

LITERATURE REVIEW : PENGARUH INTERMITTENT FASTING TERHADAP PENURUNAN KADAR HbA1c PENDERITA DIABETES DI ASIA

Yopa Frisdiana^{1*}, Trisari Anggondowati²

Program Studi Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia¹, Departemen
Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia²

*Corresponding Author : ypfrisdiana@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes merupakan penyakit kronis yang dapat menyebabkan komplikasi serius dan meningkatkan risiko kematian. Menurut *International Diabetes Federation*, 60% populasi diabetes global tinggal di wilayah Asia. Salah satu indikator penting dalam pengelolaan diabetes adalah kadar hemoglobin A1c (HbA1c), yang menggambarkan pengendalian glukosa darah. *Intermittent fasting* (IF) telah dipertimbangkan sebagai metode nonfarmakologis untuk mengontrol kadar glukosa darah, namun efeknya pada penderita diabetes di wilayah Asia masih belum banyak dibahas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *intermittent fasting* terhadap penurunan kadar HbA1c pada penderita diabetes tipe 2 di wilayah Asia. Metode penelitian ini menggunakan pendekatan *literature review* dengan memilih artikel yang dipublikasikan antara tahun 2018 hingga 2024. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan database MEDLINE, CENTRAL, dan ProQuest, serta dengan *hand search* pada referensi artikel terkait. Kriteria inklusi melibatkan studi dengan populasi penderita diabetes tipe 2 di Asia yang menerapkan *intermittent fasting*. Artikel yang tidak memenuhi kriteria, seperti penelitian dengan subjek hewan, dikeluarkan dari analisis. Didapatkan 23 artikel dari tiga database yang ditelusuri. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh lima artikel ditambah dua artikel dari *hand search*. Tujuh artikel disertakan dalam analisis utama. Semua studi menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar HbA1c dan glukosa puasa pada penderita diabetes yang menjalani intervensi *intermittent fasting*. *Intermittent fasting* dapat menjadi alternatif pengobatan nonfarmakologis untuk menurunkan kadar HbA1c pada penderita diabetes tipe 2 di Asia. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat dampak jangka panjang dan kaitannya dengan penggunaan insulin pada pasien dengan durasi penyakit yang lebih lama.

Kata kunci : Asia, diabetes mellitus, *intermittent fasting*

ABSTRACT

Diabetes is a chronic disease that can cause serious complications and increase the risk of death. According to the International Diabetes Federation, 60% of the global diabetic population lives in the Asian region. Intermittent fasting (IF) has been considered as a nonpharmacological method to control blood glucose levels, but its effect on diabetics in the Asian region has not been widely discussed. This study aims to determine the effect of intermittent fasting on reducing HbA1c levels in type 2 diabetics in the Asian region. This research method uses a literature review approach by selecting articles published between 2018 and 2024. Literature searches were conducted using the MEDLINE, CENTRAL, and ProQuest databases, as well as by hand searches on related article references. Inclusion criteria included studies with type 2 diabetic populations in Asia that used intermittent fasting. Articles that did not meet the criteria, such as studies with animal subjects, were excluded from the analysis. 23 articles from three databases were searched. Five articles plus two articles from hand search were selected based on inclusion and exclusion criteria. Seven articles were included in the main analysis. All studies showed a significant reduction in HbA1c and fasting glucose levels in diabetics undergoing intermittent fasting intervention. Intermittent fasting may be an alternative nonpharmacological treatment to reduce HbA1c levels in type 2 diabetics in Asia. Further studies are needed to look at the long-term impact and relation to insulin use in patients with longer disease duration

Keywords : Asia, diabetes mellitus, *intermittent fasting*

PENDAHULUAN

Diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif, sehingga mengakibatkan hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (*World Health Organization*, 2024). Diabetes diklasifikasikan dalam beberapa kategori klinis, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional, dan tipe spesifik lainnya yang disebabkan oleh genetik, kelainan eksokrin pankreas, dan obat-obatan (*American Diabetes Association Professional Practice Committee*, 2024).

Diabetes merupakan penyebab langsung dari 1,6 juta kematian pada tahun 2021, dengan 47% kematian terjadi sebelum usia 70 tahun. Sebanyak 530.000 kematian akibat penyakit ginjal disebabkan oleh diabetes, sementara kadar glukosa darah yang tinggi menyumbang sekitar 11% kematian akibat penyakit kardiovaskular (*World Health Organization*, 2024). Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, sebanyak 10,5% penduduk dewasa (usia 20-79 tahun) di seluruh dunia mengidap diabetes, dan lebih dari 90% penderita diabetes merupakan diabetes tipe 2. Proyeksi IDF untuk tahun 2045 memperkirakan bahwa 1 dari 8 orang dewasa akan hidup dengan diabetes, yaitu sekitar 783 juta orang, meningkat sebesar 46% dibandingkan tahun 2030. Sekitar 80% dari beban penyakit global akibat diabetes berasal dari negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Data IDF tahun 2021 menunjukkan bahwa 60% populasi diabetes global tinggal di wilayah Asia, di mana 6 dari 10 negara dengan prevalensi diabetes tertinggi berada di Asia. Tiga negara di Asia dengan jumlah penderita diabetes terbanyak adalah Cina, India, dan Pakistan (Magliano & Boyko, 2021).

