



# Manfaat Diet Ketogenik pada Tata Laksana Obesitas

Wira Gotera,<sup>1</sup> Ida Bagus Aditya Nugraha,<sup>1</sup> Komang Siska Lestari Sugitha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisi Endokrinologi, Metabolisme dan Diabetes, Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam,

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia

## ABSTRAK

Obesitas merupakan faktor risiko kuat untuk penyakit kardiovaskular dan metabolik, seperti diabetes melitus tipe 2, dislipidemia, aterosklerosis, dan beberapa jenis kanker. Diet adalah salah satu strategi manajemen obesitas. Diet ketogenik adalah diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, memanfaatkan badan keton sebagai sumber energi alternatif. Dalam jangka pendek, jenis diet ini terbukti efektif menurunkan berat badan individu obesitas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan efikasi, keamanan, dan efek samping jangka panjangnya.

**Kata Kunci:** Badan keton, diet ketogenik, obesitas

## ABSTRACT

Obesity is a strong risk factor for cardiovascular and metabolic diseases, such as type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, atherosclerosis, and certain types of cancer. Diet is one of many strategies in obesity management. Ketogenic diet is a high fat and low carbohydrate diet, utilizing ketone bodies as an alternative energy source. In short term, this diet has proven to be effective for weight loss in obese individuals. Further researches are needed to determine its efficacy, safety, and long term side effects. **Wira Gotera, Ida Bagus Aditya Nugraha, Komang Siska Lestari Sugitha. The Role of Ketogenic Diet in the Management of Obesity.**

**Keywords:** Ketone bodies, ketogenic diet, obesity



Merclin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Sejak tahun 1980, prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat di lebih dari 70 negara dan terus meningkat di negara lain.<sup>1</sup> Jika kecenderungan ini terus berlanjut, diperkirakan 38% populasi dewasa di dunia akan mengalami kelebihan berat badan, dan 20% lainnya akan mengalami obesitas pada tahun 2030.<sup>2</sup> Di Inggris, prevalensi obesitas pada tahun 2018 pada dewasa adalah 28%, dan 20% pada siswa kelas enam.<sup>3,4</sup>

Obesitas merupakan faktor risiko kuat penyakit kardiovaskular dan metabolik, seperti diabetes melitus tipe 2, dislipidemia, aterosklerosis, dan beberapa jenis kanker tertentu.<sup>5</sup> Lebih dari dua pertiga kematian terkait *body mass index* (BMI) berlebihan disebabkan oleh penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup> Obesitas juga dikaitkan dengan berbagai kondisi lain, termasuk peningkatan pengobatan jangka panjang, gangguan fertilitas, dan gangguan muskuloskeletal.<sup>6</sup> Anak-anak dan remaja obesitas dapat mengalami perundungan,

yang selanjutnya dikaitkan dengan rasa malu, depresi, kepercayaan diri rendah, citra tubuh yang buruk, dan dapat berujung pada perilaku bunuh diri.<sup>7</sup> Tantangan utama dalam pengelolaan obesitas adalah mempertahankan berat badan ideal yang telah dicapai.

Berbagai strategi telah dikembangkan, namun prevalensi obesitas masih terus meningkat. Meskipun obat-obat obesitas baru bermunculan, namun memiliki keterbatasan, seperti biaya, potensi efek samping, dan kontraindikasi.<sup>8</sup>

Diet merupakan salah satu intervensi untuk menanggulangi obesitas.<sup>9,10</sup> Berbagai jenis diet telah dianjurkan, namun belum banyak bukti ilmiah definitif bahwa jenis diet tertentu lebih superior dibandingkan pola diet lainnya.<sup>3</sup> Pola nutrisi yang paling umum adalah dengan meningkatkan konsumsi karbohidrat kompleks dan menurunkan asupan lemak. Konsumsi karbohidrat kompleks merangsang

sekresi serotonin yang memberikan perasaan kenyang.<sup>11</sup> Namun, kepatuhan individu obesitas untuk mengonsumsi karbohidrat kompleks cenderung kurang; sebaliknya lebih menyukai makanan olahan mengandung gula sederhana yang dapat memperburuk masalah berat badan dan juga memfasilitasi dislipidemia, terutama pada individu resisten insulin.<sup>5</sup>

Beberapa tahun terakhir ini terjadi peningkatan minat pada diet ketogenik dan *very low carbohydrate ketogenic diet* (VLCKD).<sup>3,10,12,13</sup> Diet ketogenik terbukti efektif, setidaknya dalam jangka pendek hingga menengah, sebagai salah satu strategi menanggulangi obesitas, namun diet ketogenik juga menyebabkan beberapa efek samping yang masih kontroversial.<sup>14</sup>

