

Butirat Supplementation and Epigenetic Modulation via Histon Deacetylase Inhibition in Type 2 Diabetes: A Narrative Review with Perspectives for Indonesia

Suplementasi Butirat dan Modulasi Epigenetik melalui Inhibisi Histon Deacetylase pada Diabetes Melitus Tipe 2: Suatu Tinjauan Naratif dengan Perspektif untuk Indonesia

Aliza Salsabila Ainaputri ^a, Ahsanal Kasasiah ^{a*}, Jekmal Malau ^a, Cantika Aprillia ^a, Dewi Pratiwi Purba Siboro ^a, Endeh Apriyanti ^a, and Afif Tri Nugraha ^a

^a Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Jawa Barat, Indonesia

*Corresponding Authors: ahsanal.kasasiah@fkes.unsika.ac.id

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a multifactorial metabolic disorder characterized by insulin resistance, chronic inflammation, and epigenetic dysregulation. Emerging evidence indicates that butirat supplementation may improve metabolic homeostasis through histon deacetylase inhibition and modulation of gene expression involved in insulin signaling and inflammatory pathways. This review aims to evaluate preclinical and clinical evidence on the role of butirat as an epigenetic modulator in type 2 diabetes mellitus and to discuss its translational relevance, including perspectives for Indonesia. A structured literature search was conducted to identify original research articles published between 2015 and 2025. The selected studies demonstrate that butirat enhances insulin sensitivity, improves glycemic control, and attenuates inflammatory responses through increased histon acetylation. However, direct clinical evidence remains limited. In Indonesia, available data are largely derived from dietary or probiotic interventions that increase endogenous butirat production. Therefore, well designed controlled clinical trials are required to evaluate the therapeutic potential of direct butirat supplementation in populations with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Butirat supplementation; Histon deacetylase inhibitors; Epigenetic modulation; Type 2 diabetes mellitus; Indonesia

Abstrak

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan gangguan metabolik multifaktorial yang ditandai oleh resistensi insulin, inflamasi kronis, dan disfungsi regulasi epigenetik. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa suplementasi butirat berpotensi memperbaiki homeostasis metabolik melalui mekanisme inhibisi histon deasetilase dan modulasi ekspresi gen yang terlibat dalam jalur sinyal insulin dan inflamasi. *Review* ini bertujuan mengevaluasi bukti preklinis dan klinis mengenai peran butirat sebagai modulator epigenetik pada Diabetes Melitus Tipe 2 serta membahas relevansi translasi, termasuk perspektif di Indonesia. Penelusuran literatur dilakukan secara terstruktur terhadap artikel penelitian asli yang dipublikasikan pada periode 2015–2025. Studi terpilih menunjukkan bahwa butirat mampu meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki kontrol glikemik, dan menekan respons inflamasi melalui peningkatan asetilasi histon. Namun, bukti klinis langsung masih terbatas. Di Indonesia, data yang tersedia terutama berasal dari intervensi diet atau probiotik yang meningkatkan produksi butirat endogen. Oleh karena itu, diperlukan uji klinis terkontrol untuk mengevaluasi potensi terapeutik suplementasi butirat secara langsung pada populasi Diabetes Melitus Tipe 2.

Kata Kunci: Suplementasi butirat; Inhibitor histon deasetilase; Modulasi epigenetik; Diabetes Melitus Tipe 2; Indonesia.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 04/11/2025,
Revised: 04/01/2026,
Accepted: 05/01/2026,
Available Online : 17/02/2026.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i1.1301>

Pendahuluan

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) merupakan salah satu tantangan kesehatan global terbesar dekade ini. *International Diabetes Federation* (IDF) memproyeksikan bahwa prevalensi diabetes global akan meningkat dari 451 juta jiwa pada tahun 2017 menjadi 693 juta jiwa pada tahun 2045, dengan mayoritas kasus merupakan T2DM [1]. Peningkatan ini mencerminkan perubahan gaya hidup global, termasuk urbanisasi, pola makan tidak sehat, dan penurunan aktivitas fisik. Tren serupa juga terlihat di Indonesia. Pada tahun 2019, Indonesia menempati peringkat keenam dunia dengan jumlah penyandang diabetes mencapai 10,3 juta jiwa dan diperkirakan meningkat menjadi 13,7 juta jiwa pada tahun 2030 [2].

Sekitar 90% kasus diabetes merupakan T2DM, yang ditandai oleh resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas [3]. Penyakit ini berkembang melalui interaksi kompleks antara gangguan sensitivitas insulin pada jaringan perifer dan penurunan kemampuan sel β dalam mempertahankan sekresi insulin yang adekuat [4]. Resistensi insulin terutama terjadi pada otot rangka, hati, dan jaringan adiposa akibat gangguan metabolisme lipid intraseluler dan akumulasi trigliserida, yang pada akhirnya menghambat pemanfaatan glukosa [5,6]. Sebagai respons awal, sel β pankreas meningkatkan sekresi insulin untuk mengkompensasi kondisi tersebut. Namun, beban sekretorik yang berlangsung kronis memicu stres seluler, perubahan ekspresi gen, dan penurunan kapasitas biosintetik insulin [7].

Sejalan dengan perkembangan penyakit, bukti molekuler menunjukkan bahwa sel β pada T2DM mengalami disfungsi progresif dan heterogenitas fenotipik. Analisis transkriptom dan multiomik pada islet manusia menunjukkan bahwa sel β pada T2DM mengalami disfungsi yang progresif, heterogenitas fenotipik, serta gangguan regulasi faktor transkripsi kunci seperti gen *hepato cyte nuclear factor 1 alpha* (HNF1A) yang pada akhirnya menurunkan sekresi insulin [8,9]. Kombinasi antara resistensi insulin yang persisten dan menurunnya fungsi sel β memicu terjadinya hiperglikemia kronis sebagai ciri utama T2DM [8,10].

Salah satu kontributor utama dalam T2DM mencakup faktor genetik dan epigenetik, yang bekerja bersama pengaruh lingkungan dan pola hidup [11]. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa faktor lingkungan seperti pola makan, aktivitas fisik, dan paparan stres dapat memodulasi ekspresi gen melalui perubahan epigenetik, sehingga berkontribusi pada risiko dan progresivitas T2DM [12,13]. Mekanisme ini mencakup metilasi DNA, modifikasi histon pascatranslasi, serta regulasi berbasis RNA non-koding. Dalam konteks T2DM, perubahan epigenetik tersebut berkontribusi terhadap disfungsi sel β pankreas, penurunan sensitivitas insulin, serta perkembangan komplikasi metabolik [14,15].

Histon merupakan protein inti yang berfungsi sebagai tempat lilitan DNA untuk membentuk nukleosom, yakni unit struktural dasar dari kromatin [16]. Aksesibilitas DNA terhadap mesin transkripsi sangat dipengaruhi oleh modifikasi pascatranslasi histon, seperti asetilasi, metilasi, fosforilasi, dan ubiquitinasi [17]. Di antara berbagai modifikasi tersebut, asetilasi histon memiliki peran sentral dalam regulasi ekspresi gen. Proses ini diatur secara dinamis oleh *histone acetyltransferase* (HAT) yang menambahkan gugus asetil dan *histone deacetylase* (HDAC) yang menghilangkannya [18,19]. Keseimbangan aktivitas kedua enzim ini menentukan status kromatin, apakah berada dalam kondisi terbuka (eukromatin) atau tertutup (heterokromatin).

Dalam konteks T2DM, peningkatan aktivitas HDAC telah dikaitkan dengan represi ekspresi gen yang terlibat dalam homeostasis metabolik. Gen-gen tersebut mencakup regulator sinyal insulin, respons antioksidan, dan kelangsungan hidup sel β pankreas [20–22]. Aktivitas HDAC yang berlebihan menyebabkan penurunan asetilasi histon, pemadatan kromatin, dan berkurangnya transkripsi gen metabolik yang

menguntungkan. Oleh karena itu, regulasi aktivitas HDAC menjadi salah satu target epigenetik yang relevan dalam memahami mekanisme molekuler T2DM.

Seiring dengan berkembangnya pemahaman mengenai epigenetik metabolik, perhatian ilmiah mulai tertuju pada metabolit endogen yang mampu memodulasi aktivitas HDAC secara fisiologis. Salah satu kelompok metabolit yang paling banyak dikaji adalah *short-chain fatty acids* (SCFA), terutama butirat. SCFA diproduksi dalam jumlah besar oleh mikrobioma usus dan berkontribusi pada berbagai proses fisiologis [23]. Di antara SCFA, butirat dikenal sebagai *inhibitor* HDAC (HDACi) alami yang mampu meningkatkan asetilasi histon dan memengaruhi ekspresi gen secara epigenetik [24]. Sejalan dengan mekanisme tersebut, studi oleh Lin dkk. menunjukkan bahwa butirat dapat secara cepat mereprogram respons epitel usus terhadap stimulasi *Toll-like receptor* (TLR) melalui mekanisme yang bergantung pada inhibisi HDAC, sehingga mengarahkan ulang ekspresi sitokin dan kemokin [24]. Regulasi respons imun epitel ini berkontribusi pada perbaikan lingkungan inflamasi metabolik yang berperan dalam patogenesis resistensi insulin.

Produksi butirat sangat bergantung pada komposisi mikrobiota usus dan ketersediaan substrat fermentasi. Diet rendah serat fermentabel cenderung menurunkan populasi bakteri anaerob penghasil butirat, seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Roseburia spp.*, sehingga memicu kondisi disbiosis [25]. Disbiosis ini menyebabkan penurunan kadar butirat di lumen usus maupun sirkulasi sistemik [26]. Akibatnya, penghambatan fisiologis terhadap HDAC berkurang, sehingga aktivitas HDAC meningkat dan tingkat asetilasi histon menurun [27]. Peningkatan aktivitas HDAC tersebut menyebabkan penghilangan gugus asetil dari histon target, yang mengakibatkan *hypo-acetylation* histon dan pemulihan muatan positif histon. Perubahan ini mendorong pembentukan konfigurasi kromatin yang lebih tertutup dan represi ekspresi gen [28].

