

## Efek Diet Ketogenik pada Diabetes Melitus Tipe 2: Scoping Review

### *The Effects of Ketogenic Diet in Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review*

Melin Novidinisa Herada Putri<sup>1</sup>, Mutia Amalina Dewi<sup>1</sup>, Dian Handayani\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dietisien, Departemen Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

#### ABSTRAK

#### ARTICLE INFO

Received: 18-11-2021

Accepted: 31-03-2022

Published online: 09-09-2022

\*Correspondent:

Dian Handayani

[handayani\\_dian@ub.ac.id](mailto:handayani_dian@ub.ac.id)



DOI:

10.20473/amnt.v6i3.2022.326-341

Available online at:

[https://e-](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

[journal.unair.ac.id/AMNT](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

Keywords:

Diet ketogenik, DM Tipe 2,  
Glukosa darah, Profil lipid,  
Antropometri

**Latar Belakang :** Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik yang sampai saat ini masih menjadi masalah terbesar di dunia dan Indonesia. Penatalaksanaan diet dianggap sebagai komponen penting dalam manajemen diabetes. Diet ketogenik (DK) dilaporkan memiliki efek yang baik dalam manajemen terapi pasien DMT2 dengan memperbaiki parameter glukosa darah, profil lipid maupun antropometri, namun dibutuhkan pemahaman yang tepat terkait praktik pemberiannya agar efektif untuk perbaikan parameter DMT2.

**Tujuan:** Artikel ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan meninjau kembali kesenjangan dari hasil penelitian terdahulu terkait efek DK pada parameter DMT2 yaitu glukosa darah, profil lipid, dan antropometri.

**Ulasan:** Beberapa hasil penelitian menunjukkan DK dapat memberikan dampak positif terhadap perbaikan parameter pada pasien DMT2 (profil glukosa, profil lipid, dan indeks antropometri). Pemberian karbohidrat sebanyak 20-50 g/hari atau sekitar 5-10%, lemak 70-75% dan protein 20-15% dari total kebutuhan energi harian dapat menciptakan keadaan ketosis nutrisi. Pengaruh DK pada penderita DMT2 bergantung pada proporsi dan jenis makanan yang dikonsumsi, lama penerapan serta kepatuhan terhadap diet yang dijalankan. Komposisi DK yang tidak tepat akan menimbulkan efek samping yang membahayakan kondisi pasien.

**Kesimpulan:** Diet ketogenik memiliki perubahan positif pada parameter DMT2 yaitu glukosa darah dan antropometri. Namun, efek diet ketogenik pada parameter profil lipid tidak selalu memberikan hasil yang baik. Sehingga, diperlukan pengawasan dari tenaga medis /dokter, nutrisionis dan/atau dietisien agar diperoleh pilihan bahan makanan yang baik dan sesuai dengan kondisi individual pasien DMT2.

#### ABSTRACT

**Background:** Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease that is still the most significant problem globally and in Indonesia. Dietary management is considered an essential component of diabetes management. The ketogenic diet (DK) is reported to positively manage Type 2 DM patients by improving blood glucose parameters, lipid profiles, and anthropometry. Still, it requires a proper understanding of its administration so that the therapy given effectively improves DM parameters.

**Objectives:** This article aimed to identify and review the gaps in the results of previous studies related to the long-term effect of DK on the improvement of DMT2 parameters, namely blood glucose, lipid profile and anthropometry.

**Discussion:** Several research results showed that the ketogenic diet could positively improve Type 2 Diabetes Mellitus patients (glucose profile, lipid profile, and anthropometric index). Giving carbohydrates as much as 20-50 g / day or about 5-10%, 70-75% fat, and protein 20-15% of the total daily energy needs can create a state of nutritional ketosis. The effect of DK on DMT2 sufferers is also very dependent on the proportion and type of food consumed, the duration of application, and adherence to the diet. The composition of the keto diet that is not appropriate will cause side effects that endanger the patient's condition.

**Conclusion:** The ketogenic diet has positive effects on the improvement of T2DM parameters, there are blood glucose and anthropometry. However, the effect of the ketogenic diet on lipid profile parameters does not always give good results. For this reason, supervision is needed from medical personnel/doctors, nutritionists and/or dietitians in order to obtain good choice of food ingredients and in accordance with the conditions of each DMT2 patient.

**Keywords:** Ketogenic diet, Type 2 diabetes, Blood glucose, Lipid profile, Anthropometry

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolik yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia akibat ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi cukup insulin (DM Tipe 1 / DMT1) dan adanya resistensi insulin (DM Tipe 2 / DMT2)<sup>1</sup>. DM sampai saat ini masih menjadi permasalahan utama kesehatan di dunia, berdasarkan data *International Diabetes Federation (IDF) 9th Atlas*<sup>2</sup> prevalensi DM meningkat dua kali lipat dalam 19 tahun terakhir dari 4,6% pada tahun 2000 menjadi 9,5% pada tahun 2019. Di Indonesia, laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)<sup>3</sup> tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi DM pada penduduk usia  $\geq$  15 tahun yang terdiagnosis oleh dokter sebanyak 2%, angka tersebut lebih tinggi jika dibandingkan dengan data 2013 yaitu 1,5%<sup>4</sup>. Saat ini, terdapat sekitar 463 juta penduduk di seluruh dunia menderita diabetes dan apabila terus berlanjut, maka diperkirakan sebanyak 700 juta penduduk dengan usia 20-79 tahun akan menderita diabetes pada tahun 2045<sup>5</sup>. Prognosis buruk DM dapat ditekan selain dengan medikamentosa, juga dapat melalui penatalaksanaan diet yang tepat<sup>6</sup>. Salah satu terapi gizi yang mulai dipilih masyarakat untuk manajemen diabetes adalah diet ketogenik karena dinilai memiliki efek terhadap berat badan, glukosa darah, hemoglobin glikosilasi (HbA1c) maupun profil lipid penderita DMT2<sup>7</sup>.

Diet ketogenik (DK) pertama kali diperkenalkan sebagai pengobatan alternatif untuk pasien dengan epilepsi<sup>8</sup>. Namun, pada beberapa dekade terakhir, DK dinilai dapat berperan dalam perbaikan kondisi obesitas maupun DMT2<sup>9,10</sup>. DK merupakan diet dengan pembatasan konsumsi karbohidrat yang sangat ketat yaitu 5-10% dari total kebutuhan energi harian atau berkisar antara 20-50 g/hari, protein sedang (20-25% dari total kebutuhan energi) dan lemak yang sangat tinggi (70-75% dari total kebutuhan energi)<sup>11</sup>. Restriksi karbohidrat didapatkan dengan menghilangkan bahan makanan golongan kacang-kacangan, buah-buahan, sayuran berpati dan biji-bijian dari menu makanan sehari-hari<sup>12</sup>. Tingginya konsumsi lemak dan rendahnya konsumsi karbohidrat dapat menstimulus hepar untuk memecah lemak yang diperantarai oleh *hormon sensitive lipase* (HSL) menjadi asam lemak bebas (FFA). Selanjutnya pada mitokondria hati, FFA akan mengalami beta-oksidasi dan menghasilkan benda keton (ketogenesis)<sup>13</sup>. Kondisi tersebut dapat menurunkan kadar insulin dan menekan lipogenesis<sup>14</sup>. Selanjutnya tubuh menggunakan lemak sebagai sumber energi utama<sup>15</sup>. Menurut Dowis dan Banga<sup>16</sup>, DK dinilai memiliki berbagai manfaat untuk kesehatan, antara lain: 1) meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glukosa (menurunkan resistensi insulin, kebutuhan insulin dan kadar HbA1c), 2) menurunkan kelebihan berat badan pada penderita obesitas, 3) memperbaiki profil lipid serta 4) mengurangi tanda-tanda sindrom metabolik. Namun, selain bermanfaat untuk kesehatan, penderita DMT2 yang menjalani DK ditemukan memiliki beberapa efek samping. Sebuah studi dari Goday *et al*<sup>17</sup> menyatakan bahwa pada hari ke 15 intervensi *Very low Carbohydrate Ketogenic Diet* (VLCKD), terdapat sebanyak 20% pasien mengalami pusing dan mual, 15% pasien mengalami

lemas dan muntah. Kemudian, pada bulan ke 4, sebanyak 17% pasien mengalami keluhan konstipasi. Selain itu, penelitian lain dari Wong<sup>18</sup> menyatakan pemberian restriksi karbohidrat termasuk DK dapat meningkatkan risiko defisiensi zat gizi seperti vitamin B kompleks, vitamin D, beta-karoten dan kalsium.

Peningkatan sensitivitas insulin pada diet ketogenik (DK) terjadi karena adanya penurunan respon glikemik oleh karbohidrat<sup>19,20</sup>. Pernyataan tersebut selaras dengan hasil penelitian Choi *et al*<sup>21</sup> yang membuktikan adanya penurunan *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) pada subjek DMT2 yang diberikan DK dengan cara meningkatkan fungsi sel beta pankreas<sup>22</sup>. Secara *in vitro*, DK dapat menurunkan metabolisme glukosa secara keseluruhan melalui mekanisme keton-3-beta-hidroksibutirat yang bekerja dengan menghambat efek molekuler glukosa sehingga menyebabkan adanya penurunan glukosa darah pada subjek DMT2<sup>23</sup>. Hal tersebut didukung oleh pernyataan dari Sainsbury *et al* dan Snorgaard *et al*<sup>24,25</sup> dalam Laporan Konsensus *American Diabetes Association* (ADA) yang menyatakan bahwa diet rendah karbohidrat 20-50 g/hari (termasuk ketosis nutrisi) terbukti dapat menurunkan HbA1c dan kebutuhan obat anti diabetes (OAD). Penelitian pada 262 penderita DMT2 yang diberikan DK terbukti dapat menurunkan rerata berat badan sebanyak 11,9 kg, kadar HbA1c sebanyak 1,0% serta mengurangi kebutuhan obat antihiperglikemik<sup>26</sup>. Namun, studi yang dilakukan oleh Tay, J. *et al*<sup>27</sup> justru menyatakan sebaliknya. Pemberian *Low Carbohydrate High Fat* (LCHF) diet selama dua tahun memiliki efek yang tidak berbeda secara signifikan terhadap rerata kadar HbA1c jika dibandingkan dengan *Low Fat High Carbohydrate* (LFHC) diet dan apabila restriksi karbohidrat diikuti dengan pengobatan dan insulin dapat meningkatkan risiko hipoglikemia<sup>28</sup>.

