

# Efek Diet Ketogenik pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Beni Hermalia<sup>1</sup>, Syifa Salsabilah<sup>1</sup>, Sri Nani Jelmila<sup>1</sup>, Dita Hasni<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

\*Email : [ditahasni@fk.unbrah.ac.id](mailto:ditahasni@fk.unbrah.ac.id)

## Abstrak

**Pendahuluan:** Diabetes melitus Tipe 2 (DMT2) adalah penyakit gangguan metabolik yang sampai saat ini masih menjadi masalah tertinggi di dunia dan Indonesia. Manajemen pola makan dianggap sebagai komponen penting dalam manajemen diabetes. Diet ketogenik (DK) dilaporkan memberikan efek yang baik dalam penatalaksanaan terapeutik pasien DMT2 dengan memperbaiki parameter glukosa darah, profil lipid dan antropometri, namun pemahaman yang tepat tentang praktik pemberiannya diperlukan agar efektif dalam meningkatkan parameter DMT2. **Metode:** Metode yang digunakan adalah *study literature* dengan mereview berbagai jurnal terkait dengan efek diet ketogenik pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Pencarian artikel menggunakan 2 database *Google Scholar* dan *Pubmed*. Terdapat 10 jurnal teks lengkap dan sesuai kelayakan. **Hasil:** Beberapa hasil penelitian menunjukkan Diet Ketogenik (DK) dapat memberikan dampak positif terhadap perbaikan parameter pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). **Kesimpulan:** Berdasarkan hasil *review* dari 10 artikel dapat disimpulkan bahwa Diet Ketogenik (DK) memiliki perubahan positif pada parameter Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) yaitu pada glukosa darah dan antropometri. Namun pengaruh diet ketogenik terhadap parameter profil lipid tidak selalu memberikan hasil yang baik. Untuk itu diperlukan pengawasan dari tenaga medis/dokter, nutrisionis atau dietisien agar diperoleh pilihan bahan makanan yang baik dan sesuai dengan kondisi masing-masing pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2).

**Kata Kunci:** Diet Ketogenik, Diabetes Melitus Tipe 2, Glukosa darah, Profil lipid, Antropometri

## Abstract

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder which is still a major problem in the world and Indonesia. Dietary management is considered an important component in diabetes management. Ketogenic diet (DK) is reported to have a good effect in the therapeutic management of T2DM patients by improving blood glucose parameters, lipid profile and anthropometry, but a proper understanding of its administration practices is needed to be effective in improving T2DM parameters. **Method:** The method used was a literature study by reviewing various journals related to the effects of the ketogenic diet on Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) sufferers. Search for articles using 2 databases Google Scholar and Pubmed. There are 10 full text journals and according to eligibility. **Results:** Several research results show that the Ketogenic Diet (DK) can have a positive impact on improving parameters in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) patients. **Conclusion:** Based on the results of a review of 10 articles, it can be concluded that the Ketogenic Diet (DK) has positive changes in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) parameters, namely blood glucose and anthropometry. However, the effect of the ketogenic diet on lipid profile parameters does not always provide good results. For this reason, supervision is needed from medical personnel/doctors, nutritionists or dietitians in order to obtain good food choices that are appropriate to the condition of each Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) patient.

**Keywords:** Ketogenic Diet, Type 2 Diabetes Mellitus, Blood glucose, Lipid profile, Anthropometrics

## I. PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit tidak menular yang cukup serius dimana insulin tidak dapat diproduksi secara maksimal oleh pancreas.<sup>14</sup> Data yang didapatkan bahwa kematian yang disebabkan karena diabetes ada sekitar 1,3 juta dan yang meninggal sebelum usia 70 tahun sebanyak 4 persen. Mayoritas kematian diabetes pada usia 45-54 tahun terjadi pada penduduk kota dibandingkan pada penduduk yang tinggal di pedesaan.<sup>11</sup>

Di Indonesia, laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi Diabetes Melitus (DM) pada penduduk yang berusia  $\geq 15$  tahun terdiagnosis oleh dokter sebanyak 2% dan angka tersebut lebih tinggi jika dibandingkan data 2013 yaitu 1,5%.<sup>9</sup> Prognosis Diabetes Melitus (DM) yang buruk dapat dikendalikan tidak hanya dengan terapi obat tetapi juga dengan penatalaksanaan diet yang tepat. Masyarakat mulai memilih salah satu terapi gizi untuk manajemen diabetes yaitu diet ketogenik, karena diyakini dapat memengaruhi berat badan, kadar gula darah, hemoglobin glikosilasi (HbA1c) dan profil lipid pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2).<sup>16</sup>

Diet ketogenik (DK) pertama kali diperkenalkan sebagai pengobatan alternatif untuk pasien epilepsi.<sup>8</sup> Namun, dalam beberapa dekade terakhir, DK diduga berperan dalam memperbaiki obesitas dan penyakit DMT. DK adalah pola makan yang sangat membatasi asupan karbohidrat. Artinya, 5-10% dari total kebutuhan energi harian atau 20-50 g/hari, asupan protein sedang (20-25% dari total kebutuhan energi), dan lemak (70 - 75% dari total kebutuhan energi). Pengurangan karbohidrat dicapai dengan menghilangkan kacang-kacangan, buah-buahan, sayuran bertepung, dan biji-bijian dari makanan sehari-hari.<sup>12</sup> Asupan lemak yang tinggi dan asupan karbohidrat yang rendah merangsang hati untuk

menggunakan hormone-sensitive lipase (HSL) untuk memecah lemak menjadi asam lemak bebas (FFA). Selain itu, FFA mengalami oksidasi beta di mitokondria hati untuk menghasilkan keton (ketogenesis). Kondisi ini dapat menurunkan kadar insulin dan menekan lipogenesis. Tubuh kemudian menggunakan lemak sebagai sumber energi utamanya.<sup>13</sup>