Dalam konteks defisiensi butirat, keadaan defisiensi tersebut secara konseptual dapat dipahami sebagai bentuk *hypo-acetylation* akibat berkurangnya inhibisi HDAC endogen, bukan karena gangguan langsung pada aktivitas *histone acetyltransferase* (HAT). Kromatin pada kondisi lebih tertutup selanjutnya menyebabkan represi ekspresi gen metabolik protektif, termasuk gen yang berperan dalam sensitivitas insulin dan pengendalian inflamasi [29,30]. Diet rendah serat dapat memicu disbiosis mikrobiota usus yang ditandai dengan penurunan produksi butirat, yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas HDAC dan menurunkan tingkat asetilasi histon. Rangkaian perubahan ini membentuk suatu siklus patofisiologis yang berkontribusi terhadap represi gen metabolik menguntungkan, resistensi insulin, dan progresivitas T2DM. Keadaan epigenetik yang tidak menguntungkan ini selanjutnya berpotensi memperburuk inflamasi usus dan fungsi *barrier*, yang pada gilirannya dapat mempertahankan disbiosis mikrobiota, membentuk suatu siklus patologis yang saling memperkuat.

Dalam konteks Indonesia, jalur ini menjadi sangat relevan untuk dikaji. Asupan serat masyarakat Indonesia dilaporkan masih jauh di bawah rekomendasi, dengan konsumsi rata-rata sekitar $6 \pm 2,5$ gram per hari [31]. Pola makan ini, yang diperburuk oleh meningkatnya konsumsi pangan ultra-proses tinggi gula dan lemak, berkontribusi terhadap disbiosis mikrobiota usus dan rendahnya produksi butirat endogen [32]. Studi mikrobiota pada populasi Indonesia juga menunjukkan adanya penurunan bakteri penghasil butirat pada individu dengan obesitas dan T2DM [33].

Berdasarkan kerangka tersebut, suplementasi butirat atau strategi diet yang bertujuan meningkatkan produksi butirat endogen menjadi pendekatan yang biologis relevan dan rasional. Butirat tidak hanya berfungsi sebagai sumber energi bagi epitel usus, tetapi juga sebagai modulator epigenetik yang mampu menormalkan ekspresi gen metabolik melalui inhibisi HDAC. Namun demikian, integrasi bukti mengenai hubungan antara mikrobiota usus, butirat, dan modulasi epigenetik dalam konteks T2DM, khususnya di Indonesia, masih terbatas. Oleh karena itu, tinjauan naratif ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti preklinis dan klinis mengenai peran butirat sebagai modulator epigenetik melalui inhibisi HDAC pada T2DM serta membahas relevansi translasi dan implikasinya dalam konteks populasi Indonesia.

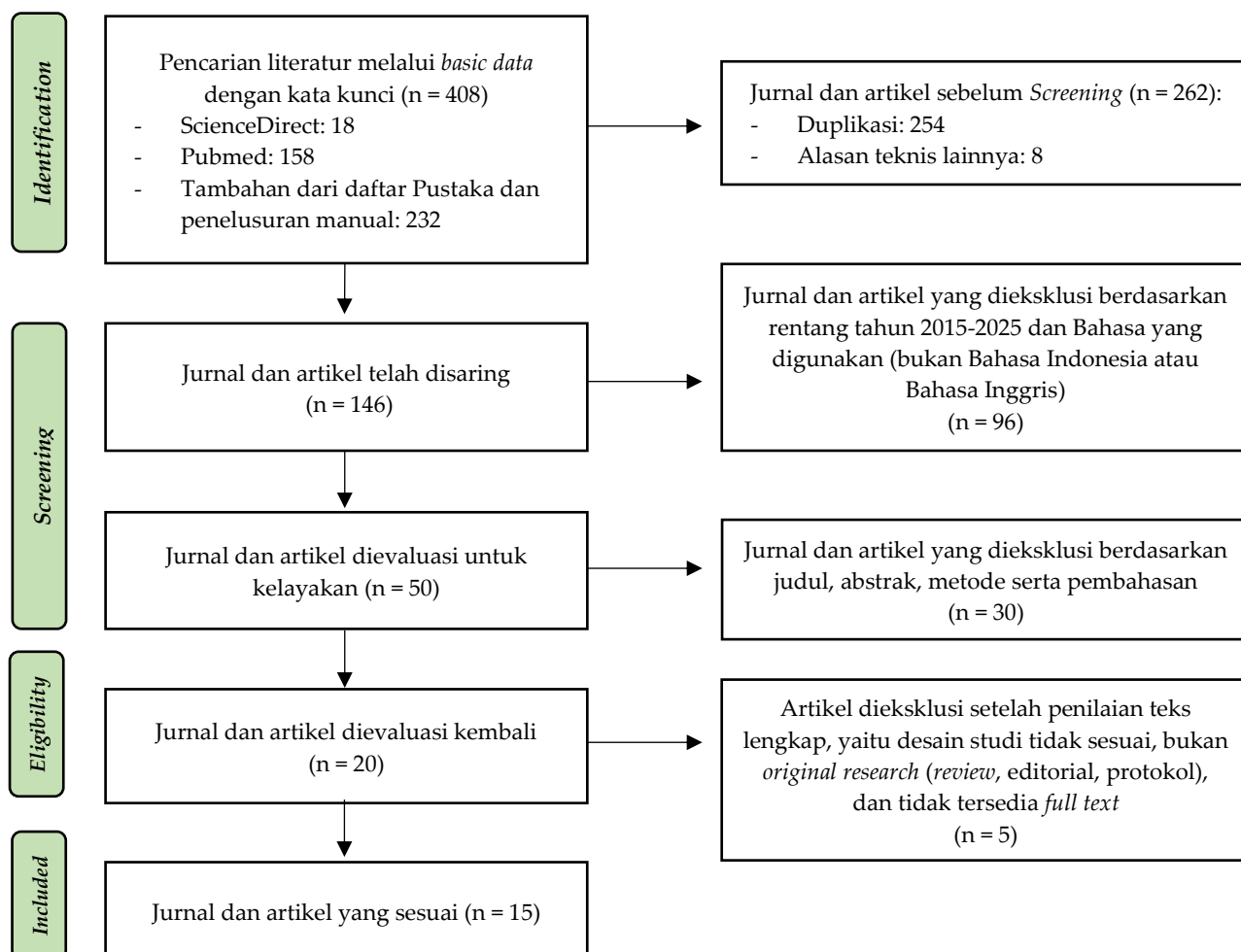
Method

Pendekatan yang digunakan yaitu dengan *narrative review* dengan fokus pada studi asli (*in vitro*, *in vivo*, klinis) yang mengevaluasi hubungan antara *butirat* dengan parameter T2DM serta mekanisme epigenetik terutama penghambatan HDAC. Proses seleksi artikel dilakukan secara bertahap untuk memastikan transparansi dan relevansi literatur yang dianalisis. Proses seleksi literatur ini dirangkum dalam Gambar 1, yang menggambarkan alur identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, serta kriteria inklusi serta eksklusi

artikel. Proses dimulai dengan pencarian literatur di *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* dengan operator *Boolean* atau kombinasi kata kunci (AND/OR): “butirat” OR “sodium butirat” AND “HDAC” OR “*histon deacetylase*” AND “type 2 diabetes” AND “*Gene Expression*” OR “*Epigenetics*” dengan batas waktu publikasi 10 tahun terakhir (2015-2025).

Beberapa artikel selanjutnya disaring berdasarkan kriteria inklusi, yaitu: (a) Referensi berupa artikel penelitian asli (*original research*), (b) Membahas butirat atau strategi yang langsung memodulasi butirat, (c) *Outcome* terkait T2DM, dan (d) Laporan data epigenetik (HDAC/*histon acetylation*) atau mekanistik yang relevan. Studi yang disertakan mencakup penelitian yang melaporkan pengukuran epigenetik secara langsung (misalnya aktivitas HDAC atau asetilasi histon) serta studi yang memberikan bukti mekanistik tidak langsung yang relevan dengan modulasi epigenetik oleh butirat, dengan keterbatasan metodologis masing-masing dianalisis secara kritis sebagaimana dirangkum dalam Tabel 1. Artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi dikeluarkan dengan alasan yang jelas, meliputi keterbatasan akses, ketidaksesuaian topik, bahasa, dan jenis publikasi.

Sementara kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu: (a) Referensi bukan berupa artikel penelitian, (b) Referensi yang tidak tersedia dalam bentuk *full text*, (c) Referensi dengan isi yang tidak lengkap, (d) Referensi tidak ditulis dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia. Dari keseluruhan artikel yang teridentifikasi, diperoleh 15 artikel yang dianalisis lebih lanjut. Sintesis data dilakukan menggunakan pendekatan tinjauan naratif dengan kerangka analitis tematik. Temuan dari berbagai desain studi, termasuk studi *in vitro*, *in vivo*, dan klinis, diintegrasikan secara komplementer berdasarkan mekanisme molekuler utama dan jaringan target yang terlibat dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2. Pendekatan ini memungkinkan penggabungan bukti eksperimental dan klinis untuk membangun pemahaman mekanistik yang koheren mengenai peran butirat sebagai penghambat histon deasetilase dalam regulasi epigenetik dan metabolisme glukosa. Studi *in vitro* digunakan untuk mengidentifikasi mekanisme molekuler, studi *in vivo* untuk mengevaluasi respons fisiologis sistemik, dan studi klinis untuk menilai relevansi translasi pada manusia.



Gambar 1. Diagram alir seleksi artikel berbasis kerangka PRISMA.

Hasil dan Pembahasan

Butirat dan Peran Biologisnya

Butirat merupakan salah satu SCFA utama yang dihasilkan melalui fermentasi serat oleh mikrobiota usus dan berperan sebagai molekul sinyal metabolik penting yang memengaruhi berbagai jaringan tubuh. Dalam sistem biologis, butirat atau SCFA dapat berasal dari dua sumber utama, yaitu melalui fermentasi bakteri usus manusia sebagai sumber utama atau melalui asupan langsung dari makanan atau suplementasi yang dapat menyediakan butirat atau SCFA secara eksogen bagi tubuh [34]. Beberapa bakteri yang memproduksi butirat sebagian besar berasal dari bakteri anaerob obligat di dalam *phylum Firmicutes*, meliputi *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale*, dan *Anaerostipes spp.* [26,35]. Produksi butirat melalui fermentasi bakteri usus melibatkan konversi *butyryl-CoA* menjadi *butirat* melalui enzim *butyryl-CoA:acetate CoA-transferase* atau *butirat kinase* [36]. Pada studi dengan model tikus MKR tanpa obesitas, T2DM diketahui menyebabkan disbiosis usus yang ditandai dengan penurunan signifikan beberapa bakteri pembentuk butirat tersebut [26]. Penurunan ini menyebabkan berkurangnya kadar butirat di kolon yang selanjutnya memicu gangguan metabolik lanjutan.

