

Efektivitas Diet Ketogenik Kombinasi dengan Puasa dalam Mengontrol Berat Badan, Kadar HbA1c, dan Profil Lipid pada Tikus Wistar Jantan

The Effectivity of Ketogenic Diets Combined with Fasting in Controlling Body Weight, HbA1c, and Lipid Profiles among Male Wistar Rat

Irfannuddin Irfannuddin^{1*}, Siti Sarahdeaz Fazaura Putri¹, Indri Seta Septadina¹, Ella Amalia¹,
Muhammad Galang Samudra¹, Velly Ezka Raissa Afifah¹
¹Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

*E_mail: irfan.md@unsri.ac.id

Diterima: 3 November 2020

Direvisi: 20 Januari 2021

Disetujui: 22 Maret 2021

Abstract

The ketogenic diet (KD) is a popular diet for weight control. Yet, the impact of the diet on blood sugar levels and fat profiles is still controversial. Research measuring the effect of KD on blood sugar and lipid profiles was carried out on 36 Wistar strain mice. Subjects were divided into 4 groups: KD, regular diet with fasting, a combination of KD and fasting, and the control group. The experiments were carried out for 28 days. Blood samples before and after intervention were collected to measure the ketones, HbA1c, and lipid profiles. All treatment groups had lower body weight and higher high-density lipoprotein (HDL) levels than the control group ($p < 0.05$). The levels of ketones, HbA1c, cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein (LDL) in the KD group were higher than in the control ($p < 0.05$), but these differences were not significant when combined with fasting ($p > 0.05$). The ketogenic diet is effective for weight control. In addition, the sugar and lipid profiles were maintained normal when combined with fasting.

Keywords: *ketogenic diet, fasting, HbA1c, lipid profiles*

Abstrak

Diet ketogenik (DK) merupakan pola diet yang populer dalam mengontrol berat badan. Akan tetapi, dampak DK terhadap kadar gula darah dan profil lemak masih kontroversi. Penelitian mengukur pengaruh DK terhadap kadar gula dan profil lipid telah dilakukan terhadap 36 tikus *strain* Wistar. Hewan coba dibagi menjadi 4 kelompok yaitu DK, diet biasa dengan metode puasa, kombinasi DK dan puasa, serta kelompok kontrol. Intervensi dilakukan selama 28 hari, dan dilakukan pengambilan darah vena sebelum dan setelah perlakuan untuk mengukur kadar keton, HbA1c, dan profil lipid. Semua kelompok perlakuan (DK, puasa, dan kombinasi) memiliki berat badan yang lebih rendah, dan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol ($p < 0,05$). Kadar keton, HbA1c, kolesterol, trigliserida, dan *low-density lipoprotein* (LDL) pada kelompok DK lebih tinggi dibanding kelompok kontrol ($p < 0,05$), namun perbedaan tersebut tidak bermakna bila dikombinasi dengan puasa ($p > 0,05$). Diet ketogenik efektif untuk mengontrol berat badan, sekaligus mempertahankan kadar gula dan profil lipid tetap normal bila dikombinasi dengan puasa.

Kata kunci: diet ketogenik, puasa, HbA1c, lipid

Pendahuluan

Angka kejadian obesitas di dunia mencapai lebih dari 1,9 miliar jiwa atau 39% dari penduduk dewasa, dan mencapai 8% pada kelompok anak-anak.¹ Pada tahun 2018, proporsi penderita obesitas dengan indeks massa tubuh (IMT) >27 di Indonesia mencapai 21,8%, meningkat dibanding tahun 2013 yang berkisar

14,8%.² Salah satu upaya untuk mengatasi obesitas adalah melakukan intervensi pola diet ketogenik (DK). DK adalah jenis diet rendah karbohidrat, tinggi lemak dan cukup protein. Pada awalnya DK ditujukan untuk memperbaiki pasien yang terkena epilepsi.³ Pembatasan karbohidrat menyebabkan penggunaan energi glukosa digantikan oleh lemak melalui lipolisis dan

penggunaan protein melalui glukoneogenesis.⁴

DK terbukti mampu menurunkan IMT.⁵ Meski demikian, dampak dari DK masih menimbulkan kontroversi. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa DK mampu mencegah terjadinya penyakit diabetes dan melindungi pankreas.⁶ DK juga mampu memperbaiki profil gula darah dan profil lipid.⁵ Meski demikian, konsumsi tinggi lemak tetap berpotensi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, meski dilakukan dalam bentuk DK.⁷ DK memang memiliki dampak positif, namun efek ini hanya bersifat sementara.⁸ Diet tinggi lemak rendah karbohidrat dalam jangka panjang berhubungan dengan peningkatan risiko sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 pada manusia.⁹ DK juga berdampak terhadap peningkatan kadar *low-density lipoprotein* (LDL).¹⁰