Diabetes dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius dengan tingkat mortalitas yang tinggi jika tidak dikelola dengan baik. Berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk mengelola diabetes, diantaranya modifikasi pola makan, aktivitas fisik teratur, dan intervensi farmakologis (Zhu et al., 2020). Namun, masih banyak penderita diabetes yang kesulitan dalam mengontrol kadar glukosa darah mereka. *Intermittent fasting* dipertimbangkan sebagai alternatif pilihan pengobatan nonfarmakologis untuk mengurangi gangguan terkait metabolisme dan mengontrol kadar glukosa darah (Zeng et al., 2024). Salah satu indikator untuk penilaian kadar glukosa darah adalah hemoglobin A1c (HbA1c), yang menggambarkan rata-rata glukosa darah dalam 2-3 bulan terakhir. Target HbA1c untuk orang dewasa yang tidak hamil sebesar <7% (<53 mmol/mol) atau setara dengan kadar glukosa puasa <126 mg/dL (*American Diabetes Association Professional Practice Committee*, 2024).

Berbagai uji klinis menunjukkan bahwa intervensi diet melalui *intermittent fasting* secara efektif dapat mengurangi tekanan darah, kadar lipid, berat badan, kadar insulin, dan kadar glukosa darah serta meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita diabetes. Meskipun banyak *systematic literatur review* dan *meta-analysis* telah mengevaluasi dampak berbagai jenis *intermittent fasting* terhadap kontrol glikemik pada populasi diabetes di negara-negara Barat, belum ada *literatur review* yang secara spesifik membahas efek *intermittent fasting* pada populasi diabetes di Asia. Terdapat perbedaan karakteristik demografi, sosial ekonomi, gaya hidup, dan pola makan antara populasi negara-negara Barat dan Asia, sehingga penting untuk mengevaluasi apakah *intermittent fasting* dapat memberikan manfaat yang sama jika diterapkan pada penderita diabetes di Asia. Hal ini menjadi semakin relevan mengingat 60% kasus diabetes dunia berada di wilayah Asia. Adapun tujuan dari *literature review* ini adalah untuk mengetahui pengaruh *intermittent fasting* terhadap penurunan kadar HbA1c penderita diabetes di wilayah Asia.

METODE

Strategi Pencarian dan Database

Penelitian ini menggunakan pendekatan *literature review* untuk mengetahui pengaruh *intermittent fasting* terhadap penurunan kadar HbA1c penderita diabetes di wilayah Asia. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan database MEDLINE (PubMed), CENTRAL (COCHRANE), dan *Health and Medical Collection* (ProQuest) pada November 2024. Database tersebut dipilih karena merupakan database bibliografi di bidang kesehatan dan kedokteran. Penelusuran melalui referensi artikel dan situs web organisasi, seperti *World Health Organization* (WHO), *American Diabetes Association* (ADA), *International Diabetes Federation* (IDF) juga dilakukan untuk mendapatkan pedoman dan rekomendasi khusus. Strategi pencarian menggunakan kombinasi judul, kata kunci, dan abstrak yang digabungkan dengan operator Boolean “OR” dan “AND”. Daftar kata kunci yang digunakan dalam pencarian tercantum pada Tabel 1. Selain itu, juga dilakukan teknik *hand search*, yaitu teknik mencari artikel dari daftar referensi artikel yang diambil dari database.

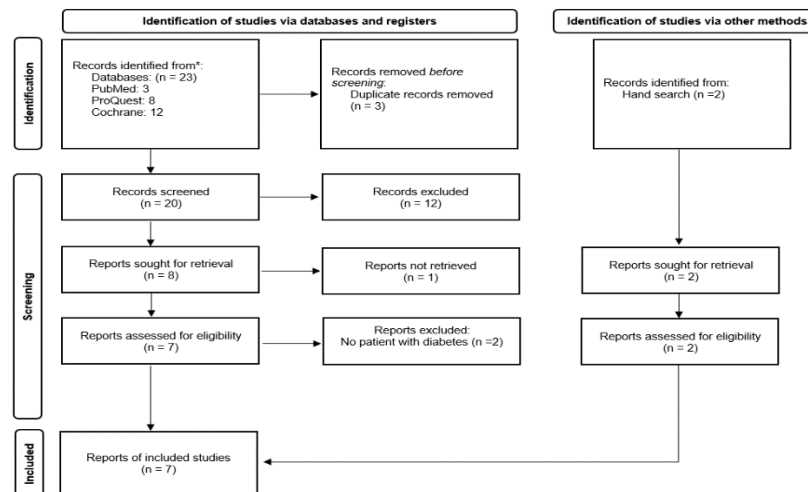
Kriteria inklusi yang ditetapkan meliputi artikel yang dipublikasikan antara tahun 2018 hingga 2024, berbahasa Inggris dan dengan subjek penelitian pada manusia. Penelitian dimasukkan dalam studi berdasarkan kriteria Populasi, Intervensi, Pembandingan, Hasil, dan Desain Studi (PICOS) sebagai berikut: Populasi : Penderita diabetes usia dewasa di wilayah Asia, Intervensi : Semua jenis *intermittent fasting* (IF) atau puasa berselang, termasuk *time-restricted feeding* (TRE) atau pemberian makan dengan batasan waktu, serta *intermittent energy restriction* (IER) atau pembatasan energi intermiten dalam durasi berapa pun. Penelitian dimasukkan jika melibatkan salah satu dari tiga pola puasa intermiten tersebut, *Comparison*/perbandingan: Tidak melakukan *intermittent fasting*, *Outcome*/hasil : Pengukuran profil glikemik, seperti hemoglobin A1c (HbA1c) dan glukosa puasa dan *Study*/desain studi : Studi observasional dan eksperimental.