## DIET KETOGENIK

Istilah diet ketogenik pertama kali diperkenalkan oleh Russel Wilder pada tahun 1921. Diet ini kemudian populer untuk terapi

**Alamat Korespondensi** email: [ibadityanugraha@gmail.com](mailto:ibadityanugraha@gmail.com)

## ANALISIS



epilepsi intractabel. Namun, setelah adanya obat antikonvulsan, diet ketogenik kurang diminati.<sup>14-16</sup>

Diet ketogenik merupakan pola diet tinggi lemak, protein adekuat, dan rendah karbohidrat. Berdasarkan Academy of Nutrition and Dietetics dan The British Dietetic Association, diet ketogenik merupakan diet dengan asupan karbohidrat <50 gram per hari. Diet ketogenik kemudian mulai dipertimbangkan sebagai diet untuk menurunkan berat badan setelah berkembangnya diet rendah karbohidrat, seperti diet Atkins.<sup>5,10-13,16</sup>

Prinsip diet rendah karbohidrat adalah mengurangi asupan karbohidrat secara keseluruhan, di bawah asupan karbohidrat orang dewasa sehat, yaitu di bawah 45%-60% dari total energi.<sup>10</sup> Klasifikasi diet berdasarkan proporsi karbohidrat tampak pada **Tabel 1**.

Jumlah karbohidrat yang tidak memadai menyebabkan penurunan drastis kadar insulin, yang menyebabkan berkurangnya lipogenesis dan meningkatkan lipolisis; kedua hal tersebut menyebabkan akumulasi lemak

tubuh berkurang. "Carbohydrate starvation" yang terus berlanjut menyebabkan siklus Krebs tidak dapat menghasilkan glukosa dalam jumlah adekuat untuk sistem saraf pusat (SSP). Setelah 3 atau 4 hari diet rendah karbohidrat, SSP membutuhkan sumber energi alternatif.<sup>5,10,15</sup>

Proses ketogenesis dimulai dari proses lipolisis, yakni pemecahan asam lemak menjadi asam lemak bebas, yang kemudian akan dibawa ke hati dan dioksidasi menjadi asetil koenzim A (CoA). Dengan bantuan enzim thiolase, CoA yang terakumulasi akan diubah menjadi asetoasetil CoA. Selanjutnya terjadi sintesis  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril (HMG CoA). Kemudian dengan enzim HMG CoA liase, HMG CoA diregenerasi menjadi asetoasetil CoA dan asetoasetat. Asetoasetat akan diubah menjadi 3-beta-hidroksibutirat dan aseton. Aseton tidak digunakan dan dikeluarkan melalui urin atau paru. Untuk memperoleh energi dari badan keton, ketolisis harus terjadi. Dalam ketolisis, 3-beta-hidroksibutirat dan asetoasetat diubah kembali menjadi asetil CoA melalui *succinyl CoA:3-oxoacid CoA transferase* (SCOT) diikuti oleh *acetyl CoA acetyltransferase* (ACAT1). Asetil CoA melewati siklus Krebs dan

selanjutnya teroksidasi membentuk 22 ATP per molekul.<sup>5,12</sup>

Peningkatan asetoasetat dan beta-hidroksibutirat dalam sirkulasi tidak dapat dimetabolisme cukup cepat oleh miokardium dan otot rangka, menyebabkan kondisi ketonemia dan ketonuria. Ekskresi aseton, yakni badan keton mudah menguap melalui paru, yang menyebabkan aroma ketosis (*fruity breath*).<sup>12</sup>

Akumulasi keton dalam darah pada kondisi ini dikenal sebagai *nutritional ketosis* (NK). Proses ini akan dimulai jika konsumsi karbohidrat di bawah 60 gram per hari, bersamaan dengan *intake* protein moderat. Dengan restriksi karbohidrat di bawah 50 gram per hari, kadar  $\beta$ -hidroksibutirat akan meningkat untuk mengurangi sekresi insulin. Namun, konsumsi protein akan merangsang sekresi insulin oleh pankreas, sehingga individu yang mengonsumsi 20 gram karbohidrat dan 75-150 gram protein jarang mencapai kadar  $\beta$ -hidroksibutirat di atas 3 mM.<sup>17</sup>