Bentuk lain dari diet berbasis metabolisme lemak adalah diet dengan batasan waktu atau puasa.¹¹ Bentuk diet ini berupa pembatasan waktu konsumsi. Individu hanya mengonsumsi makanan dalam waktu yang terbatas. Dalam siklus 24 jam, individu hanya mengonsumsi makanan dalam rentang waktu 8-10 jam, dan berpuasa selama 14-16 jam. Komposisi makanan yang dikonsumsi adalah pola konsumsi seimbang. Pola ini banyak dilaksanakan dalam ritual keagamaan. Ketika tubuh bermetabolisme sambil berpuasa, kadar glukosa tubuh tidak dapat mencukupi kebutuhan energi. Pada saat itu, tubuh mengupayakan pembentukan glukosa melalui proses glukoneogenesis.¹² Puasa terbukti efektif dalam mengontrol berat badan, mencegah penyakit kardiovaskular, diabetes, dan memperpanjang usia harapan hidup.¹³ Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan berbagai metode diet berbasis metabolisme lemak tersebut terhadap kadar keton, hemoglobin terglikasi (HbA1c), dan profil kolesterol pada hewan coba.

Metode

Desain eksperimen hewan coba telah memenuhi panduan¹⁴ dan dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penelitian ini telah dikaji dan mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Rumah Sakit Moehammad Hoesin - Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya No. 289/kepkrsmh-fkunsri/2018 dan 328/kepkrsmh-fkunsri/2018.

Subyek Penelitian

Penelitian ini dilakukan terhadap 36 hewan coba tikus *strain* Wistar jantan yang berusia 5 minggu, dengan berat badan 80-100 g. Hewan coba dikandangkan dan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol; DK; puasa; dan kelompok kombinasi antara DK serta puasa. Masing-masing kelompok berjumlah 9 hewan coba. Perhitungan jumlah hewan coba berdasarkan pada formula Federer.¹⁵ Sebelum intervensi dimulai, dilakukan habituasi ruang selama 10 hari. Seluruh hewan coba ditempatkan di dalam kandang (3 tikus per kandang) berukuran 30x30x50 cm³ dengan siklus terang gelap setiap 12 jam, pada suhu ruang sejuk berkisar 22-25°C. Setelah habituasi, dilanjutkan dengan fase eksperimen selama 28 hari. Selama periode penelitian, tikus hanya mendapat intervensi pemberian diet dan tetap berada di dalam kandang, tanpa dilakukan intervensi yang lain. Tikus mendapatkan akses air minum dengan bebas (*ad libitum*). Kandang diberi serbuk kayu yang dibersihkan dan diganti setiap 2 hari sekali.

Metode Diet

Semua kelompok dibiarkan mengonsumsi makanan secara mandiri sesuai keinginan (*ad libitum*). Meski demikian, kelompok puasa dan kelompok kombinasi hanya diberi kesempatan mengonsumsi pakan selama 8 jam per hari mulai dari jam 12.00 sampai jam 20.00. Setelah jam 20.00, akses makanan dihentikan dan akan diberikan lagi pada

jam 12.00 di hari berikutnya. Kelompok kontrol dan puasa mengkonsumsi pelet dari produk pakan Ikan Air Tawar “TNA-5”. Kelompok DK dan kombinasi diberikan makanan yang diramu dari kuning telur dan hati ayam yang dikeringkan dan dikemas dalam bentuk pelet. Informasi tentang kandungan gizi untuk kelompok kontrol dan puasa didapat dari keterangan produk pakan. Informasi tentang kandungan gizi dari kelompok DK dan kombinasi dianalisa dari perangkat lunak *Nutrisurvey*®. Keterangan tentang diet dari semua kelompok dapat dilihat pada Tabel 1.

Pengambilan Sampel Darah

Sampel darah diambil sebanyak dua kali yaitu 1 hari sebelum intervensi dan segera setelah fase intervensi (hari ke-28 intervensi). Sebelum dilakukan pengambilan sampel darah, tikus tidak diberikan akses makanan dan hanya diberi akses minuman selama 12 jam. Darah diambil dari vena lateral ekor mencit. Tikus difiksasi di dalam sebuah tabung yang dilapisi busa di sisi dalam sehingga tidak menimbulkan trauma. Tabung dimodifikasi sehingga akses terhadap bagian ekor mudah dijangkau. Darah vena diambil sebanyak ± 3 mL dengan melakukan insisi vena sepanjang ± 5 mm. Sebanyak 1 tetes darah langsung digunakan untuk analisis keton. Sekitar 2 mL darah ditempatkan di dalam tabung tanpa *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) untuk pemeriksaan profil lipid, dan sisa darah (± 1 mL) ditempatkan di dalam tabung dengan EDTA untuk pengukuran HbA1c.