Diet Ketogenik (DK) diduga memiliki beragam manfaat bagi kesehatan, antara lain: 1) peningkatan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik (penurunan resistensi insulin, kebutuhan insulin, kadar HbA1c), 2) penurunan berat badan berlebih pada pasien obesitas, 3) peningkatan profil lipid pada obesitas, dan 4) pengurangan gejala sindrom metabolik. Namun, selain efek positif terhadap kesehatan, beberapa efek samping juga diamati pada pasien DMT2 yang menjalani DK. Sebuah studi menemukan bahwa pada hari ke 15 intervensi diet ketogenik sangat rendah karbohidrat (VLCKD), 20% pasien mengalami pusing dan mual, dan 15% pasien mengalami pusing dan mual. Pada bulan ke 4, hingga 17% pasien mengalami gejala sembelit. Selain itu, penelitian lain yang dilakukan Wong<sup>18</sup> menyatakan bahwa pembatasan karbohidrat, termasuk DK, dapat meningkatkan risiko kekurangan nutrisi seperti vitamin B kompleks, vitamin D, beta-karoten, dan kalsium.<sup>5</sup>

Peningkatan sensitivitas insulin pada diet ketogenik (DK) disebabkan oleh penurunan respon glikemik terhadap karbohidrat. Pernyataan ini konsisten dengan hasil penelitian Choi *et al* yang menunjukkan penurunan resistensi insulin model homeostasis (HOMA-IR) pada pasien DMT2 yang diobati dengan DK dengan meningkatkan fungsi sel beta pankreas. Secara *in vitro*, DK dapat menurunkan metabolisme glukosa total melalui mekanisme keton 3- $\beta$ -hidroksibutirat yang menghambat efek molekuler glukosa, sehingga menyebabkan penurunan kadar

glukosa darah pada pasien T223-DMT. Hal ini didukung oleh pernyataan Sainsbury Snowgaard *et al.* didukung oleh laporan konsensus American Diabetes Association (ADA) yang menunjukkan bahwa diet rendah karbohidrat sebanyak 20 hingga 50 g per hari (termasuk ketosis nutrisi) menurunkan HbA1c dan mengurangi kebutuhan akan obat antiinflamasi. Mengurangi Diabetes melitus (OAD). Sebuah penelitian terhadap 262 pasien T2DM yang menerima DK menunjukkan penurunan berat badan rata-rata 11,9 kg, penurunan kadar HbA1c sebesar 1,0%, dan penurunan kebutuhan obat hipoglikemik. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Tay, J. *et al* menyatakan sebaliknya. Pemberian *Low Carbohydrate High Fat* (LCHF) diet selama dua tahun memberikan efek yang secara signifikan tidak berbeda terhadap rerata kadar HbA1C jika dibandingkan dengan *Low Fat High Carbohydrate* (LFHC) diet.<sup>20</sup>

Pembatasan konsumsi karbohidrat pada diet ketogenik (DK) dilaporkan memiliki peranan dalam perbaikan profil lipid penderita DMT229. Sebuah penelitian dari Hussain *et al* 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* 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* 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* 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* 28 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). Telah dikemukakan bahwa membatasi asupan karbohidrat pada diet ketogenik (DK) dapat membantu meningkatkan profil kolesterol individu dengan T229 TDM. Intervensi Kinase DK selama 24 minggu pada subjek obesitas dan DMT2 terbukti menurunkan mean trigliserida (TG), kolesterol total (TC), LDL dan meningkatkan HDL ( $P0,00$ ) melalui kombinasi KH 5%, lemak 75%, 20% protein. Protein, lemak, dan komponen protein yang mengandung DK, dapat meningkatkan HDL dan menurunkan rata-rata rasio TG dan TF pada 11 wanita yang diobati dengan T2DM selama 90 hari, namun tidak signifikan. mengubah penurunan LDL. Yuan *et al* telah menemukan bahwa peningkatan profil lipid dapat meningkatkan resistensi insulin dan menurunkan kemungkinan komplikasi yang berhubungan dengan T2DM. Menurut penelitian yang lain terjadi justru sebaliknya. Mereka menemukan bahwa DK dengan komposisi KH 5%, dengan lemak 80% dan protein 15%, meningkatkan rata-rata LDL setelah 30 hari intervensi, hal ini didukung oleh penelitian dari Saslow *et al* yang menemukan dalam penelitiannya bahwa pemberian DKW dengan 20 50 g KHC per hari menghasilkan tingkat LEF yang lebih tinggi pada kelompok intervensi selama bulan ke-6.<sup>26</sup>

Pemberian Diet Ketogenik (DK) juga berkaitan dengan perbaikan nilai antropometri dengan 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 kurang lebih 8 minggu pada 20

pasien penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) memiliki efek penurunan yang signifikan pada berat badan (-15,77%), lingkaran pinggang (-10%), lingkaran perut (-10%), dan lemak tubuh (-17,75%) terutama lemak perut (-24,80%).<sup>25</sup> Tetapi, penelitian ini berbanding terbalik dengan penelitian Tay *et al* yang menyatakan bahwa Diet Ketogenik (DK) dengan proporsi karbohidrat, 50 g/hari dan pemberian tinggi lemak jenis PUFA dan MUFA selama 2 tahun tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan pada indeks antropometri seperti berat badan, IMT, massa lemak dan lingkaran pinggang.<sup>20</sup> Dari berbagai hasil penelitian tersebut, peneliti tertarik untuk meninjau kembali hasil penelitian terdahulu terkait efek diet ketogenik pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) seperti glukosa darah, profil lipid dan antropometri.

## II. METODE PENELITIAN

Tinjauan sistematis ini menggunakan protokol *PRISMA-P (Preferred Reporting Item)* untuk Tinjauan Sistemik dan Protokol *Meta-Analysis*. Studi tersebut dikumpulkan melalui penelusuran di sumber data *Google Scholar* dan *PubMed* dengan rentang dari tahun 2018-2023.

