

## EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI VITAMIN K TERHADAP KONTROL GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2: *EVIDENCE BASED CASE REPORT*

**Rizka Hanifa<sup>1</sup>, Nurul Ratna Mutu Manikam<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Department of Nutrition, Faculty of Medicine Universitas Indonesia,  
Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia  
\*corresponding author, contact: [nurul.ratna01@gmail.com](mailto:nurul.ratna01@gmail.com)

### Abstrak

**Latar belakang:** Terdapat beberapa bukti penelitian prospektif observasional dan uji klinis yang menunjukkan penurunan risiko diabetes melitus (DM) dengan suplementasi vitamin K melalui perannya terhadap respon insulin, efek insulinotropik, dan modulasi protein *vitamin K-dependent*.

**Tujuan penelitian:** Studi ini bertujuan untuk menelaah secara kritis mengenai efek suplementasi vitamin K terhadap kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2.

**Metode:** Pencarian literatur dilakukan pada 3 database yaitu PubMed, Cochrane dan Scopus. Literatur yang sesuai dengan PICO kemudian diseleksi berdasarkan kriteria eligibilitas dan dilakukan telaah kritis.

**Hasil:** Terpilih 2 artikel dengan studi *randomized controlled trial* (RCT). Kedua artikel tersebut menunjukkan pengaruh yang signifikan setelah pemberian suplemen vitamin K terhadap status glikemik pada pasien DM tipe 2. Artikel pertama menunjukkan dengan pemberian kapsul MK-7 sebesar 200 µg/hari selama 12 minggu, nilai glukosa darah puasa (GDP) (*mean difference* (MD):24,37; 95% *confidence interval* (CI): 3,37-45,37; p: 0,02) dan HbA1c (MD: 1,23; 95% CI: 0,21-2,26; p: 0,01) secara signifikan lebih rendah pada kelompok MK-7 dibandingkan plasebo. Artikel kedua juga menunjukkan dengan memberikan MK-7 180 µg dua kali sehari selama 12 minggu, kadar GDP (*effect size* (ES): -0,68; *p-adjusted*: 0,031) dan HbA1c (ES: -0,36; *p-adjusted*: 0,004) pada kelompok MK-7 secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan plasebo.

**Kesimpulan:** Kedua artikel menunjukkan hasil yang konsisten dalam menurunkan kadar GDP dan HbA1c. Studi dengan ruang lingkup terapi yang membahas topik ini masih terbatas, sehingga diperlukan studi selanjutnya untuk mengonfirmasi temuan ini dan untuk mendukung rekomendasi suplementasi vitamin K dalam regimen terapi pasien DM tipe 2.

**Kata kunci:** vitamin K, diabetes, kontrol glikemik, glukosa darah puasa, HbA1c

### Abstract

**Background:** There were some evidence from observational prospective studies and clinical trials showing a reduced risk of DM with vitamin K supplementation through its role in insulin response, insulinotropic effects, and modulation of vitamin K-dependent protein.

**Research objectives:** The aim of this study is to critically analyze the effects of vitamin K supplementation on glycemic control in type 2 diabetes.

**Methods:** The search of literatures was conducted from 3 databases: PubMed, Cochrane and Scopus. Literatures that match with PICO then selected based on eligibility criteria and critically appraised.

**Results:** Two articles were selected and both studies were RCT. The two articles showed a significant effect after administration of vitamin K supplementation on glycemic status in type 2 diabetes patients. The first article showed by administering MK-7 capsules at 200 g/day for 12 weeks, fasting blood glucose (FBG) (MD: 24.37; 95% CI: 3.37-45.37; p: 0.02) and HbA1c level (MD: 1.23; 95% CI: 0.21-2.26; p: 0.01) were significantly lower in the MK-7 group than placebo. The second article also showed that with the administration of MK-7 180 g twice daily for 12 weeks, the FBG (ES: 0.68; p-adjusted: 0.031) and HbA1c level (ES: 0.36; p-adjusted: 0.004) in the vitamin K2 group was significantly lower than placebo.

**Conclusions:** Both articles showed consistent result in lowering FBG and HbA1c levels. Studies in therapeutic scope that discuss this topic were still limited. Further studies are needed to confirm these findings and to support the recommendation of vitamin K supplementation in the therapeutic regimen of type 2 diabetes patients.

**Keywords:** vitamin K, diabetes, glycemetic control, fasting blood glucose, HbA1c

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang paling umum terjadi.<sup>1</sup> Pada tahun 2017, diperkirakan 462 juta atau 6,28% penduduk di seluruh dunia mengalami DM. Hal ini diperkirakan terus meningkat menjadi 7.079 per 100.000 penduduk pada tahun 2030 dan 7.862 per 100.000 penduduk pada tahun 2040.<sup>2</sup> Berdasarkan laporan nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, terdapat lebih dari 1 juta penduduk Indonesia usia lebih dari 15 tahun ke atas yang menderita DM.<sup>3</sup>

Faktor risiko DM merupakan kombinasi yang kompleks dari faktor genetik, metabolik dan lingkungan yang saling berinteraksi. DM terjadi akibat dari gangguan umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin sehingga mengakibatkan kadar glukosa yang tinggi di dalam darah.<sup>1</sup> Jika tidak ditatalaksana dengan baik, pasien DM akan mengalami berbagai komplikasi yaitu gangguan pada pembuluh darah, baik mikrovaskular maupun makrovaskular yang akan memengaruhi kualitas hidup dan meningkatkan mortalitas.<sup>4</sup>

Salah satu mikronutrien yang berpotensi memiliki manfaat pada pasien DM tipe 2 adalah vitamin K.<sup>5</sup> Vitamin K merupakan vitamin larut lemak yang terdapat dalam dua bentuk alami, yaitu vitamin K1 dan vitamin K2. Beberapa tahun terakhir, terdapat beberapa bukti penelitian prospektif observasional dan uji klinis yang menunjukkan penurunan risiko DM tipe 2 dengan suplementasi vitamin K.<sup>6</sup> Vitamin K diperkirakan berperan terhadap respon insulin dan memperbaiki kontrol glikemik melalui efek insulinotropik dan modulasi protein *vitamin K-dependent*.<sup>5</sup> Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk menelaah secara kritis apakah terdapat efek suplementasi vitamin K yang signifikan terhadap kontrol glikemik pada DM tipe 2.