Kriteria eksklusi terdiri dari artikel yang duplikat, hanya tersedia dalam bentuk abstrak, tidak berbahasa Inggris, subjek penelitian pada hewan, tidak melaporkan ukuran hasil untuk variabel HbA1c dan glukosa puasa pada pasien dengan riwayat diabetes, serta merupakan studi *literature review*, *systematic literature review*, dan *meta-analysis*.

HASIL

Seleksi Studi

Pada pencarian awal, ditemukan sebanyak 23 artikel dari tiga database yang digunakan (PubMed=3, ProQuest=8, Cochrane=12). Tiga artikel dikeluarkan karena duplikat dan 12 artikel lainnya tidak memenuhi kriteria inklusi. Dua artikel merupakan studi *bibliometric* dan satu artikel *systematic literature review*. Dua artikel menggunakan populasi hewan, satu artikel menggunakan populasi pasien kanker dan dua artikel melibatkan populasi obesitas yang tidak menderita diabetes. Selain itu, terdapat empat artikel yang menggunakan intervensi selain *intermittent fasting*, yaitu pemberian vitamin D, dapagliflozin, rivaroxaban, dan *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK 9) *inhibitors*. Setelah disaring berdasarkan judul dan abstrak, tersisa delapan artikel. Satu artikel dikeluarkan karena tidak tersedia akses ke teks lengkapnya. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian ditinjau lebih lanjut dengan membaca teks secara lengkap dan didapatkan dua artikel yang harus dikeluarkan karena partisipan dalam studi tersebut bukan penderita diabetes. Dari hasil *hand search* diperoleh tambahan dua artikel, sehingga seleksi akhir menghasilkan tujuh artikel untuk dimasukkan dalam analisis utama. Diagram alir PRISMA yang menggambarkan proses pencarian artikel dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA Penelusuran Artikel

Karakteristik Studi

Penelitian yang dianalisis dipublikasikan antara tahun 2020 hingga 2024. Sebagian besar penelitian menggunakan desain *Randomized Controlled Trial* (n=6), sementara satu penelitian menggunakan desain *Randomized Cross-Over Trial*. Sebanyak empat penelitian dilakukan di China, dan masing-masing satu penelitian di India, Turki dan Thailand. Penelitian tersebut menerapkan berbagai jenis *intermittent fasting* (IF), dengan *Time-Restricted Eating* (TRE) 16:8 sebagai metode yang paling banyak digunakan (n=3). Jenis IF lainnya yang diterapkan termasuk *Intermittent Energy Restriction* (IER dengan diet rendah kalori (n=2), TRE 14:10 (n=1), dan IF 5:2 dengan penggantian makanan rendah energi (n=1). Enam penelitian merekrut peserta diabetes tipe 2 sebagai subjek, sementara satu penelitian lainnya merekrut pasien dengan sindrom metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan diabetes tipe 2). Subjek penelitian adalah orang dewasa dengan rentang usia 18 – 75 tahun, yang terdiri dari laki-laki dan perempuan. Namun, pada penelitian Sukkriang & Buranapin (2024), seluruh subjeknya adalah perempuan. Semua penelitian mengecualikan wanita hamil dan menyusui, serta individu yang memiliki komplikasi seperti penyakit ginjal dan infark miokard. Gambaran mengenai karakteristik studi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Studi yang Masuk dalam Analisis

Penulis	Desain Studi	Jenis <i>Intermittent Fasting</i>	Diet Kontrol	Pada	Deskripsi	Waktu	Pengaruh <i>Intermittent Fasting</i> vs Baseline
(Guo et al., 2024) China	RCT	<i>Intermittent fasting</i> 5:2 dengan MR (Meal Replecment)	Mengikuti panduan diet China Diabetes Guidelines dengan komposisi makronutrien yaitu karbohidrat 45-60%, protein 15-20% dan lemak 20-30%		IF 5:2 MR, 5 hari makan seperti biasa dan 2 hari puasa tidak berturut-turut dalam seminggu dengan diet pengganti makanan (asupan kalori dibatasi 500 - 600 kkal/hari)	16 minggu dan follow up 8 minggu	Baseline: HbA1c $7.9 \pm 0.6\%$ Glukosa puasa 147.9 ± 34.6 mg/dl Hasil: Kadar HbA1c turun $1,9 \pm 0,2\%$. Glukosa puasa turun $30,3$ mg/dL