Pengukuran Keton, HbA1c, dan Profil Lipid Darah

Pengukuran kadar keton, HbA1c, dan profil lipid dilaksanakan di Laboratorium Kimia Dasar Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Kontrol mutu dan validasi internal untuk alat dan reagensia telah dilakukan sebelum prosedur pengukuran.

Pemeriksaan keton darah dilakukan dengan meneteskan sebanyak 1 tetes ($\pm 0,06$ mL) ke dalam *Abbot Freestyle Optium Neo*® ketone meter, yang langsung terbaca hasilnya di layar monitor instrumen.

Pada pengukuran profil lipid, sampel darah disentrifugasi pada 1500 rpm di suhu ruang selama 5 menit. Sekitar 1 mL serum dipisahkan dan ditempatkan di tabung mikro. Untuk mengukur kadar kolesterol total, sekitar 10 μ L serum dicampur dengan 1000 μ L *Human*® cholesterol working reagents. Untuk pengukuran trigliserida (TG), sebanyak 10 μ L serum dicampur dengan *Human*® triglyceride working reagents. Masing-masing campuran dikocok sampai homogen dan diinkubasi di dalam suhu ruang selama 10 menit. Pada pengukuran *high-density lipoprotein* (HDL-C), sekitar 200 μ L serum diambil dan dicampur dengan 500 μ L HDL *Human*® reagents. Campuran kemudian dikocok sampai homogen dan disentrifugasi dengan kecepatan 200 rpm selama 5 menit pada suhu ruang. Sekitar 100 μ L *supernatant* diambil dan dicampur dengan *Human*® cholesterol reagents. Campuran diinkubasi pada suhu ruang selama 10 menit. Kadar kolesterol total, TG, HDL-C serum diukur dengan alat spektrofotometer *Dialab*® DTN-410-K. Kadar LDL-C dihitung dengan formula *Friedewald*, yaitu: kolesterol total - HDL - (TG / 5).¹⁶ Pada pengukuran HbA1c darah, sekitar 5 μ L darah ditambahkan ke tabung dan dicampur dengan *R1 NycoCard reagent*. Campuran kemudian didiamkan pada suhu ruang selama 2 menit. Sekitar 25 μ L campuran diteteskan pada *NycoCard*® HbA1c test device. Pada instrumen tersebut, ditambahkan 25 μ L *R2 NycoCard washing solution*. Alat HbA1c test device tersebut kemudian ditempatkan *NycoCard*™ Reader II. Kadar HbA1c kemudian terlihat setelah 5 menit dan dicatat.

Analisis Statistik

Semua data numerik dianalisa normalitas dan homogenitas varian dengan hasil berdistribusi normal dan homogen (*Tes Shapiro-Wilk*; $p > 0,05$). *Tes Analysis of Covariate* (ANCOVA) digunakan untuk menganalisa perubahan berat badan, kadar benda keton, profil kolesterol, dan HbA1c sebelum dan setelah perlakuan. Analisis lanjutan untuk menilai tingkat perbedaan pada masing-masing kelompok menggunakan analisis tes *post-hoc Bonferroni*. Analisis data menggunakan perangkat lunak *Excel version 2007* dan *SPSS version 16.0 for Windows*.

Hasil

Pada fase sebelum intervensi, semua kelompok memiliki berat badan, kadar keton, profil lipid, dan kadar HbA1c yang relatif setara. Semua kelompok mengalami peningkatan berat badan sebelum dan setelah intervensi karena masih dalam periode pertumbuhan (Tabel 2). Pertumbuhan berat badan sebanyak hampir 50% terjadi pada kelompok kontrol. Akan tetapi, peningkatan tersebut tidak terjadi pada kelompok DK meski volume konsumsi makanan sama dengan kontrol (Tabel 1). Pertumbuhan berat badan juga lebih rendah terjadi pada kelompok puasa dan kelompok kombinasi dibanding kelompok kontrol, dan berat badan antara kelompok DK dan puasa tidak berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa metode DK dan puasa sama-sama efektif untuk menghambat pertambahan berat badan dibanding kontrol.

Efek dari intervensi diet terhadap perubahan kadar keton darah menunjukkan bahwa kelompok DK mengalami peningkatan kadar keton yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol (Tabel 3). Pada kelompok puasa dan kombinasi, peningkatan kadar keton tidak terjadi. Hal ini menunjukkan bahwa metode puasa lebih baik dibanding metode DK dalam mengontrol kadar keton darah. Puasa tampaknya juga cukup efektif untuk

menghambat peningkatan kadar keton pada DK.

Pengaruh diet terhadap perubahan kadar HbA1c darah menunjukkan bahwa kadar HbA1c pada kelompok DK lebih tinggi bermakna dibandingkan kelompok kontrol dan kelompok lain (Tabel 4). Kelompok puasa dan kombinasi tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dapat berdampak terhadap peningkatan kadar glukosa darah. Sementara itu, aktivitas puasa meski dengan metode diet tinggi lemak, cukup efektif untuk mempertahankan kadar gula darah untuk tetap stabil.

