

***The Ketogenic Diet and Its Impact on the Gut Microbiota
in Diabetes Mellitus Type 2***

Rr. Annisa Ayuningtyas, M.Gz
Program Studi Gizi Universitas Muhammadiyah Semarang
email: annisa.ayuningtyas@unimus.ac.id

ABSTRACT

The incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) increase significantly. Lifestyle changes, including patterns and types of food, have an effect on the occurrence of T2DM. Changes in the composition and type of gut microbiota have a significant impact on the incidence of metabolic diseases, including T2DM. Ketogenic diet, which consist of high fat, moderate protein, and very low carbohydrates, is currently a common diet for weight-loose program in obese people, where obesity is a risk factor for T2DM. However, the use of this diet as management in T2DM subject is still a controversy. It is proven that ketogenic diet can alter the composition of Bacteroidetes to Firmicutes in T2DM subject and may improve the metabolic profile of this subject. The ketogenic diet can be recommended as a diet for T2DM subject with attention to the special conditions of the subject.

Keyword: *Ketogenic Diet, Gut Microbiota, Type-2-Diabetes Mellitus*

**Diet Ketogenik dan Dampaknya terhadap Mikrobiota Usus
pada Kondisi Diabetes Melitus Tipe 2**

Rr. Annisa Ayuningtyas, M.Gz
Program Studi Gizi Universitas Muhammadiyah Semarang
email: annisa.ayuningtyas@unimus.ac.id

ABSTRAK

Angka kejadian diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) meningkat secara signifikan. Perubahan gaya hidup termasuk pola dan jenis makanan berpengaruh terhadap terjadinya penyakit DMT2. Perubahan komposisi dan jenis mikrobiota usus berdampak signifikan terhadap kejadian penyakit metabolik, termasuk DMT2. Diet ketogenik dengan komposisi tinggi lemak, cukup protein, dan karbohidrat sangat rendah, saat ini menjadi tren diet yang banyak dipilih untuk menurunkan berat badan pada orang obesitas, dimana obesitas menjadi salah satu faktor risiko DMT2. Meskipun demikian, penggunaan diet ini sebagai manajemen diet pada individu dengan DMT2 masih menjadi kontroversi. Pemberian diet ketogenik pada individu dengan DMT2 mampu mengubah komposisi *Bacteroidetes* terhadap *Firmicutes* dan berdampak terhadap perbaikan profil metabolik. Diet ketogenik dapat direkomendasikan sebagai diet bagi individu dengan DMT2 dengan memperhatikan kondisi khusus.

Kata Kunci: *Diet Ketogenik, Mikrobiota Usus, Diabetes Melitus Tipe 2*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit yang saat ini jamak ditemui dan disebut sebagai pandemi global (Unnikrishnan *et al.*, 2017). Tahun 2017 tercatat DMT2 menjadi 98,3% dari total kasus diabetes, dengan peningkatan insiden global sebesar 104% dari tahun 1990 hingga tahun 2017 (Liu *et al.*, 2020). Individu dengan diabetes secara umum memiliki risiko 1,89 kali lebih tinggi untuk mengalami kematian akibat komplikasi penyakit yang dideritanya, dibandingkan dengan individu tanpa diabetes. Risiko lebih tinggi ditemukan pada wanita dibandingkan pria, sedangkan berdasarkan usia, risiko kematian pada usia muda (30-49 tahun) juga ditemukan lebih tinggi dibandingkan usia 70 tahun ke atas (Yang *et al.*, 2019). Penyakit DMT2 juga bukan lagi menjadi penyakit pada negara maju dengan pendapatan ekonomi tinggi, melainkan angka kejadiannya semakin meningkat pada negara berkembang dan negara dengan pendapatan perkapita yang rendah. Jika dibandingkan antara daerah perkotaan dan pedesaan, studi menunjukkan bahwa angka kejadian diabetes di pedesaan meningkat dari 5,7% pada tahun 1985-1989 menjadi 8,7% pada tahun 2005-2011 (Zabetian *et al.*, 2014).

