapun mekanisme yang menyebabkan penurunan glukosa adalah menghambat enzim alfa glukosidase, menghasilkan metabolit SCFA sehingga adanya pengeluaran GLP-1 dan berperan dalam menurunkan absorpsi glukosa di usus. Kesimpulan pemberian konsumsi probiotik dalam bentuk suplemen lebih efektif dibandingkan konsumsi probiotik yogurt pada penurunan glukosa darah.

Kata Kunci: *Diabetes Mellitus tipe 2,probiotik*

A. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) menjadi masalah kesehatan yang besar di dunia karena adanya peningkatan prevalensi dari tahun ke tahun. Jumlah penderita diabetes meningkat dari 108 juta orang pada tahun 1980 menjadi 422 juta orang pada tahun 2014 menurut WHO (*World Health Organization*).⁽¹⁾ Di Indonesia, menurut data Riskesdas tahun 2018 kejadian diabetes mellitus mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan Riskesdas tahun 2013 dari 6,9% menjadi 8,5%, dengan prevalensi angka kejadian DM pada usia >18 tahun menjadi 8,5%⁽²⁾

Diabetes mellitus dikarakteristikan dengan terjadinya peningkatan glukosa di dalam darah (hiperglikemia) akibat dari gangguan metabolisme glukosa.⁽³⁾ Diabetes mellitus tipe 2 diakibatkan karena adanya ketidakseimbangan antara jumlah insulin dan sensitivitas insulin.⁽⁴⁾ Pada awalnya terjadi peningkatan kompensasi sekresi insulin untuk menjaga kadar glukosa tetap normal, namun seiring perkembangan penyakit terjadi perubahan fungsi dari sel beta sehingga sekresi insulin tidak dapat mempertahankan homeostasis glukosa sehingga menyebabkan hiperglikemia. ⁽⁴⁾ Resiko hiperglikemia diakibatkan beberapa faktor, yaitu obesitas, penuaan, genetika dan gaya hidup dan pola makan.⁽⁴⁾ Hiperglikemia dalam jangka waktu yang lama pada pasien diabetes dapat mengaktifasi jalur metabolisme alternatif glukosa *polyol pathway*, menstimulasi mekanisme *stress oxidative*, mengaktifasi *protein kinase C* (PKC), dan menstimulasi pembentukan *Advanced Glycosylated End Product* (AGE).⁽⁵⁾ Proses tersebut bisa menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah sehingga menyebabkan komplikasi baik mikrovaskular dan makrovaskular. ^(4,5)

Manajemen dari DM meliputi tatalaksana dari farmakologi dan nonfarmakologi.⁽⁶⁾ Dalam manajemen terhadap pasien diabetes mellitus tipe 2 maka tatalaksana nonfarmakologi menjadi salah satu yang dapat mengontrol keadaan patologi ini. Terapi nonfarmakologi tersebut meliputi aktivitas fisik dan pola diet. Aktivitas fisik juga harus ditunjang dengan pola diet yang tepat yaitu dengan mengonsumsi makanan rendah kalori dan rendah karbohidrat.⁽⁷⁾ Pola diet ini juga perlu ditunjang dengan pengkonsumsian makanan yang tepat dan memiliki fungsi yang baik untuk menanggulangi kondisi hiperglikemi pada pasien diabetes. Salah satunya adalah konsumsi probiotik.⁽⁸⁾

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang memadai dapat memberikan manfaat kesehatan pada inangnya.⁽⁹⁾ Mikroorganisme tersebut akan merangsang pertumbuhan mikroorganisme lain dan dapat memberikan efek yang menguntungkan dengan meningkatkan keseimbangan mikroba. Spesies mikroba yang diaplikasikan sebagai probiotik salah satunya golongan Bakteri Asam Laktat (BAL). BAL yang sering digunakan antara lain: *L.bulgaricus*, *S.thermophile*, *B.longum*, *L.acidophilus*, dan bakteri non pathogen yang lain.^(9,10)