Kondisi defisiensi butirat endogen menjadikan suplemen butirat (butirat eksogen) relevan sebagai strategi pengganti, mengingat suplemen butirat juga menunjukkan aktivitas biologis yang kuat dalam menjaga integritas *barrier* epitel usus, viabilitas sel, serta regulasi respons inflamasi sistemik. Dalam studi komparatif yang membandingkan natrium butirat (NaB) dengan metformin, butirat secara konsisten menunjukkan efek biologis yang lebih kuat terhadap berbagai parameter *barrier* usus dan inflamasi [35]. Parameter *barrier* usus meliputi ekspresi *protein tight junction* (ZO-1 dan okludin), molekul adhesi ICAM-1, serta fungsi *barrier* yang diukur melalui *trans-epithelial electrical resistance* (TEER), sedangkan parameter inflamasi dinilai melalui kadar LPS serum dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , serta MCP-1 [35]. Sebagian butirat yang diketahui bertranslokasi ke sirkulasi sistemik, juga diketahui berfungsi sebagai sinyal metabolik dengan mengikat reseptor G-protein terikat (GPR41 dan GPR43) yang diekspresikan pada berbagai jenis sel perifer, termasuk sel β pancreas [37]. Selain itu, diketahui juga beberapa spesies bakteri penghasil butirat tertentu juga dapat berasosiasi dengan parameter metabolik yang merugikan, misalnya *Flavonifractor plautii* dan *Anaerostipes caccae* yang justru menunjukkan hubungan negatif dengan sensitivitas insulin atau indeks disposisi, sehingga hasilnya tampak tidak konsisten dengan konsep butirat sebagai senyawa yang bermanfaat secara metabolik [38]. Dengan demikian, butirat eksogen, termasuk NaB dan tributirin, menunjukkan efek biologis yang sejalan dengan butirat endogen, sehingga berpotensi menjadi sumber butirat yang lebih unggul dan terkontrol dalam mendukung fungsi metabolik dan homeostasis usus.

Berdasarkan keseluruhan bukti yang dianalisis dalam tinjauan ini, dapat ditegaskan bahwa suplementasi butirat saat ini belum dapat direkomendasikan sebagai terapi standar untuk T2DM. Meskipun bukti preklinis pada Tabel 1 menunjukkan efek yang konsisten dan kuat terhadap regulasi epigenetik, sensitivitas insulin, dan proteksi sel β , bukti klinis manusia masih terbatas baik dari sisi jumlah studi, ukuran sampel, maupun *endpoint* epigenetik langsung. Oleh karena itu, butirat saat ini lebih tepat diposisikan sebagai kandidat terapi adjuvan atau strategi pencegahan berbasis nutrisi, terutama pada fase awal disfungsi metabolik seperti prediabetes atau T2DM baru terdiagnosis, dibandingkan sebagai pengganti terapi farmakologis lini pertama.

Secara translasi, butirat berpotensi paling relevan pada kelompok pasien dengan resistensi insulin ringan-sedang, inflamasi metabolik dominan, dan disbiosis mikrobiota, khususnya pada individu dengan asupan serat rendah seperti populasi Indonesia [33,39]. Dalam konteks ini, suplementasi butirat kemungkinan lebih rasional diberikan sebagai bagian dari pendekatan kombinasi, misalnya bersama prebiotik (inulin, *resistant starch*) atau probiotik penghasil butirat, dibandingkan sebagai monoterapi. Pendekatan kombinasi tersebut tidak hanya meningkatkan ketersediaan butirat, tetapi juga meniru kondisi fisiologis produksi butirat endogen yang lebih stabil dan berkelanjutan.

Jika dibandingkan dengan HDAC inhibitor farmakologis sintesis yang sedang dieksplorasi dalam konteks diabetes dan komplikasinya, butirat memiliki profil keamanan yang lebih baik dan efek epigenetik yang relatif lebih selektif serta kontekstual terhadap status metabolik jaringan [15]. Namun, efek inhibisi HDAC oleh butirat juga jauh lebih lemah dan sangat bergantung pada dosis, durasi, serta jaringan target, sehingga tidak dapat diasumsikan memiliki kekuatan terapeutik yang setara dengan HDAC inhibitor farmakologis. Hal ini sejalan dengan temuan lintas desain studi (*in vitro*, *in vivo*, dan klinis) yang dirangkum dalam Tabel 1, yang menunjukkan heterogenitas respons molekuler dan keterbatasan metodologis pada

masing-masing pendekatan. Perbandingan ini menempatkan butirrat bukan sebagai alternatif langsung obat epigenetik, melainkan sebagai modulator epigenetik nutrigenomik dengan potensi jangka panjang.

Mekanisme Epigenetik dan Inhibisi HDAC pada Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

Regulasi epigenetik memainkan peran sentral dalam patogenesis dan progresivitas T2DM, terutama metilasi DNA, modifikasi histon pasca translasi (PTHTMs) dan mekanisme berbasis RNA [40]. Di antara berbagai mekanisme tersebut, aktivitas HDAC menjadi fokus utama karena enzim ini berperan dalam menghilangkan gugus asetil pada residu lisin histon sehingga menyebabkan kromatin menjadi lebih padat. Kondisi tersebut menurunkan ekspresi gen yang diperlukan untuk mempertahankan homeostasis metabolik. Dalam konteks T2DM, peningkatan aktivitas HDAC telah dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin, disfungsi sel β , peningkatan inflamasi, serta stres oksidatif [15,20–22].

Hasil studi menunjukkan bahwa inhibisi HDAC oleh butirrat menyebabkan peningkatan asetilasi histon, khususnya H3 dan H4, yang menghasilkan struktur kromatin lebih terbuka dan meningkatkan akses faktor transkripsi ke promotor gen metabolik kunci [41,42]. Perubahan struktur kromatin ini bukan sekadar fenomena molekuler, melainkan langkah awal yang memicu aktivasi jalur pensinyalan *downstream* yang relevan secara fungsional terhadap regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Kelas HDAC yang dihambat terjadi terutama pada kelas I (HDAC1, HDAC2, HDAC3) yang terkait dengan stres oksidatif, termasuk aktivasi jalur Nrf2 dan perbaikan fungsi mitokondria pada hepatosit [43–45]. Mekanisme penghambatan HDAC ini meningkatkan ekspresi gen yang bertanggung jawab untuk sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa. Hal ini yang menjadikan suplemen butirrat sangat potensial sebagai terapi epigenetik pada T2DM.

Hubungan kausal antara peningkatan asetilasi histon dan perbaikan fungsi metabolik telah ditunjukkan secara jelas pada jaringan otot rangka. Pada studi dengan model sel resistensi insulin yang diinduksi palmitat, NaB meningkatkan asetilasi histon H3 pada promotor *Insulin Receptor Substrate-1* (IRS1) [46]. Peningkatan asetilasi histon pada wilayah promotor gen IRS1 akan meningkatkan aksesibilitas kromatin dan memperkuat transkripsi IRS1, sehingga memperbaiki kapasitas sel dalam mentransduksi sinyal insulin [46]. Sejalan dengan temuan mekanistik tersebut, studi epigenetik pada manusia melaporkan bahwa gen IRS1 mengalami perubahan regulasi epigenetik, terutama dalam bentuk diferensial metilasi DNA, yang berasosiasi dengan perubahan ekspresi gen serta penurunan sensitivitas insulin pada kondisi obesitas dan T2DM [47]. Peningkatan fungsi IRS1 ini memperkuat aktivasi fosforilasi *downstream* pada jalur *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) dan *protein kinase B* (Akt), suatu kaskade sinyal utama yang diketahui berperan penting dalam pengaturan sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa [48]. Aktivasi Akt yang optimal tidak hanya mempertahankan kelangsungan sinyal insulin, tetapi juga memfasilitasi translokasi vesikel GLUT4 dari sitosol menuju membran plasma pada jaringan target, seperti otot rangka, sehingga meningkatkan translokasi glukosa secara insulin-dependen [49]. Dengan demikian, inhibisi HDAC oleh butirrat menginisiasi rangkaian regulasi epigenetik pada gen IRS1 yang secara fungsional diterjemahkan menjadi penguatan jalur PI3K/Akt dan peningkatan translokasi GLUT4, sehingga menghubungkan langsung perubahan kromatin dengan perbaikan sensitivitas insulin.

Selain memodulasi asetilasi histon, efek epigenetik butirrat juga berpotensi berinteraksi dengan mekanisme epigenetik lain, sehingga membentuk jaringan regulasi yang lebih kompleks pada T2DM. Bukti menunjukkan bahwa perubahan status asetilasi histon dapat berinteraksi secara fungsional dengan metilasi DNA melalui koordinasi antara enzim pengatur kromatin dan *DNA methyltransferase*, sehingga memengaruhi stabilitas ekspresi gen metabolik dalam jangka panjang [50]. *Crosstalk* ini memungkinkan bahwa peningkatan ekspresi IRS1 dan komponen jalur insulin lainnya secara konseptual tidak hanya bersifat transien, tetapi dapat dipertahankan melalui perubahan epigenom yang lebih stabil. Selain itu, regulasi pascatranskripsi oleh mikroRNA juga berkontribusi dalam *down regulation* sinyal insulin, di mana perubahan lanskap epigenetik akibat inhibisi HDAC dapat memengaruhi ekspresi *microRNA* (miRNA) yang menargetkan IRS1, PI3K, atau Akt [51–53]. Dengan demikian, integrasi antara asetilasi histon, metilasi DNA, dan regulasi miRNA ini mencerminkan suatu mekanisme epigenetik berlapis yang bekerja secara sinergis dalam memperkuat efisiensi dan kestabilan jalur pensinyalan PI3K/Akt-GLUT4 pada T2DM.

Integrasi mekanisme epigenetik tersebut menjadi sangat relevan pada jaringan metabolik utama seperti hati. Pada hepatosit, inhibisi HDAC oleh NaB meningkatkan asetilasi histon H3K9 pada promotor Nrf2, yang memperkuat ekspresi gen-gen antioksidan seperti NQO1 dan HO-1, sehingga menurunkan stres oksidatif hepatic [54]. Penurunan stres oksidatif ini berkontribusi pada penghambatan translokasi nuklir FOXO1, yang selanjutnya menekan ekspresi gen glukoneogenik seperti PEPCK dan G6Pase, sehingga menurunkan

produksi glukosa hepatik dan memperbaiki kontrol glikemik secara sistemik [55]. Mekanisme ini menunjukkan bagaimana pembukaan kromatin yang dimediasi butirat, dalam koordinasi dengan regulasi faktor transkripsi, diterjemahkan menjadi perbaikan fungsi metabolik yang relevan secara klinis.