### STRATEGI PENCARIAN DAN PEMELIHAN STUDI

Metode yang digunakan untuk menulis literatur review dengan mencari kata kunci ; (1) Diet Ketogenik (2) Diabets Melitus Tipe 2 (3) Glukosa darah (4) Profil lipid (5) Antropometri

### KRITERIA INKLUSI STUDI

Pada kriteria inklusi studi yang kami anggap sesuai untuk dilakukan tinjauan sistematis adalah: (1) Kelompok sasaran : Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), (2) Hasil : Efek Diet Ketogenik pda Penderita Diabetes Melitus Tipe 2, (3) Metode : Literatur

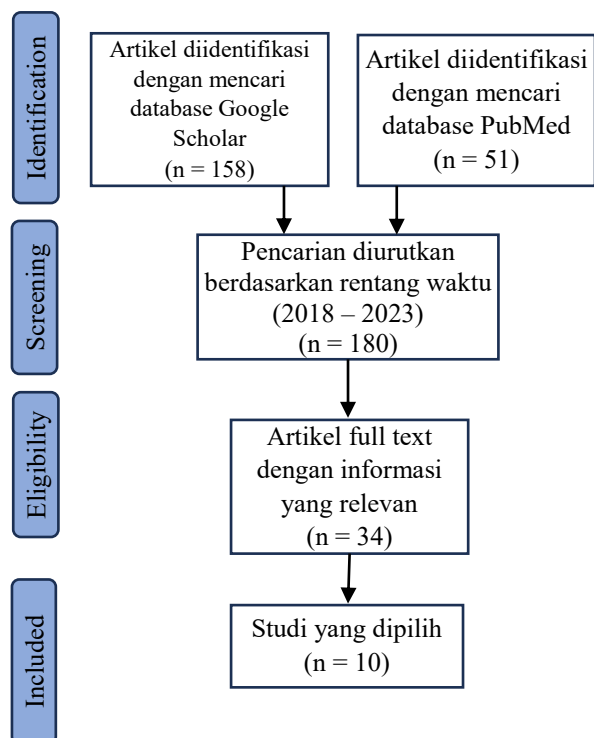
Review, (4) Studi dibahas dalam bahasa Indonesia.

### KRITERIA EKSLUSI STUDI

Penulis menyaring judul dan abstrak penelitian yang tidak relevan. Penulis memiliki populasi, pengambilan sampel, dan metode, jika dokumen tidak membahas tentang **Efek Diet Ketogenik pda Penderita Diabetes Melitus Tipe 2** . Penulis mengkaji penelitian yang ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Pembatasan tahun juga dilakukan pada tahun 2018-2023.

### EKSTRAKSI DATA

Pencarian data pada referensi dan sumber dilakukan dimulai pada bulan Desember 2023. Penyaringan dilakukan berdasarkan judul yang relevan dan abstrak dari full paper.



GAMBAR 1. DIAGRAM ALUR PEMILIHAN HASIL PENCARIAN

No	Judul Artikel	Penulis	Tahun Terbit	Metode	Hasil
1.	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	Myette-Côté <i>et al</i>	2018	Penelitian ini menggunakan <i>Randomized Control Trial</i> dan menggunakan sampel 16 partisipan dewasa usia 48-72 tahun yang terdiagnosis DM	Hasil penelitian didapatkan pemberian ketogenic efektif pada penurunan berat badan dan gula darah puasa namun terjadi peningkatan trigliserida
2.	Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year	Hallberg <i>et al</i>	2018	Penelitian ini menggunakan <i>Clinical Trials</i> (Open Label, Non-Randomized, Controlled Study) dan menggunakan sampel 349 partisipan dewasa usia >18 tahun, IMT >30 yang kg/m <sup>2</sup> terdiagnosis DMT2	Hasil penelitian didapatkan pemberian diet ketogenic efektif pada penurunan berat badan, HbA1c, gula darah puasa dan meningkatkan HDL, LDL dan total kolesterol secara signifikan
3.	Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes	Athinarayanan <i>et al</i>	2019	Penelitian ini menggunakan <i>Clinical Trial</i> dengan sampel 413 dewasa usia 21-65 tahun, IMT >25 kg/m <sup>2</sup> dan 2 tahun terdiagnosis DMT2	Hasil penelitian didapatkan pemberian diet ketogenic efektif pada penurunan berat badan, HbA1c, gula darah puasa, trigliserida secara signifikan dan meningkatkan HDL, LDL dan total kolesterol secara signifikan
4.	Effects of the low carbohydrate, high fat diet on glycemic control and body weight in patients with type 2 diabetes	Ahmed <i>et al</i>	2020	Penelitian ini menggunakan <i>Retrospective observational study</i> dengan sampel 124 partisipan dewasa IMT >25 kg/m <sup>2</sup> penderita DMT2	Hasil penelitian didapatkan pemberian diet ketogenic signifikan menurunkan berat badan dan HbA1c, penurunan trigliserida namun tidak signifikan dan stabil pada LDL dan HDL
5.	Very-Low-Calorie Ketogenic Diet as a Safe and Valuable Tool for Long-Term Glycemic Management in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes	Moriconi <i>et al</i>	2020	Penelitian ini menggunakan <i>Retrospective observational study</i> dengan sampel 30 partisipan dewasa usia 35-75 tahun IMT >27 kg/m <sup>2</sup> penderita DMT2	Hasil penelitian didapatkan pemberian diet ketogenic signifikan menurunkan berat badan, indeks massa tubuh, HbA1c, total kolesterol, LDL dan penurunan HDL
6.	Diet Ketogenik dan Dampaknya terhadap Mikrobiota Usus pada Diabetes Mellitus Tipe 2	Ayuningtyas A	2021	Metode studi ini menyelidiki dampak diet ketogenik pada mikrobiota usus pada individu dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM).	Penelitian ini menunjukkan bahwa diet ketogenik dapat memiliki efek positif pada parameter metabolisme dan mungkin memiliki terapeutik potensial untuk berbagai kondisi metabolisme.