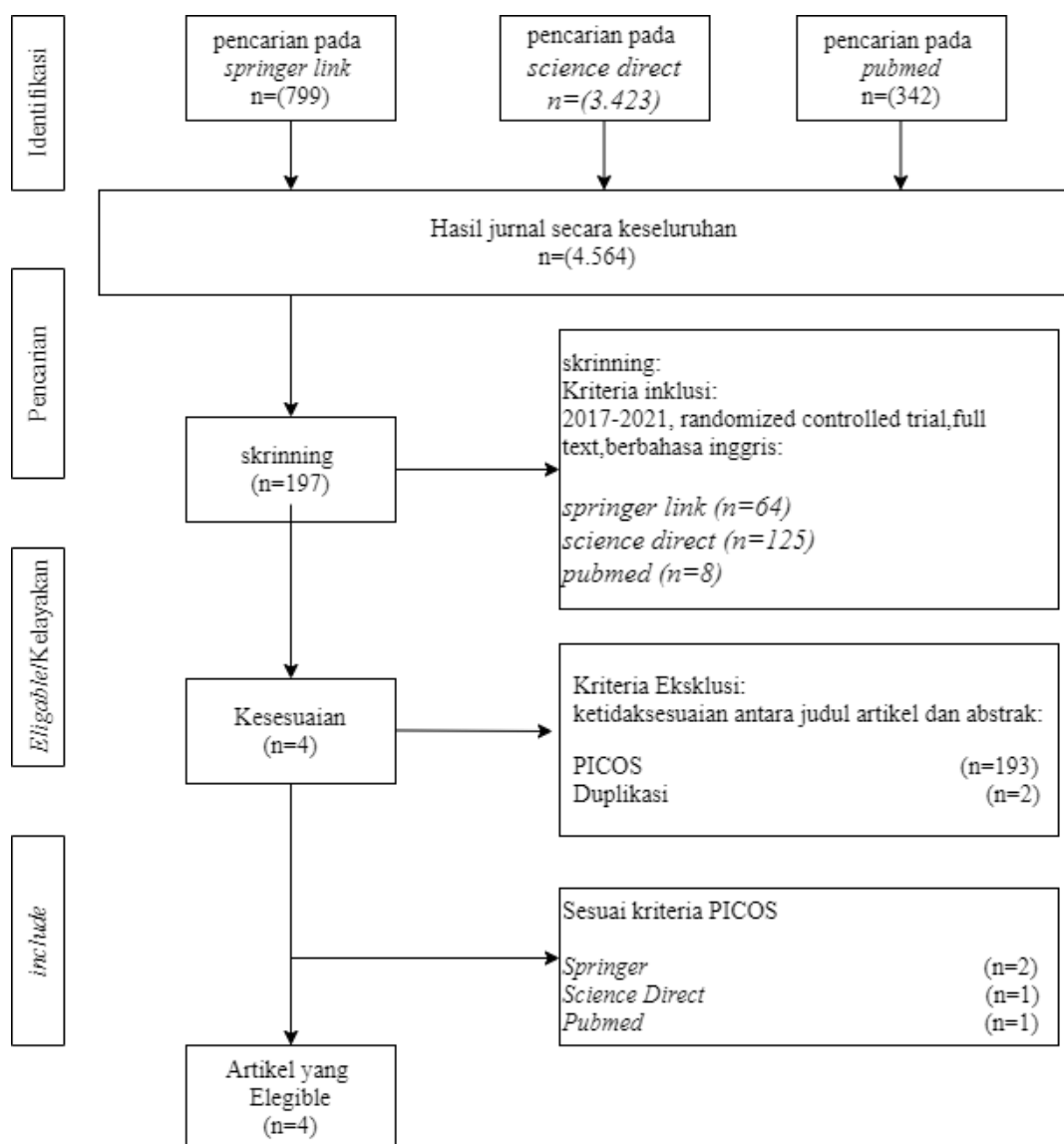
Probiotik dapat meningkatkan kesehatan, Secara ilmiah menyeimbangkan mikroflora usus sehingga berperan membantu pencernaan laktosa, mengurangi atau mencegah diare, memperkuat pertahanan kekebalan tubuh, mencegah kanker, menurunkan kolesterol serum, dan mencegah sembelit. Dari segi nilai gizi, bakteri asam laktat mampu meningkatkan nilai biologis protein susu, mensintesis vitamin B, menghambat senyawa antinutrien, menghambat produksi toksin, dan memproduksi zat antimikroba.⁽¹¹⁾

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah: “Apakah konsumsi probiotik dapat memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas probiotik terhadap penurunan kadar glukosa darah pasien Diabetes Mellitus tipe 2.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode scoping review. Dilakukan review pada artikel penelitian yang terpilih dengan beberapa langkah sebagai berikut: 1. Pencarian data dari tiga database. Yaitu *Pubmed*, *SpringerLink*, *Science Direct* dengan menggunakan kata kunci seperti pada Tabel 1; 2. Skrining data dengan cara memilih artikel yang sesuai dengan judul penelitian dan kriteria inklusi, yaitu: 1) artikel telah dipublikasi pada jurnal internasional, 2) artikel penelitian yang diterbitkan dalam rentang waktu 2017 – 2021, 3) Tipe artikel penelitian *original research*