Table 1. Karakteristik studi *in vitro*, *in vivo*, dan klinis yang mengevaluasi efek NaB terhadap jalur molekuler terkait epigenetik, fungsi metabolik, serta keterbatasan metodologis pada T2DM.

Jenis Jaringan atau Organ	Desain Studi	Dosis & Durasi	Target Gen (Bukti Efek Epigenetik)	Outcome Metabolik	Sumber	Batasan
Usus	<i>In vivo</i> (mencit db/db & C57BL/6)	0,5 g/kg/hari; 5 minggu	↑ ZO-1, occludin; ↓ ICAM-1 pada usus; ↓ sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β , MCP-1); aktivasi Nrf2	Perbaikan <i>barrier</i> usus & sensitivitas insulin, ↓ permeabilitas <i>paracellular</i>	[35]	Bukti epigenetik tidak diukur langsung
	<i>In vitro</i> (sel epitel usus Caco-2)	5 mM/L; 24 jam				Dosis tinggi
	<i>In vivo</i> (Mencit C57BL/6, HFD)	5% (w/w); 60 hari	↑ claudin-1 pada epitel usus (<i>immunofluorescence</i>)		[60]	Korelasi epitel-epigenetik belum dikonfirmasi
	<i>In vivo</i> (Tikus T2DM: HFD + STZ)	0,5 g/kg/hari; 16 minggu	GPR43, PI3K/AKT	↓ Hiperglikemia; dan ↓ inflamasi sistemik	[63]	Translasi ke manusia terbatas
	<i>In vitro</i> (sel epitel usus Caco-2)	5 mM, 24 jam	GPR43, FXR	↑ Integritas <i>barrier</i> usus, ↓ permeabilitas		Tidak merepresentasikan kompleksitas mikrobiota <i>in vivo</i>
Otot rangka	<i>In vitro</i> (L6 myotube)	1-5 mM; 24 jam	↑ H3/H3K9/14Ac di promotor IRS1	↑ Translokasi glukosa & sensitivitas insulin	[46]	Target epigenetik terbatas
Ginjal	<i>In vivo</i> (C57BL/6, Akita mice)	300 mg/kg/hari; 14 minggu	↓ HDAC2; ↑ H3K27Ac	↑ LC3-I/II (autophagy); ↓ renal fibrosis (perbaikan fungsi ginjal)	[64]	Generalisasi ke T2DM terbatas
Hati	<i>In vivo</i> (Tikus Sprague-Dawley HFD)	300 mg/kg tiap 2 hari; 7 minggu	↓ HDAC1; ↑ H3K9Ac-Nrf2	↓ Stres oksidatif & ↑ sensitivitas insulin	[54]	Fokus Nrf2; target epigenetik lain belum dievaluasi
	<i>In vivo</i> (Sprague-Dawley HFD + streptozotocin/STZ)	200 dan 400 mg/kg; 2x sehari	↑ Asetilasi H3/H4	↓ Gluconeogenesis & ↓ HbA1c disertai ↑ sensitivitas insulin	[55]	Model diabetes berat; analisis epigenomik terbatas
	<i>In vivo</i> (Tikus C57BL/6 (HFD))	100 mg/kg/hari; 6 minggu	↑ Aktivitas Nrf2	↑ Fungsi mitokondria hepatik & ↑ sensitivitas insulin	[45]	Marker epigenetik tidak diukur langsung
	<i>In vitro</i> (Sel Hep G2 (IR))	1 mM; 24 jam				Cell line kanker
	<i>In vitro</i> (sel HepG2)	0,5 mM; 24 jam	GPR43, PI3K/AKT/GSK3 β	↑ <i>Uptake</i> glukosa; dan ↓ Lipid hepatik	[63]	Cell line kanker; respon metabolik dapat bias

	<i>In vivo</i> (Tikus T2DM: HFD + STZ)	0,5 g/kg/hari; 16 minggu	FXR, CYP7A1	Perbaikan fungsi hati & Normalisasi metabolisme asam empedu		Bukti epigenetik bersifat tidak langsung
Pankreas (Sel β)	<i>In vitro</i> (Islet tikus C57BL/6NR Jantan)	0,2 mM; 5 hari	$\uparrow$ H3/H4Ac & $\downarrow$ Nos2	Restorasi GSIS & proteksi sel β	[57]	Efek jangka panjang tidak dikaji
	<i>In vitro</i> (BRIN-BD11)	5 mM NaB; 24 jam (kronik)	$\uparrow$ HK1 & $\uparrow$ TXNIP	$\downarrow$ GSIS & konten insulin	[62]	Efek dosis/waktu; relevansi <i>in vivo</i> terbatas
	<i>In vitro</i> (INS-1E tikus)	0,1-0,2 mM; 10 hari	$\downarrow$ Nos2 (iNOS)	$\uparrow$ GSIS & $\downarrow$ inflamasi β -sel	[65]	Interaksi imun tidak direpresentasika n & tanpa validasi <i>in vivo</i>
	<i>In vitro</i> (EndoC- β H1 manusia)	0,1 mM, 0,2 mM, dan 0,4 mM (; 7 hari				
Pembuluh darah (aorta) / endotel vaskular	<i>In vivo</i> (tikus WT & Nrf2 KO + STZ)	5 g/kg/hari (diet); 20 minggu	$\uparrow$ Nrf2 (via p300)	$\downarrow$ Stres oksidatif & inflamasi vaskular; serta $\uparrow$ fungsi endotel	[61]	Dosis diet tinggi; translasi klinis perlu evaluasi; model hiperglikemia akut
	<i>in vitro</i> (sel endotel aorta, HG)	1 mM; 48 jam				
Jantung	<i>In vivo</i> (HFD- induced T2DM mouse model)	1 % (w/v); $\pm$ 12 minggu	$\downarrow$ HDAC4	$\uparrow$ Fungsi jantung (EF/FS); $\downarrow$ resistensi insulin & hiperglikemia	[66]	Fokus satu HDAC; keamanan jangka panjang tidak dinilai; belum divalidasi pada manusia
Subjek manusia (lean & metabolic syndrome, whole-body metabolism)	<i>Pilot clinical intervention (open-label)</i>	4 g/hari; 4 minggu	PPAR γ (indirect metabolic target)	$\uparrow$ sensitivitas insulin pada subjek lean; tidak ada efek pada metabolic syndrome	[67]	Sampel kecil; tanpa pengukuran epigenetik langsung

Selain memengaruhi jaringan metabolik primer, modulasi epigenetik oleh butirrat juga berdampak pada jalur yang berperan dalam komplikasi organ target pada T2DM. Pada model hewan diabetes, peningkatan asetilasi histon H3, khususnya penanda aktif H3K27Ac pada *promoter* ULK1, meningkatkan ekspresi ULK1 dan mengaktifasi autofagi pada sel tubulus ginjal [56]. Aktivasi autofagi ini berkontribusi pada penurunan akumulasi matriks ekstraseluler, penghambatan fibrosis ginjal, serta perbaikan struktur dan fungsi renal. Temuan ini menunjukkan bahwa efek epigenetik butirrat meluas melampaui regulasi glukosa, mencakup jalur protektif jaringan yang relevan dengan pencegahan progresi komplikasi kronis T2DM.

Sementara pada pankreas, NaB memberikan perlindungan epigenetik terhadap sel β dengan meningkatkan acetylation histon H3 dan H4, mempertahankan ekspresi gen yang penting untuk sekresi insulin, dan melindungi sel beta dari disfungsi yang diinduksi IL-1 β [57]. Inhibisi HDAC yang terjadi di pankreas pun menurunkan *over*-ekspresi glucagon sehingga menunjukkan bahwa NaB mendorong *remodelling* epigenetik terkoordinasi [55]. Selain itu, pada studi sebelumnya pankreas NaB juga menekan ekspresi gen inflamasi seperti Nos2, Cxcl1, dan Ptgs2 melalui peningkatan *acetylation* p65 NF- κ B dan histon H4, menunjukkan modulasi epigenetik jalur inflamasi tanpa mengganggu translokasi nuklir NF- κ B [58]. Sementara pada tingkat mitokondria, studi menunjukkan bahwa butirrat dapat memperbaiki disfungsi yang diinduksi IL-1 β melalui peningkatan *oxygen consumption* yang distimulasi glukosa, mempertahankan

potensial membran mitokondria, meningkatkan fusi mitokondria (Opa1, Mfn2), serta menurunkan pembentukan ROS (59).

Pada jaringan usus, NaB bertindak sebagai HDACi yang memicu hiperasetilasi histon, sehingga meningkatkan aksesibilitas kromatin dan ekspresi gen-gen protektif, termasuk *protein tight-junction claudin-1* (CLDN1) pada epitel usus. Regulasi epigenetik ini memperkuat *barrier intestinal*, menurunkan permeabilitas dan peradangan metabolik, sehingga menghambat perkembangan resistensi insulin serta berkontribusi pada perbaikan homeostasis glukosa pada kondisi prediabetes yang diinduksi diet tinggi lemak [60]. Selain itu, pada studi *in vivo* dengan C57BL/6 + STZ T2DM menunjukkan bahwa NaB melindungi sel endotel pada diabetes melalui inhibisi HDAC yang membuka kromatin dan memungkinkan pengikatan *aryl hydrocarbon receptor* (AHR) dan ko-aktivator *histon acetyltransferase* P300 (P300) untuk mengaktifkan transkripsi Nrf2, sehingga meningkatkan ekspresi gen antioksidan (NQO1, HO-1) dan menekan stres oksidatif serta inflamasi vascular [61].

Sebagai HDACi, meskipun butirir meningkatkan asetilasi histon H3K9 dan H4K8 sehingga membuka kromatin dan mengubah ekspresi gen sel β ketika inhibisi yang terjadi rendah (dalam dosis rendah), maka sekresi insulin meningkat melalui aktivasi FFAR2 atau FFAR3 sehingga memberikan manfaat metabolik seperti perbaikan sensitivitas insulin, peningkatan GLP-1, serta modulasi mikrobiota [62]. Akan tetapi, ketika efek inhibisinya kuat tetap dapat menurunkan sekresi insulin serta kandungan insulin, namun melalui peningkatan ekspresi gen-gen "*disallowed*", seperti TXNIP dan hexokinase I yang berhubungan dengan stres oksidatif dan apoptosis sel β [62].