## Kasus Pasien

Seorang pasien laki-laki usia 67 tahun dirawat dengan diagnosis DM tipe 2 dan telah menjalani operasi karena adanya luka pada kaki kanan. Pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar glukosa darah yang tinggi. Pasien sudah menderita diabetes melitus sejak 5 tahun yang lalu dan biasa pergi berobat ke puskesmas namun tidak rutin minum obat. Pasien mempunyai kebiasaan

mengonsumsi makanan manis dan tidak rutin berolahraga. Setelah melakukan penilaian pada pola diet dan gaya hidup, pasien bertanya apakah ada suplemen yang dapat dikonsumsi bersamaan dengan obat diabetes untuk memperbaiki kadar glukosa darahnya.

### **Pertanyaan Klinis**

Pada pasien dewasa dengan diagnosis DM tipe 2, bagaimana efek suplementasi vitamin K terhadap kontrol glikemik?

Berdasarkan pertanyaan klinis di atas, maka dapat dibuat PICO sebagai berikut:

- P : DM tipe 2 dewasa  
I : suplementasi vitamin K  
C : plasebo  
O : kontrol glikemik (kadar glukosa darah puasa dan HbA1c)

### **Metode**

#### **Strategi Pencarian Artikel**

Pencarian literatur dilakukan pada 3 *database*, yaitu PubMed, Cochrane dan Scopus dengan menggunakan metode *advanced search* pada tanggal 22 Desember 2021. Pada *advanced search* dimasukkan terminologi Mesh dan kata kunci dari masing-masing komponen PICO serta menggunakan boolean operator “OR” untuk meningkatkan sensitivitas dan “AND” untuk meningkatkan spesifisitas. Kata kunci yang digunakan yaitu: “type 2 diabetes mellitus”, “type 2 diabetes”, “Vitamin K”, “Vitamin K 1”, “Vitamin K 2”, “Vitamin K 3”,

“Menaquinone”, “Phylloquinone”, “phytonadione”, “phytomenadione”, “MK-4”, “MK-7”, “glycated hemoglobins”, “blood glucose”, “hba1c”, “Glycated Hemoglobin A”, “Glycemic control”, “Glycemic status”.

Berdasarkan hasil pencarian melalui 3 *database* tersebut, dilakukan uji duplikasi. Artikel yang sudah melalui uji duplikasi kemudian diseleksi sesuai dengan PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) berdasarkan judul dan abstrak sebelum membaca artikel secara keseluruhan. Untuk semua artikel *full-text* yang didapat, dilakukan seleksi berdasarkan kriteria eligibilitas. Artikel RCT yang sudah termasuk di dalam SR/MA dikeluarkan untuk menghindari duplikasi. Sedangkan artikel yang memenuhi kriteria eligibilitas kemudian digunakan untuk telaah kritis.

#### **Kriteria Eligibilitas**

Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi berupa: 1) pasien DM tipe 2 yang berusia lebih dari 18 tahun; 2) menggunakan suplementasi vitamin K; 3) penelitian yang menampilkan luaran berupa kontrol glikemik (kadar HbA1c dan glukosa darah puasa); 4) artikel yang menggunakan bahasa Inggris atau bahasa Indonesia; 5) tersedia artikel *full-text*; 6) penelitian menggunakan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT) dan *Systematic Review/Meta-analysis* yang

menggunakan RCT. Kriteria eksklusi berupa: 1) penelitian yang tidak dilakukan pada manusia; 2) penelitian yang tidak mencantumkan dosis dan lama pemberian vitamin K; 3) penelitian yang dipublikasikan lebih dari 5 tahun.

### Metode Telaah Kritis

Semua artikel yang terpilih dilakukan telaah kritis menggunakan metode *Validity, Importance, Applicability* (VIA) untuk studi RCT (Tabel 1). Metode ini diadopsi dari metode penilaian *Centre for Evidence Based Medicine* (CEBM).

### Hasil

Pada pencarian awal didapatkan 12 artikel dari Pubmed, 69 artikel dari Cochrane, dan 24 artikel dari Scopus (Tabel 2). Dilakukan eliminasi artikel yang terduplikasi kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak untuk kesesuaian PICO. Setelah itu dilanjutkan eliminasi sesuai kriteria eligibilitas dengan membaca *full-text* sehingga terpilih 2 artikel RCT untuk masuk ke dalam *Evidence Based Case Report* (Gambar 1). Kedua artikel memiliki karakteristik yang sama (Tabel 3) dan relevan dengan pertanyaan klinis (Tabel 4), dan *level of evidence* kedua artikel tersebut adalah 2 yang merupakan studi RCT (Tabel 5).

Artikel pertama merupakan studi *double-blind placebo-randomized controlled trial* yang dilakukan oleh Karamzad, dkk.<sup>7</sup>

Studi tersebut menunjukkan bahwa setelah pemantauan selama 12 minggu, GDP (p: 0,01), HbA1c (p: 0,002), insulin puasa (p: 0,01) dan HOMA-IR (p: 0,007) berkurang secara signifikan pada kelompok MK-7. Setelah penyesuaian nilai *baseline* dan perubahan asupan vitamin K, nilai GDP (*mean difference* (MD): 24,37; 95% *confidence interval* (CI): 3,37-45,37; p: 0,02) dan HbA1c (MD: 1,23; 95% CI: 0,21-2,26; p: 0,01) secara signifikan masih lebih rendah pada kelompok MK-7 dibandingkan dengan kelompok plasebo.

Artikel kedua juga merupakan studi *randomized controlled trial* yang dilakukan oleh Sakak, dkk.<sup>8</sup> yang melibatkan 68 pasien DM tipe 2. Pada akhir studi menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa secara signifikan lebih rendah pada kelompok vitamin K2 dibandingkan dengan kelompok plasebo (*effect size* (ES): -0,68; *p-adjusted*: 0,031). Selain itu, dibandingkan dengan kelompok plasebo, jumlah subjek yang mencapai target kontrol glikemik berdasarkan nilai GDP  $\leq 130$  mg/dL secara signifikan lebih tinggi pada akhir studi (50% versus 25,8%; p: 0,048). Dibandingkan data *baseline*, kadar HbA1c menurun secara signifikan sebesar 1,64% pada kelompok vitamin K2 di akhir studi (p: 0,001). Penurunan kadar HbA1c pada kelompok vitamin K2 juga signifikan dibandingkan

dengan kelompok plasebo ( $p < 0,001$ ). Selain itu, dibandingkan dengan kelompok plasebo, nilai HbA1c secara signifikan lebih rendah pada kelompok vitamin K2 di akhir studi (ES:  $-0,36$ ;  $p$ -adjusted:  $0,004$ ). Sebesar 34,4% subjek pada kelompok vitamin K2 dapat mencapai kadar target HbA1c  $< 7\%$ , sedangkan hanya 6,5% subjek pada kelompok plasebo yang mempunyai kadar HbA1c  $< 7\%$  (ES:  $0,35$ ;  $p$ :  $0,006$ ). Pada studi ini, ARR dan NNT dapat dihitung berdasarkan nilai GDP dan HbA1c (Tabel 6 dan 7).