Pembatasan konsumsi karbohidrat pada diet ketogenik (DK) dilaporkan memiliki peranan dalam perbaikan profil lipid penderita DMT2<sup>29</sup>. Sebuah penelitian dari Hussain *et al*<sup>7</sup> menyatakan intervensi DK (dengan komposisi KH 5%; lemak 75% dan protein 20%) selama 24 minggu pada subjek obesitas dan DMT2 dapat menurunkan rerata trigliserida (TG), kolesterol total (TC), LDL dan meningkatkan HDL ( $P < 0,00$ ). Hasil yang sama juga ditemui pada studi dari Walton *et al*<sup>30</sup> yaitu pemberian DK (dengan komposisi KH 5%; lemak 70-75% dan protein 20-25%) selama 90 hari pada 11 wanita dengan DMT2 dapat meningkatkan HDL, menurunkan rerata TG dan rasio TG:HDL secara signifikan ( $P < 0,005$ ) meskipun penurunan LDL tidak berbeda signifikan. Menurut Yuan *et al*<sup>20</sup> perbaikan profil lipid ini dapat berkontribusi terhadap perbaikan resistensi insulin dan penurunan risiko komplikasi pada DMT2. Meski demikian, studi yang dilakukan oleh Hall *et al*<sup>31</sup> menyatakan sebaliknya, yaitu terdapat peningkatan rerata LDL pada kelompok yang diberikan DK (dengan komposisi KH 5%; lemak 80% dan protein 15%) setelah 30 hari intervensi dan didukung oleh studi dari Saslow *et al*<sup>28</sup> yang menyatakan pada bulan ke 6 pemberian DK (dengan asupan KH 20-50 g/hari), kadar LDL pada kelompok intervensi meningkat dibandingkan dengan kelompok yang diberikan *Moderate Carbohydrate Calorie Restriction* (MCCR).

Kondisi obesitas pada DMT2 dapat meningkatkan risiko komplikasi. Asupan energi yang berlebih pada DMT2 berkontribusi terhadap lipotoksitas hati dan pankreas, resistensi insulin serta diferensiasi sel beta<sup>32</sup>. Berdasarkan meta analisis dari Bueno *et al*<sup>33</sup> yang dilakukan selama satu tahun, peneliti menemukan bahwa pemberian diet ketogenik (DK) berkaitan dengan perbaikan nilai antropometri. Pernyataan tersebut selaras dengan penelitian Romano *et al*<sup>34</sup> yakni pemberian DK proporsi karbohidrat <25 g/hari dan pemberian tinggi lemak jenis *Poly-Unsaturated Fatty Acid* (PUFA), *Mono-Unsaturated Fatty Acid* (MUFA) yang berasal dari makanan sumber protein dan lemak selama 8 minggu pada 20 subjek DMT2 memiliki efek penurunan yang signifikan terhadap berat badan (-15,77%), lingkaran pinggang (-10%), lingkaran perut (-10%), % lemak tubuh (-17,75%) terutama pada lemak perut (-24.80) serta didukung oleh studi dari Goday *et al*<sup>17</sup> yakni pemberian *Very Low Calorie Ketogenic Diet* (VLCKD) dengan restriksi karbohidrat <50 g/hari selama 4 bulan pada subjek DMT2 terbukti menurunkan berat badan, lingkaran perut dan indeks massa tubuh secara signifikan ( $P < 0,00$ ). Hal tersebut terjadi karena pada keadaan ketosis, tubuh meningkatkan pengeluaran energi (>100 kkal/hari), kemungkinan besar karena adanya reaksi beta oksidasi (pemecahan asam lemak menjadi ATP) dan menekan lipogenesis. Sehingga terjadi penurunan persentase lemak tubuh dan berat badan<sup>31</sup>. Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian Tay *et al*<sup>27</sup> menyatakan bahwa pemberian DK dengan proporsi karbohidrat <50 g/hari dan pemberian tinggi lemak jenis PUFA, MUFA yang berasal dari makanan sumber protein dan lemak selama 2 tahun tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberikan intervensi maupun kontrol pada indeks antropometri (berat badan, IMT, massa lemak dan lingkaran pinggang ( $P > 0,05$ )). Berdasarkan keberagaman hasil penelitian di atas, peneliti tertarik untuk mengidentifikasi dan meninjau kembali kesenjangan dari hasil penelitian terdahulu terkait efek DK pada parameter DMT2 yaitu glukosa darah, profil lipid dan antropometri..

## METODE

### Sumber Data

*Scoping Review* dikembangkan berdasarkan kerangka metodologi yang diusulkan oleh Arskey dan O'Molloy<sup>35</sup>. Penelitian ini melakukan analisis secara mendalam dan mengidentifikasi kesenjangan suatu artikel berbasis bukti yang relevan pada suatu topik yang diangkat, sehingga artikel yang digunakan harus memiliki sumber yang jelas dan dapat dipertanggungjawabkan<sup>36</sup>. Pencarian artikel pada artikel ilmiah internasional yang bereputasi dilakukan pada bulan September 2021 secara sistematis pada *database PubMed*, *Proquest* dan *MDPI* yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir (2012-2021). Strategi pencarian *database* awal telah ditentukan sebelumnya yaitu pencarian menggunakan kombinasi kata kunci yang berkaitan dengan topik dan judul penelitian ("*ketogenic diet*" OR "*very low carbohydrate ketogenic diet*" OR "*low carbohydrate diet*") AND ("*diabetes*" OR "*diabetes mellitus*" OR "*T2DM*"). *Scoping review* ini direncanakan dan dilakukan sesuai dengan

ketentuan *Preferred Reporting Items for Systematic Review Extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR). PRISMA-ScR mencakup beberapa proses, antara lain (1) mengidentifikasi pertanyaan atau tujuan dari tinjauan, (2) mengidentifikasi artikel yang relevan, (3) menyeleksi artikel, (4) memetakan data dan (5) menyusun, meringkas dan melaporkan hasil. Artikel-artikel yang dinilai sesuai dengan kriteria tersebut akan dikaji lebih lanjut berkaitan dengan efek diet ketogenik pada parameter DM tipe dua. Kemudian, hasil tersebut akan disajikan dan dijelaskan dalam bentuk naratif serta ditarik kesimpulan<sup>37</sup>.

### Seleksi Data (inklusi dan eksklusi menggunakan PICOS)

Pada penulisan *Scoping Review* diperlukan strategi dalam pencarian pustaka untuk mendapatkan sumber pustaka dan data yang relevan. Pertanyaan masalah dapat disusun untuk membantu proses pencarian pustaka lebih mudah. Proses merumuskan pertanyaan masalah dapat berdasar pada PICOS *framework* (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study*)<sup>38</sup>. Dengan menggunakan metode PICOS, maka pustaka akan menjadi seragam sesuai dengan kriteria yang sudah ditetapkan.

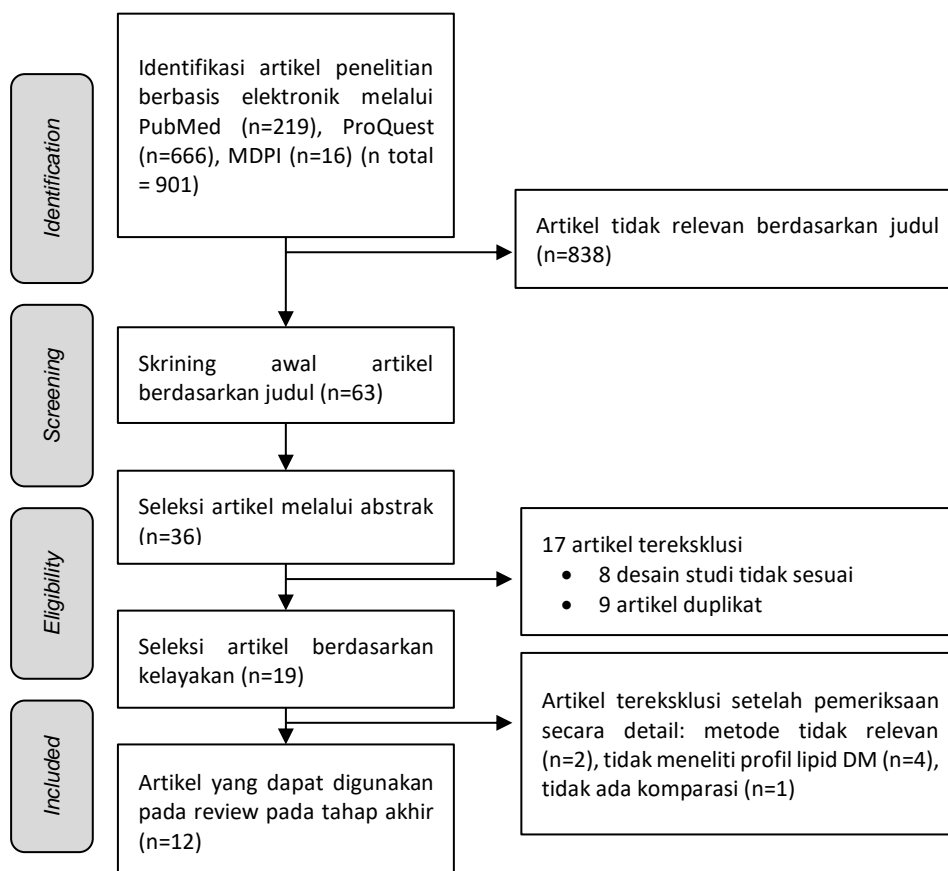
Daftar referensi yang didapatkan melalui pencarian awal kemudian diidentifikasi apakah telah memenuhi kriteria inklusi yang sudah ditentukan, antara lain: (1) **Populasi**, partisipan termasuk dalam kategori dewasa >18 tahun, terdiagnosis DM tipe dua / pre-diabetes, (2) **Intervensi**, pemberian *very low carbohydrate ketogenic diet* dengan asupan karbohidrat 5-10% dari total kebutuhan atau <50 g/hari, (3) **Komparasi**, dibandingkan dengan kelompok intervensi lainnya seperti pemberian *balanced diet*, *low fat diet*, *low carbohydrate diet*, *low calorie diet*, *usual care*, (4) **Hasil**, Terdapat hasil pengukuran indeks antropometri, glukosa darah dan profil lipid sebelum dan setelah intervensi, (5) **Desain Studi**, menggunakan desain studi *Clinical Trials*, *Randomized Control Trial*, *Retrospective Observational Study*.

Selain itu, terdapat beberapa eksklusi dalam pemilihan artikel, antara lain : (1) **Populasi**, partisipan termasuk dalam kategori usia < 18 tahun, menderita komplikasi diabetes, (2) **Intervensi**, pemberian *low carbohydrate ketogenic diet* dengan asupan karbohidrat lebih dari 10% dari total kebutuhan atau >30 g/hari, (3) **Komparasi**, tidak ada perbandingan dengan kelompok intervensi lain (4) **Hasil**, tidak terdapat hasil pengukuran indeks antropometri, glukosa darah dan profil lipid sebelum dan setelah intervensi, (5) **Desain Studi**, menggunakan desain studi *Meta-Analysis*, *Study Review* dan *Qualitative Data*.

