



Pengaruh Suplementasi Asam Folat Terhadap Kontrol Glikemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Evidence-Based Case Report

Isabella Febrina Lumbantoruan*, Steffi Sonia

Universitas Indonesia, Indonesia

Email: ILumbantoruan@gmail.com*

Kata Kunci

asam folat; diabetes melitus tipe 2; kontrol glikemik; HbA1c.

Abstrak

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan penyakit kronis yang tidak menular dan diproyeksikan akan terus meningkat secara global, sehingga menjadi beban dalam sistem perawatan kesehatan di negara maju maupun berkembang. Diabetes melitus tipe 2 dapat disebabkan karena memiliki kadar homosistein yang tinggi sehingga terjadi resistensi insulin. Pemberian asam folat, baik secara tunggal maupun dalam kombinasi dengan vitamin B lainnya, telah terbukti efektif dalam menurunkan konsentrasi homosistein. Tujuan: mengetahui efektivitas suplementasi asam folat sebagai terapi adjuvan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dalam memperbaiki kontrol glikemik, yang diukur melalui parameter penanda HbA1C. Metode: pencarian literatur dilakukan melalui tiga basis data utama, yaitu PubMed, Cochrane, dan Scopus, dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan oleh penulis dan selanjutnya dilakukan telaah kritis. Hasil: Terdapat empat artikel berupa dua systematic review/meta-analysis, satu meta-analisis dan satu randomized controlled trial (RCT) yang memenuhi kriteria eligibilitas. Validitas studi dinilai cukup baik. Hasil dari keempat studi tersebut didapatkan tiga meta-analisis tidak memberikan efek signifikan pada perbaikan HbA1c, sedangkan satu studi RCT memberikan efek signifikan pada perbaikan HbA1c. Kesimpulan : Temuan saat ini belum memberikan bukti yang meyakinkan untuk mendukung suplementasi asam folat sebagai pendekatan terapeutik untuk menurunkan HbA1c pada diabetes melitus tipe 2. Efek dari suplementasi asam folat terhadap HbA1c pada diabetes melitus tipe 2 perlu diteliti kembali melalui uji klinis terkontrol acak lanjutan dengan durasi minimal 12 minggu.

Keywords

folate; folic acid; type 2 diabetes mellitus; glycemic control

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus is a chronic non-communicable disease that is projected to continue increasing globally, thereby placing a burden on healthcare systems in both developed and developing countries. High levels of homocysteine have been associated with insulin resistance and may contribute to the development of Type 2 Diabetes Mellitus. The administration of folate, either alone or in combination with other B vitamins, has been proven effective in reducing homocysteine concentrations. Aim: to determine the effectiveness of folate supplementation as an adjuvant therapy for patients with type 2 Diabetes Mellitus in correcting glycemic control, as measured by glucose homeostasis markers. Methods: Literature search conducted through three main databases, namely PubMed, Cochrane, and Scopus, applying the inclusion and exclusion criteria set by the author, followed by a critical review. Result: There are four articles consisting of two systematic reviews/meta-analyses, one meta-analysis, and one randomized controlled trial (RCT) that meet the eligibility criteria. The validity of the study is assessed as quite good. The results from the four studies indicate that three meta-analyses did not show a significant effect on the improvement of HbA1c, while one RCT study demonstrated a significant effect on the improvement of HbA1c. Conclusion: Current findings do not provide convincing evidence to support folic acid supplementation as a therapeutic approach to reduce HbA1c in type 2 diabetes mellitus. The effect of folic acid supplementation on HbA1c in type 2 diabetes mellitus needs to be further investigated through ongoing randomized controlled clinical trials with a minimum duration of 12 weeks.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit kronis tidak menular yang insidensinya diperkirakan akan terus meningkat secara global. Kondisi ini memiliki dampak yang signifikan terhadap mortalitas, menurunkan angka harapan hidup, serta menambah beban sistem pelayanan kesehatan, baik di negara maju maupun berkembang (Lind et al., 2019). Secara global, prevalensi diabetes telah mencapai 536,6 juta orang pada tahun 2021 dan diproyeksikan meningkat sebesar 46% pada tahun 2045. Di Indonesia, angka prevalensi diabetes pada tahun 2023 tercatat sebesar 11,7%, mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2021. Selain itu, DMT2 merupakan penyebab langsung kematian pada 1,6 juta individu, dengan 47% kasus kematian terjadi sebelum usia 70 tahun (Wang et al., 2022).