(Deshm ane & Muley, 2024) India	<i>A Randomise d Crossover Clinical Trial</i>	<i>Time Restricted Intermittent Fasting (TRIF), yaitu 8–9 jam makan seperti biasa dengan hanya 2 kali makan besar (siang dan malam) dan puasa selama 15-16 jam</i>	mengurangi asupan kalori harian sebesar 500 kalori dengan frekuensi makan 6 kali (makan berat 3 kali dan makan ringan 3 kali)	Komposisi makronutrien kelompok TRIF dan CCRD sama, sesuai dengan rekomendasi <i>Indian Council of Medical Research</i> (ICMR) yaitu karbohidrat 55-60%, protein 12- 15%, lemak 20-30%	Masing - masing interve nsi 3 bulan dengan periode <i>wash out</i> selama 7 hari diantar a kedua interve nsi	Baseline: HbA1c $6.79 \pm 1.1\%$ Glukosa puasa 151.8 ± 22.6 mg/dl Hasil: HbA1c turun 14,6% (HbA1c $5.79 \pm 0.4\%$) Glukosa puasa turun 20,2% - 21,4% (Glukosa puasa 119.2 ± 13.5 mg/dl)
(Kundu raci & Ozbek, 2020) Turki	RCT	<i>Intermittent Energy Restriction (IER) / diet dengan pembatasan kalori intermiten</i>	<i>Diet Continuous Energy Restriction (CER) / diet dengan pembatasan kalori secara terus menerus sebesar 25% dari total energi harian</i>	16 jam puasa, namun bisa minum air putih, teh dan air mineral bebas gula serta kopi hitam. dan 8 jam berikutnya makan dengan pembatasan energi sebesar 25% dari total energi harian	12 minggu	Baseline: HbA1c $6.56 \pm 0.31\%$ Glukosa puasa 119.19 ± 7.63 mg/dl Hasil: HbA1c turun 6.56% (HbA1c $6.24 \pm 0.26\%$) Glukosa Puasa turun 119.19 mg/dl (Glukosa Puasa 103.72 ± 2.70 mg/dl)
(Luo et al., 2022) China	RCT	<i>Intermittent Energy Restriction (IER) dengan diet rendah kalori <i>Chinese Medical Nutrition Therapy</i> (CMNT)</i>	Pola makan seperti biasa sesuai pedoman pengelolaan diabetes di Cina. Tidak ada pola makan khusus atau penjadwalan makan	5 hari berturut- turut diet CMNT rendah kalori 917 kkal/hari (karbohidrat 44.75%, protein 9.1% dan lemak 46.5%) dan 10 hari makan seperti biasa, selama 6 siklus	90 hari	Baseline: HbA1c $8.6 \pm 1.9 \%$ Glukosa puasa 9.4 ± 1.7 mmol/L Hasil: HbA1c turun 1.2% (HbA1c $7.4 \pm 1.5 \%$) Glukosa Puasa turun 1.9 mmol/L (Glukosa puasa 7.5 ± 1.2 mmol/L)
(Che et al., 2021) China	RCT	<i>Time Restricted Fasting (TRF) 14:10</i>	Diet diabetes secara umum. Tidak ada pembatasan waktu	Puasa 14 jam dan makan seperti biasa 10 jam (dari jam 08.00 hingga 18.00). Selama periode puasa boleh minum air putih atau teh tanpa gula	12 minggu	Baseline: HbA1c $8.64 \pm 1.21\%$ Glukosa puasa 9.73 ± 1.38 mmol/L Hasil: HbA1c turun 1.54% $\pm$ 0.19 mmol/L Glukosa puasa turun 1.47 ± 0.25 mmol/L

(Sukkriang & Burana, 2024) RCT Thailand	<i>Intermittent Fasting</i> (IF) 16:8 dan 14:10	Diet secara umum. Tidak ada pembatasan waktu	diabetes ada	IF 16:8, puasa 16 jam dan makan biasa 8 jam. IF 14:10, puasa 14 jam dan makan biasa 10 jam. Periode puasa tiga hari perminggu, 2 hari di hari kerja dan 1 hari diakhir pekan	3 bulan	Baseline: Kelompok IF 16:8 HbA1c $7.91 \pm 0.94\%$ Glukosa puasa 152.79 ± 35.49 mg/dL Kelompok IF 14:10 HbA1c $7.85 \pm 0.78\%$ Glukosa puasa 154.79 ± 36.03 mg/dL Hasil: Kelompok IF 16:8 HbA1c turun 0.499% Glukosa puasa turun 30.91 mg/dL Kelompok IF 14:10 HbA1c turun 0.528% Glukosa puasa turun 28.06 mg/dL
(Yang et al., 2023) RCT China	<i>Intermittent calorie restricted</i> dengan diet rendah kalori <i>Chinese medical nutrition therapy</i> (CMNT)	Pola makan sehari-hari mengikuti pedoman umum diet diabetes di Cina yang mencakup asupan tinggi serat dan karbohidrat dengan indeks glikemik rendah	makan	5 hari puasa dengan diet CMNT rendah kalori 840 kkal/hari (karbohidrat 46%, protein 8% dan lemak 46%) dan 10 hari makan seperti biasa, selama 6 siklus	3 bulan serta <i>follow up</i> 3 bulan dan 12 bulan	Baseline: HbA1c 7.63% Glukosa puasa 8.10 mmol/L Hasil: HbA1c turun 1.75% (HbA1c 5.66%) Glukosa puasa turun 1.85 mmol/L (Glukosa puasa 6.30 mmol/L)

PEMBAHASAN

Hasil utama yang menjadi fokus dalam *literature review* ini adalah profil glikemik, yang mencakup kadar HbA1c dan glukosa puasa. Semua penelitian yang disertakan dalam *review* ini melaporkan efek *intermittent fasting* terhadap profil glikemik subjek penelitian, dengan hasil yang menunjukkan penurunan kadar HbA1c dan glukosa puasa secara signifikan ($p < 0.001$). Temuan ini sejalan dengan studi *systematic literature review* dan *meta-analysis* oleh Khalafi et al. (2024), yang menganalisis 14 penelitian dengan total 1.101 partisipan berusia 17-65 tahun yang menderita prediabetes atau diabetes tipe 2 diberbagai negara, termasuk Australia, China, Republik Ceko, Amerika Serikat, Austria dan Thailand. Secara keseluruhan, *intermittent fasting* menghasilkan rata-rata penurunan kadar HbA1c sebesar -0.81% ($p = 0.001$) dan penurunan glukosa puasa sebesar -0.36 mmol/L ($p = 0.008$) (Khalafi et al., 2024).