Berdasarkan hasil kajian pustaka menggunakan PICOS *framework* terkait efek diet ketogenik pada parameter DM tipe dua yaitu glukosa darah, profil lipid dan indeks antropometri. Hasil pencarian dari 3 database didapatkan sejumlah 901 artikel, kemudian artikel yang tidak relevan berdasarkan judul penelitian dieksklusi dan dihapus sehingga didapatkan 63 artikel. Dari 63 artikel dilakukan penyaringan berdasarkan abstrak didapatkan 36 artikel yang memenuhi kriteria. Kemudian sebanyak 17 artikel tereksklusi, diantaranya 8 desain studi tidak sesuai dan 9 artikel duplikat. Selanjutnya, sebanyak 19 artikel yang dinilai layak untuk dijadikan sebagai referensi

dilakukan skrining secara menyeluruh. Dari hasil skrining secara keseluruhan artikel, kesesuaian populasi, metode, dan hasil didapatkan 12 artikel yang dianggap memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta melakukan pemeriksaan

yang sesuai dengan kriteria sehingga dapat menjadi acuan *scoping review* (Gambar 1).



Gambar 1. Metode pencarian berdasarkan PRISMA flowchart

## DISKUSI

### Karakteristik Studi

Seluruh artikel yang terpilih telah melakukan analisis mengenai efek pemberian Diet Ketogenik (DK) pada penderita DMT2 dan dinilai berdasarkan data profil glukosa, profil lipid dan indeks antropometri. Karakteristik partisipan pada artikel terpilih ini yaitu dewasa dengan usia diatas 18 tahun, termasuk dalam status gizi *overweight* maupun obesitas, terdiagnosis prediabetes atau diabetes melitus berdasarkan diagnosa medis maupun pemeriksaan laboratorium penunjang. Sesuai dengan kriteria inklusi, sebanyak enam artikel menggunakan metode *Randomized Control Trial* (RCT), empat artikel menggunakan metode *Clinical Trial* dan dua artikel menggunakan *Retrospective Observational Study*.

Pemeriksaan profil glukosa pada artikel antara lain glukosa darah puasa (GDP) dan/atau hemoglobin terglikasi (HbA1c). Pemeriksaan profil lipid pada sintesis artikel yaitu memeriksa minimal satu dari pemeriksaan HDL, LDL, trigliserida, dan kolesterol total. Pemeriksaan antropometri pada sintesis artikel yaitu pemeriksaan berat badan dan/atau indeks massa tubuh. Seluruh pemeriksaan dilakukan pada awal dan akhir penelitian sehingga seluruh artikel dapat menyimpulkan efek pemberian diet ketogenik berdasarkan pengukuran antropometri maupun biokimia (Tabel 1). Data yang diekstraksi dari artikel *scoping review* ini disusun menjadi beberapa tema antara lain : prinsip diet ketogenik, mekanisme diet ketogenik, diet ketogenik dan profil glukosa penderita DMT2, diet ketogenik dan profil lipid penderita DMT2 serta diet ketogenik dan indeks antropometri penderita DMT2 .

**Tabel 1.** Tabel karakteristik artikel dalam scoping review

No	Penulis (Tahun)	Luaran	Subyek	Desain Studi	Bentuk Intervensi	Hasil
1	Hussain <i>et al</i> <sup>7</sup>	BB, IMT, Lingkar Pinggang, Gula Darah, HDL, LDL, Trigliserida, Kolesterol Total dan Penggunaan Obat Anti-Diabetes	363 partisipan dewasa, usia > 18 tahun, IMT > 25 kg/m <sup>2</sup> , GDP > 125 mg/dL  Dibagi menjadi kelompok 1 LCD (n=143) 2 LCKD (n=220)	<i>Clinical Trial</i> , 24 minggu	Intervensi: <i>Low Carbohydrate Ketogenic Diet</i> (LCKD): Asupan karbohidrat 20-30 g/hari  Kontrol: <i>Low Calorie Diet</i> (LCD): Asupan energi 2200 kkal dengan kandungan rendah karbohidrat	Pemberian diet ketogenik efektif dalam penurunan berat badan, lingkar pinggang, indeks massa tubuh, kadar glukosa darah, trigliserida, kolesterol total, LDL dan kebutuhan akan obat anti diabetes serta meningkatkan HDL secara signifikan
2	Mayer <i>et al</i> <sup>39</sup>	IMT, HbA1C, Total Kolesterol, Trigliserida, LDL, HDL dan Penggunaan Obat Anti-Diabetes	46 Partisipan dewasa, usia <70 tahun, IMT >30 kg/m <sup>2</sup> , terdiagnosis DMT2  Dibagi menjadi kelompok 1 LCD (n=22) 2 LFD+Orlistat (n=24)	<i>Randomized Control Trial</i> , 48 minggu	Intervensi: <i>Low Carbohydrate Diet</i> (LCD) dengan asupan karbohidrat 20 g/hari  Kontrol: <i>Low Fat Diet + Orlistat</i> (LFD+O) dengan asupan lemak <30%, lemak jenuh <10%, kolesterol <300 mg, defisit energi 500-1000 kkal, Orlistat 120 mg 3x/hari	Pemberian diet ketogenik efektif dalam penurunan HbA1c dan dosis penggunaan obat anti diabetes secara signifikan serta total kolesterol, trigliserida, LDL, HDL namun tidak signifikan.
3	Saslow <i>et al</i> <sup>40</sup>	BB, IMT, HbA1C, Glukosa dan Insulin Puasa, HOMA-IR, LDL, HDL, Kolesterol Total, Trigliserida dan Penggunaan Obat Anti-Diabetes	34 partisipan dewasa, usia > 18 tahun, BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> , terdiagnosis DMT2 (HbA1c > 6.5%), Terdiagnosis prediabetes (HbA1c > 6%)  Dibagi menjadi kelompok 1 MCCR (n=18) 2 LCK (n=16)	<i>Randomized Control Trial</i> , 12 minggu	Intervensi: <i>Low Carbohydrate Ketogenic</i> (LCK): Asupan karbohidrat 20-50 g/hari, karbohidrat yang berasal dari sumber serat tidak dihitung (gram bersih karbohidrat)  Kontrol: <i>Moderate Carbohydrate, Calorie-Restricted</i> (MCCR) : Asupan karbohidrat 165 g/hari	Pemberian diet ketogenik efektif dalam penurunan BB, IMT, HbA1C, gula darah puasa dan penggunaan obat anti diabetes secara signifikan, serta penurunan HOMA-IR, LDL, trigliserida dan peningkatan HDL namun tidak signifikan.
4	Goday <i>et al</i> <sup>17</sup>	BB, IMT, Lingkar Pinggang, GDP, HbA1c, HOMA Index, Total Kolesterol, Trigliserida, LDL, HDL	89 partisipan, usia 30-65 tahun, terdiagnosis T2DM, IMT 30-35 kg/m <sup>2</sup>	<i>Randomized Control Trial</i> , 16 minggu	Intervensi: <i>Very Low Calorie Ketogenic</i> (VLCK) diet: asupan energi 600–800 per hari (karbohidrat	Pemberian diet ketogenik efektif dalam penurunan berat badan, indeks massa tubuh, lingkar pinggang, gula darah puasa,

No	Penulis (Tahun)	Luaran	Subyek	Desain Studi	Bentuk Intervensi	Hasil
			Dibagi menjadi kelompok 1. VLCK (n=45) 2. LC (n=44)		<50 g/hari, 10 g olive oil/hari, protein 0,8-1,2 g/kgBBI)  Kontrol LC ( <i>Low Calorie</i> ) diet sesuai dengan ketentuan <i>American Diabetes Association</i> (ADA) dengan restriksi energi 500–1000 /hari (30% lemak, 10–20% protein dan 45–60% karbohidrat)	HbA1c, HOMA Indeks secara signifikan. Namun, penurunan total kolesterol, trigliserida, LDL dan HDL tidak signifikan.
5	Saslow, Daubenmier, et al <sup>28</sup>	HBA1C, HOMA-IR, Berat Badan, Total Kolesterol, Trigliserida, LDL, HDL, Obat Anti Diabetes	34 partisipan dewasa, usia >18 tahun, IMT>25 kg/m <sup>2</sup> , terdiagnosis DMT2 (HBA1C >6,5-9%) atau pre-diabetes (HBA1C >6%)	<i>Randomized Control Trial</i> , 12 bulan	Intervensi: <i>Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet</i> (VLCKD): Asupan karbohidrat 20-50 g/hari  Kontrol: <i>Moderate Carbohydrate, Calorie-Restricted</i> (MCCR) pemberian karbohidrat 45-50% per hari dan mengurangi 500 energi untuk penurunan berat badan	Pemberian diet ketogenik efektif dalam penurunan HbA1c, berat badan, trigliserida dan kebutuhan obat anti diabetes secara signifikan, peningkatan HDL namun tidak signifikan dan HOMA-IR yang stabil.
6	Saslow, Mason, et al <sup>41</sup>	HBA1C, Berat Badan, Total Kolesterol, Trigliserida, LDL, HDL.	25 partisipan dewasa, usia >18 tahun, IMT>25 kg/m <sup>2</sup> , terdiagnosis DMT2 (HBA1C >6,5-9%)	<i>Randomized Control Trial</i> , 32 minggu	Intervensi: <i>Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet</i> (VLCKD): Asupan karbohidrat 20-50 g/hari  Kontrol: Pedomaan makan <i>Create your Plate Diet</i> ( <i>American Diabetes Association</i> )	Pemberian diet ketogenik efektif dalam penurunan HbA1c, berat badan, trigliserida secara signifikan, penurunan LDL namun tidak signifikan dan peningkatan HDL namun tidak signifikan
7	Gibas dan Gibas <sup>42</sup>	BB, IMT, Persen Lemak Tubuh, HbA1c, Trigliserida	30 partisipan dewasa, usia 18-64 tahun, terdiagnosis TDM2 atau prediabetes, IMT > 25 kg/m <sup>2</sup>	<i>Clinical Trial</i> 10 minggu	Intervensi = <i>Ketogenic Diet</i> diberikan karbohidrat <30g g/hari  K1 = <i>Baseline Diet</i> yaitu diberikan diet normal	Pemberian diet ketogenik efektif dalam penurunan berat badan, IMT, HbA1c, trigliserida secara signifikan.
			Dibagi menjadi kelompok			