Kriteria keberhasilan perbaikan kontrol glikemik pada pasien DMT2 secara umum dievaluasi melalui pemeriksaan kadar HbA1c, yang dianggap sebagai standar emas dalam penilaian kontrol glikemik (Muzurović et al., 2021). Ketidakefektifan kontrol glikemik pada DMT2 dapat menyebabkan terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, seperti neuropati, nefropati, serta penyakit kardiovaskular, yang pada akhirnya meningkatkan beban pelayanan kesehatan dan angka mortalitas, khususnya di negara-negara berkembang (Wang et al., 2022; Muzurović et al., 2021). Berdasarkan studi Monami et al. (2013), dilaporkan bahwa terdapat peningkatan risiko mortalitas yang signifikan seiring dengan kenaikan kadar HbA1c sebesar 1% pada kisaran nilai HbA1c sekitar 7,5% (El-Khodary, Dabees, & Werida, 2022).

Perbaikan kontrol glikemik pada pasien DMT2 dapat dicapai melalui modifikasi pola makan dan perubahan gaya hidup (Wang et al., 2022). Asam folat berperan sebagai kofaktor dalam proses metilasi DNA dan menurunkan kadar homosistein, sehingga berpotensi memperbaiki resistensi insulin pada pasien DMT2 (Satapathy, Bandyopadhyay, Patro, Khan, & Naik, 2020). Defisiensi donor metil dapat menyebabkan peningkatan kadar homosistein, pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif dan peradangan sistemik. Kedua kondisi tersebut diketahui dapat mengganggu pensinyalan insulin serta merusak sekresi insulin oleh sel β pankreas (Muzurović et al., 2021). Selain itu, hiperhomosistein dan disfungsi endotel dapat menghambat distribusi insulin ke jaringan perifer, sehingga mengganggu proses penyerapan glukosa (Monami et al., 2013). Sesuai dengan studi Kumar et al. (2017), peningkatan kadar homosistein jangka panjang secara langsung berdampak pada metabolisme glukosa di sel β pankreas dan berhubungan dengan gangguan pensinyalan insulin pada jaringan perifer. Namun, hasil penelitian RCT yang mengevaluasi efek suplementasi asam folat terhadap HbA1c pada pasien DMT2 masih menunjukkan hasil yang inkonklusif (El-Khodary et al., 2022). Penelitian oleh Gargari et al. (2011), menunjukkan adanya penurunan kadar HbA1c pada kelompok yang menerima suplementasi asam folat, sementara studi Zhao et al. tidak menemukan efek signifikan suplementasi asam folat terhadap kadar HbA1c.

Kontrol glikemik yang optimal pada pasien DMT2 berhubungan dengan perbaikan luaran klinis (Lind et al., 2019). Intervensi nutrisi melalui suplementasi asam folat pada pasien DMT2 diharapkan dapat menurunkan hiperhomosistein, sehingga berpotensi mengurangi risiko komplikasi dan mortalitas (Lind et al., 2019; Kumar et al., 2017). Berdasarkan hal tersebut, diperlukan kajian lebih lanjut untuk mengevaluasi apakah

suplementasi asam folat sebagai terapi adjuvan dapat memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DMT2 (Zhao, Schooling, & Zhao, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas suplementasi asam folat sebagai terapi adjuvan dalam memperbaiki kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2 melalui metode evidence-based case report. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi praktisi kesehatan dengan menyediakan bukti ilmiah terkini mengenai efektivitas suplementasi asam folat dalam tatalaksana DMT2 sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan dalam praktik klinis, bagi pasien dalam mempertimbangkan intervensi nutrisi yang aman dan potensial untuk membantu mengontrol kadar glukosa darah, serta bagi penelitian selanjutnya sebagai dasar untuk studi lebih lanjut dengan desain yang lebih rigor, sampel yang lebih besar, dan durasi intervensi yang lebih panjang untuk mengeksplorasi manfaat suplementasi asam folat pada kontrol glikemik.