Pengaruh metode diet terhadap profil lipid darah menunjukkan bahwa DK dapat meningkatkan kadar TG, LDL, dan kolesterol total yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lain (Tabel 5). Akan tetapi, TG dan LDL dapat dipertahankan tidak berbeda dengan kontrol bila dikombinasikan dengan berpuasa. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas puasa mampu menjaga profil lipid tetap normal meski dilakukan dengan metode diet tinggi lemak. Puasa mampu memperbaiki semua profil kolesterol bahkan lebih baik dibanding kelompok kontrol. DK dan puasa juga mampu memperbaiki profil kolesterol HDL.

Pembahasan

Penelitian ini mengungkapkan bahwa DK cukup efektif dalam mengontrol laju penambahan berat badan sama seperti puasa. Meski demikian, DK berisiko meningkatkan kadar keton darah. DK juga meningkatkan kadar gula darah, walaupun hal ini dapat normal bila dikombinasikan dengan berpuasa. Meski berperan baik dalam meningkatkan kadar kolesterol HDL, DK juga meningkatkan kadar TG dan kolesterol LDL, yang dapat diperbaiki bila dikombinasikan dengan berpuasa.

Tabel 1. Analisis Diet Kelompok Hewan Coba

Kelompok	Kontrol	DK	Puasa	Kombinasi
Cara Pemberian	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>
Waktu Pemberian	Tanpa Batasan	Tanpa Batasan	Waktu konsumsi dibatasi pada jam 12.00 - 20.00	Waktu konsumsi dibatasi pada jam 12.00 - 20.00
Komposisi Nutrisi	Karbohidrat 49% Protein 20% Lemak 6% Serat kasar 20% Abu 5%	Karbohidrat 4,9% Protein 48,7% Lemak 46,4%	Karbohidrat 49% Protein 20% Lemak 6% Serat Kasar 20% Abu 5%	Karbohidrat 4,9% Protein 48,7% Lemak 46,4%
Volume Makan	24,8 ± 0,9 g/ekor/hari	26,6 ± 1,2 g/ekor/hari	18,6 ± 0,8 g/ekor/hari	18,7 ± 0,9 g/ekor/hari
Jumlah Kalori	40,5 ± 13 kkal/ekor/hari	50,1 ± 14 kkal/ekor/hari	30,8 ± 13 kkal/ekor/hari	41,7 ± 19 kkal/ekor/hari

Tabel 2. Perubahan Berat Badan Sebelum dan Setelah Intervensi

Kelompok	Berat Badan Sebelum Intervensi	Berat Badan Setelah Intervensi	Tes ANCOVA	Tes <i>post hoc</i> Bonferroni setelah intervensi		
	X ± SD (g)	X ± SD (g)		DK	Puasa	Kombinasi
Kontrol	103,33 ± 3,64	151,89 ± 2,48	F (3,31) =160,79 p < 0,001	p<0,05	p<0,05	p<0,05
DK	101,34 ± 4,00	122,22 ± 5,80		-	p>0,05	p<0,05
Puasa	105,00 ± 3,32	122,67 ± 4,77		-	-	p<0,05
Kombinasi	104,22 ± 2,86	111,44 ± 1,88		-	-	-

Keterangan: Tes ANCOVA menunjukkan hasil bermakna, yang berarti berat badan sebelum intervensi tidak mempengaruhi berat badan setelah intervensi. Tes *post hoc* Bonferroni setelah intervensi menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki berat badan yang lebih tinggi dibanding kelompok lain. Kelompok kombinasi memiliki berat badan paling rendah dibanding semua kelompok. Berat badan antara kelompok DK dan puasa relatif tidak berbeda.

Tabel 3. Perubahan Kadar Keton Darah Sebelum dan Setelah Intervensi

Kelompok	Kadar Keton Darah Sebelum Intervensi	Kadar Keton Darah Setelah Intervensi	Tes ANCOVA	Tes <i>post hoc</i> Bonferroni setelah intervensi		
	X ± SD (mmol/L)	X ± SD (mmol/L)		DK	Puasa	Kombinasi
Kontrol	0,52 ± 0,06	0,51 ± 0,07	F (3,31) =4,07 p = 0,015	p<0,05	p>0,05	p>0,05
DK	0,54 ± 0,08	0,71 ± 0,08		-	p<0,05	p>0,05
Puasa	0,50 ± 0,07	0,53 ± 0,05		-	-	p>0,05
Kombinasi	0,51 ± 0,04	0,64 ± 0,03		-	-	-

Keterangan: Tes ANCOVA menunjukkan hasil bermakna yang berarti kadar keton sebelum intervensi tidak mempengaruhi kadar keton setelah intervensi. Tes *post hoc* Bonferroni setelah intervensi menunjukkan bahwa kelompok DK memiliki kadar keton yang lebih tinggi, namun kelompok kombinasi memiliki kadar keton yang tidak berbeda dengan puasa dan kontrol.