No	Penulis (Tahun)	Luaran	Subyek	Desain Studi	Bentuk Intervensi	Hasil
			1. <i>Ketogenic Diet</i> 2. <i>Normal Diet</i> 3. <i>Normal Diet</i> + Aktivitas Fisik		K2 = <i>Normal Diet</i> + melakukan aktifitas fisik 3-5 kali dalam waktu 30 menit	
8	Myette-Côté et al <sup>43</sup>	BB, GDP, Trigliserida	16 partisipan dewasa, usia 48-72 tahun, terdiagnosis DM (HbA1c > 6.5%, GDP > 7.0 mmol/l)  Dibagi menjadi kelompok 1. <i>low-carbohydrate, high-fat diet</i> (LC) 2. <i>low-fat low-glycemic index</i> (GL) 3. LC + melakukan <i>exercise</i> terstruktur > 3x/ minggu (LCEX)	<i>Randomized Control Trial</i> , 12 hari	Intervensi 1. <i>Low-carbohydrate, high-fat diet</i> (LC) mengonsumsi karbohidrat hanya 10%, 25% protein, dan 65% lemak 2. <i>Low-fat low-glycemic index</i> (GL) 55% total energi harian berasal dari karbohidrat (dominan sumber KH rendah IG dan tinggi serat), 20% lemak, 25% protein 3. LC + melakukan <i>exercise</i> terstruktur > 3x/ minggu (LCEX)	Pemberian diet ketogenik efektif pada penurunan berat badan dan gula darah puasa namun terjadi peningkatan trigliserida.
9	Hallberg et al <sup>44</sup>	BB, HBA1C, GDP, HOMA-IR, Total Kolesterol, Trigliserida, LDL, HDL dan Penggunaan Obat Anti Diabetes.	349 partisipan dewasa, usia >18 tahun, IMT >30 kg/m <sup>2</sup> . terdiagnosis DMT2  Dibagi menjadi dua kelompok 1. CCI dengan VLCKD (n=262) 2. UC (n=87)	<i>Clinical Trials, (Open Label, Non-Randomized, Controlled Study)</i> , 1 tahun	Intervensi: Kombinasi CCI ( <i>Continuous Care Intervention</i> ) dengan <i>Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet</i> (VLCKD) dengan asupan karbohidrat <30 g/hari dan protein 1.5 g/kg BB  Kontrol: <i>Usual Care</i> dengan ketentuan makan seperti biasa	Pemberian diet ketogenik efektif pada penurunan berat badan, HbA1c, gula darah puasa, HOMA-IR dan penggunaan obat diabetes dan peningkatan HDL, LDL dan total kolesterol secara signifikan.
10	Athinarayanan et al <sup>45</sup>	BB, HBA1C, GDP, HOMA-IR, Total Kolesterol, Trigliserida, LDL dan HDL	413 partisipan dewasa, usia 21-65 tahun, IMT >25 kg/m <sup>2</sup> , terdiagnosis DMT2  Dibagi menjadi dua kelompok 1. CCI dengan VLCKD (n=316) 2. UC (n=97)	<i>Clinical Trial</i> , 2 tahun	Intervensi: Kombinasi CCI ( <i>Continuous Care Intervention</i> ) dengan <i>Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet</i> (VLCKD) dengan asupan karbohidrat <30 g/hari dan protein 1.5 g/kg BB	Pemberian diet ketogenik efektif pada penurunan berat badan, HbA1c, gula darah puasa, trigliserida secara signifikan dan peningkatan HDL, LDL dan total kolesterol secara signifikan.

No	Penulis (Tahun)	Luaran	Subyek	Desain Studi	Bentuk Intervensi	Hasil
11	Ahmed et al <sup>46</sup>	BB, HBA1C, GDP, Trigliserida, LDL dan HDL	124 partisipan dewasa IMT >25 kg/m <sup>2</sup> , penderita DMT2  Dibagi menjadi kelompok 1. LCHF (n=49) 2. UC (n=75).	Retrospective observational study. 21 minggu	Kontrol: Usual Care (UC) dengan ketentuan makan American Diabetes Association (ADA).  Intervensi: Low Carbohydrate High Fat (LCHF) diet, dengan karbohidrat <20 g/hari (5-10% dari total kebutuhan), protein 20-25%, lemak 65-70%.  Kontrol: Usual Care dianjurkan konsumsi makanan sumber serat dan produk olahan rendah lemak jenuh.	Pemberian diet ketogenik signifikan menurunkan berat badan dan HbA1c, penurunan trigliserida namun tidak signifikan dan stabil pada LDL dan HDL
12	Moriconi et al <sup>47</sup>	BB, HbA1c, GD, Total Kolesterol, Trigliserida, LDL dan HDL	30 partisipan dewasa, Usia 35-75 tahun IMT >27 kg/m <sup>2</sup> Penderita DMT2 (HBA1C >6,5%, GDP > 126 mg/dL) Dibagi menjadi dua kelompok (VLCKD 15 orang dan LCD 15 orang)	Retrospective observational study. 12 minggu	Kontrol: Low Calorie Diet LCD (defisit 500-1000 kkal, 30% lemak, 20-25% protein dan 45-50% KH, Serat 25-30 g/hari, garam <5g/hari)  Intervensi: Very-Low-Calorie Ketogenic Diet VLCKD (fase I, 45 hari pertama pemberian <800 kkal, protein 1,2-1,5 g/BBI, Fase II, restriksi KH (20 g/hari), Fase III, energi intake 1500-2000 kkal).	Pemberian diet ketogenik signifikan menurunkan berat badan, indeks massa tubuh, HbA1c, total kolesterol, LDL dan penurunan HDL

## Keterangan :

DK: Diet ketogenik

HDL : High Density Lipoprotein (Kolesterol HDL)

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance

IMT : Indeks Massa Tubuh

IL : Interleukin

LCD : Low Calorie Diet

LCHF : Low Carbohydrate High Fat

LDL : Low Density Lipoprotein (Kolesterol LDL)

MUFA : Mono-Unsaturated Fatty Acid

PUFA : Poly-Unsaturated Fatty Acid

RCT : Randomized Controlled Trial

TNF : Tumor Necrosis Factor

TG : Trigliserid (Kolesterol Trigliserida)

VLCKD : Very-Low-Calorie Ketogenic Diet



### Prinsip Diet Ketogenik

Diet ketogenik (DK) merupakan metode diet dengan pembatasan asupan karbohidrat tanpa melakukan restriksi energi. Pemberian karbohidrat harian sekitar 20-50 g/hari atau sekitar 5-10% dari total kebutuhan energi sehari, tidak termasuk konsumsi serat (gram bersih karbohidrat)<sup>7</sup>. Tujuan dari pemberian diet ketogenik adalah mencapai ketosis nutrisi pada tubuh, yang didefinisikan dengan tingkat beta-hidroksibutirat darah antara 0,5 dan 3 mM<sup>40</sup>. Dalam penerapan DK, karbohidrat diberikan seminimal mungkin sebesar 5-10%, selanjutnya pemberian protein sebesar 20-25% dan lemak sebesar 70%-75% dari total kebutuhan energi harian<sup>11</sup>. Meskipun konsumsi lemak menjadi komposisi terbesar dalam pemenuhan kebutuhan harian, namun lemak yang dikonsumsi bukan lemak jenuh melainkan lemak yang mengandung omega 3 dan omega 6. Pemilihan sumber protein yaitu protein yang bernilai biologis tinggi untuk memenuhi kebutuhan serta mencegah hilangnya massa non lemak tubuh<sup>17</sup>.

Bahan makanan yang diperbolehkan dalam DK antara lain daging, unggas, ikan, telur, kacang rendah karbohidrat, biji-bijian, sayuran non-pati sebanyak 2 cangkir per hari, produk susu tinggi lemak sebanyak 100-120 g seperti krim asam (*sour cream*), krim kental (*heavy cream*), krim keju (*cream cheese*), keju keras (*hard cheese*), yogurt tawar penuh lemak (*plain full fat yogurt*), lemak dan minyak seperti minyak zaitun, mentega, minyak kelapa dan minuman seperti air, jus lemon dan teh atau kopi tanpa pemanis dalam jumlah terbatas<sup>7,46</sup>.

Pada penerapan DK terdapat tiga fase ketogenik untuk mencapai ketosis nutrisi pada tubuh. Fase 1, pasien mengkonsumsi *meal replacement* yang mengandung protein yang mengandung nilai biologis tinggi sebanyak lima kali sehari, dan sayuran dengan indeks glikemik rendah. Pada fase 2, salah satu porsi *meal replacement* diganti dengan protein alami yang mengandung protein (misalnya daging, ikan, telur, kedelai) baik saat makan siang maupun saat makan malam. Selama dua fase pertama, asupan karbohidrat dibatasi secara drastis untuk menginduksi ketosis dan asupan lipid sangat rendah dan sebagian besar berasal dari minyak zaitun (20 g/hari). Pada fase 3, dua porsi *meal replacement* diganti dengan protein alami. Fase ketogenik akan bervariasi dalam kurun waktu tertentu, bergantung pada individu dan target yang ingin dicapai, biasanya berlangsung antara 30 hingga 90 hari<sup>17</sup>.

### Mekanisme Diet Ketogenik

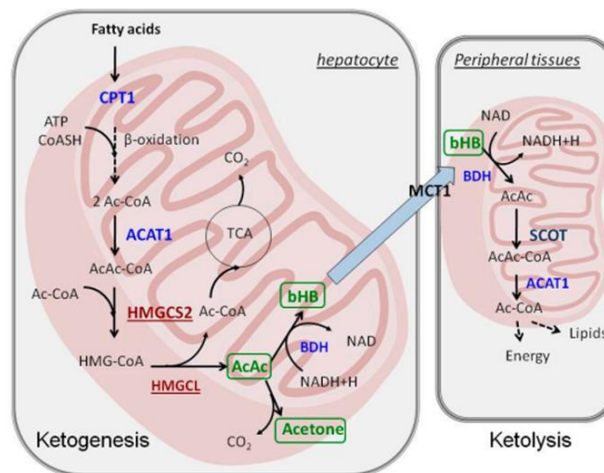
Pemberian diet ketogenik (DK) dinilai memiliki efek yang bermanfaat dalam manajemen diabetes melitus dengan menginduksi ketosis nutrisi<sup>13</sup>. Makanan sumber karbohidrat akan diserap sebagai glukosa sehingga meningkatkan kadar glukosa dalam darah dengan cepat pada penderita DMT2. Namun pada DK, tubuh akan menyerap lebih banyak lemak dan protein dibandingkan glukosa<sup>48</sup>. Restriksi karbohidrat kurang dari 50 g/hari memicu glukoneogenesis dan ketogenesis di hati, sehingga terjadi produksi badan keton seperti asam asetoasetat (AcAc) dan asam beta-hidroksibutirat (bHB) dari asam lemak sebagai pengganti glukosa<sup>49</sup>. Ketika simpanan glikogen dalam tubuh menipis, terjadi proses glukoneogenesis dimana produksi glukosa endogen di

dalam hati berasal dari asam laktat, gliserol, asam amino alanin dan glutamin<sup>50</sup>. Ketogenesis umum terjadi apabila cadangan glukosa endogen habis sehingga menurunkan kadar insulin dalam darah, yang selanjutnya membatasi penyimpanan lemak dan glukosa dalam tubuh<sup>51</sup>.