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur dilakukan secara independen pada tiga basis data elektronik yaitu PubMed, Cochrane dan Scopus pada tanggal 10 Juli 2025. Kata kunci yang digunakan dalam strategi pencarian disesuaikan dengan komponen dalam PICO yakni “folate”, “folic acid”, “glycemic control”, “glycated hemoglobin”, “Hb a1c” dan “diabetes mellitus”. Pencarian menggunakan *advanced search* dan memasukkan terminologi Mesh serta menggunakan boolean operator “OR” dan “AND” (**Tabel 1**). Artikel akan diseleksi dalam dua tahap berupa penyaringan awal berdasarkan judul dan abstrak, kemudian dilanjutkan dengan telaah *full text* untuk menentukan kelayakan akhir

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusi studi yaitu pasien dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 yang berusia di atas 18 tahun dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2, diberikan intervensi asam folat atau plasebo, dengan luaran HbA1c, desain studi berupa *Randomized Controlled Trials* (RCT), *systematic review*, atau *meta-analysis*, artikel dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Kriteria eksklusi yaitu penelitian tidak dilakukan pada manusia, tidak tersedianya artikel *full text* dan studi primer yang telah masuk ke dalam *systematic review/meta-analysis*.

Metode Telaah Kritis

Metode telaah kritis menggunakan metode penilaian dari CEBM (*Centre for Evidence Based Medicine*) dari *University of Oxford*. Setiap artikel akan dilakukan penilaian *validity*, *importance* dan *applicability* sesuai dengan artikel yang didapat

Skenario Klinis

Seorang laki-laki berusia 67 tahun datang ke poli gizi klinik dengan keluhan kadar glukosa darah yang tinggi walau sudah minum obat teratur. Pasien diketahui memiliki riwayat kencing manis sejak tiga tahun yang lalu dan mengonsumsi metformin 3x500 mg. Pada awal kontrol, kadar glukosa darah pasien sudah terkoreksi. Namun, selanjutnya selama perawatan kadar glukosa darah sewaktu menjadi tinggi yaitu 238 mg/dL.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal dan pemeriksaan fisik lainnya dalam batas normal. Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan glukosa darah puasa 180 mg/dL, kadar glukosa darah 2 jam pasca makan 240 mg/dL dan HbA1c 8,1%.

Pasien telah diberikan tatalaksana terapi medik gizi dan melakukan pemantauan. Pasien pernah diberitahukan oleh temannya bahwa meminum vitamin asam folat dapat memperbaiki kadar glukosa darahnya. Pasien bertanya apakah informasi ini benar.

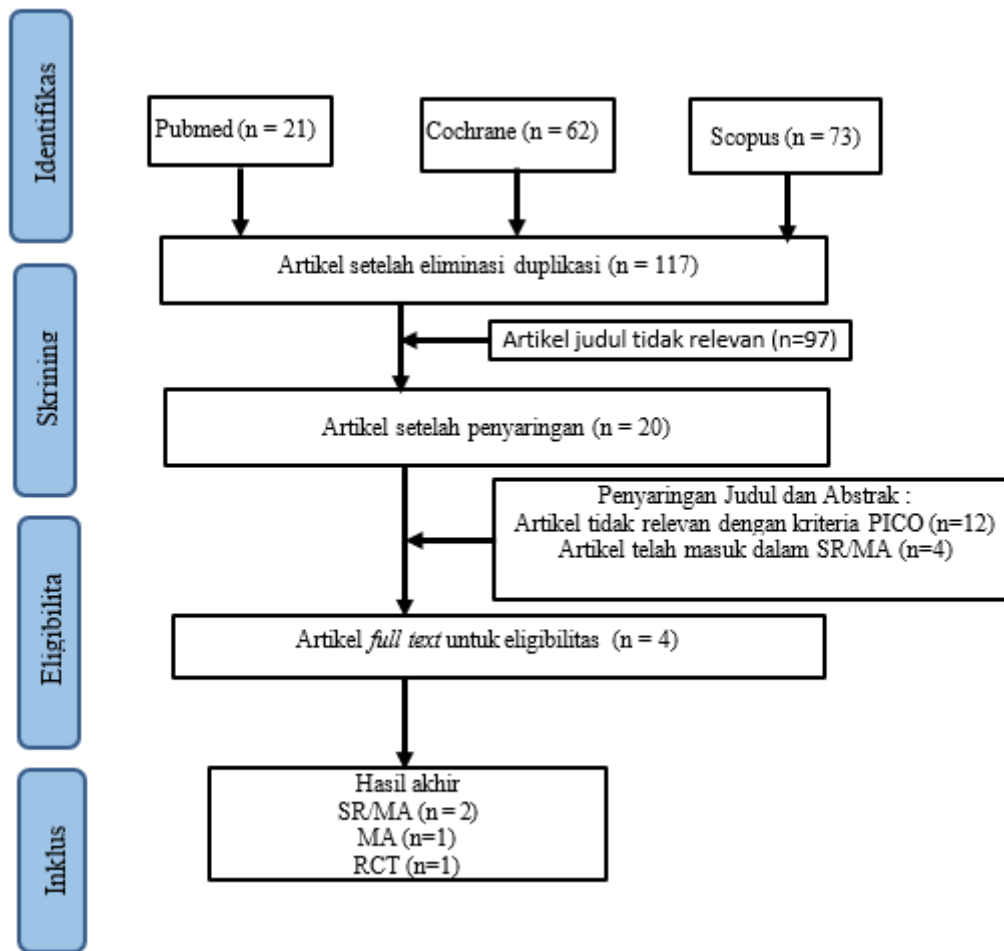
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian dari Pubmed, Cochrane dan Scopus didapatkan sebanyak 156 studi (Tabel 1). Proses seleksi dapat dilihat pada diagram PRISMA (Gambar 1). Jurnal yang diperoleh dilakukan eliminasi duplikasi dan seleksi berdasarkan kerangka PICO serta kriteria kelayakan yang telah ditentukan sebelumnya. Rincian karakteristik studi, meliputi desain penelitian, populasi, intervensi, dan luaran yang dievaluasi, dipaparkan pada bagian Tabel 2. Telaah kritis pada masing – masing studi dapat dilihat pada Tabel 4 dan Tabel 5 serta Tabel 6 yang memuat overlapping studi primer yang dimuat ke dalam lebih dari satu meta-analisis atau tinjauan sistematik (Asbaghi et al., 2021).