Tabel 4. Perubahan Kadar HbA1c Darah Sebelum dan Setelah Intervensi

Kelompok	Kadar HbA1c Darah Sebelum Intervensi	Kadar HbA1c Darah Setelah Intervensi	Tes ANCOVA	Tes <i>post hoc Bonferroni</i> setelah intervensi		
	X ± SD (%)	X ± SD (%)		DK	Puasa	Kombinasi
Kontrol	4,48 ± 0,30	4,52 ± 0,45	F (3,31) =37,55 p<0,001	p<0,05	p>0,05	p>0,05
DK	4,37 ± 0,41	5,77 ± 0,27		-	p<0,05	p<0,05
Puasa	4,62 ± 0,27	4,63 ± 0,20		-	-	p>0,05
Kombinasi	4,67 ± 0,26	4,50 ± 0,12		-	-	-

Keterangan: Tes ANCOVA menunjukkan hasil bermakna yang berarti kadar HbA1c sebelum intervensi tidak mempengaruhi kadar HbA1c setelah intervensi. Tes *post hoc Bonferroni* setelah intervensi menunjukkan bahwa kelompok DK memiliki HbA1c yang lebih tinggi dibanding kelompok lain. Kelompok puasa dan kombinasi memiliki kadar HbA1c yang tidak berbeda dengan kelompok kontrol. Pengukuran kadar Hb dilakukan dua kali. Kadar Hb seluruh hewan coba berada dalam batas normal.¹⁷ Kadar Hb saat awal intervensi adalah: rentang: 13,6-17,2 g/dL; rata-rata 15,6±0,9 g/dL, dan kadar Hb pada akhir intervensi adalah: rentang 13,5-17,0 g/dL; rata-rata 15,5±0,8 g/dL.

Tabel 5. Perubahan Profil Lipid Darah Sebelum dan Setelah Intervensi

Kelompok	Profil Lipid	Profil Lipid	Tes ANCOVA	Tes <i>Post hoc Bonferroni</i>		
	Sebelum Intervensi X ± SD	Setelah Intervensi X ± SD		DK	Puasa	Kombinasi
Kolesterol Total (mg/dL)						
Kontrol	112,89 ± 8,80	114,11 ± 8,08	F(3,31) =148,12 p<0,001	p<0,05	p<0,05	p<0,05
DK	114,11 ± 8,84	160,78 ± 6,91		-	p<0,05	p<0,05
Puasa	111,11 ± 7,46	100,33 ± 4,53		-	-	p<0,05
Kombinasi	109,22 ± 6,12	120,11 ± 5,06		-	-	-
Trigliserida (mg/dL)						
Kontrol	77,89 ± 13,67	80,22 ± 12,09	F(3,31) =46,16 p<0,001	p<0,05	p<0,05	p<0,05
DK	77,78 ± 12,11	91,00 ± 3,57		-	p<0,05	p<0,05
Puasa	80,89 ± 11,79	69,89 ± 5,84		-	-	p>0,05
Kombinasi	79,12 ± 10,75	72,33 ± 5,06		-	-	-
Kolesterol LDL (md/dL)						
Kontrol	58,13 ± 14,26	59,96 ± 4,60	F(3,31) =121,04 p<0,001	p<0,05	p<0,05	p>0,05
DK	59,33 ± 13,13	86,78 ± 3,29		-	p<0,05	p<0,05
Puasa	54,04 ± 10,39	38,24 ± 6,56		-	-	p<0,05
Kombinasi	55,78 ± 6,24	56,56 ± 6,92		-	-	-
Kolesterol HDL (mg/dL)						
Kontrol	39,11 ± 7,39	38,11 ± 7,98	F(3,31) =15,33 p<0,001	p<0,05	p<0,05	p<0,05
DK	42,22 ± 8,48	52,00 ± 5,72		-	p>0,05	p>0,05
Puasa	41,11 ± 7,49	48,11 ± 6,58		-	-	p>0,05
Kombinasi	37,67 ± 4,61	55,89 ± 2,98		-	-	-

Keterangan: Seluruh Tes ANCOVA menunjukkan hasil bermakna yang berarti profil lipid sebelum intervensi tidak mempengaruhi profil lipid setelah intervensi. Tes *post hoc Bonferroni* menunjukkan bahwa kelompok DK memiliki kadar kolesterol, trigliserida, dan LDL yang lebih tinggi dibanding kontrol. Kelompok puasa memiliki kadar kolesterol TG dan LDL yang lebih rendah dibanding kontrol. Kelompok kombinasi memiliki kadar kolesterol dan TG yang lebih rendah dibanding kontrol dan tidak ada perbedaan untuk kadar LDL. Kadar HDL semua kelompok kombinasi lebih tinggi dibanding kelompok kontrol.