7.	The ketogenic diet seen as a normal way of eating by adults with type 1 and type 2 diabetes	Wong <i>et al</i>	2020	Metode yang digunakan adalah penelitian deskriptif kualitatif cross-sectional dengan menggunakan wawancara semi terstruktur untuk mengeksplorasi pengalaman individu pengidap diabetes yang mengikuti atau mengikuti diet ketogenik.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa individu dengan diabetes yang mengikuti diet ketogenik mengalami penurunan berat badan dan peningkatan kontrol gula darah. Namun, mereka juga mengalami beberapa tantangan dalam menjalankan diet, seperti kesulitan dalam memilih makanan yang sesuai dan menghindari makanan yang tidak sesuai dengan diet ketogenik. Sehingga beberapa peserta merasa tidak nyaman dalam mendukung penggunaan diet ini.
8.	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	Tay <i>et al</i>	2018	Penelitian desain uji klinis acak terkontrol dengan kelompok paralel. Sebanyak 115 orang dewasa dengan diabetes tipe 2 (rata-rata BMI 34,6 kg/m <sup>2</sup> dan rata-rata HbA1c 7,3%)	Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa diet rendah karbohidrat, tinggi lemak tak jenuh/rendah lemak jenuh dapat memberikan manfaat yang lebih besar dalam manajemen diabetes tipe 2 dibandingkan dengan diet tinggi karbohidrat, rendah lemak. Diet ini dapat membantu menurunkan kadar gula darah puasa, berat badan, dan meningkatkan sensitivitas insulin pada pasien diabetes tipe 2.
9.	Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics with a 90-Day Ketogenic Diet	Chase <i>et al</i>	2019	Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah intervensi diet ketogenik rendah karbohidrat selama 90 hari pada 11 wanita dengan diabetes tipe 2.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa diet ketogenik rendah karbohidrat dapat secara efektif meningkatkan kontrol glikemik dan penanda kardiometabolik pada individu dengan diabetes tipe 2.
10.	Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes	Choi <i>et al</i>	2020	Metode yang digunakan dalam penelitian ini mencakup pencarian dan identifikasi studi yang relevan, evaluasi kualitas bukti, analisis data, dan metode statistik.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa diet ketogenik memiliki efek yang signifikan dalam mengendalikan glikemik pada pasien dengan kelebihan berat badan atau obesitas, terutama pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan terbukti efektif dalam menurunkan berat badan dan mempengaruhi profil lipid pasien.

### III. PEMBAHASAN

#### PRINSIP DAN MEKANISME DIET KETOGENIK

Diet ketogenik (DK) adalah metode diet yang membatasi asupan karbohidrat tanpa membatasi energi. Konsumsi karbohidrat harian sekitar 20-50 g/hari atau sekitar 5-10% dari total kebutuhan energi harian, tidak termasuk konsumsi serat (dalam gram bersih karbohidrat). 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>17</sup> Dalam penerapan DK, karbohidrat diberikan seminimal mungkin sebesar 5-10%, selanjutnya pemberian protein sebesar 20-25% dan lemak sebesar 70%.<sup>3</sup> -75% dari total kebutuhan energi harian.<sup>6</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>1</sup>

Saat melaksanakan DK, ada tiga tahapan ketogenik untuk mencapai ketosis nutrisi dalam tubuh. Pada fase 1, pasien mengonsumsi makanan pengganti yang mengandung protein bernilai biologis tinggi dan sayuran dengan indeks glikemik rendah lima kali sehari. Pada Fase 2 melibatkan penggantian beberapa makanan pengganti dengan protein alami (daging, ikan, telur, kedelai, dll.) untuk makan siang dan makan malam. Selama dua tahap pertama, asupan karbohidrat sangat dibatasi untuk menyebabkan ketosis, dan asupan lemak sangat rendah, terutama dari minyak zaitun

(20 g per hari). Pada Fase 3, dua kali makanan pengganti diganti dengan protein alami. Durasi fase ketogenik bervariasi tergantung pada orang dan tujuan yang ingin dicapai, tetapi biasanya berlangsung antara 30 dan 90 hari.

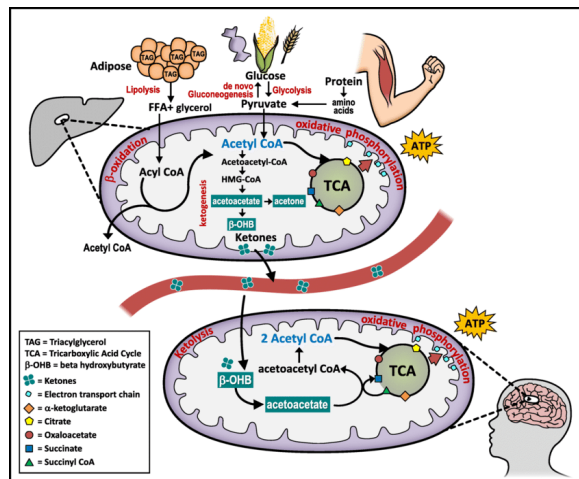
Pemberian diet ketogenik (DK) dinilai memiliki efek yang bermanfaat dalam manajemen diabetes melitus dengan menginduksi ketosis nutrisi.<sup>4</sup> Restriksi karbohidrat kurang dari 50 g/hari memicu glukoneogenesis dan ketogenesis di hati, sehingga terjadi produksi badan keton seperti asam asetoasetat (AcAc) dan asam beta-hidroksibutirat (bHB) dari asam lemak sebagai pengganti glukosa.<sup>2</sup> Ketika simpanan glikogen tubuh habis, proses glukoneogenesis terjadi di hati, dimana glukosa endogen dihasilkan dari laktat, gliserol, dan asam amino alanin dan glutamin. Ketogenesis umumnya terjadi ketika simpanan glukosa endogen habis dan kadar insulin dalam darah menurun, sehingga membatasi penyimpanan lemak dan glukosa dalam tubuh.