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi tingginya angka kejadian DMT2, diantaranya perubahan pola makan, jenis makanan yang dikonsumsi, dan kurangnya aktivitas fisik (Sami *et al.*, 2015; Unnikrishnan *et al.*, 2017). Semakin majunya teknologi dan semakin tingginya pendapatan menyebabkan pergeseran jenis

makanan dari makanan tanpa pemrosesan menjadi makanan-makanan cepat saji. Asupan lemak trans dan minuman manis meningkat, sementara konsumsi serat, buah-buahan dan sayuran menurun (Unnikrishnan *et al.*, 2017). Studi menunjukkan bahwa diet tinggi sukrosa, gandum dan biji-bijian yang telah diproses, serta produk-produk daging olahan memperburuk kondisi diabetes, sementara karbohidrat dalam bentuk pati resisten mampu memperbaiki parameter kadar glukosa darah (Unnikrishnan *et al.*, 2017; Marques *et al.*, 2020).

Perubahan komposisi mikrobiota usus berdampak signifikan terhadap kejadian penyakit metabolik, termasuk DMT2. Penurunan keanekaragaman mikrobiota usus menyebabkan bakteri patogenik, inflamasi saluran pencernaan, dan meningkatkan progresivitas penyakit DMT2 melalui mekanisme penurunan sensitivitas insulin. Jenis diet yang dikonsumsi diketahui berpengaruh pula terhadap komposisi mikrobiota usus. Diet yang kaya akan sumber nabati dan serat akan meningkatkan jumlah *Bacteroidetes* dan membantu mencegah inflamasi pada usus serta meningkatkan sensitivitas insulin, sedangkan diet kaya sumber hewani akan meningkatkan rasio *Firmicutes* dan menyebabkan resistensi insulin (Sharma and Tripathi, 2019).

Sejalan dengan hasil studi yang menunjukkan bahwa jenis diet dapat memengaruhi komposisi mikrobiota usus, maka tatalaksana diet individu dengan DMT2 menjadi hal yang perlu diperhatikan. Diet rendah karbohidrat dan diet ketogenik saat ini menjadi tren diet yang banyak dipilih untuk menurunkan berat

badan pada orang obesitas, dimana obesitas menjadi salah satu faktor risiko DMT2. Meskipun demikian, penggunaan diet ini sebagai manajemen diet pada individu dengan DMT2 masih menjadi kontroversi (Bolla *et al.*, 2019). Kajian ini akan membahas bagaimana diet ketogenik dapat berperan terhadap komposisi mikrobiota usus dan apakah jenis diet ini dapat menjadi alternatif diet untuk individu dengan DMT2.

Mikrobiota Usus dan Perannya dalam Progresivitas Diabetes Melitus Tipe 2

Mikroorganisme yang terdapat dalam tubuh manusia membentuk suatu mikrobiota. Terdapat setidaknya 10-100 triliun mikroorganisme yang terdiri dari 1000 spesies, hidup dalam usus manusia dewasa. Jenis mikrobiota yang paling banyak menghuni usus manusia adalah bakteri yang berasal dari filum *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, dan *Verucomicrobia*. Jenis bakteri seperti *Proteobacteria* seperti *Escherichia* dan *Enterobacteriaceae* jarang ditemukan. *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* menyusun lebih dari 90% dari total komposisi mikrobiota usus. Seiring dengan bertambahnya umur, maka proporsi *Firmicutes* akan lebih tinggi dari *Bacteroidetes* (Upadhyaya and Banerjee, 2015; Garach, Perdignes and Tinahones, 2016). Komposisi mikrobiota usus ini bersifat unik antar satu individu dengan lainnya, dan sangat bergantung pada usia, jenis kelamin, kondisi geografis tempat individu tersebut tinggal, dan jenis makanan yang dikonsumsi. Jenis dan jumlah mikrobiota usus ini dapat pula dipengaruhi oleh konsumsi probiotik,

prebiotik, dan antibiotik (Garach, Perdignes and Tinahones, 2016).