Ketogenesis terjadi terutama di mitokondria sel hati. Asam lemak dibawa ke mitokondria melalui carnitine palmitoyltransferase (CPT-1) dan kemudian dipecah menjadi asetil KoA melalui beta-oksidasi. Dua molekul asetil-KoA diubah menjadi asetoasetil-KoA melalui enzim asetil koenzim A-asetiltransferase (ACAT). Setelah itu melalui enzim HMG-CoA sintase, asetoasetil-KoA diubah menjadi HMG-CoA. HMG-CoA lyase kemudian mengubah HMG-CoA menjadi AcAc. Asetoasetat dapat diubah menjadi aseton melalui dekarboksilasi non-enzimatik atau menjadi bHB melalui bHB dehidrogenase. Asetoasetat dan beta-hydroxybutyrate adalah dua badan keton yang digunakan oleh tubuh untuk menghasilkan energi<sup>9</sup>. Pada gambar 2 menunjukkan proses ketogenesis terjadi di mitokondria menghasilkan beta-hidroksibutirat (bHB) yang selanjutnya dibawa ke jaringan perifer untuk menghasilkan energi melalui proses ketolisis.

Ketolisis merupakan proses untuk mendapatkan energi melalui oksidasi badan keton. Badan keton (bHB dan AcAc) dibawa ke jaringan perifer oleh transporter monokarboksilat 1 (MCT1) kemudian diubah menjadi asetoasetil-KoA oleh transferase yang bergantung pada suksinil-KoA (suksinil-KoA:3-ketoasam-CoA transferase, SCOT). Pada langkah selanjutnya, asetoasetil-KoA dipecah menjadi dua molekul asetil-KoA oleh ACAT1. Molekul asetil-KoA kemudian dioksidasi dalam siklus TCA dan rantai pernapasan untuk sintesis ATP. Atau, dalam kondisi tertentu, asetoasetil-KoA ini dapat dimasukkan ke dalam lipid (kolesterol atau asam lemak)<sup>52</sup>. Melalui proses ini keton (energi berasal dari lemak) yang dihasilkan di dalam mitokondria sel hati kemudian dikirim ke seluruh tubuh untuk memasok energi ke otak, korteks ginjal, jantung, dan otot rangka kemudian dikirim ke seluruh tubuh untuk memasok energi ke otak, korteks ginjal, jantung, dan otot rangka<sup>13,53</sup>.

Pada individu yang menjalankan diet ketogenik, kadar keton dalam darah berkisar antara 0,5–3,0 mmol/L yang menunjukkan adanya ketosis nutrisi. Sementara kadar keton dalam keadaan ketoasidosis (KAD) dapat mencapai tingkat ekstrem yaitu 15 - 25 mmol/L. Dimana nilai normal keton dalam tubuh yang diukur melalui tes darah yaitu <0.6 mmol/L, dikategorikan sebagai ketosis berat ketika keton pada hasil tes darah menunjukkan  $\geq 3$  mmol/L<sup>54</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa keton yang dihasilkan dalam penerapan DK tidak memicu ketoasidosis karena keton yang dihasilkan  $\leq 3$  mmol/L. Ketika jumlah keton dalam tubuh diatas normal, maka fungsi normal sel tubuh akan terganggu serta menginduksi peningkatan stres oksidatif dan komplikasi diabetes dalam tubuh<sup>55</sup>. Peningkatan stres oksidatif sel di otak akibat keadaan ketosis tubuh yang berlangsung lama dapat berdampak pada keluarnya beberapa protein yang menjadi prekursor apoptosis sel<sup>56</sup>. Memperhatikan mekanisme tersebut, pasien DMT2 yang menjadi pelaku diet ketogenik perlu memperhatikan jumlah keton dalam tubuhnya. Seorang diabetisi yang mengabaikan peningkatan jumlah keton yang berlebihan akan sangat membahayakan kesehatannya.



Gambar 2. Proses Ketogenesis dan Ketolisis<sup>13</sup>

### Diet Ketogenik dan Profil Glukosa Penderita DMT2

Penurunan sensitivitas insulin dalam tubuh dapat menyebabkan hiperinsulinemia dan hiperplasia sel beta pankreas yang berkontribusi pada kerusakan sel beta. Pada penderita DMT2, disfungsi sel beta menyebabkan defisiensi sekresi insulin sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia)<sup>57</sup>. Hiperglikemia dapat meningkatkan stress oksidatif yang dapat menginduksi apoptosis sel beta pankreas<sup>58</sup>.

Pemberian DK dikonfirmasi oleh Choi *et al*<sup>21</sup> dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki kondisi stress oksidatif pada penderita DMT2, sebagaimana didukung dengan adanya penurunan nilai HOMA-IR secara signifikan. DK tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah (GD) dan HbA1c tetapi juga menstabilkan ukuran pulau *langerhans* dan jumlah sel beta pada tikus dengan diabetes. Pulau *langerhans* berkontribusi pada metabolisme karbohidrat dengan menghasilkan hormon insulin oleh sel beta dan hormon glukagon oleh sel alfa<sup>59</sup>. Peningkatan HbA1c dapat menjadi salah satu indikator stres oksidatif, dengan kata lain DK dapat memperbaiki status oksidatif dengan menginduksi penurunan *Reactive Oxygen Species* (ROS)<sup>7</sup>. Penelitian dari Gershuni *et al*<sup>13</sup> menyatakan bahwa perbaikan kadar glukosa darah dan HbA1c dapat disebabkan oleh efek langsung dari badan keton yang merupakan hasil keluaran dari glukosa hepatic. Pernyataan tersebut dibuktikan pada sebuah studi *in vitro* yang menyatakan bahwa beta-hydroxybutyrate (bHB) dapat berfungsi sebagai antioksidan langsung untuk radikal hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ) menginduksi pengaktifan *Peroxisome Proliferator Activated Receptors* (PPARs) dan menurunkan produksi mediator inflamasi seperti *Interleukin* (IL) dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF $\alpha$ ). Sehingga dapat menghambat produksi ROS pada mitokondria dengan cara oksidasi NADH<sup>60,61</sup>. Menurut Kumar *et al*<sup>62</sup> penurunan GD juga dapat terjadi karena rendahnya simpanan glikogen pada subjek yang diberikan DK.

Efek DK dalam memperbaiki metabolisme glukosa telah dikonfirmasi oleh beberapa penelitian, antara lain: (1) Sebanyak delapan penelitian pada *review* ini menyatakan bahwa pemberian DK memiliki efek

penurunan kadar glukosa darah secara signifikan pada penderita DMT2 ( $P < 0,05$ ). Diantaranya studi dari Ahmed *et al*<sup>46</sup> bahwa pemberian LCHF (karbohidrat 5-10%) selama 21 minggu pada 124 partisipan DMT2 efektif menurunkan rerata GDP sebanyak 43,5 mg/mL dengan  $P < 0,05$ ; Goday *et al*<sup>17</sup> sebanyak 28 mg/dL selama 4 bulan dengan  $P = 0,00$ ; Moriconi *et al*<sup>47</sup> sebanyak 13 mg/dL selama 12 bulan dengan  $P = 0,02$ , (2) intervensi DK pada 3 sampai 24 bulan pada *review* terbukti dapat menurunkan HbA1c 0,5% sampai 1,53% dan menurunkan HOMA-IR 3,4 sampai 5,87 pada penderita DMT2, (3) terdapat lima studi pada *review* ini yang menyatakan pemberian DK efektif dalam menurunkan kebutuhan obat anti diabetes (OAD). Efektifitas pemberian DK dalam menurunkan kebutuhan obat anti diabetes (OAD) diikuti dengan anjuran konsumsi lemak tidak jenuh, menghindari lemak *trans*, meningkatkan aktifitas fisik, memberikan edukasi mengenai pentingnya tidur cukup, mengendalikan *emotional eating* dan kepatuhan diet dalam masa intervensi<sup>7,28,39,40,44</sup>.

Meskipun uraian di atas menyatakan manfaat positif konsumsi DK pada kontrol glukosa darah, beberapa penelitian justru menyatakan sebaliknya. Saslow *et al*<sup>40</sup> membuktikan bahwa intervensi *Low Carbohydrate Diet* (karbohidrat 20-50 g/hari) tidak menghasilkan hasil yang berbeda secara signifikan terhadap penurunan GDP jika dibandingkan dengan kelompok *Moderate Carbohydrate Calorie Restricted* (karbohidrat 165 g/hari). Kemudian, didukung oleh studi dari Saslow *et al*<sup>28</sup> yang menyatakan intervensi DK selama 12 bulan memiliki hasil yang stabil (tidak ada perbedaan) pada HOMA-IR yang berarti tidak ada perbaikan kondisi resistensi insulin penderita DMT2. HOMA-IR dianggap sebagai indikator untuk mengevaluasi status resistensi insulin pada DMT2<sup>20</sup>. Sebuah studi dari Wong *et al*<sup>18</sup> bahkan menunjukkan pemberian restriksi karbohidrat dalam hal ini adalah diet ketogenik dan diikuti dengan pengobatan atau insulin dapat memiliki risiko hipoglikemia.

Memperhatikan hasil penelitian pada sejumlah referensi di atas, pengaturan proporsi karbohidrat yang rendah dan lemak yang tinggi tidak selalu memberikan efek yang signifikan dalam kontrol glukosa darah. Penurunan glukosa darah pada penelitian Goday *et al*<sup>17</sup>

nampak terjadi melalui mekanisme peningkatan sensitivitas insulin dengan menginduksi penurunan HOMA-IR dan trigliserida sebagai penanda resistensi insulin. Sebaliknya, pengaruh DK terhadap kontrol glukosa darah dalam penelitian Saslow *et al*<sup>40</sup> nampak tidak berbeda signifikan jika dibandingkan kelompok kontrol *Moderate Carbohydrate Calorie-Restricted* (MCCR). Hal tersebut dapat disebabkan karena pada kelompok perlakuan (DK) tidak dilakukan pembatasan atau restriksi energi pada tiap subjeknya sedangkan pada kelompok kontrol (MCCR) diberikan restriksi energi sebanyak 700 kkal, sebanyak 45-50% energi berasal dari karbohidrat yaitu sebesar 165 g/hari dan peningkatan aktivitas fisik. Sebuah meta analisis dari Boniol *et al*<sup>63</sup> menyatakan aktivitas fisik dapat berkontribusi dalam penurunan GDP penderita DMT2. Sehingga pemilihan diet DK sebagai upaya kontrol glukosa darah dapat dilakukan dengan pemilihan lemak yang tidak jenuh dan mengandung omega 3 dan omega 6 dalam komposisi menu harian dan disertakan dengan aktivitas fisik yang tepat. Pemberian DK pada penderita DMT2 dapat diterapkan pada kondisi pasien yang tidak mengalami komplikasi diabetes dan rutin dilakukan pemantauan terkait glukosa darah, kadar keton dalam darah serta dosis obat anti diabetes guna mencegah terjadinya hipoglikemia. Memerhatikan telaah di atas, sangat diperlukan pengawasan oleh tenaga medis dan nutrisisionis dan / dietisien yang memahami mengenai syarat, mekanisme, manfaat dan efek samping dari pemberian diet ketogenik.