articles yaitu *randomized control trial (RCT)*, 4) Artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*), 5) Artikel berbahasa Inggris; 3. Penilaian kelayakan disesuaikan dengan kriteria eksklusi, yaitu: 1) artikel yang tidak sesuai dengan kriteria PICOS: Populasi (pasien yang didiagnosis diabetes mellitus tipe 2), Intervensi (pengkonsumsian probiotik), Comparison (tidak mengonsumsi probiotik adalah pembandingan yang dibandingkan dengan intervensi yang diberikan probiotik), Outcome (pengontrolan glukosa darah pada pasien diabetes mellitus tipe 2), Study (original research yaitu *Randomized Controlled Trial*). 2) artikel yang duplikasi; 4. Hasil pencarian data disajikan dalam bentuk diagram PRISMA pada Gambar 1.



Gambar1. Diagram Prisma

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil penelitian berisi uraian artikel penelitian yang telah ditinjau berdasar atas kriteria yang telah ditentukan sebelumnya pada kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelitian didapatkan empat artikel yang layak ditinjau pada penelitian ini. Hasil scoping review efektivitas konsumsi probiotik terhadap kontrol glukosa darah pada diabetes mellitus tipe 2 dapat dilihat pada tabel 2. Dari artikel yang dipilih keempat artikel merupakan penelitian *randomized controlled trial*. Keempat artikel berasal dari Iran

Tabel 1. Hasil *Scoping Review* Efektivitas konsumsi probiotik terhadap kontrol glukosa darah pada diabetes mellitus tipe 2

Judul, Peneliti, Tahun, dan Lokasi	Tujuan	Desain Penelitian	Eksposur	Hasil
<i>Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes.</i> 2019, Tabriz, Iran	Untuk mengevaluasi pengaruh <i>Lactobacillus casei</i> 01 pada asupan makanan, berat badan, dan kontrol glikemik di pasien DMT2	<i>Randomized controlled trial</i> (RCT)	Mengonsumsi probiotik yang mengandung <i>Lactobacillus Casei</i> 01 10^8 CFU	Suplementasi <i>Lactobacillus casei</i> 01 secara signifikan adanya penurunan pada FBG, dengan nilai $p = 0,013$
<i>Effect of symbiotic supplementation on glycemic control, lipid profiles and microalbuminuria in patients with nonobese type 2 diabetes.</i> 2017, Tehran, Iran	Mengetahui pengaruh suplementasi simbiotik pada kontrol glikemik, profil lipid dan mikroalbuminuria pada pasien DMT2 non-obesitas.	<i>randomized, double blind, placebo-controlled trial</i>	Mengonsumsi tablet sinbiotik 500 mg yang mengandung Probiotics dan Prebiotics	Konsumsi suplementasi sinbiotik 500 mg/hari selama 9 minggu dapat menurunkan FBG secara signifikan dengan nilai $P=0,05$
<i>The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes.</i> 2018, Tehran/	Mengetahui efek dari Probiotik pada glukosa plasma puasa (FPG), insulin plasma dan profil lipid di antara pasien DMT2	<i>Randomized, placebo-controlled trial</i>	Mengonsumsi kapsul probiotik yang mengandung 7 <i>starin</i> bakteri	konsumsi suplemen probiotik selama 6 kelompok probiotik dalam konsentrasi FPG dengan nilai $P=0,001$
<i>Daily consumption of fruit- flavored yoghurt enriched with vitamins B contributes to lower energy intake and body weight reduction, in type 2 diabetic patients.</i> 2019, Laiko General Hospital	Mengetahui efektivitas pemberian yogurt yang diperkaya vitamin B dibanding yogurt konvensional	<i>Randomized controlled trial</i>	Mengonsumsi 2×200 g yoghurt tanpa lemak, rasa stroberi diperkaya dengan vitamin B.	Hasil menunjukkan kadar FPG tidak ada penurunan pada kedua kelompok

Penelitian mengenai hubungan probiotik dengan kontrol glukosa darah pada pasien DM tipe 2 sesuai dengan artikel yang telah di *review* dengan metode penelitian yaitu *Randomized Control Trial*. Tiga artikel membandingkan intervensi suplemen probiotik dibarengi dengan diet, gaya hidup yang baik, aktivitas fisik dan menghindari obat atau makanan yang mengandung probiotik selama penelitian dengan hasil adanya penurunan secara signifikan pada glukosa darah dan plasma darah dikelompokkan intervensi. Hal ini sesuai dengan penelitian Laila *et al* dengan intervensi probiotik yang mengandung satu *strain* bakteri yaitu *Lactobacillus casei* 01 menunjukkan penurunan FBG secara signifikan. Hal itu dikarenakan probiotik memiliki fungsi fisiologis dengan memodulasi mikrobiota usus dan produksi asam lemak rantai pendek (SCFA). (12) SCFA seperti asetat, butirat dan propionat, yang dihasilkan oleh fermentasi bakteri berfungsi sebagai substrat energi, mengatur rasa kenyang dan asupan makanan dengan mengaktifkan reseptor G-protein-coupled GPR41 dan GPR43 pada sel epitel usus, SCFA merangsang peptida YY (PYY) dan peptida seperti glukagon (GLP)-1 yang mampu meningkatkan insulin. (12,13)