Mikrobiota dalam usus manusia memiliki interaksi yang sangat erat antar satu sama lain, serta dengan manusia sebagai *host* dari mikrobiota tersebut. Mikrobiota dalam usus ini terlibat dalam berbagai fungsi metabolik tubuh, seperti fermentasi dan absorpsi karbohidrat yang tidak mengalami digesti, absorpsi elektrolit dan mineral, meningkatkan motilitas usus, stimulasi hormon yang merangsang rasa kenyang, mencegah tumbuhnya bakteri patogenik dan sintesis beberapa mikronutrien (seperti biotin, kobalamin, dan vitamin K). Mikrobiota usus juga berinteraksi dengan sistem imun, merangsang maturasi sel-sel imun dan fungsinya (Upadhyaya and Banerjee, 2015; Garach, Perdignes and Tinahones, 2016).

Komposisi dan jenis mikrobiota usus berpengaruh terhadap kondisi kesehatan individu dan berhubungan dengan DMT2 dan penyakit lainnya. Analisis berbasis taksonomi menunjukkan bahwa pada individu dengan diabetes terjadi perubahan komposisi mikrobiota usus, baik tingkat filum dan genus (Li *et al.*, 2020). Studi menunjukkan bahwa rendahnya proporsi *Bacteroidetes* terhadap *Firmicutes* berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin (Qin *et al.*, 2012). Studi lain yang dilakukan oleh Larsen terhadap 36 laki-laki dewasa menunjukkan bahwa proporsi filum *Firmicutes* dan kelas *Clostridia* menurun signifikan pada subjek dengan diabetes, dibandingkan subjek yang tidak mengalami diabetes. Rasio *Bacteroidetes* terhadap *Firmicutes* berkorelasi positif dan signifikan dengan

konsentrasi plasma glukosa. Studi ini juga menemukan bahwa kelas *Betaproteobacteria* ditemukan dalam jumlah yang lebih banyak pada subjek dengan diabetes dan diketahui berkorelasi pula dengan plasma glukosa (Larsen *et al.*, 2010).

Terdapat perbedaan mekanisme yang menjelaskan korelasi mikrobiota usus terhadap penyakit diabetes, pada DM tipe 1 (DMT1) dan DMT2. Mekanisme pada DMT1 lebih mengarah pada peranan mikrobiota terhadap sistem imun. Perubahan komposisi mikrobiota usus menyebabkan integritas sel-sel mukosa usus menurun dan menyebabkan kebocoran pada usus. Hal ini meningkatkan permeabilitas dan berdampak terhadap inflamasi dan gangguan respon imun pada usus (Sharma and Tripathi, 2019). Sementara pada DMT2, penanda utama yang ditemukan adalah adanya resistensi insulin dan berhubungan dengan kondisi proinflamasi dengan tingginya produksi IL-6, IL-1, dan TNF α yang mengganggu interaksi insulin dengan reseptornya. Dikaitkan dengan mikrobiota usus, individu dengan obesitas menunjukkan penurunan bakteri yang memproduksi butirir, seperti *Roseburia intestinalis* dan *F. prausnitzii*, dan terjadi peningkatan *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*, dan beberapa mikroorganisme *Clostridium*. Proporsi *Proteobacteria* yang lebih banyak meningkatkan ekspresi mikrobiota yang terlibat dalam stress oksidatif dan inflamasi. Studi pada hewan coba menunjukkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota dapat mengubah tingkatan inflamasi pada jaringan adiposa. Lipopolisakarida merupakan

komponen dinding sel bakteri gram negatif, yang komposisinya meningkat pada sirkulasi subjek dengan konsumsi makanan tinggi lemak dan berpengaruh terhadap resistensi insulin, toleransi glukosa, dan produksi molekul-molekul proinflamasi (Garach, Perdignes and Tinahones, 2016; Sharma and Tripathi, 2019).