#### Diet Ketogenik dan Profil Lipid Penderita DMT2

Gangguan metabolisme lipid erat kaitannya dengan resistensi insulin pada DMT2. Dislipidemia bersifat lipotoksik terhadap sel yang dapat memperberat resistensi insulin<sup>64</sup>. Sebuah studi dari Dasthi *et al*<sup>7</sup> dan Karasek *et al*<sup>65</sup> menyatakan bahwa hiperglikemia dan profil lipid yang abnormal pada penderita DMT2 berkontribusi dalam proses glikasi, oksidasi, tirozilisasi dan metilasi yang mengakibatkan inflamasi kronis. Manifestasi khasnya adalah peningkatan TG, LDL, kolesterol total, asam lemak bebas (FFA) serta menurunkan kadar HDL. Oleh karena itu, perbaikan dislipidemia bermanfaat tidak hanya untuk meningkatkan sensitivitas insulin tetapi juga mengendalikan terjadinya dan perkembangan komplikasi DMT2<sup>65</sup>. Beberapa studi mengkonfirmasi peran DK dalam perbaikan profil lipid sehingga memiliki efek kardioprotektif pada penderita DMT2<sup>20,21</sup>. Berdasarkan Dasthi *et al*<sup>7</sup> terdapat hubungan langsung antara tingkatan insulin dan aktivasi HMG-CoA reduktase, enzim utama dalam biosintesis kolesterol. Didukung oleh sebuah studi dari Paoli (2014) yang menyatakan restriksi karbohidrat bersamaan dengan asupan kolesterol yang tepat (<300 mg/hari) akan menghambat biosintesis kolesterol. Selanjutnya DK dilaporkan dapat meningkatkan ukuran dan volume partikel LDL yang dianggap mengurangi risiko penyakit kardiovaskular karena partikel LDL yang lebih kecil memiliki aterogenisitas yang lebih tinggi. Partikel LDL berukuran lebih kecil dapat dengan mudah menembus ke dalam sel-sel arteri, di mana mereka berfungsi sebagai sumber kolesterol dan simpanan lipid. Karena afinitasnya yang rendah, partikel LDL yang lebih kecil memiliki waktu

sirkulasi yang lama sehingga menyebabkan modifikasi aterogenik yang berbeda dalam plasma darah seperti oksidasi, glikasi, desialilasi dan/atau karbamilasi<sup>66,67</sup>.

Hal tersebut dikonfirmasi oleh beberapa penelitian pada *review* ini yaitu pemberian DK memiliki pengaruh positif terhadap profil lipid penderita DMT2. Sebanyak enam penelitian yang dilakukan selama 2 sampai 96 minggu terjadi penurunan kadar kolesterol total (sebesar 0,56 mg/dL hingga 12,6 mg/dL), trigliserida (sebesar 0,56 mg/dL hingga 60,1 mg/dL), LDL (sebesar 0,8 mg/dL hingga 45,6 mg/dL), serta peningkatan kadar HDL (sebesar 0,9 mg/dL hingga 7,8 mg/dL) pada penderita DMT2 yang diberikan DK<sup>7,17,39-42</sup>. Menurut Hussain *et al*<sup>7</sup> peningkatan HDL dinilai lebih signifikan terjadi pada subjek dengan kadar glukosa darah tinggi dibandingkan dengan subjek yang memiliki kadar glukosa darah normal yang sama-sama diberikan perlakuan *Low Carbohydrate Ketogenic Diet* (LCKD). Kondisi ketosis dalam jangka waktu yang lama dapat menurunkan kadar glukosa dan insulin penderita DMT2, dengan cara menurunkan lipoprotein lipase (LPL), meningkatkan hormon sensitif lipase (HSL), mendorong peningkatan hidrolisis triasilgliserol (TAG) dan asam lemak. Peningkatan asam lemak bebas akan diambil oleh hati kemudian dialihkan dari esterifikasi menjadi TAG dan menuju oksidasi mitokondria menjadi asetil-KoA. Akumulasi asetil-KoA yang melebihi kapasitas kemudian akan diubah menjadi badan keton. Penurunan produksi TAG di hati menginduksi sekresi VLDL. Lipolisis VLDL yang dimediasi oleh LPL menghasilkan transfer kolesterol yang tidak teresterifikasi, fosfolipid (PL), apolipoprotein (apo) E, apoC-II, dan apoC-III untuk membentuk HDL matang. Sehingga terjadi peningkatan kadar HDL pada darah<sup>68</sup>.

Namun, tidak seluruh penelitian membuktikan DK dapat memberikan efek yang baik pada profil lipid. Terdapat tiga artikel yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan kadar LDL (+0,28 mmol/L hingga +11,1 mmol/L) dan kolesterol total (+0,24 mmol/L hingga +9,7 mmol/L) pada partisipan DMT2 yang diberikan DK<sup>41,44,45</sup>. Bahkan, penelitian Ahmed *et al*<sup>46</sup> menjelaskan bahwa tidak terjadi perubahan rerata kadar LDL dan HDL pada kelompok intervensi maupun kontrol. Hasil tersebut didukung dengan penelitian Moriconi *et al*<sup>47</sup>, yaitu terjadi penurunan rerata HDL sebanyak 6,3 mg/dL selama 12 bulan pada kelompok intervensi *Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet* (VLCKD) dan sebuah studi dari Goday *et al*<sup>17</sup> yaitu adanya penurunan HDL pada kedua kelompok perlakuan meskipun penurunan pada kelompok VLCKD lebih rendah dibandingkan kelompok *Low Calorie* (LC). Penurunan HDL dapat terjadi karena efek dari kehilangan berat badan yang drastis dan keseimbangan energi negatif pada penderita DMT2 yang diberikan diet ketogenik<sup>53</sup>.

Pada penelitian Saslow *et al*<sup>41</sup> kadar kolesterol LDL pada kelompok *Low Carbohydrate Ketogenic* (LCK) meningkat signifikan pada bulan ke 6 intervensi dibandingkan dengan kelompok *Moderate Carbohydrate Calorie-Restricted* (MCCR), namun perbedaan ini tidak lagi signifikan bulan ke 12 intervensi. Peningkatan LDL terjadi karena pada diet tinggi lemak akan menekan aktivasi dari reseptor LDL di hepar yang dapat menghambat katabolisme LDL<sup>69</sup>. Selanjutnya, penelitian Myette-Côté *et al*<sup>43</sup> menunjukkan terjadi peningkatan rata-rata

Trigliserida (TG) pada partisipan kelompok LCHF. Meskipun terjadi penurunan TG, penelitian ini membuktikan bahwa tidak terjadi peningkatan faktor inflamasi. Adaptasi metabolik pada penerapan diet LCHF membutuhkan waktu beberapa minggu hingga bulan, sehingga pada penelitian yang dilakukan dalam waktu singkat menyebabkan tidak terjadi perubahan profil lipid secara signifikan. Pemberian DK pada beberapa penelitian dapat memperbaiki profil lipid namun perlu dipertimbangkan mengenai jenis lemak yang dikonsumsi maupun durasi penerapan diet tersebut<sup>7,17</sup>.

Memperhatikan hasil penelitian pada referensi di atas, perubahan profil lipid pada pemberian DK terbukti dapat terjadi dalam kurun waktu 10 minggu. Pengaturan dan pemilihan jenis lemak menjadi hal penting untuk menjaga kadar plasma lipid tetap normal. Pemilihan lemak jenis omega-3, omega-6 dan PUFA, MUFA sangat direkomendasikan. Sehingga, diperlukan pengawasan oleh tenaga medis untuk memantau profil lipid dan tenaga gizi yang memahami mengenai zat gizi yang dibutuhkan dalam penerapan diet ketogenik termasuk jumlah dan jenis lemak yang sesuai bagi penderita DMT2.

#### Diet Ketogenik dan Indeks Antropometri Penderita DMT2

Beberapa penelitian terkait diet Ketogenik (DK) diketahui memiliki kontrol metabolik yang baik bagi penderita DMT2 tanpa menyebabkan peningkatan pada berat badan, IMT dan lingkar pinggang<sup>21</sup>. Obesitas pada DMT2 meningkatkan resiko terbentuknya kondisi inflamasi kronik dan memperparah resistensi insulin. Pada penderita obesitas, makrofag dan sel T akan melepaskan sitokin tipe 1, seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF $\alpha$ ) yang diprediksi memiliki peranan dalam menurunkan sensitivitas insulin pada sel target sehingga terjadi resistensi insulin<sup>70</sup>. TNF $\alpha$ , merupakan faktor inflamasi yang dapat menginduksi pelepasan sitokin lain seperti *Interleukin 1 Beta* (IL-1 $\beta$ ), *Interleukin 6* (IL-6) dan *Nuclear Factor Kappa Beta* (Nf-k $\beta$ ). Sitokin-sitokin pro inflamasi tersebut dapat berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin dengan menurunkan ekspresi dari glukosa transporter 4 (GLUT 4) terutama pada jaringan adiposa, otot rangka dan jantung serta menginduksi terbentuknya fosforilasi serin dan insulin reseptor substrat 1 (IRS 1) yang dapat menghambat reseptor insulin dan sinyal aktivasi dari phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) yang merupakan enzim kinase lipid yang berperan dalam perkembangan sel, proliferasi, pensinyalan insulin dan kekebalan tubuh<sup>71,72</sup>. Pengktivasian Nf-k $\beta$ , menyebabkan aterogenesis karena adanya disfungsi endotel yang diperkarai oleh peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga berdampak pada peradangan jaringan adiposa<sup>73</sup>. Maka dari itu, penderita DMT2 perlu memahami pentingnya menjaga berat badan dan asupan makan untuk menghindari komplikasi lebih lanjut