### Pembahasan

Berdasarkan hasil telaah kritis, didapatkan 2 artikel RCT yang keduanya menunjukkan perubahan kadar glukosa darah dan HbA1c yang signifikan setelah pemberian vitamin K pada pasien DM tipe 2. DM tipe 2 merupakan kondisi kronis yang terjadi ketika sekresi insulin terganggu dan bermanifestasi melalui gejala dan tanda yang berhubungan dengan resistensi insulin.<sup>5</sup> Prevalensi DM tipe 2 meliputi 90% dari prevalensi diabetes secara keseluruhan. Diperkirakan setengah dari total penderita DM tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah dengan baik, sehingga terjadi hiperglikemia kronis.<sup>8</sup>

Kondisi hiperglikemia kronis akan menimbulkan kerusakan pada sel-sel endotel sehingga meningkatkan risiko terjadinya

penyakit mikrovaskular dan makrovaskular seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, neuropati maupun retinopati.<sup>8</sup> Kontrol glikemik masih menjadi kontributor penting dalam perkembangan DM tipe 2 serta pencegahan atau penundaan timbulnya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular tersebut.<sup>5</sup>

Vitamin K merupakan vitamin larut lemak yang memiliki beberapa bentuk, yaitu bentuk alami dan sintetis. Bentuk alami termasuk vitamin K1 (*phylloquinone*) dan vitamin K2 (*menaquinone* atau MK) sementara bentuk sintetis yaitu vitamin K3 (*menadione*).<sup>7</sup> Vitamin K1 merupakan bentuk utama dari bahan makanan sumber vitamin K yang terutama terdapat pada sayuran hijau.<sup>5</sup> Bentuk lain yaitu vitamin K2 yang terdapat pada daging, keju, telur, makanan fermentasi dan terutama diproduksi oleh bakteri usus.<sup>5,9</sup> Asupan vitamin K2 diperkirakan mencapai 10-25% dari total asupan vitamin K.<sup>8</sup> Vitamin K2 terbagi menjadi MK rantai pendek dan rantai panjang. MK rantai pendek yaitu MK-4 yang memiliki 4 unit isoprene).<sup>10</sup> MK-4 merupakan bentuk utama vitamin K pada jaringan hewan dan diubah dari sebagian vitamin K1 yang dikonsumsi dan menaquinone lainnya.<sup>5</sup> Selain bentuk rantai pendek, terdapat MK rantai panjang seperti MK-7 hingga MK-13 yang terutama

disintesis oleh bakteri. MK-7 ditemukan dengan konsentrasi sangat tinggi pada natto, yaitu makanan fermentasi tradisional Jepang yang terbuat dari kedelai dan mengandung 1000 µg MK-7 per 100 g. Jumlah MK-7 sangat rendah pada makanan lain, yaitu < 0,5 µg/100 g pada daging dan 0,1-65 µg/100 g pada produk susu.<sup>8,10</sup>

Perbedaan struktur kimia vitamin K1 dan K2 menyebabkan perbedaan dalam ambilan dan bioavailabilitas. Vitamin K2 memiliki kemampuan absorpsi, bioavailabilitas dan waktu paruh yang lebih tinggi dibandingkan vitamin K1. Vitamin K2 memiliki setidaknya 10 senyawa yang berbeda (MK-4 sampai MK-14).<sup>7</sup> Absorpsi MK rantai panjang lebih baik dibandingkan K1 dan MK rantai pendek (MK-4).<sup>11</sup> Waktu paruh MK rantai panjang, termasuk MK-7 terjadi dalam beberapa hari, yaitu lebih panjang dibandingkan K1 dan MK-4.<sup>12</sup> Selain itu, efisiensi MK-7 untuk karboksilasi osteokalsin lebih tinggi dibandingkan K1.<sup>8</sup>

Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa vitamin K juga berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki metabolisme glukosa dan menurunkan risiko DM tipe 2.<sup>9</sup> Pada studi oleh Ertaş-Öztürk dkk yang mencari hubungan antara metabolisme vitamin K dan glukosa pada individu sehat non-obesitas menunjukkan bahwa asupan vitamin K dari

makanan memiliki efek protektif terhadap resistensi insulin.<sup>13</sup> Namun sebaliknya, studi intervensi yang dilakukan oleh Dahlberg dkk menunjukkan bahwa suplementasi vitamin K2 selama 1 minggu tidak menunjukkan adanya perbaikan toleransi glukosa.<sup>14</sup>

Berdasarkan uji klinis dan eksperimental, vitamin K memengaruhi respon insulin dan memperbaiki toleransi glukosa melalui beberapa mekanisme, yaitu melalui efek insulinotropik, pengaturan protein *vitamin K-dependent* dan pencegahan inflamasi. Terdapat dua jenis agen yaitu inkretin mimetik dan penguat efek inkretin yang keduanya dapat menurunkan glukosa darah melalui sistem inkretin. Agen klinis tersebut termasuk agonis *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan analog inhibitor GLP-1. Inkretin mimetik meningkatkan konsentrasi inkretin plasma, sehingga berkontribusi dalam menurunkan HbA1c, kadar glukosa darah puasa serta berat badan. Studi oleh Ho dkk<sup>5</sup> menemukan bahwa MK-4 memperkuat sekresi insulin yang distimulasi glukosa pada sel islet tikus dan sel INS-1 insulinoma tikus. Hasil ini menunjukkan bahwa MK-4 dapat berfungsi sebagai *incretin-like nutrient* melalui peningkatan kadar cAMP dan regulasi Epac2 yang dihasilkan dengan menggunakan sel INS-1.<sup>5</sup>