Tabel 1. Metode Strategi Pencarian Artikel

Database	Strategi Pencarian	Hits
Pubmed	(((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (diabetes mellitus[Title/Abstract])) AND (((folate[MeSH Terms]) OR (folate[Title/Abstract])) OR (folic acid[MeSH Terms])) OR (folic acid[Title/Abstract])) AND (((((glycemic control[MeSH Terms]) OR (glycemic control[Title/Abstract])) OR (hb a1c[MeSH Terms])) OR (hb a1c[Title/Abstract])) OR (glycated hemoglobin[MeSH Terms])) OR (glycated hemoglobin[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	21
Cochrane	#1 folate #2 folic acid #3 glycemic control #4 glycated Hemoglobin #5 Hb A1c #6 diabetes mellitus #7 #1 OR #2 #8 #3 OR #4 OR #5 #9 #7 AND #8 AND #6	62
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (diabetes mellitus)) AND ((TITLE-ABS-KEY (folate) OR TITLE-ABS-KEY (folic acid))) AND ((TITLE-ABS-KEY (glycated hemoglobin) OR TITLE-ABS-KEY (glycemic control) OR TITLE-ABS-KEY (hba1c))) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Randomized Controlled Trial") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Systematic Review"))	73

Sumber: Disusun berdasarkan hasil pencarian literatur pada database PubMed, Cochrane, dan Scopus,



Gambar 1. Diagram PRISMA

RCT: *Randomized Controlled Trial*, UR/MA: *Umbrella Review/Meta-Analysis*

Sumber: Dikembangkan oleh penulis berdasarkan pedoman PRISMA 2020

Tabel 2. Karakteristik Studi yang Terpilih

Peneliti (tahun)	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Luaran	Hasil
Zhao JV, dkk, ⁸ (2018)	SRMA	18 studi (4 RCT dengan pasien DMT2 n=313)	Suplementasi asam folat 0,15–5 mg selama 4 minggu–24 minggu	HbA1c, kadar glukosa darah, HOMA-IR, insulin puasa	Suplementasi asam folat berefek signifikan secara klinik pada perbaikan kadar glukosa puasa, HOMA-IR dan insulin. Namun tidak memberikan efek yang jelas pada HbA1c.
Lind MV, dkk, ¹ (2019)	MA	29 studi (8 RCT dengan pasien DMT2 n=644)	Suplementasi asam folat 0,25–5 mg selama 4 minggu–104 minggu	HbA1c, kadar glukosa darah, HOMA-IR, insulin puasa	Suplementasi asam folat menunjukkan efek signifikan secara statistik pada penurunan insulin puasa dan HOMA-IR, tetapi tidak ada efek keseluruhan yang diamati untuk glukosa puasa atau HbA1c.
Omid dkk, ⁹ (2021)	SRMA	24 studi (4 RCT dengan)	Suplementasi asam folat 0,25–	HbA1c, kadar glukosa	Terdapat penurunan signifikan secara statistik pada kadar glukosa, insulin