Pemberian DK pada penderita DMT2 dalam penelitian Goday *et al*<sup>17</sup> dinilai memiliki efek yang baik pada penurunan berat badan, indeks massa tubuh maupun lingkar pinggang dengan rincian asupan karbohidrat <50 g/hari, tambahan 10 g olive oil dan protein 0,8 sampai 1,2 g/kgBBI. Terdapat tiga penelitian

dari review ini, menyatakan pemberian DK tanpa konsumsi lemak trans, konsumsi lemak tak jenuh tunggal dan lemak tak jenuh ganda omega-3 dan omega-6 yang cukup selama 12 bulan efektif dalam menurunkan berat badan penderita DMT2 yaitu sebanyak 7,9 kg sampai 13,8 kg<sup>28,44,47</sup> dan penurunan IMT sebanyak 12% pada subjek DMT2 yang diberikan restriksi karbohidrat 20 g/hari selama 24 minggu<sup>7</sup>. Hasil tersebut tentunya dapat berkontribusi terhadap perbaikan indeks antropometri penderita DMT2. Bukti lebih lanjut menyatakan bahwa efek penurunan berat badan pada DK kemungkinan disebabkan oleh: (1) Penurunan nafsu makan karena efek kenyang yang lebih tinggi dari lemak dan protein, efek pada hormon pengontrol nafsu makan (leptin, insulin, ghrelin, cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide 1, peptide YY dan polipeptida pankreas) dan aksi penekanan nafsu makan langsung dari badan keton; 2) Penurunan lipogenesis dan peningkatan lipolisis; (3) Peningkatan kebutuhan metabolisme glukoneogenesis dan efek termal protein<sup>14,74,75</sup>. Selain itu, meningkatnya kadar keton pada pelaku DK dapat mengakibatkan munculnya efek diuretik dan berpengaruh terhadap komposisi tubuh (ketosis berhubungan dengan kehilangan total air tubuh). Kondisi ini menjadi penyebab penurunan berat badan pada awal pelaksanaan DK<sup>53</sup>. Sehingga pada penderita DMT2, diet ketogenik dapat dipertimbangkan untuk memfasilitasi penurunan berat badan melalui perbaikan asupan zat gizi yang tepat. Selanjutnya, perbaikan indeks antropometri pada penderita DMT2 yang diberikan diet ketogenik dengan jumlah dan jenis lemak yang tepat dinilai bermanfaat dalam menekan kondisi inflamasi kronik dan resistensi insulin. Hal tersebut berguna untuk menghindari komplikasi diabetes lebih lanjut.

Berdasarkan beberapa hasil penelitian diatas, didapatkan bahwa dari tiga parameter yaitu profil glukosa, profil lipid dan antropometri, menunjukkan bahwa profil lipid adalah parameter yang memiliki hasil paling beragam. Tidak semua studi memiliki efek positif dari pemberian DK dan beberapa cenderung mengalami peningkatan. Kemudian, pada parameter profil glukosa darah dan indeks antropometri merupakan parameter yang paling sensitif dalam menunjukkan efek pemberian DK pada penderita DMT2. Kedua parameter tersebut menunjukkan hasil perbaikan yang konsisten. Namun, diperlukan adanya penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan sensitivitas insulin yaitu pengamatan HOMA-IR sebagai hasil dari penerapan DK. Penelitian lanjutan ini dapat digunakan untuk membuktikan penurunan glukosa darah pada pemberian DK terjadi akibat perbaikan sensitivitas insulin. Selanjutnya, pada parameter antropometri perbaikan dinilai terjadi karena adanya salah satu faktor pendukung yaitu peran hormon pengontrol nafsu makan (leptin, insulin, ghrelin, cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide 1, peptide YY dan polipeptida pankreas). Oleh karena itu, diperlukan analisis lebih lanjut untuk membuktikan hal tersebut.

Kekurangan dari penulisan scoping review ini adalah keterbatasan referensi terkait peran DK terhadap penderita DMT2 di Indonesia, sehingga efek penerapan diet tersebut jika diterapkan di Indonesia belum diketahui.

## KESIMPULAN

Hasil review menunjukkan penerapan diet Ketogenik (DK) dapat memiliki manfaat yang baik dalam perbaikan parameter DMT2 namun juga dapat menimbulkan hal yang membahayakan kesehatan pasien. Terapi gizi pada dasarnya merupakan terapi individu, sehingga menjalankan diet ketogenik harus dengan memerhatikan kondisi-kondisi tertentu. Pada parameter glukosa darah, DK dapat meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki kondisi stress oksidatif dan metabolisme glukosa pada penderita DMT2 ditandai dengan terjadinya penurunan kadar glukosa darah (GD) dan kadar HBA1c, dengan tetap memperhatikan jumlah, pemilihan jenis lemak yang tidak jenuh, lemak yang mengandung omega 3 dan omega 6 dalam komposisi menu harian sebagai sumber energi utama. Pemberian DK juga dapat memperbaiki profil lipid penderita DMT2 dengan menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL serta meningkatkan kadar HDL.

## ACKNOWLEDGEMENT

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Universitas Brawijaya dan para peneliti yang terlibat dalam penelitian ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Peneliti menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

## REFERENSI

- Soelistijo S, Novida H, Rudjianto A, Soewondo P. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2015*. Pb Perkeni; 2015.
- International Diabetes Federation. *International Diabetes Federation (IDF) 9th Atlas*.; 2019.
- Kemnterian Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar*.; 2018.
- Kemnterian Kesehatan. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019*.; 2019. doi:10.5005/Jp/Books/11257\_5
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *Et al*. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections For 2030 And 2045: Results From The International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Res Clin Pract*. Published Online 2019. doi:10.1016/J.Diabres.2019.107843
- Palacios Om, Kramer M, Maki Kc. Expert Review of Endocrinology & Metabolism Diet and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus : Beyond Weight Loss and Exercise. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;0(00):1-12. doi:10.1080/17446651.2019.1554430
- Hussain T, Mathew T, Dasthi A, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti H. Effect of Low-Calorie Versus Low-Carbohydrate Ketogenic Diet In Type 2 Diabetes. *Nutrition*. 2012;28(10):1016-1021. doi:10.1016/J.Nut.2012.01.016
- Watanabe M, Mariani S, Gnessi L, *Et al*. Beneficial Effects of The Ketogenic Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease : A Comprehensive Review of The Literature. *Wiley Obes Rev*. 2020;(March):1-11. doi:10.1111/Obr.13024
- Gupta, Khandelwal, Kalra, Gupta, Dutta. Ketogenic Diet in Endocrine Disorders: Current Perspectives. *J Od Postgrad Med*. 2017;63(4):242-251. doi:10.4103/Jpgm.Jpgm\_16\_17
- Joshi S. *The Ketogenic Diet For Obesity And Diabetes—Enthusiasm*.; 2019.
- Dutta D, Ghosh S, Kalra S, Maisnam I, Sharma M. Is The Ketogenic Diet An Effective and Safe Approach To Type 2 Diabetes Management and Weight Loss? *Us Endocrinol*. 2020;16(1):15-22. Doi:10.17925/Use.2020.16.1.15
- Landry Mj, Crimarco A, Perelman D, *Et al*. Adherence To Ketogenic and Mediterranean Study Diets In A Crossover Trial: The Keto–Med Randomized Trial. *Nutrients*. 2021;13(3):1-21. doi:10.3390/Nu13030967
- Gershuni V, Yan S, Medici V. Nutritional Ketosis For Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Heal Hum Serv*. 2019;7(3):97-106. doi:10.1007/S13668-018-0235-0.Nutritional
- Paoli A. Ketogenic Diet For Obesity: Friend Or Foe? *Int J Environ Res Public Health*. Published Online 2014. doi:10.3390/Ijerp110202092
- Leonard T. The Physiology Of Ketosis And The Ketogenic Diet. *South African J Anaesth Analg*. 2020;26(6):S94-S97. doi:10.36303/Sajaa.2020.26.6.S3.2547
- Dowis L, Banga S. The Potential Health Benefits of The Ketogenic Diet : A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;(Cdc).
- Goday A, Bellido D, Sajoux I, *Et al*. Short-Term Safety, Tolerability and Efficacy Of A Very Low-Calorie-Ketogenic Diet Interventional Weight Loss Program Versus Hypocaloric Diet In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):230. doi:10.1038/Nutd.2016.36
- Wong K, Raffray M, Roy-Fleming A, Blunden S, Brazeau A. The Ketogenic Diet Seen as A Normal Way of Eating by Adults With Type 1 And Type 2 Diabetes: A Qualitative Study. *Can J Od Diabetes*. Published Online 2020.
- Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis B. Metabolic Impact of A Ketogenic Diet Compared to A Hypocaloric Diet in Obese Children And Adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):697-704.
- Yuan X, Wang J, Yang S, *Et al*. Effect of The Ketogenic Diet on Glycemic Control , Insulin Resistance , and Lipid Metabolism In Patients With T2dm : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Diabetes*. Published Online 2020. doi:10.1038/S41387-020-00142-Z
- Choi Yj, Jeon Sm, Shin S. Impact Of A Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and With or Without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(7):1-19. doi:10.3390/Nu12072005