Diantara tujuh artikel yang dianalisis dalam *review* ini, penelitian oleh Guo et al. (2024) menunjukkan bahwa kombinasi *intermittent fasting* tipe 5:2 (5 hari makan seperti biasa dan 2 hari puasa) dengan *meal replacement* secara signifikan menurunkan kadar HbA1c pada penderita obesitas yang baru didiagnosis diabetes tipe 2. Setelah menjalani intervensi selama 16 minggu, rata-rata penurunan HbA1c mencapai 1,9%. Penurunan ini lebih besar dari pada yang dicapai pada kelompok kontrol yang menjalani intervensi metformin (0,3%) dan

intervensi empagliflozin (0,4%). Pada akhir masa *follow up* selama delapan minggu, 76.6% partisipan berhasil mempertahankan kadar HbA1c kurang dari 6.5%. *Meal replacement* yang digunakan berupa makanan atau minuman yang dikemas untuk menggantikan satu atau lebih kali makan, dengan tujuan menyediakan kebutuhan energi sekaligus mengontrol kalori selama fase puasa. *Meal replacement* tersebut mengandung asam lemak omega-3 dan *medium-chain fatty acids* (MCFA), vitamin dan mineral esensial, serta tinggi protein. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa kombinasi *intermittent fasting* tipe 5:2 dengan *meal replacement* meningkatkan kontrol glikemik dan berpotensi menjadi intervensi gaya hidup yang lebih efektif dibandingkan obat antidiabetik untuk pengelolaan diabetes tipe 2 pada tahap awal (Guo et al., 2024).

Selain itu, penelitian oleh Luo et al. (2022) menunjukkan bahwa kombinasi *intermittent fasting* dan diet *Chinese Medical Nutrition Therapy* (CMNT) pada penderita diabetes tipe 2 dengan rata-rata durasi penyakit enam tahun memberikan manfaat yang signifikan terhadap kontrol glikemik. Intervensi ini meningkatkan fungsi sel β pankreas dan mengatur komposisi mikrobiota usus, yang berperan penting dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Diet *Chinese Medical Nutrition Therapy* (CMNT) terdiri dari empat makanan siap saji yaitu nasi bernutrisi komposit, minuman padat, biskuit pengganti makanan serta bubur buah dan sayuran yang terbuat dari tanaman obat tradisional China dan biji-bijian seperti gandum, oat, barley dan beras merah. Makanan tersebut memiliki kandungan glikemik dan kalori yang lebih rendah, serta asam lemak tak jenuh yang tinggi (Luo et al., 2022).

Che et al. (2021) mengungkapkan bahwa *Time Restricted Fasting* (TRF) tipe 14:10 (14 jam puasa dan 10 jam makan seperti biasa) dapat menurunkan glukosa puasa sebesar 15% dan kadar HbA1c sebesar 18%, serta meningkatkan sensitivitas insulin pada pasien obesitas dengan diabetes tipe 2. Tingkat kepatuhan yang tinggi terhadap *Time Restricted Fasting* (TRF), yaitu sekitar 90% serta rendahnya angka *loss to follow up*, menunjukkan bahwa metode puasa ini merupakan pendekatan yang layak dan dapat diterapkan pada pasien dengan diabetes tipe 2 (Che et al., 2021). Sementara itu, penelitian oleh Sukkriang dan Buranapin (2024) di Thailand menunjukkan bahwa *intermittent fasting* tipe 16:8 (16 jam puasa dan 8 jam makan seperti biasa) dan tipe 14:10 (14 jam puasa dan 10 jam makan seperti biasa), yang dilakukan tiga hari dalam seminggu selama tiga bulan, dapat meningkatkan parameter metabolisme pada penderita obesitas dengan diabetes tipe 2 tanpa menimbulkan efek samping yang serius, termasuk hipoglikemia (Sukkriang & Buranapin, 2024). Hasil serupa dilaporkan oleh Deshmane dan Muley (2024) dalam uji klinis *cross-over* pada penderita diabetes tipe 2 dengan durasi penyakit kurang dari lima tahun yang hanya menggunakan metformin. Penelitian ini menunjukkan bahwa diet *intermittent fasting* dan *continuous calorie restricted diet* dapat memperbaiki kontrol glikemik serta meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes tipe 2 (Deshmane & Muley, 2024). Selain itu, perbandingan antara diet *Intermittent Energy Restriction* (IER) dan *Continuous Energy Restriction* (CER) tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam hal penurunan kadar HbA1c dan glukosa darah. Namun, diet *Intermittent Energy Restriction* (IER) menghasilkan penurunan berat badan yang lebih signifikan dibandingkan *Continuous Energy Restriction* (CER), yang berkontribusi pada peningkatan sensitivitas insulin. Selama fase puasa 16 jam, tubuh mengalami *metabolic switching*, yaitu perubahan dari penggunaan glukosa ke lemak sebagai sumber energi utama. Proses ini dapat meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi inflamasi, dan memperbaiki profil lipid. Secara keseluruhan, *intermittent fasting* dengan pembatasan energi merupakan strategi yang efektif untuk memperbaiki kondisi yang berkaitan dengan sindrom metabolik tanpa menyebabkan defisiensi makronutrien dan serat (Kunduraci & Ozbek., 2020).