Berat badan tetap bertambah pada semua kelompok, karena mencit masih berusia 5 minggu yang tergolong dalam usia tumbuh kembang. DK dan puasa sama-sama mampu mengontrol berat badan subyek. DK merupakan diet tinggi lemak dan mengurangi sumber karbohidrat. Konsumsi karbohidrat yang rendah menyebabkan tubuh mengandalkan lemak sebagai sumber energi. Lemak akan diambil dalam bentuk badan keton dari hepar, selain itu lemak juga akan dipecah dari sel adiposa melalui mekanisme lipolisis. Hal ini diduga menjadi mekanisme utama penurunan berat badan dalam DK.¹⁸

Studi ini juga mengungkapkan bahwa kadar keton darah meningkat pada kelompok DK, namun dapat dikontrol dengan kombinasi puasa. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu, bahwa meski DK berisiko meningkatkan kadar keton darah, namun aktivitas puasa mampu mengontrol peningkatan tersebut.¹⁹ Diet tinggi lemak, secara fisiologi akan berdampak langsung pada peningkatan produksi keton, meski pada level yang tidak berbahaya dan tidak mencapai kadar ketoasidosis yaitu berkisar pada level 8 mmol/L.²⁰

Proses ini disebut dengan ketosis fisiologis. Peningkatan keton terjadi karena adanya perubahan jalur metabolisme energi dari karbohidrat ke metabolisme lemak. Perubahan ini memacu sintesis badan keton sebagai sumber energi alternatif. Kadar keton akan dipertahankan pada rentang normal karena berbagai organ tubuh seperti otak dan otot dapat mengutilisasi badan keton sebagai sumber energi.^{20,21}

Pada DK dan puasa, cadangan karbohidrat tubuh menipis. Sel tubuh terutama di jaringan otak menggunakan glukosa sebagai sumber energi utama.^{12,22} Sel kemudian mencari sumber glukosa

alternatif dengan mengaktivasi glukoneogenesis. Proses ini disebut *glucose sparing*. *Glucose sparing* bertujuan untuk mengkonversi glukosa yang diproduksi hati sehingga dapat dimanfaatkan oleh seluruh tubuh terutama sel-sel neuron secara efisien.²³ *Glucose sparing* dimulai dengan lipolisis, dimana triasilgliserol dikonversi menjadi gliserol dan asam lemak bebas.²⁴ Asam lemak dikonversi dalam 2 jalur reaksi yaitu masuk ke jalur β -oksidasi untuk menjadi asetil ko-A kemudian menjadi asetat, β -hidroksibutirat dan aseton yang merupakan salah satu bentuk badan keton.²⁵ Asam lemak juga masuk jalur reaksi yang lain yaitu langsung menjadi badan keton melalui jalur ketogenesis.²⁶

Penelitian ini mengungkapkan bahwa DK meningkatkan kadar HbA1c, kadar TG, dan kadar LDL. Akan tetapi, peningkatan tersebut dapat dikontrol bila dikombinasikan dengan puasa. Pengaruh DK terhadap kadar HbA1c masih menimbulkan kontroversi. DK dilaporkan mampu mengontrol kadar gula darah pasien diabetes.⁵ Akan tetapi, DK justru menyebabkan kondisi hiperglikemia dan gangguan fungsi pankreas.^{8,9,21} Keterbatasan sumber karbohidrat memacu proses glukoneogenesis yaitu pembentukan glukosa dari makromolekul non-glukosa.²⁷ Selain itu, keterbatasan glukosa memacu pelepasan hormon-hormon kontra insulin seperti katekolamin, glukagon, kortisol dan *growth hormone* yang memacu mobilisasi glukosa dari dalam glikogen dan hepar.¹⁸ DK dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL di dalam darah.^{10,28} Diet tinggi lemak akan menekan aktivitas reseptor LDL di hepar yang menghambat katabolisme atau *clearance* kolesterol LDL.²⁸ DK meningkatkan kadar TG, namun bila dikombinasikan dengan puasa maka TG akan menurun. DK tanpa kontrol volume makan mungkin akan berdampak langsung pada peningkatan TG, namun diet tinggi lemak yang terkontrol mampu

memperbaiki profil TG. Hal ini terjadi karena DK dalam kondisi kurang kalori justru menurunkan aktivitas enzim lipogenesis di hepar dan peningkatan laju oksidasi asam lemak.²⁷ DK sama seperti puasa, yakni mampu meningkatkan kadar kolesterol HDL. HDL merupakan pertanda bahwa kolesterol sedang dipecah dan dipindah ke hepar untuk diubah dalam bentuk lain. Peningkatan HDL terjadi karena sel meningkatkan laju metabolisme oksidatif bersumber dari lemak.²⁹