Peneliti (tahun)	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Luaran	Hasil
		pasien DMT2 (n=170)	5 mg selama 4-12 minggu	darah, HOMA-IR, insulin puasa	puasa, dan HOMA-IR setelah suplementasi asam folat. Namun tidak ada efek signifikan yang terdeteksi untuk HbA1C.
El-khodary N dkk., ⁶ (2022)	RCT	100 Pasien DMT2	Suplementasi asam folat 5 mg selama 12 minggu	HbA1c, glukosa darah puasa, insulin puasa, HOMA-IR,	Suplementasi asam folat menunjukkan penurunan signifikan secara statistik pada kadar homosistein dan sortilin serum. Setelah 3 bulan intervensi terdapat penurunan kadar glukosa darah, HbA1c, insulin serum dan resistensi insulin pada kelompok asam folat, namun tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok plasebo.

RCT: *randomized controlled trial*; SRMA: *systematic review meta analysis*; DMT2: diabetes melitus tipe 2; MA: *meta-analysis*; HbA1c: hemoglobin glikosilat; HOMA-IR: *homeostasis model assessment- insulin resistance*

Sumber: hasil telaah kritis terhadap 4 artikel terpilih

Tabel 3. Kriteria relevansi

Peneliti (tahun)	Kesamaan Populasi	Kesamaan faktor penentu	Kesamaan luaran
Zhao Y dkk., 2018 ⁸	+	+	+
Lind MV dkk., 2019 ¹	+	+	+
Omid dkk., 2021 ⁹	+	+	+
El-khodary N dkk., 2022 ⁶	+	+	+

Sumber: Penilaian kesesuaian populasi, intervensi, dan luaran dari keempat studi terpilih

Laporan kasus berbasis bukti ini mensintesis temuan dari empat studi utama, yaitu satu RCT⁶, satu meta-analisis dari RCT (El-Khodary et al., 2022), dan dua systematic review/meta-analisis dari RCT (Lind et al., 2019). Keempat studi tersebut digunakan untuk menilai efek suplementasi asam folat terhadap HbA1c pada pasien DMT2. Secara umum, keempat studi tersebut memiliki kriteria inklusi yang sama, yaitu pasien dewasa dengan diagnosis DMT2, serta mengevaluasi luaran yang sama. Namun, terdapat perbedaan dalam kualitas studi dan intervensi yang diterapkan. Perbedaan tersebut dianalisis secara kritis dengan menggunakan pendekatan validitas, kepentingan, dan aplikasi.

Berdasarkan pendekatan validitas, perbedaan utama antara studi terletak pada kualitas bukti yang dihasilkan. Studi El-Khodary (2022) menunjukkan kualitas bukti yang cukup baik karena menggunakan desain double blind RCT, dilengkapi analisis statistik yang jelas, serta

pelaporan drop out secara lengkap. Meskipun demikian, risiko bias atrisi tetap ada karena tidak disertai analisis intention to treat. Sementara studi Zhao et al. (2018), Lind et al. (2019), dan Asbaghi et al. (2021) memiliki keunggulan yaitu desain systematic review dan/atau meta analysis, evaluasi risiko bias yang sistematis, terdapat analisis subkelompok, serta pelaporan statistik yang transparan. Kualitas bukti ketiga studi tersebut menurun akibat tingginya heterogenitas, risiko bias yang masih ada, serta variasi yang berbeda dari karakteristik sampel seperti ukuran sampel, dosis, durasi dan komorbid pada populasi.