Mekanisme lainnya yaitu melalui pengaturan protein *vitamin K-dependent*. Vitamin K berfungsi sebagai kofaktor enzim *γ-glutamyl carboxylase* yang penting untuk protein *vitamin K-dependent*.<sup>9</sup> Vitamin K memiliki peran berbeda dalam karboksilasi pasca-translasi dari glutamat menjadi residu *γ*-karboksiglutamat (Gla) pada protein *vitamin K-dependent*, seperti matriks Gla protein (MGP) dan osteokalsin.<sup>5</sup> Vitamin K meningkatkan kerja ekspresi gen osteokalsin di osteoblas dan meningkatkan karboksilasi pasca translasi.<sup>8</sup> Dalam berbagai studi eksperimental maupun studi pada manusia, osteokalsin menunjukkan perannya dalam mengatur metabolisme glukosa dengan meningkatkan sekresi insulin dan sensitivitas insulin dengan menstimulasi sekresi adiponektin.<sup>8,9</sup> Terdapat tiga bentuk osteokalsin, yaitu osteokalsin terkarboksilasi, tidak terkarboksilasi dan *undercarboxylated*.<sup>9</sup> Bentuk yang terkarboksilasi lebih aktif pada manusia dan kemungkinan terlibat dalam metabolisme glukosa.<sup>8</sup> Perbedaan antara osteokalsin yang tidak terkarboksilasi dan yang *undercarboxylated* belum dapat dijelaskan dengan pasti. Namun, secara umum bahwa tingginya serum osteokalsin *undercarboxylated* atau tidak terkarboksilasi dikaitkan dengan rendahnya kadar vitamin K.<sup>9</sup> Karboksilasi osteokalsin merupakan

proses yang membutuhkan vitamin K, sehingga vitamin K kemungkinan juga memengaruhi kemosistasis glukosa dan insulin melalui modifikasi protein pasca translasi.<sup>8</sup>

Penekanan sitokin-sitokin inflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 di dalam jaringan adiposa berhubungan dengan sensitivitas insulin. Beberapa penyakit kronis yang disebabkan oleh gangguan inflamasi telah dikaitkan dengan defisiensi vitamin K.<sup>15</sup> Vitamin K diperkirakan dapat memperbaiki respon insulin dan status glikemik melalui inhibisi inflamasi.<sup>5</sup> Berdasarkan studi potong lintang yang dilakukan oleh Shea dkk<sup>16</sup> menunjukkan bahwa tingginya konsentrasi vitamin K1 plasma dan asupan vitamin K berhubungan dengan penurunan nilai penanda inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6. Hal ini menunjukkan peran potensial vitamin K dalam mediasi inflamasi dan sensitivitas insulin.

Terdapat beberapa studi prospektif yang menunjukkan hubungan terbalik antara asupan vitamin K dan risiko terjadinya DM tipe 2. Menurut studi oleh Beulens dkk,<sup>12</sup> risiko DM tipe 2 berkurang 7% untuk setiap kenaikan asupan K2 sebesar 10 gram/hari. Studi lain oleh Ibarrola-Jurado dkk<sup>17</sup> juga menunjukkan bahwa setiap penambahan asupan vitamin K1 sebesar 100  $\mu$ g/hari menurunkan risiko diabetes sebesar 17%. Namun, studi RCT oleh Yoshida dkk<sup>18</sup> pada

lansia non-diabetes menunjukkan dengan suplementasi vitamin K1 500 µg/hari selama 36 minggu tidak menghasilkan perbedaan nilai GDP yang bermakna dibandingkan dengan kelompok plasebo pada lansia pria maupun wanita.

Studi mengenai pengaruh suplementasi vitamin K terhadap pasien DM tipe 2 masih sangat sedikit. Studi yang dilakukan pada hewan yang diinduksi diabetes juga belum banyak dilakukan. Hussein dkk<sup>19</sup> memberikan suplementasi dengan dosis 10,15,30 mg/kg/hari MK-4 selama 8 minggu terbukti memperbaiki kadar HbA1c, glukosa darah puasa dan HOMA-IR pada tikus diabetes. Dalam studi lain yang dilakukan oleh Dihingia dkk<sup>20</sup> juga menunjukkan penurunan kadar glukosa darah puasa, dan HbA1c setelah suplementasi vitamin K1 selama delapan minggu dengan dosis 1,3, dan 5 g/kgBB/hari.

Artikel ini mendapatkan dua studi yang menilai pengaruh suplementasi vitamin K terhadap pasien DM tipe 2. Studi RCT oleh Karamzad, dkk<sup>7</sup> dilakukan untuk menilai pengaruh suplementasi menaquinone (MK-7) terhadap parameter metabolik, terutama status glikemik pada pasien DM tipe 2. Setelah suplementasi vitamin K2, nilai rata-rata GDP menurun secara signifikan dari 136,78 menjadi 121,08 (MD: -15,68, *p*: 0,01). Nilai HbA1c juga menurun secara

signifikan dari 6,81 menjadi 5,78 (MD: -1,03, *p*: 0,002). Sebaliknya pada kelompok plasebo, nilai GDP (MD: 7,18, *p*: 0,48) dan HbA1c (MD: 0,15, *p*: 0,74) menunjukkan peningkatan dan tidak bernilai signifikan. Setelah dilakukan penyesuaian nilai *baseline* dan perubahan asupan vitamin K, nilai rata-rata GDP (MD: 24,37; 95% CI: 3,37 sampai 45,37; *p*: 0,02) dan HbA1c (MD: 1,23; 95% CI: 0,21 sampai 2,26; *p*: 0,01) lebih rendah secara signifikan pada kelompok vitamin K2 dibandingkan dengan kelompok plasebo. Subjek pada studi tersebut merupakan pasien berusia antara 30-70 tahun yang telah terdiagnosis DM tipe 2 minimal dalam 1 tahun terakhir.

Studi RCT oleh Sakak, dkk<sup>8</sup> juga menunjukkan hasil yang sama. Pemberian vitamin K2 berupa MK-7 180 µg sebanyak dua kali sehari menunjukkan bahwa nilai rata-rata GDP pada kelompok vitamin K2 secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo di akhir studi (ES: -0,68; *p-adjusted*: 0,031). Dibandingkan dengan kelompok plasebo, jumlah individu pada kelompok vitamin K2 yang mencapai target glukosa darah puasa  $\leq 130$  mg/dL juga lebih tinggi (50 vs 25,8%; *p*: 0,048). Selain itu, dibandingkan dengan kelompok plasebo, nilai HbA1c pada kelompok vitamin K2 secara signifikan lebih rendah di akhir studi (ES: -0,36; *p-adjusted*: 0,004). Sebesar



34,4% subjek pada kelompok vitamin K2 dapat mencapai target HbA1c <7%, sedangkan hanya 6,5% subjek pada kelompok plasebo yang mempunyai kadar HbA1c <7% (ES: 0,35; p: 0,006).<sup>8</sup> Pada studi ini didapatkan nilai 4, artinya hanya diperlukan 4 orang yang diberi suplemen vitamin K selama 12 minggu untuk dapat mencegah 1 orang dari gangguan kontrol glikemik.