Secara keseluruhan, bukti pra-klinis menunjukkan bahwa inhibisi histon deasetilase (HDAC) oleh butirir memicu rangkaian perubahan epigenetik yang terintegrasi, dimulai dari peningkatan asetilasi histon dan pembukaan struktur kromatin, hingga aktivasi jalur pensinyalan metabolik utama yang berkontribusi pada perbaikan sensitivitas insulin, fungsi mitokondria, serta proteksi jaringan target. Namun demikian, meskipun mekanisme molekuler ini didukung secara konsisten oleh studi *in vitro* dan *in vivo*, penerjemahannya ke dalam manfaat klinis yang bermakna pada manusia masih menunjukkan hasil yang beragam. Oleh karena itu, diperlukan analisis kritis terhadap batasan, kontradiksi, dan kompleksitas bukti yang tersedia saat ini.

Dampak terhadap Perlindungan Sel β dan Sekresi Insulin

Butirir endogen dan eksogen memainkan peran penting dalam fungsi sel β pankreas, terutama dalam meningkatkan sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa (*Glucose-Stimulated Insulin Secretion*, GSIS) melalui mekanisme epigenetik dan antiinflamasi. Sejumlah studi yang dirangkum dalam Tabel 1. menunjukkan bahwa butirir dapat melindungi sel β dari kerusakan yang disebabkan oleh sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , yang dikenal sebagai penyebab disfungsi sel β pada T2DM. Studi dengan model sel INS-1E, EndoC- β H1, dan islet dari tikus db/db, suplementasi butirir tidak hanya melindungi sel β dari sitotoksitas IL-1 β tetapi juga meningkatkan ekspresi gen terkait sekresi insulin, seperti insulin dan GLUT2, sambil menurunkan ekspresi gen inflamasi yang dipicu oleh IL-1 β [65].

Sebagai *Inhibitor histon deacetylase* (HDACi), butirir bekerja dengan cara memodifikasi struktur kromatin, yang mengarah pada perubahan ekspresi gen yang penting untuk fungsi sel β . Perubahan epigenetik ini meningkatkan ekspresi gen yang mendukung jalur pensinyalan insulin dan sensitivitas sel terhadap insulin, sebagaimana ditunjukkan melalui peningkatan acetyl-H3 pada promotor *Irs1* pada model resistensi insulin berbasis paparan palmitate [46]. Selain itu, butirir juga berperan dalam meningkatkan ekspresi gen insulin dan Pdx1 pada sel-sel islet melalui peningkatan H3K27ac [64]. Peningkatan asetilasi ini memperkuat fungsi sekretori sel β pankreas, yang berkontribusi pada peningkatan sekresi insulin [66]. Butirir juga berperan dalam mengatur ekspresi gen-gen dalam jalur insulin, seperti IRS1 dan GSK3 β , yang berfungsi untuk meningkatkan fosforilasi IRS1 serta aktivasi jalur PI3K/Akt [63]. Proses ini memperkuat sinyal insulin dan meningkatkan transportasi glukosa melalui GLUT4, yang berkontribusi pada perbaikan sensitivitas insulin dan pengaturan glukosa tubuh [46]. Di sisi lain, butirir memiliki efek protektif terhadap disfungsi sel β yang disebabkan oleh sitokin proinflamasi seperti IL-1 β . Suplementasi butirir dapat menekan ekspresi gen-gen proinflamasi, yang pada gilirannya membantu memulihkan sekresi insulin yang terganggu akibat peradangan [57]. Mekanisme ini menunjukkan bahwa butirir memiliki efek ganda dalam memperbaiki fungsi sel β , tetapi juga perlu diperhatikan agar tidak mempengaruhi diferensiasi sel β dalam jangka panjang.

Dengan demikian, sejumlah bukti eksperimental (*in vitro* dan *in vivo*) serta klinis mendukung peran butirir sebagai agen epigenetik yang bermanfaat dalam manajemen T2DM. Butirir, baik dalam bentuk suplementasi langsung maupun kombinasi dengan inulin, berfungsi sebagai HDAC *Inhibitor* yang

meningkatkan asetilasi histon dan menormalkan ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa, inflamasi, dan homeostasis energi. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa butirat meningkatkan ekspresi IRS1 dan memperbaiki sinyal insulin, studi *in vivo* memperlihatkan perbaikan *autophagy* dan penurunan stres oksidatif, sedangkan uji klinis pada pasien T2DM mendemonstrasikan penurunan kadar glukosa darah, peningkatan sensitivitas insulin, dan perbaikan biomarker inflamasi.

Keterbatasan, Kontradiksi, dan Kompleksitas dalam Bukti Ilmiah Saat Ini

Meskipun sebagian besar studi pra-klinis menunjukkan efek metabolik dan epigenetik butirat yang menguntungkan, bukti yang tersedia tidak sepenuhnya homogen dan menunjukkan adanya sejumlah kontradiksi yang perlu dianalisis secara kritis. Salah satu isu utama adalah paradoks efek dosis butirat, khususnya terhadap fungsi sel β pankreas dan sekresi insulin. Pada kondisi inhibisi HDAC yang relatif ringan atau dosis butirat yang rendah, butirat dilaporkan meningkatkan sekresi insulin melalui aktivasi reseptor asam lemak bebas FFAR2/FFAR3 serta peningkatan asetilasi histon pada gen yang mendukung fungsi sel β [62]. Sebaliknya, pada kondisi inhibisi HDAC yang lebih kuat atau paparan kronis dengan dosis lebih tinggi, butirat justru dapat menurunkan sekresi dan kandungan insulin melalui peningkatan ekspresi gen-gen *disallowed*, seperti TXNIP dan hexokinase I, yang berasosiasi dengan stres oksidatif dan apoptosis sel β [62]. Paradoks ini menegaskan bahwa efek butirat terhadap sekresi insulin dan sensitivitas glukosa bersifat kontekstual, bergantung pada dosis, jaringan target, dan status metabolik, sehingga generalisasi temuan preklinis ke konteks klinis harus dilakukan secara sangat hati-hati.

Selain efek dosis, perbedaan respons antar jaringan dan model penyakit juga menjadi sumber heterogenitas hasil. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa butirat memberikan efek protektif yang kuat pada hati, otot rangka, dan jaringan vaskular melalui peningkatan asetilasi histon dan aktivasi jalur antioksidan seperti Nrf2 [45,54,68]. Namun, pada jaringan pankreas, efek tersebut jauh lebih kompleks dan sangat bergantung pada status inflamasi, durasi paparan, serta tahap disfungsi metabolik. Bahkan, pada tingkat mikrobiota, beberapa bakteri penghasil butirat tertentu dilaporkan memiliki asosiasi negatif dengan sensitivitas insulin, seperti *Flavonifractor plautii* dan *Anaerostipes caccae*, sehingga hubungan antara produksi butirat dan manfaat metabolik tidak selalu bersifat linier [38].

Keterbatasan besar lainnya adalah kesenjangan antara perubahan molekuler dan luaran klinis pada manusia. Sebagian besar bukti epigenetik yang mendukung peran butirat sebagai HDACi berasal dari studi *in vitro* dan model hewan, dengan ukuran sampel kecil dan desain eksperimental yang terkontrol ketat. Sebaliknya, uji klinis pada manusia masih sangat terbatas dan umumnya menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Sebuah uji klinis terkontrol melaporkan bahwa suplementasi NaB oral selama empat minggu tidak menghasilkan perbaikan sensitivitas insulin yang signifikan pada individu dengan sindrom metabolik, meskipun efek positif terlihat pada subjek sehat tanpa gangguan metabolik [67]. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan asetilasi histon atau ekspresi gen metabolik tidak selalu berbanding lurus dengan perbaikan luaran klinis yang bermakna pada manusia, sehingga temuan epigenetik saat ini lebih tepat dipandang sebagai bukti mekanistik pendukung, bukan sebagai indikator efektivitas klinis yang definitif.

Dari aspek translasi, bioavailabilitas butirat oral juga menjadi tantangan utama. Butirat yang dikonsumsi secara oral sebagian besar dimetabolisme di saluran cerna dan memiliki waktu paruh yang pendek, sehingga kadar sistemiknya relatif rendah dan sangat dipengaruhi oleh komposisi mikrobiota usus individu [37]. Selain itu, sifat organoleptik butirat, termasuk bau yang menyengat dan potensi menimbulkan ketidaknyamanan gastrointestinal, berpotensi menurunkan kepatuhan pasien dalam penggunaan jangka panjang. Faktor-faktor ini jarang dilaporkan secara rinci dalam studi pra-klinis, tetapi memiliki implikasi besar dalam penerapan klinis nyata.

Secara metodologis, heterogenitas desain studi juga membatasi interpretasi bukti yang tersedia. Variasi dosis, rute pemberian, durasi intervensi, serta perbedaan model hewan dan karakteristik subjek manusia menyulitkan perbandingan langsung antar studi. Selain itu, sebagian besar studi klinis belum mengukur luaran epigenetik secara langsung, sehingga hubungan kausal antara inhibisi HDAC, perubahan asetilasi histon, dan perbaikan metabolik pada manusia masih bersifat inferensial. Oleh karena itu, terdapat berbagai keterbatasan dan kontradiksi tersebut, bukti eksperimental tetap menunjukkan bahwa butirat memiliki potensi biologis yang signifikan, terutama dalam konteks proteksi sel β pankreas dan modulasi sekresi insulin pada kondisi inflamasi metabolik.

Kesenjangan Translasi dan Kebutuhan Penelitian

Berdasarkan bukti-bukti yang tersedia, suplementasi butirat saat ini belum dapat direkomendasikan sebagai terapi standar untuk T2DM. Meskipun data pra-klinis menunjukkan potensi metabolik butirat, bukti klinis pada manusia masih terbatas dan memperlihatkan hasil yang tidak seragam. Sebagai contoh, penelitian sebelumnya melaporkan bahwa suplementasi NaB hanya meningkatkan sensitivitas insulin hepatik pada individu sehat, tetapi pada individu dengan resisten insulin intervensi ini tidak menghasilkan perbaikan sensitivitas insulin yang dapat dideteksi secara klinis [67]. Temuan ini menegaskan adanya keterbatasan translasi langsung dari model eksperimental ke populasi dengan resistensi insulin yang telah berkembang, serta menunjukkan bahwa respons klinis terhadap butirat sangat dipengaruhi oleh kondisi metabolik awal individu.