Ketogenesis terjadi terutama di mitokondria sel hati. Asam lemak diangkut ke mitokondria melalui karnitin palmitoyltransferase (CPT-1) dan didegradasi menjadi asetil-KoA melalui oksidasi  $\beta$ . Dua molekul asetil-KoA diubah menjadi asetoasetil-KoA oleh enzim yang disebut asetil koenzim A asetiltransferase (ACAT). Asetoasetil-KoA kemudian diubah menjadi HMG-CoA oleh enzim HMG-CoA sintase. Liase HMG-CoA kemudian mengubah HMG-CoA menjadi AcAc. Asetoasetat dapat diubah menjadi aseton melalui dekarboksilasi nonenzimatik atau menjadi bHB oleh bHB dehidrogenase. Asetoasetat dan beta-hidroksibutirat adalah dua badan keton yang digunakan tubuh untuk energi.

Pada gambar 1 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. 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>10</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. 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. Peningkatan stres oksidatif sel di otak akibat keadaan ketosis tubuh yang berlangsung lamadapat berdampak pada keluarnya beberapa protein yang menjadi prekursor apoptosis sel (Tan, Irfannuddin and Murti, 2019). Dilihat dari mekanisme tersebut, pasien DMT2 yang menjalani diet ketogenik perlu memperhatikan jumlah keton dalam tubuhnya.



Gambar 1

Sumber:  
[https://www.researchgate.net/figure/Ketogenesis-the-production-of-ketones-for-fuel-is-a-normal-physiologic-process-that\\_fig1\\_327117270/actions#reference](https://www.researchgate.net/figure/Ketogenesis-the-production-of-ketones-for-fuel-is-a-normal-physiologic-process-that_fig1_327117270/actions#reference)

## DIET KETOGENIK DAN PROFIL GLUKOSA PENDERITA DMT2

Berkurangnya sensitivitas insulin dalam tubuh dapat menyebabkan hiperinsulinemia dan hiperplasia sel beta pankreas, sehingga berkontribusi terhadap kerusakan sel beta. Pada pasien T2DM, disfungsi sel beta menyebabkan gangguan sekresi insulin, yang menyebabkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia).<sup>57</sup> Hiperглиkemia meningkatkan stres oksidatif dan dapat menyebabkan apoptosis sel beta pankreas.<sup>58</sup> Pemberian DK dipastikan meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki status stres oksidatif pada pasien DMT2, yang didukung oleh penurunan nilai HOMA-IR yang signifikan. DK tidak hanya mengurangi kadar glukosa darah (GD) dan HbA1c tetapi juga menstabilkan ukuran dan jumlah sel beta pulau Langerhans pada tikus diabetes. Pulau Langerhans berkontribusi terhadap metabolisme karbohidrat dengan memproduksi hormon insulin melalui sel beta dan hormon glukagon melalui sel alfa.<sup>59</sup> Peningkatan HbA1c dapat menjadi indikator stres oksidatif. Dengan kata lain, DK dapat meningkatkan status oksidatif dengan menginduksi pengurangan spesies oksigen reaktif (ROS).<sup>7</sup> Sebuah studi oleh Gershni



dkk.<sup>13</sup> menyatakan bahwa peningkatan kadar gula darah dan HbA1c mungkin disebabkan oleh aksi langsung badan keton, yang mewakili produksi glukosa hati. Pernyataan ini menunjukkan bahwa beta-hidroksibutirat (bHB) merupakan antioksidan langsung terhadap radikal hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ ) dengan menginduksi aktivasi reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom (PPARs) dan produksi mediator inflamasi. Hal ini dikonfirmasi dalam penelitian *in vitro* yang menemukan bahwa itu dapat bertindak sebagai a seperti interleukin (IL) dan tumor. Faktor nekrosis alfa (TNF $\alpha$ ). Menghambat pembentukan ROS di mitokondria dengan mengoksidasi NADH.<sup>60,61</sup> Menurut Kumar dkk., subjek yang menerima DK juga mungkin mengalami penurunan GD karena simpanan glikogen yang lebih rendah.

Efek DK dalam memperbaiki metabolisme glukosa telah dikonfirmasi oleh beberapa penelitian, antara lain: (1) diantara study penelitian pada review ini menyatakan bahwa pemberian DK memiliki efek penurunan kadar glukosa darah secara signifikan pada penderita DMT2 ( $P < 0,05$ ). Diantaranya yaitu, dari (Ahmed *et al.*, 2020) bahwa pemberian LCHF (karbohidrat 5-10%) selama 21 minggu pada 124 partisipan DMT2 efektif menurunkan rerata GDP sebanyak 43,5 mg/mL dengan  $P < 0,05$ ;<sup>1</sup> dan (Moriconi *et al.*, 2020), 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,<sup>15</sup> (3) terdapat lima studi pada review ini yang menyatakan pemberian DK efektif dalam menurunkan kebutuhan obat anti diabetes (OAD). Efektifitas pemberian DK untuk mengurangi kebutuhan Obat antidiabetik (OAD), rekomendasi asupan selanjutnya Hindari lemak tak jenuh dan trans Tingkatkan aktivitas fisik, berikan edukasi Tentang pentingnya tidur yang cukup Makan emosional dan kepatuhan diet selama periode intervensi.

Meski pembahasan di atas menekankan efek positif asupan DK terhadap kontrol glikemik, ada beberapa penelitian yang justru menyatakan sebaliknya. Sebuah studi oleh Wong *et al* Bahkan pembatasan karbohidrat, dalam hal ini diet ketogenik, yang diikuti dengan pengobatan atau insulin, terbukti dapat menimbulkan risiko hipoglikemia.