Angka kecukupan gizi (AKG) vitamin K pada orang dewasa adalah sebesar 55 mcg per hari.<sup>21</sup> Kebutuhan tersebut dapat dipenuhi dari bahan makanan nabati terutama dalam bentuk vitamin K1. Dalam 100 gram sayur kol, selada, maupun sawi mengandung >100 mcg vitamin K1. Sementara pada 100 gram brokoli, kale maupun bayam mengandung lebih banyak vitamin K1, yaitu >200 mcg. Minyak dan margarin juga menjadi sumber vitamin K1, terutama pada minyak kedelai dimana per 100 gramnya mengandung 142-200 mcg vitamin K1.<sup>22</sup> Sumber vitamin K2 berasal dari produk hewani. Dalam 100 g susu mengandung 0,7-0,9 mcg vitamin K2, daging dada ayam mengandung 6,4-11,3 mcg/100 gram, daging sapi mengandung 3,4 mcg/100 gram, dan telur mengandung 7 mcg/100 gram. Walaupun kandungan vitamin K1 tinggi pada makanan nabati, hanya 5-10% yang diabsorpsi di saluran cerna dan absorpsinya

sedikit meningkat jika dikonsumsi bersamaan dengan lemak. Sebaliknya, vitamin K2 dapat diabsorpsi hingga mencapai 100%.<sup>23</sup> Maka diperkirakan kebutuhan vitamin K berdasarkan AKG dapat dipenuhi dari 3 porsi atau 300 gram sayuran hijau (kol/brokoli/bayam) disertai dengan 3 porsi lauk hewani per hari.

Artikel oleh Sakak dkk dan Karamzad dkk menggunakan suplementasi vitamin K2 dalam bentuk MK-7 masing-masing sebesar 200 mcg/hari dan 180 mcg dua kali sehari selama 12 minggu.<sup>7,8</sup> MK-7 diabsorpsi secara cepat dari lumen ileum dan jejunum kemudian bersatu dengan misel. Misel dikemas ke dalam kilomikron yang disekresikan oleh enterosit dan kilomikron dikeluarkan dari dalam vili usus melalui eksositosis ke dalam sistem limfatik melalui saluran toraks sehingga mencapai sirkulasi darah.<sup>10</sup> Studi oleh Sato dkk yang menilai bioavailabilitas MK-7 pada perempuan sehat di Jepang menunjukkan bahwa pemberian dosis tunggal MK-7 (420 mcg) akan mencapai konsentrasi serum maksimum 6 jam setelah pemberian dan didapatkan konsentrasi maksimum sebesar 6,5 ng/mL sehingga disimpulkan bahwa absorpsi dosis nutrisi MK-7 yang efisien terlihat pada manusia dengan peningkatan kadar serum yang signifikan.<sup>24</sup> Di Indonesia, sediaan vitamin K2 masih terbatas dan memiliki

harga yang relatif mahal. Sediaan vitamin K2 umumnya berupa tablet tunggal atau dikombinasikan dengan mikronutrien lain seperti vitamin D3 dan kalsium dengan kandungan vitamin K2 yang bervariasi antara 54 mcg hingga 100 mcg.

Terdapat beberapa kekuatan dan keterbatasan dari studi yang dilakukan oleh Karamzad dkk dan Sakak dkk. Sakak dkk mengklaim bahwa studi tersebut merupakan studi pertama yang mengevaluasi efek vitamin K terhadap status glikemik pada pasien DM tipe 2. Sediaan vitamin K yang digunakan adalah MK-7 yang diketahui memiliki absorpsi serta bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan MK-4. Namun studi tersebut memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya terdapat kemungkinan bias pelaporan karena melakukan analisis asupan menggunakan *food record* selama 3 hari, tidak dapat dilakukannya analisis sub-grup untuk menguji apakah efek terapi MK-7 heterogen di antara seluruh sub-kelompok pasien DM dikarenakan jumlah sampel yang kecil, serta tidak dapat dilakukan perhitungan *number needed to treat* (NNT) karena tidak terdapat data jumlah subjek yang mengalami perbaikan kontrol glikemik, baik nilai GDP maupun HbA1c.

Studi Sakak dkk memiliki beberapa kekuatan yaitu dalam proses studinya melakukan randomisasi dan *double*

*blindness*, memberikan bentuk vitamin K dengan bioavailabilitas yang tinggi, *drop-out* yang rendah serta tingkat kepatuhan yang tinggi. Keterbatasan studi tersebut yaitu kepatuhan subjek hanya dinilai berdasarkan perhitungan pil, pemeriksaan biokimia tidak dilakukan untuk mengetahui status vitamin K, serta durasi penelitian yang relatif singkat sehingga kemungkinan diperlukan durasi lebih dari 12 minggu agar fungsi sel  $\beta$  dapat berubah secara signifikan. Penelitian mengenai efektivitas suplementasi vitamin K terhadap kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 belum dijumpai di Indonesia sehingga kedua artikel di atas dapat dipertimbangkan menjadi acuan dalam penelitian berikutnya.

### **Kesimpulan dan Saran**

Dari dua artikel yang telah dilakukan telaah kritis di atas menunjukkan bahwa terdapat pengaruh vitamin K yang signifikan terhadap status glikemik pada pasien DM tipe 2. Walaupun menunjukkan hasil yang konsisten, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah subjek yang lebih besar, menggunakan sediaan vitamin K dengan bioavailabilitas yang tinggi seperti MK-7, mengontrol faktor perancu seperti kondisi komorbiditas yang terkait dengan inflamasi, menggunakan metode penelitian meta-analisis, durasi penelitian yang lebih panjang (lebih dari 12 minggu), serta memaparkan data lengkap mengenai jumlah subjek yang



mengalami perbaikan kontrol glikemik sehingga diharapkan suplementasi vitamin K ini dapat menjadi salah satu pertimbangan terapi pendukung bagi pasien dengan DM tipe 2.

### Konflik Kepentingan

Para penulis mendeklarasikan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan apapun terkait studi pada naskah ini.