Selain itu, uji klinis yang tersedia umumnya melibatkan ukuran sampel yang kecil dan durasi intervensi yang relatif singkat (≤ 12 minggu), sehingga belum memungkinkan evaluasi efek jangka panjang terhadap *outcome* klinis utama seperti perbaikan HbA1c, pencegahan komplikasi kronis, atau perlambatan hilangnya massa sel β . Aspek penting lain yang masih memerlukan kajian lebih lanjut meliputi penentuan dosis optimal, bentuk sediaan (misalnya sodium butirat, butirat terenkapsulasi, pro-butirat), bioavailabilitas, tolerabilitas, serta dampak jangka panjang terhadap komplikasi T2DM [37,41]. Oleh karena itu, saat ini suplementasi butirat lebih tepat diposisikan sebagai kandidat terapi adjuvan berbasis nutrisi atau strategi pencegahan metabolik, khususnya pada individu dengan pradiabetes atau T2DM tahap awal, dibandingkan sebagai intervensi terapeutik lini utama.

Perspektif untuk Indonesia

Indonesia menghadapi peningkatan prevalensi T2DM yang signifikan, seiring dengan urbanisasi, perubahan gaya hidup, dan transisi pola makan masyarakat. Salah satu karakteristik utama pola makan masyarakat Indonesia adalah rendahnya asupan serat fermentabel dibandingkan dengan rekomendasi kebutuhan harian. Data Survei Konsumsi Makanan Individu (SKMI) melaporkan bahwa rata-rata asupan serat penduduk dewasa Indonesia hanya berkisar 10,5 g/hari, jauh lebih rendah dibandingkan rekomendasi *World Health Organization* (WHO) yaitu sebesar 25-30 g/hari [69]. Kondisi ini berpotensi menurunkan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA), khususnya butirat, yang berperan penting dalam regulasi homeostasis metabolik dan inflamasi melalui mekanisme epigenetik [33].

Meskipun sering digeneralisasi sebagai pola makan rendah serat, Indonesia sebenarnya memiliki keanekaragaman sumber pangan lokal yang kaya serat fermentabel. Umbi-umbian seperti singkong, talas, dan ubi jalar, serta kacang-kacangan dan buah tropis tertentu, dilaporkan mengandung oligosakarida seperti inulin, raffinosa, dan glukomanan yang bersifat prebiotik dan berpotensi menjadi substrat fermentasi mikrobiota usus untuk produksi *short-chain fatty acids* [70]. Selain itu, serat pangan dari berbagai umbi dan rizom lokal Indonesia memiliki kandungan serat total yang tinggi dan menunjukkan potensi sebagai intervensi diet fungsional dalam pencegahan gangguan metabolik, termasuk obesitas dan resistensi insulin [71]. Namun, dalam praktik konsumsi sehari-hari, pangan lokal tersebut semakin tergeser oleh dominasi beras putih sebagai makanan pokok serta meningkatnya konsumsi pangan ultra-proses. Kondisi ini menyebabkan potensi pangan lokal sebagai basis intervensi diet untuk meningkatkan produksi butirat endogen belum dimanfaatkan secara optimal.

Perbedaan pola konsumsi serat tersebut berimplikasi langsung pada komposisi mikrobiota usus, yang merupakan determinan utama produksi butirat endogen. Dari sudut pandang biologis, tantangan translasi intervensi berbasis butirat di Indonesia berkaitan erat dengan karakteristik mikrobiota usus populasi lokal. Studi pada populasi dewasa Indonesia menunjukkan adanya perubahan komposisi bakteri penghasil butirat pada individu dengan obesitas dan T2DM [33]. Temuan ini mengindikasikan bahwa disbiosis mikrobiota berkontribusi terhadap gangguan metabolik. Selain itu, struktur mikrobiota usus di populasi Indonesia kemungkinan memiliki perbedaan, sehingga respons terhadap intervensi diet atau suplementasi butirat tidak dapat secara langsung diekstrapolasikan dari studi luar negeri.

Meskipun menghadirkan tantangan translasi, kondisi ini justru membuka peluang riset yang strategis. Keragaman genetik dan mikrobioma populasi Indonesia, yang dibentuk oleh pola diet tradisional, fermentasi pangan, dan faktor lingkungan tropis, berpotensi menghasilkan respons metabolik terhadap butirat yang berbeda dari populasi Barat. Namun, realisasi potensi ini mensyaratkan pengembangan sediaan butirat yang stabil, terjangkau, dan sesuai dengan kondisi penyimpanan lokal, serta kerangka regulasi yang jelas mengenai penggunaannya sebagai intervensi nutrasetikal atau terapi pendukung. Selain itu, keberhasilan implementasi intervensi berbasis butirat juga bergantung pada integrasinya ke dalam sistem pelayanan

kesehatan primer, yang perlu mempertimbangkan persepsi masyarakat terhadap suplemen dibandingkan obat konvensional, serta kesiapan tenaga kesehatan dalam mengadopsi pendekatan berbasis mikrobiota. Oleh karena itu, penelitian di Indonesia perlu bergerak melampaui replikasi studi Barat, menuju desain studi yang secara eksplisit mengakomodasi keragaman biologis dan sistem kesehatan lokal untuk menjembatani kesenjangan antara potensi molekuler dan manfaat klinis yang nyata.

Sejalan dengan kondisi biologis dan sistem kesehatan tersebut, bukti klinis langsung mengenai suplementasi butirir di Indonesia hingga saat ini masih sangat terbatas. Hingga saat ini, belum tersedia uji klinis yang secara khusus mengevaluasi suplementasi butirir atau *pro-butirir*, seperti sodium butirir atau tributyrin, pada pasien T2DM dengan pengukuran luaran metabolik dan penanda epigenetik. Bukti yang tersedia terutama berasal dari intervensi berbasis diet dan probiotik. Sebuah uji acak terkontrol pada populasi lansia di Indonesia melaporkan bahwa konsumsi susu fermentasi yang mengandung *Lactobacillus* selama 24 minggu dapat meningkatkan kadar butirir feses dan memperbaiki profil mikrobiota usus, meskipun penelitian tersebut tidak melibatkan pasien T2DM dan tidak mengevaluasi mekanisme epigenetik secara langsung [72].

Sebaliknya, pada tingkat eksperimental, penelitian terkait butirir di Indonesia menunjukkan perkembangan yang lebih konsisten. Studi pada model hewan melaporkan bahwa suplementasi sodium butirir atau tributyrin mampu memperbaiki fungsi saluran cerna dan menekan respons inflamasi. Selain itu, penelitian *in vitro* pada *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) pasien T2DM di Indonesia menunjukkan bahwa NaB dapat menurunkan aktivasi inflamasi yang berperan dalam patogenesis resistensi insulin [73]. Temuan-temuan ini memberikan dasar mekanistik yang kuat untuk pengembangan penelitian translasi pada manusia di Indonesia.

Dengan mempertimbangkan seluruh aspek tersebut, prioritas penelitian di Indonesia perlu diarahkan pada desain studi yang realistis dan kontekstual. Penelitian tahap awal dapat difokuskan pada uji feasibilitas penggunaan sediaan butirir yang terjangkau pada individu dengan pradiabetes atau T2DM tahap awal. Selain itu, penelitian berbasis komunitas dengan intervensi diet yang memanfaatkan pangan lokal tinggi serat fermentabel perlu dikembangkan untuk meningkatkan produksi butirir endogen. Studi kolaboratif multidisiplin yang mengintegrasikan data epigenom, mikrobiota usus, dan parameter metabolik juga diperlukan untuk menghasilkan bukti ilmiah yang relevan dan aplikatif bagi populasi Indonesia.

Kesimpulan dan Arah Penelitian Masa Depan

Tinjauan ini menegaskan bahwa butirir berperan penting sebagai mediator yang menghubungkan diet, mikrobiota usus, dan regulasi epigenetik dalam patogenesis serta pengelolaan T2DM. Butirir yang dihasilkan melalui fermentasi serat oleh mikrobiota usus berkontribusi pada pengaturan metabolisme glukosa, respons inflamasi, dan sensitivitas insulin. Dalam konteks Indonesia, pola makan yang relatif rendah serat fermentabel berpotensi menurunkan ketersediaan *short-chain fatty acids*, khususnya butirir, sehingga memperburuk gangguan homeostasis metabolik.

Selain faktor diet, karakteristik mikrobiota usus populasi Indonesia menunjukkan perubahan pada individu dengan obesitas dan T2DM, termasuk penurunan bakteri penghasil butirir yang mencerminkan kondisi disbiosis. Bukti klinis langsung mengenai suplementasi butirir pada populasi Indonesia masih terbatas dan sebagian besar berasal dari intervensi berbasis probiotik atau pangan fermentasi. Sebaliknya, bukti eksperimental menunjukkan bahwa butirir mampu menekan respons inflamasi dan memodulasi jalur molekuler yang berkaitan dengan resistensi insulin. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan potensi butirir yang kuat, tetapi juga menegaskan adanya kesenjangan antara bukti mekanistik dan penerapan klinis.

Berdasarkan temuan tersebut, arah penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada strategi yang spesifik, terukur, dan relevan dengan konteks Indonesia. Prioritas utama adalah pelaksanaan uji klinis fase II yang dirancang secara acak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo. Studi ini perlu memprioritaskan penentuan dosis optimal butirir atau *pro-butirir* terenkapsulasi untuk meningkatkan bioavailabilitas. Luaran primer yang direkomendasikan mencakup perubahan HbA1c dan kadar glukosa puasa, sedangkan luaran sekunder meliputi *biomarker* inflamasi sistemik serta profil asetilasi histon pada sel darah perifer sebagai indikator respons epigenetik.

Selain pendekatan klinis, penelitian berbasis komunitas dengan intervensi diet tinggi serat fermentabel dari pangan lokal perlu dikembangkan untuk meningkatkan produksi butirir endogen. Integrasi *biomarker* epigenetik dalam desain penelitian akan memperkuat pemahaman mekanistik hubungan antara mikrobiota,

butirat, dan perbaikan metabolik. Untuk memastikan keberlanjutan dan dampak luas, pengembangan riset di bidang ini memerlukan kolaborasi multidisiplin yang melibatkan peneliti nutrisi, mikrobiota, epigenetik, klinisi, dan pembuat kebijakan kesehatan.