Mengingat dari banyak referensi yang disebutkan di atas, menetapkan rasio rendah karbohidrat dan tinggi lemak belum tentu berdampak signifikan terhadap pengendalian glikemik. Untuk memilih pola makan DK guna mengontrol kadar gula darah, Anda dapat memilih lemak tak jenuh yang mengandung omega-3 dan omega-6 dalam komposisi menu sehari-hari serta menyertakan aktivitas fisik yang sesuai. Pemberian DK pada pasien T2DM dianjurkan pada pasien yang tidak mengalami komplikasi diabetes dan rutin memantau kadar glukosa darah, kadar keton tubuh darah, dan dosis obat antidiabetik untuk mencegah hipoglikemia.

Melihat penelitian pada banyak referensi di atas, pengaturan rasio rendah karbohidrat dan tinggi lemak belum tentu berdampak signifikan terhadap pengendalian gula darah. Menurunkan kadar gula darah dalam penelitian Goday *et al.* Tampaknya terjadi melalui mekanisme yang meningkatkan sensitivitas insulin dengan menginduksi penurunan HOMA-IR dan trigliserida sebagai penanda resistensi insulin. Sebaliknya, dalam penelitian yang dilakukan oleh Saslow *et al.* 40, efek DK pada kontrol glikemik tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol pembatasan kalori karbohidrat sedang (MCCR). Hal ini dikarenakan pada kelompok perlakuan (DK) setiap subjek tidak mengalami pembatasan atau pembatasan energi, sedangkan pada kelompok kontrol (MCCR) terjadi pembatasan energi sebesar 700 kkal, dengan 45-50% energinya berasal dari karbohidrat. dipertimbangkan. Itu berarti 165 g/hari dan

peningkatan aktivitas fisik. Dalam meta-analisis yang dilakukan Boniol et al.,<sup>63</sup> menemukan bahwa aktivitas fisik dapat membantu mengurangi PDB pada pasien DMT2. Oleh karena itu, untuk memilih pola makan DK yang mengontrol kadar gula darah, Anda dapat memilih lemak tak jenuh yang mengandung omega-3 dan omega-6 dalam komposisi menu harian Anda dan sertakan aktivitas fisik yang sesuai. Pemberian DK pada pasien T2DM dianjurkan pada pasien yang tidak mengalami komplikasi diabetes dan rutin memantau kadar glukosa darah, kadar keton tubuh darah, dan dosis obat antidiabetik untuk mencegah hipoglikemia. Dengan mengingat gambaran di atas, maka pengawasan oleh tenaga medis profesional dan ahli gizi atau ahli gizi yang memahami terminologi, mekanisme, manfaat, dan efek samping diet ketogenik sangat penting.

#### **DIET KETOGENIK DAN PROFIL LIPID PENDERITA DMT2**

Sebuah studi dari Karásek *et al*, menyatakan bahwa hiperglikemia dan profil lipid yang abnormal pada penderita DMT2 berkontribusi dalam proses glikasi, oksidasi, tirozilasi 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. Beberapa studi mengkonfirmasi peran DK dalam perbaikan profil lipid sehingga memiliki efek kardioprotektif pada penderita DMT2.<sup>26</sup> Selanjutnya DK dilaporkan dapat meningkatkan ukuran dan volume partikel LDL yang dianggap mengurangi risiko penyakit kardiovaskular karena partikel LDL yang lebih kecil memiliki aterogenitas 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>18</sup>

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>12</sup>

Hal ini diperkuat oleh beberapa penelitian dalam ulasan ini. Artinya pemberian DK memberikan dampak positif terhadap profil lipid pasien DMT2. Sebanyak enam penelitian yang dilakukan selama periode 2 hingga 96 minggu menunjukkan bahwa kadar kolesterol total (0,56 mg/dl hingga 12,6 mg/dl), kadar trigliserida (0,56 mg/dl hingga 60,1 mg/dl), dan LDL (sekitar 0,8 mg). Pasien T2DM yang menerima DK7, 17, 39-42 tidak hanya mengalami peningkatan kadar HDL (dari 0,9 mg/dL menjadi 7,8 mg/dL); Menurut Hussain et al.<sup>7</sup>, peningkatan HDL diperkirakan lebih nyata pada subjek hiperglikemik dibandingkan subjek normoglikemik; Saya sedang menjalani pengobatan. Ketosis yang berkepanjangan menurunkan kadar glukosa pada pasien DMT2 dengan menurunkan

lipoprotein lipase (LPL), meningkatkan hormone-sensitive lipase (HSL), dan meningkatkan triasilgliserol (TAG) dan hidrolisis asam lemak, dan kadar insulin dapat menurun. Peningkatan asam lemak bebas diserap oleh hati dan kemudian dialihkan dari esterifikasi menjadi TAG dan dari oksidasi mitokondria menjadi asetil-KoA. Akumulasi asetil-KoA yang melebihi kapasitas diubah menjadi badan keton. Penurunan produksi TAG di hati menginduksi sekresi VLDL. Lipolisis VLDL yang dimediasi LPL memobilisasi kolesterol yang tidak teresterifikasi, fosfolipid (PL), apolipoprotein (Apo) E, ApoC-II, dan ApoC-III untuk membentuk HDL matang. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar HDL dalam darah

Namun, tidak seluruh penelitian membuktikan DK dapat memberikan efek yang baik pada profil lipid. Bahkan, penelitian Ahmed *et al*, menjelaskan bahwa tidak terjadi perubahan rerata kadar LDL dan HDL pada kelompok intervensi maupun kontrol. Hasil tersebut didukung dengan penelitian Moriconi *et al*, yaitu terjadi penurunan rerata HDL sebanyak 6,3 mg/dL selama 12 bulan pada kelompok intervensi *Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet* (VLCKD). Penurunan HDL dapat terjadi karena efek dari kehilangan berat badan yang drastis dan keseimbangan energi negatif pada penderita DMT2 yang diberikan diet ketogenik.<sup>15</sup>

Selanjutnya, penelitian Myette-Côté *et al*, 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. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian

DK dapat memperbaiki profil lipid, namun jenis lemak yang dicerna dan durasi makan harus dipertimbangkan.