Hasil penelitian Yang et al. (2023) di China, menunjukkan bahwa *intermittent fasting* yang dikombinasikan dengan diet *Chinese Medical Nutrition Therapy* (CMNT) menghasilkan tingkat remisi diabetes sebesar 47,2%, setelah intervensi selama tiga bulan, ditambah

masa *follow up* selama tiga bulan. Studi ini melibatkan penderita diabetes tipe 2 dengan durasi penyakit antara 1 hingga 10 tahun (Yang et al., 2023). Remisi diabetes didefinisikan sebagai kadar HbA1c kurang dari 6.5% (<48 mmol/mol), yang dicapai secara spontan atau setelah intervensi, dan bertahan setidaknya selama tiga bulan tanpa penggunaan rutin obat penurun glukosa (Riddle et al., 2021). Dari 36 orang yang menerima intervensi, sebanyak 17 orang mencapai remisi diabetes. Diantara partisipan yang mencapai remisi, 10 orang menggunakan obat antidiabetes nonsekresi insulin, 4 orang menggunakan obat antidiabetes sekresi insulin dan 3 orang menggunakan kombinasi obat hipoglikemik dan insulin. Sebanyak 65% partisipan yang mencapai remisi diabetes memiliki durasi diabetes lebih dari 6 tahun. Setelah masa *follow up* 12 bulan, sebanyak 44,4% partisipan dari kelompok intervensi berhasil mempertahankan remisi diabetes, dengan rata-rata kadar HbA1c sebesar 5,9%. Hal ini menunjukkan adanya potensi remisi diabetes pada pasien dengan durasi penyakit yang lebih lama (Yang et al., 2023).

Beberapa penelitian yang menggabungkan *intermittent fasting* dengan *meal replacement* atau diet *Chinese Medical Nutrition Therapy* (CMNT) dalam kelompok intervensi menunjukkan bahwa sulit untuk memisahkan pengaruh spesifik dari masing-masing intervensi. Hal ini disebabkan oleh metodologi penelitian dan desain studi yang menggabungkan kedua pendekatan secara bersamaan dalam kelompok intervensi, sehingga efek masing-masing metode sulit diidentifikasi secara terpisah. Meskipun demikian, temuan ini memberikan bukti bahwa kombinasi intervensi *intermittent fasting* dengan *meal replacement* atau diet *Chinese Medical Nutrition Therapy* (CMNT) menghasilkan efek sinergis yang signifikan dalam mendukung upaya pencegahan dan pengobatan diabetes tipe 2.

Studi *systematic literature review* dan *meta-analysis* menunjukkan bahwa *Intermittent Energy Restriction* (IER), *Twice per Week Fasting* (TWF), *Time Restricted Eating* (TRE), *Fasting Mimicking Diets* (FMD) dan *Continuous Energy Restriction* (CER) lebih efektif dibandingkan dengan diet konvensional dalam pengelolaan diabetes (Zeng et al., 2024). Diet konvensional yang dianjurkan untuk penderita diabetes tipe 2 berupa pola makan seimbang dengan pembatasan kalori secara moderat dan terus-menerus. Pengaturan kalori harian yang ketat sering kali membuat diet ini sulit untuk dipatuhi dan diterapkan dalam jangka panjang (Yang et al., 2023). Sebaliknya makan dengan batasan waktu (*time restricted eating*) disarankan untuk meningkatkan kesehatan metabolisme dengan membatasi asupan makanan pada jangka waktu tertentu, sehingga memperpanjang puasa pada malam hari. Puasa yang panjang ini akan menyebabkan penipisan simpanan glikogen hati yang signifikan dan berpotensi meningkatkan sensitivitas insulin karena adanya kebutuhan untuk mengisi kembali penyimpanan nutrisi. (Andriessen et al., 2022).

Pembatasan asupan energi dalam makanan dikaitkan dengan perbaikan pada berbagai penanda metabolik, termasuk penurunan kadar HbA1c, peningkatan hasil *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT), pengurangan simpanan *triacylglycerol* di pankreas dan hati, serta penurunan kadar glukosa puasa (Msane et al., 2024). Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) selama 52 minggu pada pasien diabetes tipe 2 yang mengalami obesitas. Intervensi *intermittent fasting* tipe 5:2 menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar HbA1c, glukosa darah puasa, berat badan, dan kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) (Carter et al., 2018). Berdasarkan parameter glukosa darah puasa, hemoglobin terglikasi, dan resistensi insulin, intervensi puasa dua kali seminggu menunjukkan efek positif dan dapat dijadikan rujukan bagi penderita diabetes tipe 2 yang ingin melakukan *intermittent fasting* (Xiaoyu et al., 2024). Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa penderita diabetes tipe 2 yang menjalani *Alternate Day Fasting* (ADF) setidaknya selama 11 bulan mengalami penurunan rata-rata HbA1c hingga 3% (Albosta & Bakke, 2021). Tujuan pengobatan pada penderita diabetes adalah untuk mencegah komplikasi jangka pendek dan panjang, serta meningkatkan kualitas hidup dengan mencapai kendali HbA1c hingga $\leq 7,0\%$.

Kadar glukosa puasa yang dianjurkan adalah 70-130 mg/dL, dan nilai toleransi glukosa oral setelah dua jam harus kurang dari 180 mg/dL.