Conflict of Interest

Para penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan, baik finansial maupun non-finansial, yang berpotensi memengaruhi hasil, interpretasi, dan penyusunan artikel ini.

Referensi

- [1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Et Al. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates Of Diabetes Prevalence For 2017 And Projections For 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr 1;138:271–81.
- [2] Endokrinologi Indonesia Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe P. Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia-2021 PERKENI I Penerbit PB. PERKENI.
- [3] Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Et Al. 2023 ESC Guidelines For The Management Of Cardiovascular Disease In Patients With Diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
- [4] Dlodla P V, Mabhidia SE, Ziqubu K, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, Hanser S, Et Al. Pancreatic B-Cell Dysfunction In Type 2 Diabetes: Implications Of Inflammation And Oxidative Stress. *World J Diabetes.* 2023 Mar 15;14(3):130–46.
- [5] Mezincescu AM, Rudd A, Cheyne L, Horgan G, Philip S, Cameron D, Et Al. Comparison Of Intramyocellular Lipid Metabolism In Patients With Diabetes And Male Athletes. *Nat Commun.* 2024 Dec 1;15(1).
- [6] Schön M, Zaharia OP, Strassburger K, Kupriyanova Y, Báodis K, Heilmann G, Et Al. Intramyocellular Triglyceride Content During The Early Course Of Type 1 And Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2023 Oct 1;72(10):1483–92.
- [7] Lawlor N, George J, Bolisetty M, Kursawe R, Sun L, Sivakamasundari V, Et Al. Single-Cell Transcriptomes Identify Human Islet Cell Signatures And Reveal Cell-Type-Specific Expression Changes In Type 2 Diabetes. *Genome Res.* 2017 Feb 1;27(2):208–22.
- [8] Segerstolpe Å, Palasantza A, Eliasson P, Andersson EM, Andréasson AC, Sun X, Et Al. Single-Cell Transcriptome Profiling Of Human Pancreatic Islets In Health And Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2016 Oct 11;24(4):593–607.
- [9] Weng C, Gu A, Zhang S, Lu L, Ke L, Gao P, Et Al. Single Cell Multiomic Analysis Reveals Diabetes-Associated B-Cell Heterogeneity Driven By HNF1A. *Nat Commun.* 2023 Dec 1;14(1).
- [10] Lalia AZ, Dasari S, Johnson ML, Robinson MM, Konopka AR, Distelmaier K, Et Al. Predictors Of Whole-Body Insulin Sensitivity Across Ages And Adiposity In Adult Humans. *Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism.* 2016 Feb 1;101(2):626–34.
- [11] Smith K, Deutsch AJ, Mcgrail C, Kim H, Hsu S, Huerta-Chagoya A, Et Al. Multi-Ancestry Polygenic Mechanisms Of Type 2 Diabetes. *Nat Med.* 2024 Apr 1;30(4):1065–74.
- [12] Dhawan S, Natarajan R. Epigenetics And Type 2 Diabetes Risk. Vol. 19, *Current Diabetes Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2019.
- [13] Ahmed SAH, Ansari SA, Mensah-Brown EPK, Emerald BS. The Role Of DNA Methylation In The Pathogenesis Of Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 12, *Clinical Epigenetics.* Biomed Central; 2020.
- [14] Stols-Gonçalves D, Tristão LS, Henneman P, Nieuwdorp M. Epigenetic Markers And Microbiota/Metabolite-Induced Epigenetic Modifications In The Pathogenesis Of Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, And Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 19, *Current Diabetes Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2019.
- [15] Wang L, Bai Y, Cao Z, Guo Z, Lian Y, Liu P, Et Al. Histone Deacetylases And Inhibitors In Diabetes Mellitus And Its Complications. Vol. 177, *Biomedicine And Pharmacotherapy.* Elsevier Masson S.R.L.; 2024.
- [16] Yuan J, Chen K, Zhang W, Chen Z. Structure Of Human Chromatin-Remodelling PBAF Complex Bound To A Nucleosome. *Nature.* 2022 May 5;605(7908):166–71.
- [17] Huang Y, Zhai G, Li Y, Han Y, Chen C, Lu C, Et Al. Deciphering The Interactome Of Histone Marks In Living Cells Via Genetic Code Expansion Combined With Proximity Labeling. *Anal Chem.* 2022 Aug 2;94(30):10705–14.
- [18] Zhang Y, Fan J, Ye J, Lu L. The Fungal-Specific Histone Acetyltransferase Rtt109 Regulates Development, DNA Damage Response, And Virulence In *Aspergillus Fumigatus*. *Mol Microbiol.* 2021 Jun 1;115(6):1191–206.
- [19] Chen X, Wu L, Lan H, Sun R, Wen M, Ruan D, Et Al. Histone Acetyltransferases Mysta And Mystb Contribute To Morphogenesis And Aflatoxin Biosynthesis By Regulating Acetylation In Fungus *Aspergillus Flavus*. *Environ Microbiol.* 2022 Mar 1;24(3):1340–61.
- [20] Bagul PK, Deepthi N, Sultana R, Banerjee SK. Resveratrol Ameliorates Cardiac Oxidative Stress In Diabetes Through Deacetylation Of Nfkb-P65 And Histone 3. *Journal Of Nutritional Biochemistry.* 2015 Nov 1;26(11):1298–307.

- [21] Luo L, Martin SC, Parkington J, Cadena SM, Zhu J, Ibebunjo C, Et Al. HDAC4 Controls Muscle Homeostasis Through Deacetylation Of Myosin Heavy Chain, PGC-1 α , And Hsc70. *Cell Rep.* 2019 Oct 15;29(3):749-763.E12.
- [22] Tang W, Zhou W, Xiang L, Wu X, Zhang P, Wang J, Et Al. The P300/YY1/Mir-500a-5p/HDAC2 Signalling Axis Regulates Cell Proliferation In Human Colorectal Cancer. *Nat Commun.* 2019 Dec 1;10(1).
- [23] Thomas SP, Denu JM. Short-Chain Fatty Acids Activate Acetyltransferase P300. 2021;10:72171.
- [24] Lin MY, De Zoete MR, Van Putten JPM, Strijbis K. Redirection Of Epithelial Immune Responses By Short-Chain Fatty Acids Through Inhibition Of Histone Deacetylases. *Front Immunol.* 2015;6(NOV).
- [25] Xu YH, Gao CL, Guo HL, Zhang WQ, Huang W, Tang SS, Et Al. Sodium Butyrate Supplementation Ameliorates Diabetic Inflammation In Db/Db Mice. *Journal Of Endocrinology.* 2018 Sep 1;238(3):231–44.
- [26] Noureldein MH, Bitar S, Youssef N, Azar S, Eid AA. Butyrate Modulates Diabetes-Linked Gut Dysbiosis: Epigenetic And Mechanistic Modifications. *J Mol Endocrinol.* 2020;64(1):29–42.
- [27] Stein RA, Riber L. Epigenetic Effects Of Short-Chain Fatty Acids From The Large Intestine On Host Cells. Vol. 4, *Microlife.* Oxford University Press; 2023.
- [28] Yan N, Zhou JZ, Zhang JA, Cai T, Zhang W, Wang Y, Et Al. Histone Hypoacetylation And Increased Histone Deacetylases In Peripheral Blood Mononuclear Cells From Patients With Graves' Disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Oct 5;414:143–7.
- [29] Sadia K, Castagna A, Udali S, Ambrosani F, Pattini P, Beri R, Et Al. Epigenetic Regulation Through Histone Deacetylation: Implications And Therapeutic Potential In Hepatocellular Carcinoma. Vol. 14, *Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI);* 2025.
- [30] Venu V, Small EM, Roth C, Adikari SH, Vlot AHC, Sullivan KA, Et Al. Disruption Of Histone Acetylation Homeostasis Reveals Multilayered Chromatin Regulation For Transcriptional Resiliency. *Epigenetics And Chromatin .* 2025 Dec 1;18(1).
- [31] Astuti T, Hana AR, Fikroh WK. Knowledge Level Of Fruit-Vegetable And Consumption During Pandemic Covid-19 And Its Impact On Constipation Among Teenagers In Sman 1 Depok. *Gizi Indonesia.* 2022 Sep 30;45(2):67–78.
- [32] Putri Syatira A. The Effects Of Price, Income, And Household Characteristics On Ultra-Processed Food Consumption In Jakarta, Indonesia.
- [33] Therdtatha P, Song Y, Tanaka M, Mariyatun M, Almunifah M, Manurung NEP, Et Al. Gut Microbiome Of Indonesian Adults Associated With Obesity And Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study In An Asian City, Yogyakarta. *Microorganisms.* 2021 May 1;9(5).
- [34] Facchin S, Bertin L, Bonazzi E, Lorenzon G, De Barba C, Barberio B, Et Al. Short-Chain Fatty Acids And Human Health: From Metabolic Pathways To Current Therapeutic Implications. Vol. 14, *Life. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI);* 2024.
- [35] Xu YH, Gao CL, Guo HL, Zhang WQ, Huang W, Tang SS, Et Al. Sodium Butyrate Supplementation Ameliorates Diabetic Inflammation In Db/Db Mice. *Journal Of Endocrinology.* 2018 Sep 1;238(3):231–44.
- [36] Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic Butyrate-Producing Communities In Humans: An Overview Using Omics Data [Internet]. 2017. Available From: <https://journals.asm.org/journal/mSystems>
- [37] Hu S, Kuwabara R, De Haan BJ, Smink AM, De Vos P. Acetate And Butyrate Improve B-Cell Metabolism And Mitochondrial Respiration Under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 2;21(4).
- [38] Cui J, Ramesh G, Wu M, Jensen ET, Crago O, Bertoni AG, Et Al. Butyrate-Producing Bacteria And Insulin Homeostasis: The Microbiome And Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES). *Diabetes.* 2022 Nov 1;71(11):2438–46.
- [39] Nur Hasanah M, Tanziha I. Pengetahuan Gizi, Konsumsi Fast Food, Asupan Serat, Dan Status Gizi Siswa SMA KORNITA. *Jurnal Ilmu Gizi Dan Dietetik.* 2023 Jun 29;2(2):74–82.
- [40] Sommesse L, Zullo A, Mancini FP, Fabbricini R, Soricelli A, Napoli C. Clinical Relevance Of Epigenetics In The Onset And Management Of Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 12, *Epigenetics.* Taylor And Francis Inc.; 2017. P. 401–15.
- [41] Cho JH, Chae CW, Lim JR, Jung YH, Han SJ, Yoon JH, Et Al. Sodium Butyrate Ameliorates High Glucose-Suppressed Neuronal Mitophagy By Restoring PRKN Expression Via Inhibiting The RELA-HDAC8 Complex. *Autophagy.* 2024;20(7):1505–22.
- [42] Yuille S, Reichardt N, Panda S, Dunbar H, Mulder IE. Human Gut Bacteria As Potent Class I Histone Deacetylase Inhibitors In Vitro Through Production Of Butyric Acid And Valeric Acid. *Plos One.* 2018 Jul 1;13(7).
- [43] Xing X, Jiang Z, Tang X, Wang P, Li Y, Sun Y, Et Al. Sodium Butyrate Protects Against Oxidative Stress In Hepg2 Cells Through Modulating Nrf2 Pathway And Mitochondrial Function. *J Physiol Biochem.* 2016 Aug 1;73(3):405–14.
- [44] Dong W, Jia Y, Zhang H, Li T, Huang W, Chen X, Et Al. Sodium Butyrate Activates NRF2 To Ameliorate Diabetic Nephropathy 1 Possibly Via Inhibition Of HDAC 2 3. 2016.
- [45] Pina Mollica M, Raso GM, Cavaliere G, Trinchese G, De Filippo C, Aceto S, Et Al. Butyrate Regulates Liver Mitochondrial Function, Efficiency, And Dynamic, In Insulin Resistant Obese Mice. 2017.
- [46] Chriett S, Zerzaihi O, Vidal H, Pirola L. The Histone Deacetylase Inhibitor Sodium Butyrate Improves Insulin Signalling In Palmitate-Induced Insulin Resistance In L6 Rat Muscle Cells Through Epigenetically-Mediated Up-Regulation Of Irs1. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Jan 5;439:224–32.