Prinsip Diet Ketogenik

Diet Ketogenik secara sederhana berarti diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat. Diet ini pertama kali diperkenalkan tahun 1921 oleh Dr. Wilder. Munculnya diet ketogenik berawal dari observasi yang dilakukan Woodyatt yang menunjukkan bahwa orang normal yang berada dalam kondisi lapar atau diet dengan komposisi karbohidrat yang terlalu rendah disertai dengan lemak yang terlalu tinggi akan ditemukan aseton dan asam beta-hidroksibutirat, dimana keduanya merupakan bagian dari badan keton. Selanjutnya, Dr. Wilder kemudian mengaitkan kondisi puasa tersebut dengan pengaturan makan, sehingga dapat memproduksi badan keton dalam jumlah yang tinggi. Hasil penelitiannya kemudian diberi nama "diet ketogenik" (Wheless, 2008; Nysten, Likhodii and Burnham, 2009).

Diet ketogenik ini kemudian dicobakan pada pasien epilepsi. Sebelumnya pada awal tahun 1900 untuk mengatasi kejang pada anak yang mengalami epilepsi digunakan metode puasa sebagai bentuk pengobatan. Namun dengan metode ini kejang hanya dapat dikontrol selama puasa tetap dilakukan. Puasa dalam jangka waktu yang lama tentu tidak mungkin dilakukan. Setelah didapat korelasi antara puasa dengan

diet ketogenik, hasilnya ketika dicobakan pada pasien epilepsi, diet ini dapat mengontrol epilepsi pada anak. Diet Ketogenik kemudian digunakan secara luas untuk terapi pasien epilepsi pada awal tahun 1920 hingga tahun 1930 (McDonald, 1998; Wheless, 2008).

Secara umum diet ketogenik terdiri dari makanan dengan komposisi tinggi lemak, protein cukup, dan karbohidrat sangat rendah (Masood, Annamaraju and Uppaluri, 2020). Karbohidrat pada diet ketogenik dibatasi hingga 5-10%, protein pada rentang 30-35% dan lemak 55-60% (Chang, Borer and Lin, 2017; Masood, Annamaraju and Uppaluri, 2020). Diet seimbang pada umumnya mengandung lebih dari 200 gram karbohidrat dalam setiap harinya, namun pada diet ketogenik direduksi secara signifikan. Terdapat perbedaan pandang antara peneliti tentang batasan karbohidrat pada diet ketogenik, sehingga memunculkan istilah diet rendah karbohidrat (*low carbohydrate diet* (LCD)) dan diet sangat rendah karbohidrat (*very low carbohydrate diet* (VLCD)). Batasan karbohidrat pada LCD berada pada rentang 50-150 gram per hari, sedangkan pada VLCD pembatasan karbohidrat hingga kurang dari 20-50 gram per hari (Westman *et al.*, 2007; Johnstone *et al.*, 2008). Sumber lain menyebutkan pembatasan karbohidrat dapat mencapai 10-15 gram dalam satu harinya (McDonald, 1998; Wheless, 2008).

Jenis karbohidrat yang dapat dikonsumsi untuk diet ketogenik pada prinsipnya termasuk jenis karbohidrat kompleks dengan indeks glikemik yang rendah. Hal ini dimaksudkan untuk meminimalisasi pengeluaran insulin. Beberapa contoh makanan yang mengandung

indeks glikemik rendah adalah gandum, polong-polongan, sayuran, buah-buahan, dan produk susu (McDonald, 1998; Rolfes, Pinna and Whitney, 2009).

Pembatasan karbohidrat pada diet ketogenik secara tidak langsung akan menyebabkan tubuh merasa lapar. Hal ini meskipun tidak menyebabkan peningkatan jumlah absolut protein yang dikonsumsi, namun persentase protein tetap akan meningkat ke level moderat (Westman *et al.*, 2007). Jika dikonversi ke dalam gram, konsumsi protein pada diet ketogenik dapat mencapai 1,75 gram per kilogram berat badan (McDonald, 1998). Sumber lain menyebutkan untuk mempertahankan massa otot, glukoneogenesis, dan oksidasi lemak diperlukan protein pada rentang 1,3-2,5 gram per kilogram berat badan (Chang, Borer and Lin, 2017).