### Daftar Pustaka

- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martin C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275.
- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020 Mar;10(1):107-111.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riskesdas. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018.
- Soelistijo S, Lindarto D, Decroli E, Permana H. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2019;1-112.
- Ho HJ, Komai M, Shirakawa H. Beneficial Effects of Vitamin K Status on Glycemic Regulation and Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients.* 2020 Aug 18;12(8):2485.
- Li Y, Chen JP, Duan L, Li S. Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Feb;136:39-51.
- Karamzad N, Faraji E, Adeli S, Carson-Chahhoud K, Azizi S, Pourghassem Gargari B. Effects of MK-7 Supplementation on Glycemic Status, Anthropometric Indices and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Jun 26;13:2239-2249.
- Rahimi Sakak F, Moslehi N, Niroomand M, Mirmiran P. Glycemic control improvement in individuals with type 2 diabetes with vitamin K2 supplementation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021 Aug;60(5):2495-2506.
- Başpınar B, Yabancı Ayhan N. Possible Beneficial Effects of Vitamin K and Osteocalcin on Glucose Metabolism. *Turkish Med Stud J.* 2020;7(2):106-13.
- Jadhav N, Ajgaonkar S, Saha P, Gurav P, Pandey A, Basudkar V, Gada Y, Panda S, Jadhav S, Mehta D, Nair S. Molecular Pathways and Roles for Vitamin K2-7 as a Health-Beneficial Nutraceutical: Challenges and Opportunities. *Front Pharmacol.* 2022 Jun 14;13:896920.
- Palmer CR, Blekkenhorst LC, Lewis JR, Ward NC, Schultz CJ, Hodgson JM, Croft KD, Sim M. Quantifying dietary vitamin K and its link to cardiovascular health: a narrative review. *Food Funct.* 2020 Apr 30;11(4):2826-2837.
- Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K(2)) in human health. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1357-68.
- Ertaş Öztürk Y, Gezmen-Karadağ M, Aktürk M, Şanlıer N. Body mass index and insulin resistance in healthy adults: Associations with plasma osteocalcin, phylloquinone levels, and dietary vitamin K intake. *Progr Nutr.* 2020 Jun 12;22(2): 471–478.
- Dahlberg S, Larsson D, Rommer A, Schött U. Vitamin K2 (Menaquinone-7) Supplementation and its Effect on Glucose Tolerance Test in Healthy Volunteers. *J Diabetes Metab Manag.* 2019:JDMM-100002.
- Kleinman RE, Fracchia MS. Vitamin K and cystic fibrosis: give me a double, please. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sept;92(3):469-70.
- Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Sr., Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Keaney JF Jr, Vasan RS, Benjamin EJ. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in



- the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol.* 2008 Feb 1;167(3):313-20.
17. Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Bullo M. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2012 Oct 3;96(5):1113-8.
  18. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, Dawson-Hughes B, Dallal G, Booth SL. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care.* 2008 Nov;31(11):2092-6.
  19. Hussein AG, Mohamed RH, Shalaby SM, Abd El Motteleb DM. Vitamin K2 alleviates type 2 diabetes in rats by induction of osteocalcin gene expression. *Nutrition.* 2018 Mar;47:33-8.
  20. Dihingia A, Ozah D, Ghosh S, Sarkar A, Baruah PK, Kalita J, Sil PC, Manna P. Vitamin K1 inversely correlates with glycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes (T2D) and positively regulates SIRT1/AMPK pathway of glucose metabolism in liver of T2D mice and hepatocytes cultured in high glucose. *J Nutr Biochem.* 2018 Feb;52:103-114.
  21. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. PMK No. 28 Tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan untuk Masyarakat Indonesia. 2019.
  22. Gropper S, Smith J, Carr T. *Advanced nutrition and human metabolism.* 7th ed. Boston: Cengage Learning; 2018. 479-83 p.
  23. Barbara W, Magali C. Menaquinones, Bacteria, and Foods: Vitamin K2 in the Diet. In: Jan Oxholm G, editor. *Vitamin K2.* Rijeka: IntechOpen; 2017. p. Ch. 4.
  24. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutrition Journal.* 2012;11(1):93.

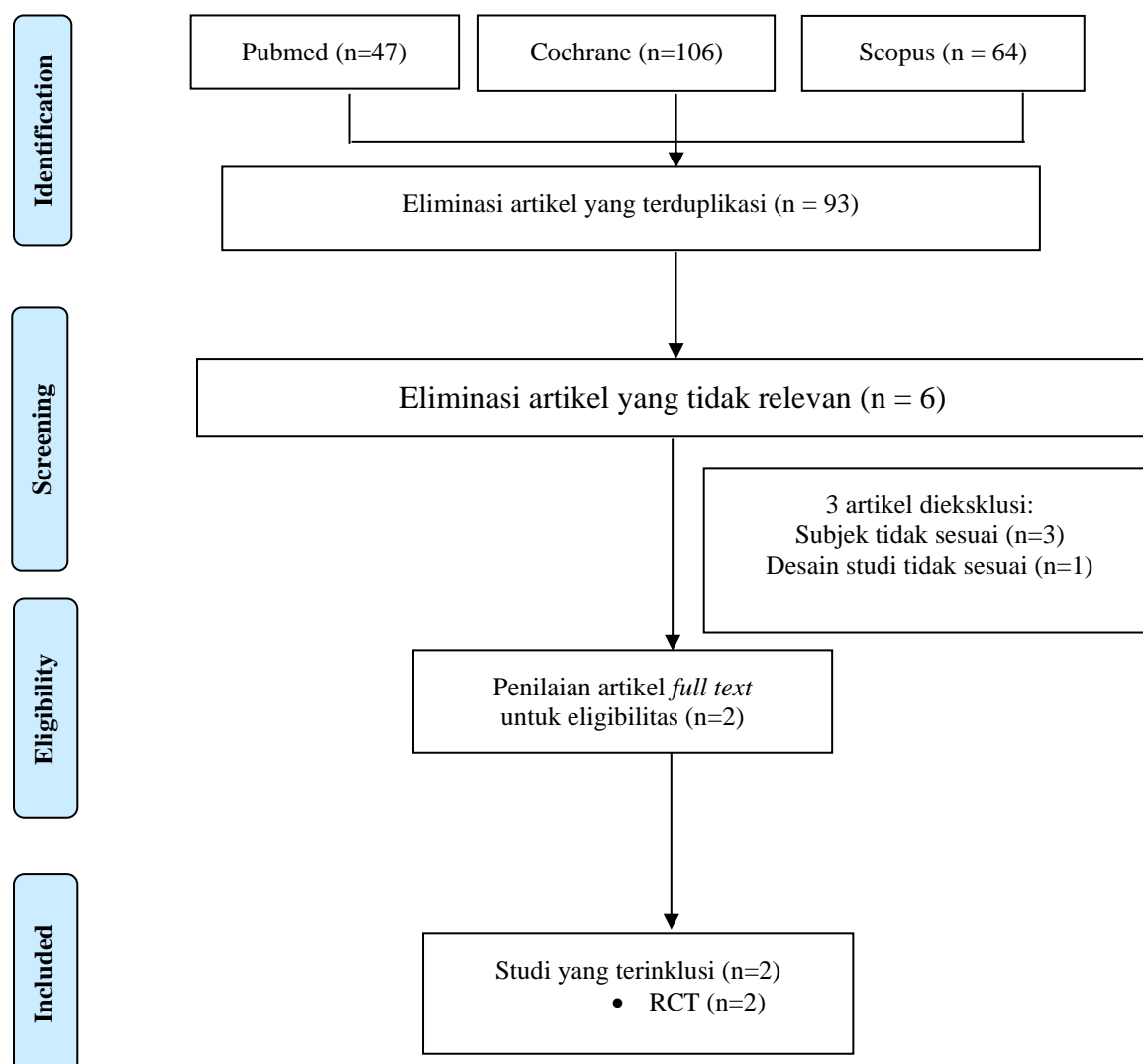
**Tabel 1. Metode telaah kritis pada RCT**