Ketiga meta-analisis (Lind et al., 2019; Zhao et al., 2018; Asbaghi et al., 2021) memberikan hasil secara konsisten tidak signifikan secara klinis dan statistik untuk perbaikan HbA1c setelah suplementasi asam folat. Selain itu, pada dua studi systematic review/meta-analisis dan satu meta-analisis terdapat overlapping studi primer. Terdapat total sembilan studi primer pada ketiga meta-analisis, baik overlapping atau tidak, dan hanya satu studi primer yakni Gargari et al. (2011) yang menunjukkan perbaikan HbA1c signifikan secara klinis dan statistik, sementara delapan studi lainnya tidak signifikan (lihat Tabel 6). Sebaliknya, studi El-khodary et al. (2022) menunjukkan hasil bermakna secara klinis dan statistik pada penurunan HbA1c setelah 3 bulan pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kontrol. Secara keseluruhan, temuan dari keempat studi tersebut secara konsisten menunjukkan bahwa suplementasi asam folat belum memberikan manfaat pada perbaikan HbA1c.

HbA1c merupakan penanda kontrol glikemik yang signifikan pada DMT2. Berbeda dengan hasil suplementasi pada luaran HbA1c, pada luaran lain seperti kadar glukosa darah puasa (El-Khodary et al., 2022; Zhao et al., 2018; Asbaghi et al., 2021), HOMA-IR (El-Khodary et al., 2022; Zhao et al., 2018; Asbaghi et al., 2021) dan insulin puasa (Lind et al., 2019; El-Khodary et al., 2022; Zhao et al., 2018; Asbaghi et al., 2021) menunjukkan manfaat dan signifikan secara klinis dan statistik. Hal ini diperkirakan terkait dengan mekanisme kerja asam folat yang secara bertahap memperbaiki resistensi insulin. Oleh karena itu, perubahan nilai HbA1c membutuhkan waktu lebih lama untuk terdeteksi, mengingat HbA1c mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama 2–3 bulan terakhir (Beltran del Rio et al., 2016). Studi yang dilakukan Zhao et al. (2018), Lind et al. (2019), dan Asbaghi et al. (2021), umumnya menerapkan durasi suplementasi asam folat antara 4 hingga 8 minggu, sehingga periode intervensi tersebut kemungkinan belum cukup lama untuk menghasilkan perubahan signifikan pada HbA1c.

Beberapa mekanisme yang menunjukkan peranan asam folat dalam meningkatkan sensitivitas insulin yakni asam folat sebagai donor karbon yang penting dalam metabolisme, kofaktor dalam proses metilasi DNA dan sebagai antioksidan yang menurunkan stres oksidatif, homosistein serta peradangan sistemik. Ketiga kondisi tersebut diketahui dapat mengganggu pensinyalan insulin serta sekresi insulin oleh sel β pankreas (Kumar et al., 2017; Gargari et al., 2011; Yang et al., 2023). Selain itu, hiperhomosisteinemia dapat mengganggu fosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan disfungsi endotel sehingga menghambat distribusi insulin ke jaringan perifer, pada akhirnya mengganggu proses ambilan glukosa (Shah et al., 2008; Bagherieh et al., 2023). Studi Drzewoski et al. (2000). Studi Drzewoski et al. (2000) menunjukkan bahwa pasien DMT2 dengan kontrol glukosa buruk memiliki kadar homosistein lebih tinggi dan asam folat serum lebih rendah dibandingkan pasien dengan glukosa terkontrol. Selain itu, studi Movva et al. (2011) menemukan adanya polimorfisme C677T, gen yang mengkode enzim metilenetetrahidrofolat reduktase (MTHFR) yang berperan dalam metabolisme folat, dapat

meningkatkan kadar homosistein sehingga risiko terjadinya diabetes melitus juga meningkat. Studi Donnellan et al. (2022) juga melaporkan kerusakan DNA yang diukur dengan keberadaan mikronuklei dapat disebabkan oleh defisiensi asam folat sehingga meningkatkan efek stres oksidatif pada pasien DMT2. Dengan demikian, dihipotesiskan bahwa suplementasi asam folat dapat memperbaiki kontrol glikemik melalui penurunan kadar homosistein, stres oksidatif serta peradangan sistemik (El-Khodary et al., 2022; Gargari et al., 2011).

Temuan saat ini berdasarkan bukti yang ada belum cukup kuat untuk merekomendasikan suplementasi asam folat sebagai intervensi adjuvan untuk menurunkan HbA1c pada pasien DMT2. Variasi dosis, durasi, dan intervensi tambahan pada berbagai penelitian, ditambah dengan kualitas metodologis yang rendah, menghasilkan tingkat kepastian bukti yang rendah. Keterbatasan ini menekankan perlunya untuk melakukan uji coba terkontrol acak yang dirancang baik, dengan regimen asam folat yang terstandarisasi, durasi minimal 12 minggu untuk memastikan potensi manfaat asam folat terhadap HbA1c pada DMT2.