Lemak pada diet ketogenik mengambil proporsi paling besar, yaitu mencapai 50-60% dari total kebutuhan (Westman *et al.*, 2007; Chang, Borer and Lin, 2017). Lemak ini digunakan untuk bahan baku proses lipolisis dan disimpan di jaringan adiposa. Oksidasi lemak menghasilkan badan keton yang terdiri dari tiga bentuk, yaitu aseton, asetoasetat, dan beta-hidroksibutirat (BHB) (Nylen, Likhodii and Burnham, 2009). Jenis lemak yang dianjurkan untuk dikonsumsi dalam diet ketogenik adalah jenis *monounsaturated fatty acid* (MUFA) dan asam lemak tak jenuh rantai panjang (*polyunsaturated fatty acid* (PUFA)) (Boison, 2017).

Ketogenesis pada Diet Ketogenik

Tubuh akan mengalami adaptasi setelah beberapa hari melakukan diet ketogenik. Secara

normal, karbohidrat merupakan sumber produksi energi yang utama pada jaringan tubuh. Ketika tubuh kekurangan karbohidrat akibat diet ketogenik, maka sekresi insulin akan menurun secara signifikan, sehingga tubuh akan masuk ke fase katabolik. Selain itu sebagai dampak reduksi karbohidrat pada diet, cadangan glukosa di dalam tubuh akan berkurang dan menyebabkan ketidakcukupan produksi asam oksaloasetat untuk oksidasi lemak secara normal melalui siklus krebs. Selanjutnya, terkait dengan siklus krebs, oksaloasetat yang bersifat relatif tidak stabil pada suhu tubuh normal diperlukan untuk optimalisasi metabolisme pada siklus krebs. Kedua hal tersebut menyebabkan sistem saraf pusat tidak mendapatkan cukup suplai glukosa. Setelah 3-4 hari periode diet ketogenik, sistem saraf pusat terutama otak, akan mencari alternatif energi lain yang berasal dari kelebihan produksi asetil ko-A dan menyebabkan pembentukan badan keton. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, badan keton diproduksi dari proses ketogenesis. Proses ketogenesis ini terjadi di mitokondria hati. Hati sebagai produsen badan keton tidak dapat menggunakan produknya sebagai sumber energi sebab hati tidak memiliki enzim 3-ketoasil Ko-A transferase yang dibutuhkan untuk mengubah asetoasetat menjadi asetoasetil Ko-A. Badan keton ini menjadi sumber energi yang sangat baik digunakan jantung, otot, dan ginjal (Masood 2020).

Asetoasetat (AcAc) merupakan badan keton yang utama. Jenis badan keton ini dihasilkan sebagai produk intermediet dari oksidasi lemak. Jenis badan keton lainnya merupakan hasil turunan dari asetoasetat. Aseton

diproduksi dari hasil dekarboksilasi spontan dari asetoasetat dan dapat menjadi penanda terjadinya ketoasidosis pada bayi dengan menghasilkan aroma yang khas. Beta hidroksibutirat (BHB) diproduksi dari reduksi asetoasetat. Beta hidroksibutirat merupakan jenis badan keton yang paling umum berada di sirkulasi (Paoli, 2014).