Pada penelitian Elham *et al* pengkonsumsian suplementasi probiotik yang mengandung tujuh *strain* bakteri yang diberikan dua kali sehari selama enam minggu dan dibarengi aktivitas fisik rutin, makanan tinggi serat, kebiasaan diet dan tidak mengonsumsi kapsul atau produk yang mengandung probiotik menyatakan dapat menurunkan kadar FPG di kelompok intervensi tanpa adanya efek samping. Menurut Elham *et al* penggunaan dosis probiotik yang lebih tinggi dapat menyebabkan efek yang lebih menguntungkan pada penurunan kadar FPG. Probiotik yang terkandung pada suplemen tersebut terdapat salah satunya *sub-strain* *Lactobacillus* yang merupakan *strain* bakteri utama pada usus. Jika mereka diberikan dalam dosis tinggi akan memberikan efek yang lebih baik pada tingkat FPG. (14) Penelitian lain menunjukkan efektivitas yang sama seperti dengan hasil pada artikel yang didapatkan yaitu yang dilakukan oleh Kijmanawat *et al* dengan pemberian suplemen probiotik yang mengandung *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* dibarengi dengan menjaga kebiasaan diet, gaya hidup, dan menghindari konsumsi probiotik atau makanan yang mengandung probiotik lain menunjukkan dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa. (15) Probiotik dapat memodifikasi mikroflora usus sehingga memberikan efek positif pada metabolisme glukosa dan memperbaiki *antioxidant status* pasien DM tipe 2. (16)

Probiotik merupakan bakteri yang baik dan memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Probiotik menggambarkan suatu zat yang dapat merangsang pertumbuhan mikroba dan menyeimbangkan mikroflora normal usus. Mikroba yang dapat diaplikasikan menjadi probiotik hanya dari golongan asam laktat. (17) Pengkonsumsian probiotik yang mengandung (BAL) pada pasien diabetes akan menghasilkan suatu metabolit dengan metabolisme host yaitu (SCFA) yang berfungsi mengatur beberapa kadar hormon usus yang berperan dalam homeostasis glukosa dan energi. SCFA berperan sebagai ligan untuk (GPCRs) tertentu, keduanya telah terbukti menghasilkan *glucagon like peptide* (GLP). Sekresi peptida ini mampu meningkatkan sekresi insulin. (18) Probiotik juga berperan dalam menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa ke dalam usus. (18,19)

Selain suplementasi kapsul probiotik, kombinasi probiotik dan prebiotik dalam bentuk suplemen sinbiotik menunjukkan adanya efek yang menguntungkan pada glukosa darah. Pada penelitian Zarin *et al* yang membandingkan antara intervensi kelompok sinbiotik dan plasebo yang dibarengi dengan kebiasaan diet, gaya hidup, aktivitas fisik dan tidak mengonsumsi obat lain menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada kadar *Fasting Blood Glucose* (FBG) di kelompok sinbiotik dibanding kelompok plasebo. Suplementasi sinbiotik yang mengandung *Lactobacillus acidophilus* 108 cfu yang dilakukan oleh Mirmiranpour *et al* juga menunjukkan hasil yang sama yaitu dapat mengontrol glikemik dengan menurunkan *Fasting Blood Serum* (FBS).

Sinbiotik merupakan suatu kombinasi antara bakteri probiotik dan prebiotik. Probiotik merupakan mikroorganisme non patogenik yang memberikan efek menguntungkan pada host dengan mengubah keseimbangan mikrobiota usus. Bakteri yang digunakan yaitu bakteri penghasil asam laktat terutama *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. (20) Prebiotik merupakan spesial vegetatif yang difermentasi oleh bakteri usus yang berkontribusi pada

pertumbuhan, proliferasi, dan fungsi mikrobiota usus. (21) Konsumsi suplemen sinbiotik tersebut akan memberikan efek menguntungkan seperti berperan melawan mikroorganisme patogen dan melindungi sel epitel usus dengan memblokir racun. (22) Perubahan mikroflora di usus sehingga dapat menekan produksi hormon usus yang bermanfaat seperti (GLP-1), peningkatan produksi trigliserida, sensitivitas insulin, dan keseimbangan energi. GLP-1 dapat meningkatkan rasa kenyang dan menurunkan level glukosa. (22)