<i>VALIDITY</i>			
Apakah pembagian pasien untuk intervensi dilakukan secara acak?	Ya	Tidak	Tidak jelas
Apakah semua kelompok penelitian mempunyai karakteristik dasar yang sama pada saat dimulainya penelitian?	Ya	Tidak	Tidak jelas
Selain dari perlakuan yang dialokasikan, apakah semua kelompok diperlakukan sama?	Ya	Tidak	Tidak jelas
Apakah semua pasien yang ikut dalam penelitian dilakukan uji statistik? Dan apakah dianalisis pada kelompok dimana pasien-pasien tersebut dirandomisasi?	Ya	Tidak	Tidak jelas
Apakah dilakukan pengukuran secara objektif atau peneliti tetap "blind" terhadap intervensi mana yang diberikan?	Ya	Tidak	Tidak jelas
<i>IMPORTANCE</i>			
Apa hasilnya?	Ya	Tidak	Tidak jelas
<i>APPLICABILITY</i>			
Apakah hasil yang didapatkan membantu saya dalam memberikan tatalaksana terhadap pasien saya?	Ya	Tidak	Tidak jelas

**Tabel 2. Strategi pencarian artikel**

Database	Strategi Pencarian	Hits																																																																								
Pubmed	(((type 2 diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (type 2 diabetes[Title/Abstract])) AND (((((((((((vitamin k1[MeSH Terms]) OR (vitamin k2[MeSH Terms])) OR (vitamin k[Title/Abstract])) OR (vitamin k1[Title/Abstract])) OR (vitamin k2[Title/Abstract])) OR (vitamin k3[Title/Abstract])) OR (Menaquinone[Title/Abstract])) OR (Phylloquinone[Title/Abstract])) OR (Phytonadione[Title/Abstract])) OR (Phytomenadione[Title/Abstract])) OR (MK-4[Title/Abstract])) OR (MK-7[Title/Abstract])) AND ((((((glycated hemoglobins[MeSH Terms]) OR (blood glucose[MeSH Terms])) OR (hba1c[Title/Abstract])) OR (glycated hemoglobin a[Title/Abstract])) OR (glycemic control[Title/Abstract])) OR (glycemic status[Title/Abstract])) <b>Filters:</b> from 2017 - 2022	12																																																																								
Cochrane	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ID</th> <th>Search</th> <th>Hits</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees</td> <td>19319</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>type 2 diabetes</td> <td>71587</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>MeSH descriptor: [Vitamin K 1] explode all trees</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>MeSH descriptor: [Vitamin K 2] explode all trees</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>MeSH descriptor: [Vitamin K 3] explode all trees</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>Vitamin K</td> <td>6290</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>Vitamin K 1</td> <td>4935</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>Vitamin K 2</td> <td>4462</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>Vitamin K 3</td> <td>4329</td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>Menaquinone</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>#11</td> <td>Phylloquinone</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>#12</td> <td>Phytonadione</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>#13</td> <td>Phytomenadione</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>#14</td> <td>MK-4</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>#15</td> <td>MK-7</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>#16</td> <td>MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees</td> <td>6196</td> </tr> <tr> <td>#17</td> <td>MeSH descriptor: [Glycemic Control] explode all trees</td> <td>165</td> </tr> <tr> <td>#18</td> <td>hba1c</td> <td>19816</td> </tr> <tr> <td>#19</td> <td>Glycated hemoglobin A</td> <td>9152</td> </tr> <tr> <td>#20</td> <td>Glycemic control</td> <td>17938</td> </tr> <tr> <td>#21</td> <td>glycemic status</td> <td>2379</td> </tr> <tr> <td>#22</td> <td>#1 OR #2</td> <td>71588</td> </tr> <tr> <td>#23</td> <td>#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15</td> <td>6344</td> </tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	19319	#2	type 2 diabetes	71587	#3	MeSH descriptor: [Vitamin K 1] explode all trees	135	#4	MeSH descriptor: [Vitamin K 2] explode all trees	139	#5	MeSH descriptor: [Vitamin K 3] explode all trees	8	#6	Vitamin K	6290	#7	Vitamin K 1	4935	#8	Vitamin K 2	4462	#9	Vitamin K 3	4329	#10	Menaquinone	110	#11	Phylloquinone	120	#12	Phytonadione	24	#13	Phytomenadione	87	#14	MK-4	17	#15	MK-7	99	#16	MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	6196	#17	MeSH descriptor: [Glycemic Control] explode all trees	165	#18	hba1c	19816	#19	Glycated hemoglobin A	9152	#20	Glycemic control	17938	#21	glycemic status	2379	#22	#1 OR #2	71588	#23	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6344	69
ID	Search	Hits																																																																								
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	19319																																																																								
#2	type 2 diabetes	71587																																																																								
#3	MeSH descriptor: [Vitamin K 1] explode all trees	135																																																																								
#4	MeSH descriptor: [Vitamin K 2] explode all trees	139																																																																								
#5	MeSH descriptor: [Vitamin K 3] explode all trees	8																																																																								
#6	Vitamin K	6290																																																																								
#7	Vitamin K 1	4935																																																																								
#8	Vitamin K 2	4462																																																																								
#9	Vitamin K 3	4329																																																																								
#10	Menaquinone	110																																																																								
#11	Phylloquinone	120																																																																								
#12	Phytonadione	24																																																																								
#13	Phytomenadione	87																																																																								
#14	MK-4	17																																																																								
#15	MK-7	99																																																																								
#16	MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	6196																																																																								
#17	MeSH descriptor: [Glycemic Control] explode all trees	165																																																																								
#18	hba1c	19816																																																																								
#19	Glycated hemoglobin A	9152																																																																								
#20	Glycemic control	17938																																																																								
#21	glycemic status	2379																																																																								
#22	#1 OR #2	71588																																																																								
#23	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6344																																																																								