Penelitian menyebutkan bahwa konsentrasi badan keton setelah melakukan diet ketogenesis selama satu minggu mencapai 2,75 mmol/hari, lebih besar dari nilai rata-rata konsentrasi badan keton sebesar 0,1 mmol/hari. Setelah beradaptasi, konsentrasi badan keton menurun secara gradual, namun tetap berada di atas nilai normal. Rata-rata total BHB plasma sebesar 130 $\mu\text{mol/L}$ pada akhir diet normal, dan meningkat lima kali lipat hingga 653 $\mu\text{mol/L}$ pada akhir konsumsi diet sangat rendah karbohidrat (Westman *et al.*, 2007). Kondisi metabolik ini akan terjadi selama tubuh tidak mendapatkan cukup karbohidrat sebagai sumber energi dan termasuk dalam kategori aman karena badan keton diproduksi dalam jumlah yang kecil, tanpa menyebabkan perubahan pH darah (kondisi ketoasidosis) (Masood 2020).

Dampak Diet Ketogenik terhadap Komposisi Mikrobiota Usus dan Diabetes Melitus Tipe 2

Jenis diet yang dikonsumsi individu secara umum berperan terhadap perbaikan parameter metabolik pada individu dengan diabetes. Dua penanda utama diet ketogenik adalah adanya peningkatan produksi badan keton oleh hati dan penurunan kadar glukosa darah. Peningkatan produksi badan keton merupakan dampak dari oksidasi

asam lemak. Dampak diet ketogenik ini adalah menurunnya inflamasi sebagai dampak aktivasi *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs), penurunan produksi mediator inflamasi seperti interleukin dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), serta spesies oksigen reaktif. Badan keton hasil produksi diet ketogenik ini menunjukkan fungsi neuroprotektif dengan meningkatkan ATP dan menurunkan produksi *reactive oxygen species* (spesies oksigen reaktif; ROS) melalui peningkatan oksidasi NADH dan mekanisme penghambatan transisi permeabilitas mitokondria (Stafstrom and Rho, 2012).

Studi pada subjek sehat membuktikan diet ketogenik dengan 5% energi dari karbohidrat dan 60% energi dari lemak menghasilkan penurunan serum glukosa pada awal diet, kemudian meningkat gradual hingga nilai normal. Kadar insulin puasa tidak berbeda signifikan antara diet normal dengan diet ketogenik. Setelah 1-2 hari diet ketogenik, serum BHB meningkat dari 0,1 menjadi 0,4 mmol/L, dan asam lemak bebas meningkat dari 0,2 menjadi 0,4 mmol/L (Westman *et al.*, 2007). Hal ini sejalan dengan hasil meta analisis dampak diet ketogenik pada pasien dengan obesitas dan diabetes, ditemukan bahwa: (1) diet ketogenik selama 3-12 bulan efektif mengontrol kadar glukosa darah dengan penurunan HbA1c, dan nilai HOMA-IR. (2) diet ketogenik selama 4 minggu sampai 12 bulan berhubungan dengan penurunan berat badan individu dengan obesitas maupun *overweight*. (3) Diet ketogenik selama 4 hari sampai 2 tahun dapat memperbaiki profil lipid pada pasien dengan diabetes, dibuktikan dengan rendahnya kadar

trigliserida dan meningkatnya kadar HDL. Hasil meta analisis ini menunjukkan bahwa diet ketogenik dapat bermanfaat untuk perbaikan faktor-faktor metabolik pasien diabetes yang mengalami obesitas dan kelebihan berat badan (Choi, Jeon and Shin, 2020).

Terkait dengan komposisi mikrobiota usus, diet ketogenik berdampak pula terhadap perubahan komposisi mikrobiota usus. Studi menunjukkan adanya penurunan komposisi spesies *Bifidobacterium* dan *Actinobacteria* secara signifikan pada subjek manusia dan hewan. Selain itu, pada studi ini, ditemukan pula dampak langsung dari badan keton BHB yang dihasilkan dari diet ketogenik, terhadap komposisi mikrobiota usus. Percobaan pada subjek tikus menunjukkan bahwa *Bifidobacterium* berkurang signifikan jumlahnya di dalam lumen intestinal pasca pemberian diet ketogenik. Sementara itu, pada subjek manusia ditemukan BHB berperan terhadap penurunan *Actinobacteria*, *Bifidobacterium*, dan *Lactobacillus* serta meningkatkan komposisi *Bacteroidetes* (Ang *et al.*, 2020). Tingginya jumlah *Bacteroidetes* pada usus individu akan meningkatkan produksi energi (Sharma and Tripathi, 2019).