Beberapa penelitian menunjukkan probiotik memiliki efek pengontrolan glukosa darah. Namun demikian, penelitian yang dilakukan oleh Amalia *et al* menunjukkan hasil yang berbeda dengan intervensi antara dua kelompok yaitu pemberian yogurt tanpa lemak rasa strawberry yang diperkaya vitamin B complex dibandingkan dengan konvensional yogurt yang dibarengi dengan aktivitas rutin didapatkan bahwa tidak adanya perubahan yang signifikan pada glukosa darah di kedua kelompok. Penelitian yang dilakukan Mohamadshasi *et al* menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian Amalia *et al* dengan intervensi yogurt probiotik 300g/hari selama 8 minggu menunjukkan tidak adanya penurunan yang signifikan pada level glukosa dalam kelompok intervensi dan kontrol.

D. Kesimpulan

Berdasarkan atas hasil pencarian empat artikel yang telah di review, tiga artikel dengan intervensi suplemen probiotik menyatakan terdapat penurunan glukosa darah. Maka dapat ditarik kesimpulan bahwa konsumsi probiotik dalam bentuk suplemen dibarengi menjaga pola makan dan aktivitas fisik secara rutin efektif pada penurunan glukosa darah

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Peneliti ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] WHO Certified. Diabetes. 2021 Jun 8 Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [2] Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). J phys A Math Theor. 2018;44(8) 200-1.
- [3] InformedHealth.org. Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; 2020 Oct 22. Type 2 Diabetes: Overview.
- [4] Amit S, Priyanka B. Diabetes Mellitus. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing 2021.
- [5] Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2016 Jul 1;20(4):546–53.
- [6] Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Cañizo-Gómez FJ del. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes 2016;7(17):354.
- [7] Tan E, Polello J, Woodard LJ. An evaluation of the current type 2 diabetes guidelines. Clin Diabetes. 2014;32(3):133–9.
- [8] Singh K, Kallali B, Kumar A, Thaker V. Probiotics: A review. Asian Pac J Trop Biomed. 2011 Oct 1;1(2):S287–90.
- [9] Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, et al. Health Benefits of Probiotics: A Review. ISRN Nutr 2013 Jan 2;2013:7-1.
- [10] Gómez-Gallego C, Gueimonde M, Salminen S. The role of yogurt in food-based dietary guidelines. Nutr Rev. 2018 Dec 1;76(Suppl1):39-29.
- [11] Shah NP. Yogurt in Health and Disease Prevention. London:Academic Press;2017.
- [12] Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. Nutr Metab. 2016 Feb 20;13(1):13-1.
- [13] Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. Mol Aspects Med. 2013 Feb 1;34(1):39–58.

- [14] Razmpoosh E, Javadi M, Ejtahed H-S, Mirmiran P. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Feb 1;32(2):143–68.
- [15] Kijmanawat A, Panburana P, Reutrakul S, Tangshewinsirikul C. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2019 Jan 1;10(1):163–70.
- [16] Larsen N, Vogensen FK, Berg FWJ van den, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One.* 2010 Feb 5;5(2):e9085.
- [17] Gomes AC, Bueno AA, De Souza RGMH, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal. BioMed Central Ltd* 2014;13.
- [18] Ezema C. Probiotics in animal production: A review. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health Review* 2013;5(11):308–16.
- [19] Purwanta MLA, Dewi NPAPA, Saraswati MR. Probiotics for type 2 diabetes mellitus: an anti-diabetic intervention to see beyond the gut. *Indones J Biomed Sci.* 2017 Jul 2;11(2):11.
- [20] Ghazalpour A, Cespedes I, Bennett BJ, Allayee H. Expanding role of gut microbiota in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology. Lippincott Williams and Wilkins;* 2016;27:141–7.
- [21] Joanne S. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. [Internet] *Nutrients.* 2013 Apr 22;5(4):1417–35.
- [22] Shane-Mcwhorter L. Dietary supplements and probiotics for diabetes. *Am J Nurs.* 2012 Jul;112(7):47–53.
- [23] Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy. *Nutrients.* 2016 Jan 27 ;8(2):68.
- [24] Fiqi, Nyanyu Mevia, Zulmansyah (2021). *Gambaran Tingkat Pengetahuan Siswa SMA Negeri Kelas XII di Kota Bandung tentang Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2.* 1(2). 66-70.