Penelitian ini membuktikan bahwa puasa mampu menekan akumulasi benda keton yang merugikan akibat DK. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa dapat menimbulkan gejala seperti lelah, gangguan psikologis dan gangguan tidur.³⁰ DK menyebabkan konstipasi akibat penurunan kadar serat, dan menimbulkan defisiensi zat nutrisi dari bahan biji-bijian seperti mineral dan vitamin B.³¹ Di sisi lain sebagai metode dianjurkan dalam berbagai agama, puasa Puasa dianggap relatif lebih aman dengan tingkat kegagalan program yang lebih rendah.^{32,33} Perilaku puasa membatasi konsumsi makanan berdasarkan waktu, namun masih bebas dalam menentukan jenis makanan sesuai selera dengan komposisi nutrisi seimbang.³⁴ Kombinasi puasa dan DK dapat dilakukan dan memberi manfaat yang lebih baik. Akan tetapi, DK yang dianjurkan sebaiknya dalam bentuk diet dengan lemak tak jenuh dan rendah karbohidrat.³⁵

Studi ini masih memiliki beberapa kelemahan. Perhitungan LDL-C menggunakan formula *Friedewald* yang merupakan metode pengukuran tidak langsung. Selain itu, pembatasan konsumsi pada hewan coba belum mempertimbangkan siklus hidup hewan coba yang nokturnal. Penelitian berikutnya juga perlu melakukan kajian terhadap waktu pembatasan konsumsi terhadap siklus hormon dan metabolisme. DK yang diberikan juga bersumber pada nutrisi hewani. Penelitian berikutnya dapat dilakukan dalam bentuk intervensi dengan

variasi DK dari lemak tak jenuh.³⁰ Selain itu, kajian DK dengan kombinasi puasa yang sesuai dengan waktu biologis manusia akan lebih menarik untuk dikaji.

Kesimpulan

Diet ketogenik efektif untuk menurunkan dan menjaga berat badan. Meski demikian, DK dapat meningkatkan kadar keton dan kadar gula, serta memperburuk profil lipid di dalam darah.

Saran

DK efektif dalam mengontrol berat badan dan memberikan efek yang bermanfaat untuk memperbaiki serta mempertahankan stabilitas profil gula dan profil lipid darah bila dikombinasi dengan aktivitas puasa.

Ucapan Terima Kasih

Penghargaan dan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI) yang memberikan hibah untuk kegiatan penelitian ini. Terima kasih ditujukan kepada Dr. Wardiansyah dan Bapak Supratman, Amd, yang telah membantu dalam penggunaan fasilitas Laboratorium Hewan Coba dan Laboratorium Kimia Dasar Kedokteran FK UNSRI. Terima kasih kepada Bapak Suwito yang telah membantu dalam proses analisis data.