Jenis bakteri *Bacteroidetes* lebih sering ditemukan pada individu yang mengonsumsi sumber makanan hewani, sementara *Prevotella* banyak ditemukan pada individu yang mengonsumsi diet kaya akan sumber nabati. Bakteri pada usus memproduksi beberapa metabolit seperti asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acid*; SCFA) seperti butirir, propionat, dan asetat. Asam lemak butirir mampu menurunkan asupan kalori dengan

meningkatkan rasa kenyang dan terlibat dalam menjaga integritas sel-sel pada usus melalui penyediaan energi untuk proliferasi enterosit (Sharma and Tripathi, 2019).

Jenis lemak yang dianjurkan dikonsumsi pada diet ketogenik adalah omega-6, omega-3, PUFA, dan MUFA. Rasio omega-3 yang lebih banyak dibandingkan omega-6 juga menjadi faktor yang perlu diperhatikan. Jenis protein yang direkomendasikan adalah protein berbasis nabati. Hal ini sejalan dengan penelitian yang menemukan bahwa pemberian protein isolat kacang hijau pada mencit yang diinduksi obesitas dengan diet tinggi lemak, mampu meningkatkan proporsi *Bacteroidetes* terhadap *Firmicutes* (Nakatani *et al.*, 2018).

Pemberian diet ketogenik diketahui berdampak positif terhadap perbaikan mikrobiota usus dan parameter metabolik individu dengan DMT2, tetapi belum tentu cocok untuk semua individu. Hal ini disebabkan diet ini menyebabkan ketosis. Pemberian diet terhadap pasien DMT2 yang mengalami risiko gangguan makan, dengan penyakit ginjal, maupun wanita hamil dan menyusui, bukanlah pilihan yang tepat. Pasien DMT2 yang diberikan obat SGLT-2 inhibitor juga tidak diperbolehkan mengonsumsi diet jenis ini karena berisiko mengalami ketoasidosis diabetik (Bolla *et al.*, 2019).

SIMPULAN

Komposisi dan jenis mikrobiota usus berpengaruh terhadap progresivitas DMT2. Diet ketogenik dengan komposisi rendah karbohidrat, protein moderat, dan lemak dalam jumlah tinggi diketahui berdampak baik terhadap perbaikan