Mengingat hasil penelitian pada referensi di atas, ditunjukkan bahwa perubahan profil lipid terjadi dalam waktu 10 minggu selama pemberian DK. Pengaturan dan pemilihan jenis lemak penting untuk menjaga kadar lipid plasma normal. Sangat disarankan memilih lemak omega-3, omega-6, PUFA, dan MUFA. Oleh karena itu, diperlukan pemantauan oleh tenaga medis yang memantau profil lipid dan tenaga gizi yang memahami nutrisi yang diperlukan untuk menerapkan diet ketogenik, termasuk jumlah dan jenis lemak yang sesuai untuk pasien T2DM.

## 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 lingkaran pinggang. 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>7</sup> TNF $\alpha$  merupakan faktor inflamasi yang dapat menginduksi pelepasan sitokin lain seperti interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), dan faktor nuklir kappa beta (Nf-k $\beta$ ). Sitokin proinflamasi ini mengurangi ekspresi transporter glukosa 4 (GLUT 4) dan menginduksi pembentukan serin dan substrat reseptor insulin 1 (IRS 1), khususnya di jaringan adiposa, otot rangka, dan jantung. Hal ini mungkin berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin dapat menghambat fosforilasi yang mempengaruhi reseptor. Insulin dan sinyal aktivasi fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K),

enzim lipid kinase yang berperan dalam perkembangan sel, proliferasi, sinyal insulin, dan imunitas.<sup>71,72</sup> Aktivasi Nf- $\kappa$ B menyebabkan atherogenesis akibat disfungsi endotel yang disebabkan oleh peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga mempengaruhi inflamasi jaringan adiposa.<sup>73</sup> Oleh karena itu, pasien DMT2 perlu memahami pentingnya menjaga berat badan dan asupan nutrisi agar terhindar dari komplikasi lebih lanjut.

Terdapat 2 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 13,8kg.<sup>8</sup> Hasil tersebut tentunya dapat berkontribusi terhadap perbaikan indeks antropometri penderita DMT2. 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>10</sup> Oleh karena itu, diet ketogenik dapat dipertimbangkan pada pasien DMT2 untuk meningkatkan penurunan berat badan dengan meningkatkan asupan makanan yang memadai. Selain itu, perbaikan indeks antropometri pada pasien DMT2 yang menjalani diet ketogenik dengan jumlah dan jenis lemak yang sesuai diduga membantu menekan kondisi peradangan kronis dan resistensi insulin. Hal ini membantu mencegah komplikasi diabetes lebih lanjut.

Bukti lebih lanjut menunjukkan bahwa efek penurunan berat badan pada DK kemungkinan besar disebabkan oleh: (1) penurunan nafsu makan karena efek mengenyangkan yang lebih besar dari lemak dan protein, hormon yang mengendalikan nafsu makan (leptin, insulin); ghrelin,

cholecystokinin (CCK), glukagon). peptida 1, peptida YY, polipeptida pankreas) dan badan keton. 2) Penurunan adipogenesis dan peningkatan lipolisis. (3) peningkatan kebutuhan metabolik untuk glukoneogenesis dan efek termal protein; Selain itu, peningkatan kadar keton pada pasien DK dapat menyebabkan efek diuretik dan mempengaruhi komposisi tubuh (ketosis berhubungan dengan hilangnya air sepenuhnya dalam tubuh). Kondisi inilah yang menjadi penyebab penurunan bobot saat DK53 pertama kali diperkenalkan. Oleh karena itu, bagi pasien DMT2, diet ketogenik dapat dipertimbangkan untuk mendorong penurunan berat badan dengan meningkatkan asupan makanan yang cukup. Selain itu, perbaikan indeks antropometri pada pasien DMT2 yang menjalani diet ketogenik yang mengandung jumlah dan jenis lemak yang sesuai diduga membantu menekan kondisi peradangan kronis dan resistensi insulin. Ini membantu mencegah komplikasi diabetes lebih lanjut.

Berdasarkan hasil beberapa penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa di antara ketiga parameter: profil glukosa, profil lipid, dan antropometri, profil lipidlah yang memberikan hasil paling berbeda. Tidak semua penelitian menunjukkan efek positif pemberian DK, bahkan ada yang cenderung meningkat. Oleh karena itu, parameter profil glikemik dan indeks antropometri merupakan parameter paling sensitif yang menunjukkan pengaruh pemberian DK pada pasien DMT2. Kedua parameter ini menunjukkan hasil perbaikan yang konsisten. Namun diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai sensitivitas insulin, terutama observasi HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) dengan diperkenalkannya DK. Dengan bantuan penelitian lebih lanjut ini, dapat membuktikan bahwa penurunan kadar gula darah saat pemberian DK disebabkan oleh peningkatan sensitivitas insulin. Selanjutnya, perbaikan parameter antropometri disebabkan oleh adanya faktor pendukung

yaitu peran hormon dalam mengatur nafsu makan (leptin, insulin, ghrelin, cholecystokinin (CCK), glukagon-like peptida 1, peptida YY, dan polipeptida pankreas). Oleh karena itu, diperlukan analisis lebih lanjut untuk membuktikan hal tersebut.

Kelemahan dalam penulisan tinjauan sistematis ini adalah terbatasnya bukti mengenai peran DK pada pasien T2DM di Indonesia. Oleh karena itu, dampak penerapan diet ini di Indonesia belum diketahui.