KESIMPULAN

Temuan saat ini belum memberikan bukti yang meyakinkan untuk mendukung suplementasi asam folat sebagai pendekatan terapeutik untuk menurunkan HbA1c pada DMT2. Efek dari suplementasi asam folat terhadap HbA1c pada DMT2 perlu diteliti kembali melalui uji klinis terkontrol acak lanjutan dengan durasi minimal 12 minggu. Berdasarkan temuan penelitian, disarankan: (1) Klinisi dapat mempertimbangkan suplementasi asam folat pada pasien DM tipe 2 dengan defisiensi folat atau hiperhomosisteinemia untuk manfaat parameter metabolik selain HbA1c; (2) Diperlukan RCT lanjutan dengan durasi minimal 12 minggu, sampel besar, dan kontrol ketat terhadap faktor perancu untuk memastikan efek suplementasi pada HbA1c; (3) Pembuat kebijakan perlu menjadikan temuan ini sebagai bahan pertimbangan untuk pengembangan panduan klinis, dengan menekankan kebutuhan evidence yang lebih kuat sebelum membuat rekomendasi definitif.

DAFTAR PUSTAKA

- Asbaghi, O., Ashtary-Larky, D., Bagheri, R., Moosavian, S. P., Olyaei, H. P., Nazarian, B., Rezaei Kelishadi, M., Wong, A., Candow, D. G., Dutheil, F., Suzuki, K., & Alavi Naeini, A. (2021). Folic acid supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 13(7), 2355. <https://doi.org/10.3390/nu13072355>
- Bagherieh, M., et al. (2023). Folic acid ameliorates palmitate-induced inflammation through decreasing homocysteine and inhibiting NF- κ B pathway in HepG2 cells. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129, 893–900.
- Beltran del Rio, M., Tiwari, M., Amodu, L. I., Cagliani, J., & Rodriguez Rilo, H. L. R. (2016). Glycated hemoglobin, plasma glucose, and erythrocyte aging. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10, 1303–1307.
- Donnellan, L., et al. (2022). Folic acid deficiency increases sensitivity to DNA damage by glucose and methylglyoxal. *Mutagenesis*, 37, 24–33.
- El-Khodary, N. M., Dabees, H., & Werida, R. H. (2022). Folic acid effect on homocysteine, sortilin levels and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrition & Diabetes*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41387-022-00210-6>

- Gargari, B. P., Aghamohammadi, V., & Aliasgharzadeh, A. (2011). Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94, 33–38.
- Kumar, A., et al. (2017). The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition & Metabolism*, 14, 78.
- Lind, M. V., Lauritzen, L., Kristensen, M., Ross, A. B., & Eriksen, J. N. (2019). Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 109(1), 29–42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy234>
- Mokgalaboni, K., Mashaba, G. R., Phoswa, W. N., & Lebelo, S. L. (2024). Folic acid supplementation on inflammation and homocysteine in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition & Diabetes*, 14(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00282-6>
- Monami, M., et al. (2013). HbA1c levels and all-cause mortality in type 2 diabetic patients: Epidemiological evidence of the need for personalised therapeutic targets. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23, 300–306.
- Movva, S., et al. (2011). Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. *Gene Biology*, 15, 257–261.
- Muzurović, E., Kraljević, I., Solak, M., Dragnić, S., & Mikhailidis, D. P. (2021). Homocysteine and diabetes: Role in macrovascular and microvascular complications. *Journal of Diabetes Complications*, 35, 107834.
- Satapathy, S., Bandyopadhyay, D., Patro, B. K., Khan, S., & Naik, S. (2020). Folic acid and vitamin B12 supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus: A multi-arm randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 53, 102526. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102526>
- Wang, H., et al. (2022). IDF Diabetes Atlas: Estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183.
- Yang, X., Hu, R., Wang, Z., Hou, Y., & Song, G. (2023). Associations between serum folate level and HOMA-IR in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 16, 1481–1491.
- Zhao, J. V., Schooling, C. M., & Zhao, J. X. (2018). The effects of folate supplementation on glucose metabolism and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Epidemiology*, 28(4), 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.02.001>



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).