komposisi mikrobiota usus dan parameter metabolik terkait DMT2. Pemberian diet ketogenik terhadap subjek yang mengalami DMT2 tetap perlu mempertimbangkan kondisi-kondisi khusus seperti kehamilan, menyusui, adanya gangguan makan, penyakit ginjal, dan konsumsi obat yang berisiko menyebabkan ketoasidosis diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ang, Q. Y. *et al.* (2020) 'Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells', *Cell*, 181(6), pp. 1263-1275.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.027.
- Boison, D. (2017) 'New insights into the mechanisms of the ketogenic diet', *Waters Kluwer Health*, 2, pp. 187-192. doi: 10.1097/WCO.0000000000000432.
- Bolla, A. M. *et al.* (2019) 'Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes', *Nutrients*, 11(5), pp. 1-14. doi: 10.3390/nu11050962.
- Chang, C., Borer, K. and Lin, P. (2017) 'Low - Carbohydrate - High - Fat Diet : Can it Help Exercise Performance ?', *Journal of Human Kinetics*, 56(March), pp. 81-92. doi: 10.1515/hukin-2017-0025.
- Choi, Y. J., Jeon, S. M. and Shin, S. (2020) '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*, 12(7), pp. 1–19. doi: 10.3390/nu12072005.
- Garach, A. M., Perdignes, C. D. and Tinahones, F. J. (2016) ‘Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus’, *Endocrinologia Y Nutricion*, 63(10), pp. 560–568.
- Johnstone, A. M. *et al.* (2008) ‘Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger , appetite , and weight loss in obese men feeding ad libitum 1 – 3’, *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(6), pp. 44–55.
- Larsen, N. *et al.* (2010) ‘Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults’, *PLoS ONE*, 5(2), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
- Li, Q. *et al.* (2020) ‘Implication of the gut microbiome composition of type 2 diabetic patients from northern China’, *Scientific Reports*, 10(1), pp. 1–8. doi: 10.1038/s41598-020-62224-3.
- Liu, J. *et al.* (2020) ‘Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention’, *BMC Public Health*, 20(1), pp. 1–12. doi: 10.1186/s12889-020-09502-x.
- Marques, A. M. *et al.* (2020) ‘Effects of the amount and type of carbohydrates used in type 2 diabetes diets in animal models : A systematic review’, *PloS one*, 15(6), pp. 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0233364.
- Masood, W., Annamaraju, P. and Uppaluri, K. R. (2020) *Ketogenic Diet, StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>.
- Mcdonald, L. (1998) *The Ketogenic Diet : A Complete Guide for the Dieter and Practitioner*. Edited by E. Volk. Lyle McDonald.
- Nakatani, A. *et al.* (2018) ‘Dietary mung bean protein reduces high-fat diet-induced weight gain by modulating host bile acid metabolism in a gut microbiota-dependent manner’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 501(4), pp. 955–961. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.090.
- Nylen, K., Likhodii, S. and Burnham, W. M. (2009) ‘The Ketogenic Diet : Proposed Mechanisms of Action’, *Neurotherapeutics*, 6(April), pp. 402–405.
- Paoli, A. (2014) ‘Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe?’, *International Jpurnal of Environmental Research and*

- Public Health*, 11, pp. 2092–2107. doi: 10.3390/ijerph110202092.
- Qin, J. *et al.* (2012) ‘A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes’, *Nature*, 490(7418), pp. 55–60. doi: 10.1038/nature11450.
- Rolfes, S. R., Pinna, K. and Whitney, E. (2009) *Understanding Normal and Clinical Nutrition*. 8th edn. Belmont: Wadsworth Cengage Learning.
- Sami, W. *et al.* (2015) ‘Effect Of Diet On Type 2 Diabetes Mellitus: A Review’, *International Journal of Scientific & Technology Research*, 4(8), pp. 112–118.
- Sharma, S. and Tripathi, P. (2019) ‘Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go?’, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 63, pp. 101–108. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.10.003.
- Stafstrom, C. E. and Rho, J. M. (2012) ‘The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders’, *Frontiers in Pharmacology*, 3(April), pp. 1–8. doi: 10.3389/fphar.2012.00059.
- Unnikrishnan, R. *et al.* (2017) ‘Type 2 Diabetes : Demystifying the Global Epidemic’, *Diabetes*, 66(June), pp. 1432–1442. doi: 10.2337/db16-0766.
- Upadhyaya, S. and Banerjee, G. (2015) ‘Type 2 diabetes and gut microbiome : at the intersection of known and unknown Type 2 diabetes and gut microbiome : at the intersection of known and unknown’, *Gut Microbes*, 6(2), pp. 85–92. doi: 10.1080/19490976.2015.1024918.
- Westman, E. C. *et al.* (2007) ‘Low-carbohydrate nutrition and metabolism’, *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(6), pp. 276–284.
- Wheless, J. W. (2008) ‘History of the ketogenic diet’, *Epilepsia*, 49, pp. 3–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x.
- Yang, J. J. *et al.* (2019) ‘Association of Diabetes With All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asia: A Pooled Analysis of More Than 1 Million Participants’, *JAMA network open*, 2(4), p. e192696. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2696.
- Zabetian, A. *et al.* (2014) ‘Global rural diabetes prevalence: A systematic review and meta-analysis covering 1990–2012’, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 104(2), pp. 206–213. Available at: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(14\)00007-2/fulltext#](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(14)00007-2/fulltext#).