22. Azar St, Beydoun Hm, Albadri Mr. Benefits of Ketogenic Diet for Management of Type Two Diabetes : A Review. *Obes Eat Disord.* 2016;2(2:22):1-3. doi:10.4172/2471-8203.100022
23. Moreno C, Poplawski M, Mastaitis J, Mobbs C. Mechanisms By Which The Ketogenic Diet Reverses Obesity And Diabetes. *Endocrinol Int J.* 2017;4(6):157-163. doi:10.15406/Emij.2017.04.00107
24. Snorgaard O, Poulsen Gm, Andersen Hk, Astrup A. Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Carbohydrate Restriction In Patients With Type 2 Diabetesno Title. *BMJ Open Diabetes Res Care.* Published Online 2017.
25. Sainsbury E, Kizirian N V, Partridge S, Timothy G, Stephen C, Gibson Aa. Effect of Dietary Carbohydrate Restriction on Glycemic Control in Adults With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* Published Online 2018.
26. Ludwig Ds. The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *J Nutr.* 2019;150(6):1354-1359. doi:10.1093/Jn/Nxz308
27. Tay J, Thompson Ch, Luscombe-Marsh Nd, Et al. Effects of an Energy-Restricted Low-Carbohydrate, High Unsaturated Fat/Low Saturated Fat Diet Versus A High-Carbohydrate, Low-Fat Diet In Type 2 Diabetes: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Diabetes, Obes Metab.* Published Online 2018. doi:10.1111/Dom.13164
28. Saslow Lr, Daubenmier Jj, Moskowit Jt, Et al. Twelve-Month Outcomes of A Randomized Trial of A Moderate-Carbohydrate Versus Very Low-Carbohydrate Diet in Overweight Adults With Type 2 Diabetes Mellitus r Prediabetes. *Nutr Diabetes.* 2017;7(12). doi:10.1038/S41387-017-0006-9
29. Oh R, Gilani B, Uppaluri Kr. Low Carbohydrate Diet. In: Statpearls; 2021.
30. Walton Cm, Perry K, Hart Rh, Berry Sl, Bikman Bt. Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics With a 90-Day Ketogenic Diet. *J Diabetes Res.* Published Online 2019. doi:10.1155/2019/8681959
31. Hall K, Chen K, Guo J, Lam Y, Leibel R. Energy Expenditure and Body Composition Changes After an Isocaloric Ketogenic Diet in Overweight and Obese Men: A Secondary Analysis of Energy Expenditure And Physical Activity. *Biorxiv.* 2016;(104):324-333. doi:10.1101/383752
32. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Personal View Understanding The Mechanisms of Reversal of Type 2 Diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;8587(19):1-11. doi:10.1016/S2213-8587(19)30076-2
33. Bueno Nb, Sofia I, Melo V De, Oliveira Sl De. Systematic Review with Meta-Analysis Very-Low-Carbohydrate Ketogenic Diet V. Low-Fat Diet For Long-Term Weight Loss : A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Br J Nutr.* Published Online 2013:1178-1187. doi:10.1017/S0007114513000548
34. Seville Y Van, Stansborough Rl, Wardill Hr, Bateman E, Gibson Rj, Keefe Dm. Management of Mucositis During Chemotherapy : From Pathophysiology To Pragmatic Therapeutics. *Oncol Rep.* Published Online 2015. doi:10.1007/S11912-015-0474-9
35. Peters Mdj, Godfrey Cm, Khalil H, Mcinerney P, Parker D, Soares Cb. Guidance for Conducting Systematic Scoping Reviews. *Int J Evid Based Healthc.* Published Online 2015. doi:10.1097/Xeb.0000000000000050
36. Tricco Ac, Lillie E, Zarin W, Et al. A Scoping Review on The Conduct and Reporting of Scoping Reviews. *Bmc Med Res Methodol.* Published Online 2016. doi:10.1186/S12874-016-0116-4
37. Page Mj, Mckenzie Je, Bossuyt Pm, Et al. Updating Guidance for Reporting Systematic Reviews: Development Of The Prisma 2020 Statement. *J Clin Epidemiol.* Published Online 2021. doi:10.1016/J.jclinepi.2021.02.003
38. Amir-Behghadami M, Janati A. The Importance Of Designing And Implementing Participatory Surveillance System: An Approach as Early Detection and Prevention Of Novel Coronavirus (2019-Ncov). *Data Br.* Published Online 2020. doi:10.1016/J.ajic.2020.03.013
39. Mayer S, Jeffreys A, Olsen M, Mcduffie J, Feinglos M, Yancy W. Two Diets With Different Hemoglobin A1c and Antihyperglycemic Medication Effects Despite Similar Weight Loss In Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;23(1):1-7. doi:10.1111/Dom.12191.Two
40. Saslow Lr, Kim S, Daubenmier Jj, Et al. A Randomized Pilot Trial Of A Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *Plos One.* 2014;9(4). doi:10.1371/Journal.Pone.0091027
41. Saslow Lr, Mason Ae, Kim S, Et al. An Online Intervention Comparing A Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet Aad Lifestyle Recommendations Versus A Plate Method Diet In Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* Published Online 2017. doi:10.2196/Jmir.5806
42. Gibas Mk, Gibas Kj. Induced And Controlled Dietary Ketosis As A Regulator Of Obesity and Metabolic Syndrome Pathologies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11:S385-S390. doi:10.1016/J.Dsx.2017.03.022
43. Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H, Et al. The Effect Of A Short-Term Low-Carbohydrate, High-Fat Diet With or Without Postmeal Walks on Glycemic Control and Inflammation In Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(6):R1210-R1219. doi:10.1152/Ajpregu.00240.2018
44. Hallberg Sj, Mckenzie Al, Williams Pt, Et al. Effectiveness and Safety of A Novel Care Model for The Management of Type 2 Diabetes At 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized,

- Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):583-612. doi:10.1007/S13300-018-0373-9
45. Athinarayanan Sj, Adams Rn, Hallberg Sj, *Et al.* Long-Term Effects Of A Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for The Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Nonrandomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(Jun). doi:10.3389/Fendo.2019.00348
  46. Ahmed Sr, Bellamkonda S, Zilbermint M, Wang J, Kalyani Rr. Effects Of The Low Carbohydrate, High Fat Diet on Glycemic Control and Body Weight in Patients With Type 2 Diabetes: Experience From A Community-Based Cohort. *Bmj Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):E000980. doi:10.1136/Bmjdr-2019-000980
  47. Moriconi E, Camjani E, Fabbri A, Lenzi A, Caprio M. Very-Low-Calorie Ketogenic Diet as a Safe and Valuable Tool for Long-Term Glycemic Management In Patients With Obesity And Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2021;13(758).
  48. Al-Khalifa A, Mathew Tc, Al-Zaid Ns, Mathew E, Dashti Hm. Therapeutic Role of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet In Diabetes. *Nutrition.* 2009;25(11-12):1177-1185. doi:10.1016/J.Nut.2009.04.004
  49. Brouns F. Overweight and Diabetes Prevention: Is A Low-Carbohydrate-High-Fat Diet Recommendable? *Eur J Nutr.* 2018;57(4):1301-1312. doi:10.1007/S00394-018-1636-Y
  50. Wajeed M, Uppaluri K. Ketogenic Diet - Statpearls - NCBI Bookshelf. *Statpearls Publ Llc.* Published Online 2019.
  51. Zhou P, Zhang M, Wei X, Chen G, Liu C. Ketogenic Diet and Metabolic Syndrome: Progress and Perspective. *Chinese J Endocrinol Metab.* Published Online 2020. doi:10.3760/Cma.J.Cn311282-20200120-00037
  52. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of Ketone Body Metabolism and The Role Of Ppara. *Int J Mol Sci.* Published Online 2016. doi:10.3390/Ijms17122093
  53. Kirkpatrick Cf, Bolick Jp, Kris-Etherton Pm, *Et al.* Review of Current Evidence and Clinical Recommendations on the Effects of Low-Carbohydrate and Very-Low-Carbohydrate (Including Ketogenic) Diets For The Management Of Body Weight And Other Cardiometabolic Risk Factors: A Scientific Statement from The Nati. *J Clin Lipidol.* Published Online 2019. doi:10.1016/J.Jacl.2019.08.003
  54. Goffinet L, Barrea T, Beauloye V, Lysy Pa. Blood Versus Urine Ketone Monitoring in A Pediatric Cohort of Patients With Type 1 Diabetes: A Crossover Study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* Published Online 2017. doi:10.1177/2042018816681706
  55. Kanikarla-Marie P, Jain Sk. Hyperketonemia and Ketosis Increase The Risk of Complications In Type 1 Diabetes. *Free Radic Biol Med.* Published Online 2016. doi:10.1016/J.Freeradbiomed.2016.03.020
  56. Sarahdeaz Sfp, Tan A, Irfannuddin I, Murti K. Pengaruh Diet Ketogenik Terhadap Proliferasi dan Ketahanan Sel Pada Jaringan Pankreas. *Jambi Med J "Jurnal Kedokteran dan Kesehatan."* 2019;7:167-178.
  57. Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* FKUI; 2014.
  58. Locatelli Caa, Mulvihill Ee. Islet Health, Hormone Secretion, and Insulin Responsivity with Low-Carbohydrate Feeding In Diabetes. *Metabolites.* Published Online 2020. doi:10.3390/Metabo10110455
  59. Tan H, Yu K, Yu Y, An Z, Li J. Isolated Hypothalamic-Pituitary Langerhans' Cell Histiocytosis in Female Adult: A Case Report. *Med (United States).* Published Online 2019. doi:10.1097/Md.00000000000013853
  60. Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone Bodies, Stress Response, and Redox Homeostasis. *Redox Biol.* Published Online 2020. doi:10.1016/J.Redox.2019.101395
  61. Ayuningtyas R., Gz M. The Ketogenic Diet and Its Impact on The Gut Microbiota In Diabetes Mellitus Type 2. *J Gizi dan Kesehatan.* 2021;13(1).
  62. Kumar S, Behl T, Sachdeva M, *Et al.* Implicating The Effect Of Ketogenic Diet As A Preventive Measure To Obesity And Diabetes Mellitus. *Life Sci.* Published Online 2021. doi:10.1016/J.Lfs.2020.118661
  63. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical Activity And Change in Fasting Glucose And Hba1c: A Quantitative Meta-Analysis Of Randomized Trials. *Acta Diabetol.* Published Online 2017. doi:10.1007/S00592-017-1037-3
  64. Nie R, Yuan S, Chen S, *Et al.* Prognostic Nutritional Index Is An Independent Prognostic Factor For Gastric Cancer Patients With Peritoneal Dissemination. *Chin J Cancer.* 2016;28(6):570-578. doi:10.21147/J.Issn.1000-9604.2016.06.03
  65. Karásek D, Vaverková H. Diabetic Dyslipidemia And Microvascular Complications of Diabetes. *Vnitřní Lékařství.* Published Online 2018. doi:10.36290/Vnl.2018.003
  66. Ivanova Ea, Myasoedova Va, Melnichenko Aa, Grechko A V., Orekhov An. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* Published Online 2017. doi:10.1155/2017/1273042
  67. Summerhill Vi, Grechko A V., Yet Sf, Sobenin Ia, Orekhov An. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* Published Online 2019. doi:10.3390/Ijms20143561
  68. Laksana I, Rejeki Ps, Herawati L, Al Arif Ma, Wardhani Il. High-Fat Diet Increases Serum HDL, but not for LDL and HDL/LDL Ratio In Mice. *Folia Medica Indones.* Published Online 2021. doi:10.20473/Fmi.V57i2.16123
  69. Chiu S, Williams Pt, Krauss Rm. Effects of A Very High Saturated Fat Diet on LDL Particles in Adults with Atherogenic Dyslipidemia: A Randomized Controlled Trial. *Plos One.* Published Online 2017. doi:10.1371/Journal.Pone.0170664

70. Wu H, Ballantyne Cm. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance In Obesity. *Circ Res*. Published Online 2020. doi:10.1161/Circresaha.119.315896
71. Zand H, Morshedzadeh N, Naghashian F. Signaling Pathways Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. Published Online 2017. doi:10.1016/J.Dsx.2017.03.006
72. Akash Msh, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role In Development of Insulin Resistance and Pathogenesis Of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. Published Online 2018. doi:10.1002/Jcb.26174
73. Rahmawati A. Mekanisme Terjadinya Inflamasi dan Stres Oksidatif pada Obesitas. *El-Hayah*. Published Online 2014. doi:10.18860/Elha.V5i1.3034
74. Sumithran P, Prendergast La, Delbridge E, *Et al*. Ketosis and Appetite-Mediating Nutrients and Hormones After Weight Loss. *Eur J Clin Nutr*. Published Online 2013. Doi:10.1038/Ejcn.2013.90
75. Nymo S, Coutinho Sr, Jørgensen J, *Et al*. Timeline of Changes In Appetite During Weight Loss With a Ketogenic Diet. *Int J Obes*. Published Online 2017. Doi:10.1038/ljo.2017.96