Pembatasan energi dari makanan dapat secara signifikan mengurangi kadar HbA1c dan glukosa puasa serta mendorong remisi diabetes setidaknya selama dua tahun (*American Diabetes Association Professional Practice Committee*, 2022). Pembatasan waktu makan berkaitan dengan pemrograman ulang metabolisme glukosa, yakni dari proses *gluconeogenesis* menuju *glikolisis*. Perubahan ini menurunkan aktivitas *glutathione* dan jalur *anabolic*, termasuk pengurangan defosforilasi glukosa-6-fosfat. Proses tersebut mengakibatkan penurunan pelepasan glukosa bebas, yang pada akhirnya menurunkan kadar glukosa darah (Zang et al., 2022). Resistensi insulin diketahui dapat meningkatkan kadar protein C-reaktif, memperkecil ukuran partikel *Low-Density Lipoprotein* (LDL), dan meningkatkan sifat aterogenik, yang berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis. Sebaliknya, peningkatan sensitivitas insulin berkaitan dengan penurunan risiko aterosklerosis (Ojo et al., 2022). Selain itu, *intermittent fasting* dapat mengurangi terjadinya komplikasi kardiovaskular dengan memperbaiki jalur metabolisme dan mengurangi inflamasi (Grajower & Horne, 2019).

Penelitian Obermayer et al. (2023) di Austria menggunakan desain *randomized control trial* untuk menilai efektivitas dan keamanan *intermittent fasting* tiga hari per minggu selama 12 minggu pada penderita diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol, dengan kadar HbA1c $\geq 7.0\%$ dan menggunakan insulin dengan dosis harian $\geq 0,3$ IU/kg berat badan. Selama periode puasa, partisipan mengurangi asupan kalori hingga 75% dan dosis insulin basal dikurangi sebesar 20%. Konsumsi makanan hanya diperbolehkan saat sarapan dan/atau makan siang untuk mempertahankan periode puasa selama 18 jam. Pada empat hari lainnya, partisipan diperbolehkan mengonsumsi semua jenis makanan atau minuman tanpa pembatasan kalori. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *intermittent fasting* tiga hari per minggu selama 12 minggu menghasilkan penurunan HbA1c yang signifikan ($27,3 \pm 12,0$ mmol/mol) dibandingkan dengan kelompok kontrol ($0,1 \pm 6,1$ mmol/mol), dengan nilai $p=0,012$. Selain itu, tidak ditemukan kasus hipoglikemia berat selama masa penelitian. Risiko hipoglikemia selama *intermittent fasting* dapat diminimalkan dengan mengurangi dosis insulin pada hari-hari puasa. Penelitian ini menyimpulkan bahwa *intermittent fasting* adalah pilihan diet yang aman dan layak untuk memperbaiki kontrol glikemik sekaligus mengurangi total dosis insulin harian pada penderita diabetes tipe 2 yang menggunakan insulin. *Intermittent fasting* merupakan intervensi diet yang mudah diterapkan tanpa perlu pengurangan kalori secara terus menerus. Pola makan ini membantu mengurangi asupan kalori melalui pembatasan waktu makan, tanpa memerlukan penghitungan kalori yang ketat (Obermayer et al., 2023).

Salah satu kekuatan dari *literature review* ini adalah pencarian literatur menggunakan database bibliografi bidang kesehatan dan kedokteran untuk mengidentifikasi semua studi mengenai pengaruh *intermittent fasting* pada pasien dengan diabetes di wilayah Asia. Tinjauan ini fokus pada profil glikemik penderita diabetes, yaitu HbA1c dan glukosa puasa, berbeda dengan tinjauan sebelumnya yang sering mencakup penelitian dengan peserta sehat atau obesitas yang lebih berfokus pada penurunan berat badan. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, tidak ada penilaian independent terhadap risiko bias dalam studi yang disertakan dalam penelitian. Namun, hasil studi yang disertakan dalam penelitian ini semuanya merupakan uji klinis yang dilakukan *randomized* dan *blinding* yang dapat meminimalkan bias. Kedua, populasi penelitian relatif heterogen yang terdiri dari orang dewasa baik yang menggunakan obat oral penurun glukosa, insulin maupun tidak.

KESIMPULAN

Berdasarkan data yang diperoleh, semua penelitian yang disertakan dalam *literature review* ini menunjukkan bahwa penerapan *intermittent fasting* pada penderita diabetes tipe 2

memberikan efek positif yang konsisten terhadap profil glikemik, yaitu penurunan kadar HbA1c dan glukosa puasa secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. *Intermittent fasting* berkontribusi terhadap pencapaian target glikemik pada penderita diabetes, baik dengan atau tanpa penggunaan obat serta mendukung tercapainya tujuan pengobatan secara keseluruhan. Namun, penelitian yang mengevaluasi pengaruh *intermittent fasting* pada penderita diabetes di wilayah Asia masih sangat terbatas, terutama yang berkaitan dengan penggunaan insulin dengan durasi penyakit yang lama. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT) untuk mengevaluasi efektivitas *intermittent fasting* pada penderita diabetes tipe 2 yang menggunakan insulin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Pusat Informasi Kesehatan Masyarakat (Pusinfokesmas) dan Pustakawan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia yang telah memberikan pendampingan dalam pencarian kata kunci dan penelusuran literatur di database.