	#24 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	33774	
	#25 #22 AND #23 AND #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Dec 2021	69	
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ( <i>type 2 diabetes</i> AND <i>mellitus</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>type 2 diabetes</i> ) AND TITLE-ABS-KEY ( <i>vitamin</i> AND <i>k 1</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>vitamin</i> AND <i>k 2</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>vitamin</i> AND <i>k 3</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>menaquinone</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>phylloquinone</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>phytonadione</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>phytomenadione</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>mk-4</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>mk-7</i> ) AND TITLE-ABS-KEY ( <i>glycated</i> AND <i>hemoglobins</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>hba1c</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>glycemic</i> AND <i>control</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>glycemic</i> AND <i>status</i> )) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2018 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2017 ) )		24



**Gambar 1. Prisma Flow Chart**



**Tabel 3. Pengkajian karakteristik literatur**

Artikel	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Luaran
Karamzad, dkk (2020) <sup>7</sup>	<i>double-blind placebo-randomized controlled trial</i>	60 pasien laki-laki dan perempuan dengan DM tipe 2. Kriteria inklusi: laki-laki dan wanita non-menopause dengan IMT antara 27-35 kg/m <sup>2</sup> usia 20-55 tahun yang terdiagnosis DM tipe 2 oleh ahli endokrin dan menerima preskripsi terapi medis yang sesuai (hanya obat anti-diabetik dan bukan insulin) selama minimal 6 bulan terakhir.	Kelompok intervensi (kelompok MK-7) menerima kapsul vitamin K2 dalam bentuk MK-7 dosis 200 µg/hari. Kelompok kontrol (kelompok plasebo) menerima kapsul yang mengandung pati jagung. Pemberian dilakukan selama 12 minggu dan dianjurkan dikonsumsi bersamaan dengan makanan utama.	Antropometri, tekanan darah, indeks glikemik, profil lipid, glukosa darah puasa, HbA1c, insulin puasa, HOMA-IR, trigliserida, total kolesterol, <i>high-density lipoprotein</i> (HDL-C) dan <i>low-density lipoprotein</i> (LDL-C). Tidak dapat dilakukan perhitungan <i>number needed to treat</i> (NNT).
Sakak, dkk (2021) <sup>8</sup>	<i>randomized controlled trial</i>	68 pasien DM tipe 2 yang berusia 30-70 tahun dengan riwayat terdiagnosis diabetes minimal 1 tahun terakhir dan menjalani pengobatan hanya dengan obat hipoglikemik oral, mempunyai HbA1c antara 6,5% - 10%.	Kelompok intervensi (kelompok vitamin K2) menerima 180 µg vitamin K2 kapsul dalam bentuk MK-7 dua kali sehari setelah sarapan dan makan malam selama 12 minggu (3 bulan). Kelompok kontrol (plasebo) menerima 2 kapsul plasebo dua kali sehari seperti kelompok vitamin K2.	Kadar glukosa darah plasma, insulin, HbA1c, indeks sensitivitas insulin, profil lipid. Dapat dilakukan perhitungan <i>number needed to treat</i> (NNT).

**Tabel 4. Kriteria Relevansi**

	Kesamaan Populasi	Kesamaan Faktor Penentu	Kesamaan Luaran
Karamzad, dkk (2020) <sup>7</sup>	+	+	+
Sakak, dkk (2021) <sup>8</sup>	+	+	+

**Tabel 5. Kriteria validitas dan level of evidence (RCT)**

	Pertanyaan	Karamzad, dkk <sup>7</sup>	Sakak, dkk <sup>8</sup>
Validitas	Randomisasi	+	+
	Kesamaan karakteristik	+	+
	Perlakuan yang sama	+	+
	<i>Intention to treat</i>	+	-
	<i>Blinded/objective</i>	+	+
Hasil		A	B
Level of evidence		2	2

A: Setelah suplementasi vitamin K2, nilai rata-rata GDP menurun secara signifikan dari 136,78 menjadi 121,08 (MD: -15,68, p: 0,01). Nilai HbA1c juga menurun secara signifikan yaitu dari 6,81 menjadi 5,78 (MD: -1,03, p: 0,002). Sebaliknya pada kelompok plasebo, nilai GDP dan HbA1c menunjukkan peningkatan dan tidak bernilai signifikan. Setelah penyesuaian nilai *baseline* dan perubahan asupan vitamin K, nilai rata-rata GDP (MD: 24,37; 95% IK: 3,37 sampai 45,37; p: 0,02) dan HbA1c (MD: 1,23; 95% IK: 0,21 sampai 2,26; p: 0,01) secara signifikan lebih rendah pada kelompok vitamin K2 dibandingkan dengan kelompok plasebo pada akhir studi.

B: Setelah suplementasi vitamin K2, nilai rata-rata GDP menurun dari 143±24,6 menjadi 135±25,7 namun tidak bernilai signifikan (*mean change*: -7,97±31,2; ES: -0,32; p: 0,158). Sebaliknya setelah pemberian plasebo, terjadi peningkatan nilai rata-rata GDP dan tidak signifikan. Jika dilakukan perbandingan antar kedua kelompok,

kelompok vitamin K2 memiliki kadar GDP yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo pada akhir studi (ES:  $-0,68$ ; *p-adjusted*: 0,031). Setelah suplementasi vitamin K2, nilai rata-rata HbA1c menurun secara signifikan dari 9,35 (7,13-14,0) menjadi 7,5 (96,80-10,6) (*mean change*:  $-1,64 \pm 2,13$ ; ES:  $-0,42$ ; *p*:0,001) di akhir studi. Sebaliknya pada kelompok plasebo, perubahan nilai rata-rata HbA1c menunjukkan peningkatan dan tidak bernilai signifikan (ES: 0,55; *p*:0,20). Jika dilakukan perbandingan antar kedua kelompok, kelompok vitamin K2 memiliki kadar HbA1c yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo pada akhir studi (ES:  $-0,361$ , *p-adjusted*: 0,04).

**Tabel 6. Perhitungan ARR dan NNT berdasarkan nilai GDP pada artikel Sakak dkk.<sup>8</sup>**

	GDP $\leq$ 130 mg/dL	GDP $>$ 130 mg/dL
Vitamin K2	16	16
Plasebo	8	23

Absolute Risk Reduction (ARR): 0,23

Number Needed to Treat (NNT): 4

**Tabel 7. Perhitungan ARR dan NNT berdasarkan nilai HbA1c pada artikel Sakak dkk.<sup>8</sup>**

	HbA1c $<$ 7%	HbA1c $>$ 7%
Vitamin K2	11	21
Plasebo	2	29

Absolute Risk Reduction (ARR): 0,27

Number Needed to Treat (NNT): 4