Daftar Rujukan

1. WHO. WHO | Obesity and overweight. *World Heal Organ Media Cent Fact Sheet No 311*. 2011.
2. RISKESDAS. Riset Kesehatan Dasar 2018. *Kementrian Kesehat Republik Indones*. 2018.
3. Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic success of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: A meta-analysis. *Iran J Pediatr*. 2013;23(6):613-620.
4. 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):2005. doi:10.3390/nu12072005
5. Vargas S, Romance R, Petro JL, et al. Efficacy of ketogenic diet on body composition during resistance training in trained men: A randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018;15(1):31. doi:10.1186/s12970-018-0236-9
6. Saslow LR, Mason AE, Kim S, et al. An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2017;19(2):e36. doi:10.2196/jmir.5806
7. Cicero AFG, Benelli M, Brancaloni M, Dainelli G, Merlini D, Negri R. Middle and Long-Term Impact of a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet on Cardiometabolic Factors: A Multi-Center, Cross-Sectional, Clinical Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(4):389-394. doi:10.1007/s40292-015-0096-1
8. Vargas-Molina S, Petro JL, Romance R, et al. Effects of a ketogenic diet on body composition and strength in trained women. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020;17(1):19. doi:10.1186/s12970-020-00348-7
9. Ellenbroek JH, van Dijck L, Töns HA, et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β - and α -cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2014;306(5):E552-8. doi:10.1152/ajpendo.00453.2013
10. Gjuladin-Hellon T, Davies IG, Penson P, Baghbadorani RA. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019;77(3):161-180. doi:10.1093/nutrit/nuy049
11. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Heal Aging*. 2018;4(4):345-353. doi:10.3233/NHA-170036
12. Huang TY, Goldsmith FR, Fuller SE, et al. Response of liver metabolic pathways to ketogenic diet and exercise are not additive. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(1):37-48. doi:10.1249/MSS.0000000000002105
13. Cho Y, Hong N, Kim K, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;9(8):1645. doi:10.3390/jcm8101645
14. Saleh I, Hidayat R. *Panduan Penggunaan Hewan Coba & Model Hewan Coba Dalam Penelitian Kedokteran & Kesehatan*. Jakarta: Noer Fikri Offset; 2018.
15. Dahlan MS. Catatan statistik: rumus federer untuk penelitian eksperimental. <https://www.sopiyudin.com/blog/catatan-statistik-rumus-federer-untuk-penelitian-eksperimental-2/>. Accessed February 2, 2021.
16. Pradhan S, Gautam K, Pyakurel D. Comparison of calculated LDL-cholesterol using the Friedewald formula and de Cordova formula with a directly measured LDL-cholesterol in Nepalese population. *Pract Lab Med*. 2020;20:e00165-e00165. doi:10.1016/j.plabm.2020.e00165
17. Matsuzawa T, Nomura M, Unno T. Clinical Pathology Reference Ranges of Laboratory Animals. *J Vet Med Sci*. 1993;55(3):351-362.
18. Haghighatdoost F, Salehi-Abargouei A, Surkan PJ, Azadbakht L. The effects of low carbohydrate diets on liver function tests in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Res Med Sci*. 2016;21:53. doi:10.4103/1735-1995.187269
19. Meng H, Zhu L, Kord-Varkaneh H, O Santos H, Tinsley GM, Fu P. Effects of intermittent fasting and energy-restricted diets on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2020;77:110801. doi:10.1016/j.nut.2020.110801
20. Petrick HL, Brunetta HS, Pignanelli C, et al. In vitro ketone-supported mitochondrial respiration is minimal when other substrates are readily available in cardiac and skeletal muscle. *J Physiol*. 2020;598(21):4869-4885. doi:10.1113/JP280032
21. Valenzuela PL, Morales JS, Castillo-García A, Lucia A. Acute ketone supplementation and exercise performance: A systematic review and meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Int J Sports Physiol Perform*. 2020;15(3):298-308. doi:10.1123/ijspp.2019-0918
22. Mozaffary A, Asgari S, Tohidi M, Kazempour-Ardebili S, Azizi F, Hadaegh F. Change in fasting plasma glucose and incident type 2 diabetes mellitus: Results from a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(5):1-7. doi:10.1136/bmjopen-2015-010889
 23. Mujica-Parodi LR, Amgalan A, Sultan SF, et al. Diet modulates brain network stability, a biomarker for brain aging, in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6170-6177. doi:10.1073/pnas.1913042117
 24. Li PKT, Dorval M, Johnson DW, et al. The Benefit of a Glucose-Sparing PD Therapy on Glycemic Control Measured by Serum Fructosamine in Diabetic Patients in a Randomized, Controlled Trial (IMPENDIA). *Nephron*. 2015;129(4):233-240. doi:10.1159/000371554
 25. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*. 2000;105(4):E46. doi:10.1542/peds.105.4.e46
 26. Otsuka H, Kimura T, Ago Y, et al. Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(5):960-968. doi:10.1002/jimd.12243
 27. Guasch-Ferré M, Santos JL, Martínez-González MA, et al. Glycolysis/glukoneogenesis- and tricarboxylic acid cycle-related metabolites, Mediterranean diet, and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(4):835-844. doi:10.1093/ajcn/nqaa016
 28. 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*. 2017;12(2). doi:10.1371/journal.pone.0170664
 29. Bounafaa A, Berrougui H, Ikhlef S, et al. Alteration of HDL functionality and PON1 activities in acute coronary syndrome patients. *Clin Biochem*. 2014;47(18):318-325. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.001
 30. Paoli A, Bianco A, Grimaldi KA, Lodi A, Bosco G. Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic Mediterranean diet and mediterranean diet maintenance protocol. *Nutrients*. 2013;5(12):5205-5217. doi:10.3390/nu5125205
 31. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176((suppl_7)):S44-54. doi:10.1093/aje/kws264
 32. Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolaheidoz F, Zahedi MJ, Haghdoost AA. Islamic fasting and weight loss: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2014;17(2):396-406. doi:10.1017/S1368980012005046
 33. Aydin N, Kul S, Karadağ G, Tabur S, Araz M. Effect of Ramadan fasting on glycaemic parameters & body mass index in type II diabetic patients: A meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2019;150(6):546-556. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1380_17
 34. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):930-938. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0936
 35. Lichtash C, Fung J, Ostoich KC, Ramos M. Therapeutic use of intermittent fasting and ketogenic diet as an alternative treatment for type 2 diabetes in a normal weight woman: A 14-month case study. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7):e234223. doi:10.1136/bcr-2019-234223