#### IV. KESIMPULAN

Hasil dari *review* menunjukkan bahwa pelaksanaan diet ketogenik (DK) mungkin berdampak positif pada peningkatan parameter T2DM, namun mungkin berdampak negatif pada kesehatan pasien. Karena terapi nutrisi pada dasarnya adalah terapi pribadi, persyaratan tertentu harus diperhatikan saat menerapkan diet ketogenik. Mengenai parameter glikemik, DK meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki status stres oksidatif dan metabolisme glukosa pada pasien T2DM. Hal ini ditandai dengan penurunan kadar gula darah (GD) dan HbA<sub>1c</sub>, memperhatikan jumlah dan pemilihan asam lemak tak jenuh. Dalam komposisi menu sehari-hari, asam lemak, termasuk asam lemak, asam lemak omega-3, dan asam lemak omega-6, harus diperhitungkan sebagai sumber energi utama. Pemberian DK juga dapat memperbaiki profil lipid pasien DMT2 dengan menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta meningkatkan kadar HDL.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Ahmed, S.R. *et al.* (2020) '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 Research & Care*, 8(1), p. e000980. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000980>.
- [2]. Brouns, F. (2018) 'Overweight and diabetes

- prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable?', *European Journal of Nutrition*, 57(4), pp. 1301–1312. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1636-y>.
- [3]. Cooper, T.J. *et al.* (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review', *HIV Medicine*, 21(9), pp. 567–577. Available at: <https://doi.org/10.1111/hiv.12911>.
  - [4]. Cortez, N.E. and Mackenzie, G.G. (2021) 'Ketogenic diets in pancreatic cancer and associated cachexia: Cellular mechanisms and clinical perspectives', *Nutrients*, 13(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13093202>.
  - [5]. Dowis, K. and Banga, S. (2021) 'The potential health benefits of the ketogenic diet: A narrative review', *Nutrients*, 13(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13051654>.
  - [6]. Dutta, D. *et al.* (2020) 'Is the ketogenic diet an effective and safe approach to type 2 diabetes management and weight loss?', *US Endocrinology*, 16(1), pp. 15–22. Available at: <https://doi.org/10.17925/use.2020.16.1.15>.
  - [7]. Friese C, Yang J, M.-V.K. and M.M. (2019) '乳鼠心肌提取 HHS Public Access', *Physiology & behavior*, 46(2), pp. 248–256. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>.Metabolic.
  - [8]. Hallberg, S.J. *et al.* (2018) '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 Therapy*, 9(2), pp. 583–612. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0373-9>.
  - [9]. Kemenkes R1 (2019) *Profil kesehatan Indonesia 2019, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
  - [10]. Kirkpatrick, C.F. *et al.* (2019) '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', *Journal of Clinical Lipidology*, 13(5), pp. 689–711.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.08.003>.
  - [11]. Kistianita, A.N., Yunus, M. and Gayatri, R.W. (2018) 'Analisis Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Usia Produktif Dengan Pendekatan Who Stepwise Step 1 (Core/Inti) Di Puskesmas Kendalkerep Kota Malang', *Preventia: The Indonesian Journal of Public Health*, 3(1), p. 85. Available at: <https://doi.org/10.17977/um044v3i1p85-108>.
  - [12]. Laksana, I. *et al.* (2021) 'High-Fat Diet Increases Serum HDL, but Not for LDL and HDL/LDL Ratio in MICE', *Folia Medica Indonesiana*, 57(2), p. 117. Available at:

- <https://doi.org/10.20473/fmi.v57i2.16123>.
- [13]. Leonard, T. (2020) 'The physiology of ketosis and the ketogenic diet', *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 26(6), pp. S94–S97. Available at: <https://doi.org/10.36303/SAJAA.2020.26.6.S3.2547>.
- [14]. Masturoh, I. and Anggita, N. (2018) 'No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title'.
- [15]. Moriconi, E. *et al.* (2020) '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*, 13(3), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13030758>.
- [16]. Palacios, O.M., Kramer, M. and Maki, K.C. (2019) 'Diet and prevention of type 2 diabetes mellitus: beyond weight loss and exercise', *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 14(1), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1554430>.
- [17]. Saslow, L.R. *et al.* (2014) '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*, 9(4). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091027>.
- [18]. Summerhill, V.I. *et al.* (2019) 'The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20143561>.
- [19]. Tan, E.I.A., Irfannuddin, I. and Murti, K. (2019) 'Pengaruh Diet Ketogenik Terhadap Proliferasi Dan Ketahanan Sel Pada Jaringan Pankreas', *JAMBI MEDICAL JOURNAL 'Jurnal Kedokteran dan Kesehatan'*, 7(1), pp. 102–116. Available at:
- <https://doi.org/10.22437/jmj.v7i1.7127>.
- [20]. Tay, J. *et al.* (2018) '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, obesity & metabolism*, 20(4), pp. 858–871. Available at: <https://doi.org/10.1111/dom.13164>.
- [21]. Anggraini, D., Yaswir, R., Lillah, L., & Husni, H. (2017). Correlation of Advanced Glycation End Products with Urinary Albumin Creatinin Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 23(2), 107-110.
- [22]. Oktabelia, L., & Anggraini, D. (2022). Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa Dengan Troponin I Pada Pasien Infark Miokard Akut. *An-Nadaa: Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 9(2), 215-221.
- [23]. Anggraini, D., & Zakiyah, N. J. (2024). RISK FACTORS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE ELDERLY. *Nusantara Hasana Journal*, 3(10), 34-40.
- [24]. Anggraini, D., Amran, R., & Adelin, P. (2023). Deteksi Dini Hiperglikemia pada Lansia Binaan Puskesmas Guguak Kabupaten 50 Kota. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Kesehatan (JURABDIKES)*, 1(1), 05-08.
- [25]. Taylor, R., Al-Mrabeh, A. and Sattar, N. (2019) 'Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes.', *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(9), pp. 726–736. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2).
- [26]. Yuan, X. *et al.* (2020) 'Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis', *Nutrition and Diabetes*, 10(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00142-z>.