- [47] Ling C, Rönn T. Epigenetics In Human Obesity And Type 2 Diabetes. Vol. 29, Cell Metabolism. Cell Press; 2019. P. 1028–44.
- [48] Zhang Z, Liu H, Liu J. Akt Activation: A Potential Strategy To Ameliorate Insulin Resistance. Vol. 156, Diabetes Research And Clinical Practice. Elsevier Ireland Ltd; 2019.
- [49] Rios-Morales M, Vieira-Lara MA, Homan E, Langelaar-Makkinje M, Gerding A, Li Z, Et Al. Butyrate Oxidation Attenuates The Butyrate-Induced Improvement Of Insulin Sensitivity In Myotubes. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2022 Nov 1;1868(11).
- [50] Zhong J, Agha G, Baccarelli AA. The Role Of DNA Methylation In Cardiovascular Risk And Disease: Methodological Aspects, Study Design, And Data Analysis For Epidemiological Studies. Vol. 118, Circulation Research. Lippincott Williams And Wilkins; 2016. P. 119–31.
- [51] Jourova L, Anzenbacherova E, Dostal Z, Anzenbacher P, Briolotti P, Rigal E, Et Al. Butyrate, A Typical Product Of Gut Microbiome, Affects Function Of The Ahr Gene, Being A Possible Agent Of Crosstalk Between Gut Microbiome, And Hepatic Drug Metabolism. Journal Of Nutritional Biochemistry. 2022 Sep 1;107.
- [52] Zhong FY, Li J, Wang YM, Chen Y, Song J, Yang Z, Et Al. MicroRNA-506 Modulates Insulin Resistance In Human Adipocytes By Targeting S6K1 And Altering The IRS1/PI3K/AKT Insulin Signaling Pathway. J Bioenerg Biomembr. 2021 Dec 1;53(6):679–92.
- [53] Nigi L, Grieco GE, Ventriglia G, Brusco N, Mancarella F, Formichi C, Et Al. MicRNAs As Regulators Of Insulin Signaling: Research Updates And Potential Therapeutic Perspectives In Type 2 Diabetes. Vol. 19, International Journal Of Molecular Sciences. MDPI AG; 2018.
- [54] Sun B, Jia Y, Yang S, Zhao N, Hu Y, Hong J, Et Al. Sodium Butyrate Protects Against High-Fat Diet-Induced Oxidative Stress In Rat Liver By Promoting Expression Of Nuclear Factor E2-Related Factor 2. British Journal Of Nutrition. 2019 Aug 28;122(4):400–10.
- [55] Khan S, Jena G. Sodium Butyrate Reduces Insulin-Resistance, Fat Accumulation And Dyslipidemia In Type-2 Diabetic Rat: A Comparative Study With Metformin. Chem Biol Interact. 2016 Jul 25;254:124–34.
- [56] Ma X, Wang Q. Short-Chain Fatty Acids Attenuate Renal Fibrosis And Enhance Autophagy Of Renal Tubular Cells In Diabetic Mice Through The HDAC2/ULK1 Axis. Endocrinology And Metabolism. 2022 Jun 1;37(3):432–43.
- [57] Pedersen SS, Ingerslev LR, Olsen M, Prause M, Billestrup N. Butyrate Functions As A Histone Deacetylase Inhibitor To Protect Pancreatic Beta Cells From IL-1 β -Induced Dysfunction. FEBS Journal. 2024 Feb 1;291(3):566–83.
- [58] Pedersen SS, Prause M, Williams K, Barrès R, Billestrup N. Butyrate Inhibits IL-1 β -Induced Inflammatory Gene Expression By Suppression Of NF-Kb Activity In Pancreatic Beta Cells. Journal Of Biological Chemistry. 2022 Sep 1;298(9).
- [59] Pedersen SS, De Mets RDM, De Melo JML, Irazoki A, Macdonald PE, Prause M, Et Al. The Gut Microbial Metabolite Butyrate Alleviates IL-1 β -Induced Mitochondrial Dysfunction And Oxidative Stress In Pancreatic Islets. FASEB Journal. 2025 Jun 15;39(11).
- [60] Matheus VA, Monteiro LCS, Oliveira RB, Maschio DA, Collares-Buzato CB. Butyrate Reduces High-Fat Diet-Induced Metabolic Alterations, Hepatic Steatosis And Pancreatic Beta Cell And Intestinal Barrier Dysfunctions In Prediabetic Mice. Exp Biol Med. 2017 Jun 1;242(12):1214–26.
- [61] Wu J, Jiang Z, Zhang H, Liang W, Huang W, Zhang H, Et Al. Sodium Butyrate Attenuates Diabetes-Induced Aortic Endothelial Dysfunction Via P300-Mediated Transcriptional Activation Of Nrf2. Free Radic Biol Med. 2018 Aug 20;124:454–65.
- [62] Bridgeman S, Ellison G, Newsholme P, Mamotte C. The HDAC Inhibitor Butyrate Impairs B Cell Function And Activates The Disallowed Gene Hexokinase I. Int J Mol Sci. 2021 Dec 1;22(24).
- [63] Zhao T, Zhang X, Xiang Q, Liu Y, Li X, Gu J, Et Al. Sodium Butyrate Ameliorated Bile Acid Metabolism In Diabetes Mellitus By PI3K/AKT Signaling Pathway Via The Gut–Liver Axis. Curr Issues Mol Biol. 2025 Sep 1;47(9).
- [64] Ma X, Wang Q. Short-Chain Fatty Acids Attenuate Renal Fibrosis And Enhance Autophagy Of Renal Tubular Cells In Diabetic Mice Through The HDAC2/ULK1 Axis. Endocrinology And Metabolism. 2022 Jun 1;37(3):432–43.
- [65] Prause M, Pedersen SS, Tsonkova V, Qiao M, Billestrup N. Butyrate Protects Pancreatic Beta Cells From Cytokine-Induced Dysfunction. Int J Mol Sci. 2021 Oct 1;22(19).
- [66] Zhang L, Du J, Yano N, Wang H, Zhao YT, Dubielecka PM, Et Al. Sodium Butyrate Protects Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction And Metabolic Disorders In Type II Diabetic Mice. J Cell Biochem. 2017 Aug 1;118(8):2395–408.
- [67] Bouter KEC, Bakker GJ, Levin E, Hartstra A V., Kootte RS, Udayappan SD, Et Al. Differential Metabolic Effects Of Oral Butyrate Treatment In Lean Versus Metabolic Syndrome Subjects Article. Clin Transl Gastroenterol. 2018 May 1;9(5).
- [68] Wu J, Jiang Z, Zhang H, Liang W, Huang W, Zhang H, Et Al. Sodium Butyrate Attenuates Diabetes-Induced Aortic Endothelial Dysfunction Via P300-Mediated Transcriptional Activation Of Nrf2. Free Radic Biol Med. 2018 Aug 20;124:454–65.

- [69] Putri RA, Suzan R, Mulyadi D. Korelasi Asupan Serat Terhadap Rasio Lingkar Pinggang-Panggul Dan Tekanan Darah Pada Overweight Dan Obesitas Di Civitas Akademika Prodi Kedokteran Fkik Universitas Jambi.
- [70] Riyanto RA, Nafisah DA, Studi P, Pangan T, Pertanian F, Sultan U, Et Al. Telaah Singkat Aplikasi Oligosakarida Dari Umbi-Umbian Lokal Indonesia Sebagai Prebiotik Short Review Of Oligosaccharides Application From Local Indonesian Tubers As Prebiotic [Internet]. Vol. 2, Journal Of Food And Agricultural Product. 2022. Available From: <Http://Journal.Univetbantara.Ac.Id/Index.Php/Jfap>
- [71] Santoso P, Maliza R, Rahayu R, Manura MIA. Fibers From Tubers And Rhizomes Of Local Plant Species In Indonesia As A Potent Dietary Supplement To Prevent Diet-Induced Obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2024;31(1):84–92.
- [72] Sujaya IN, Mariyatun M, Hasan PN, Manurung NEP, Pramesi PC, Juffrie M, Et Al. Randomized Study Of Lactaseibacillus Fermented Milk In Indonesian Elderly Houses: Impact On Gut Microbiota And Gut Environment. World J Gastroenterol. 2025 Mar 28;31(12).
- [73] Wibowo H, Harbuwono DS, Tahapary DL, Kartika R, Pradipta S, Larasati RA. Impact Of Sodium Butyrate Treatment In LPS-Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells Of Poorly Controlled Type 2 DM. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jul 29;12.