DAFTAR PUSTAKA

- Albosta, M., & Bakke, J. (2021). *Intermittent fasting: Is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians*. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 7(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00116-1>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2022). 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), S113–S124. <https://doi.org/10.2337/dc22-S008>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed, N. A., Aleppo, G., Bannuru, R. R., Bruemmer, D., Collins, B. S., Ekhlaspour, L., Gaglia, J. L., Hilliard, M. E., Johnson, E. L., Khunti, K., Lingvay, I., Matfin, G., McCoy, R. G., Perry, M. L., Pilla, S. J., Polsky, S., Prahalad, P., Pratley, R. E., ... Gabbay, R. A. (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- Andriessen, C., Fealy, C. E., Veelen, A., Van Beek, S. M. M., Roumans, K. H. M., Connell, N. J., Mevenkamp, J., Moonen-Kornips, E., Havekes, B., Schrauwen-Hinderling, V. B., Hoeks, J., & Schrauwen, P. (2022). Three weeks of time-restricted eating improves glucose homeostasis in adults with type 2 diabetes but does not improve insulin sensitivity: A randomised crossover trial. *Diabetologia*, 65(10), 1710–1720. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05752-z>
- Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2018). Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Network Open*, 1(3), e180756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0756>
- Che, T., Yan, C., Tian, D., Zhang, X., Liu, X., & Wu, Z. (2021). Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Nutrition & Metabolism*, 18(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00613-9>
- Deshmane, A. R., & Muley, A. (2024). Quality of Life and Its Association With Time in Range Among People With Type 2 Diabetes Mellitus Following Different Dietary Interventions: A Crossover Clinical Trial. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.57624>

- Grajower, M. M., & Horne, B. D. (2019). Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 11(4), 873. <https://doi.org/10.3390/nu11040873>
- Guo, L., Xi, Y., Jin, W., Yuan, H., Qin, G., Chen, S., Zhang, L., Liu, Y., Cheng, X., Liu, W., & Yu, D. (2024). A 5:2 Intermittent Fasting Meal Replacement Diet and Glycemic Control for Adults With Diabetes: The EARLY Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 7(6), e2416786. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.16786>
- Khalafi, M., Habibi Maleki, A., Symonds, M. E., Rosenkranz, S. K., Rohani, H., & Ehsanifar, M. (2024). The effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with prediabetes or type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(9), 3830–3841. <https://doi.org/10.1111/dom.15730>
- Kunduraci, Y. E., & Ozbek, H. (2020). Does the Energy Restriction Intermittent Fasting Diet Alleviate Metabolic Syndrome Biomarkers? A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12(10), 3213. <https://doi.org/10.3390/nu12103213>
- Luo, W., Zhou, J., Yang, X., Wu, R., Liu, H., Shao, H., Huang, B., Kang, X., Yang, L., & Liu, D. (2022). A Chinese medical nutrition therapy diet accompanied by intermittent energy restriction alleviates type 2 diabetes by enhancing pancreatic islet function and regulating gut microbiota composition. *Food Research International*, 161, 111744. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111744>
- Magliano, D., & Boyko, E. J. (with International Diabetes Federation). (2021). *IDF diabetes atlas* (10th edition). International Diabetes Federation.
- Msane, S., Khathi, A., & Sosibo, A. (2024). Therapeutic Potential of Various Intermittent Fasting Regimens in Alleviating Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes: A Narrative Review. *Nutrients*, 16(16), 2692. <https://doi.org/10.3390/nu16162692>
- Obermayer, A., Tripolt, N. J., Pferschy, P. N., Kojzar, H., Aziz, F., Müller, A., Schauer, M., Oulhaj, A., Aberer, F., Sourij, C., Habisch, H., Madl, T., Pieber, T., Obermayer-Pietsch, B., Stadlbauer, V., & Sourij, H. (2023). Efficacy and Safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)—A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 46(2), 463–468. <https://doi.org/10.2337/dc22-1622>
- Ojo, T. K., Joshua, O. O., Ogedegbe, O. J., Oluwole, O., Ademidun, A., & Jesuyajolu, D. (2022). Role of Intermittent Fasting in the Management of Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.28800>
- Riddle, M. C., Cefalu, W. T., Evans, P. H., Gerstein, H. C., Nauck, M. A., Oh, W. K., Rothberg, A. E., Le Roux, C. W., Rubino, F., Schauer, P., Taylor, R., & Twenefour, D. (2021). Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 44(10), 2438–2444. <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>
- Sukkriang, N., & Buranapin, S. (2024). Effect of intermittent fasting 16:8 and 14:10 compared with control-group on weight reduction and metabolic outcomes in obesity with type 2 diabetes patients: A randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 15(9), 1297–1305. <https://doi.org/10.1111/jdi.14186>
- World Health Organization. (2024). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Xiaoyu, W., Yuxin, X., & Li, L. (2024). The effects of different intermittent fasting regimens in people with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1325894. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1325894>
- Yang, X., Zhou, J., Shao, H., Huang, B., Kang, X., Wu, R., Bian, F., Hu, M., & Liu, D. (2023). Effect of an Intermittent Calorie-restricted Diet on Type 2 Diabetes Remission: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(6), 1415–1424. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac661>

- Zang, B.-Y., He, L.-X., & Xue, L. (2022). *Intermittent Fasting: Potential Bridge of Obesity and Diabetes to Health?* *Nutrients*, 14(5), 981. <https://doi.org/10.3390/nu14050981>
- Zeng, X., Ji, Q., Jiang, Z., & Xu, Y. (2024). *The effect of different dietary restriction on weight management and metabolic parameters in people with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials.* *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 16(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01492-9>
- Zhu, S., Surampudi, P., Rosharavan, B., & Chondronikola, M. (2020). *Intermittent fasting as a nutrition approach against obesity and metabolic disease.* *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 23(6), 387–394. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000694>