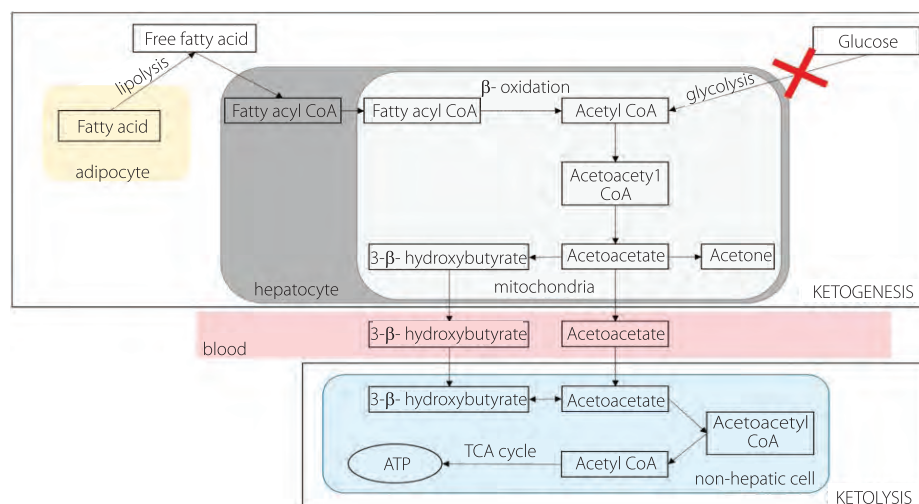
Dalam kondisi normal, konsentrasi badan keton (<0,3 mmol/L) sangat rendah jika dibandingkan dengan konsentrasi glukosa (~ 4 mmol). Karena glukosa dan badan keton memiliki *Michaelis-Menten constanta* (KM) yang mirip untuk transpor glukosa ke otak, benda keton mulai digunakan sebagai sumber energi utama saat konsentrasinya sekitar 4 mmol/L, atau sekitar 80 mg% glukosa. Selanjutnya, benda keton mulai digunakan oleh jaringan sebagai sumber energi melalui jalur yang membentuk dua molekul asetil KoA dari beta-hidroksibutirat. Energi yang dihasilkan dari benda keton lebih besar dibanding dari glukosa; 100 gram asetoasetat menghasilkan 9.400 gram ATP, dan 100 gram  $\beta$ -hidroksibutirat menghasilkan 10.500 gram ATP; sedangkan 100 gram glukosa menghasilkan 8.700 gram ATP. Hal ini menyebabkan tubuh dapat mempertahankan *fuel production* selama periode defisit kalori.<sup>5,10,18</sup>

Pembentukan keton dalam tubuh tergantung pada beberapa parameter fisiologis, seperti *body mass index* (BMI), persentase lemak tubuh, dan laju metabolisme saat istirahat.<sup>17</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa diet ketogenik menginduksi *fibroblast growth factor-1* (FGF-1) *gene*.<sup>19,20</sup> FGF-1 merupakan

**Tabel 1.** Klasifikasi diet berdasarkan total asupan karbohidrat.<sup>4</sup>

Diet	Ketogenik	Proporsi Karbohidrat Terhadap Total Energi
Tinggi karbohidrat	Tidak	45%-65% total energi (169-244 gram per hari)
Cukup karbohidrat	Tidak	26%-44% total energi (130-225 gram per hari)
Rendah karbohidrat	Tidak	10%-25% total energi (50-130 gram per hari)
Karbohidrat sangat rendah (VLCKD)*	Ya	<10% total energi (<50 gram per hari)

\*VLCKD: *Very Low-Calorie Ketogenic Diet*



**Gambar.** Metabolisme keton pada diet ketogenik.<sup>12</sup>



regulator proses lipolisis, serum fosfat, vitamin D aktif, dan pembersihan trigliserida di hati. Diet ketogenik juga mengurangi kerusakan jaringan akibat radikal bebas dan meningkatkan aktivitas antioksidan melalui aktivasi *NF E2-related factor 2* yang meregulasi transkripsi gen yang terlibat dalam mekanisme proteksi dari kerusakan akibat stres oksidatif.<sup>17</sup>

Pada orang sehat, hati dapat memproduksi badan keton 185 gram per hari. Keton memasok 2%-6% kebutuhan energi tubuh setelah puasa satu malam, dan 30%-40% setelah puasa selama 3 hari. Laju pembentukan badan keton bergantung pada aktivitas tiga enzim, yaitu *hormone sensitive lipase* yang memengaruhi kecepatan lipolisis adiposit, *acetyl CoA carboxylase* yang secara tidak langsung menentukan laju masuknya asam lemak ke dalam mitokondria hepatosit, serta *HMG CoA synthase* yang mengubah asam aseasetat menjadi HMG CoA.<sup>16</sup>

Ketosis yang terjadi pada diet ketogenik merupakan mekanisme fisiologis. Kadar maksimal ketonemia adalah 7-8 mmol/L dan tidak memengaruhi pH darah. Sedangkan pada ketoasidosis diabetik, kadar badan keton dalam darah mencapai lebih dari 25 mmol/L, sehingga menurunkan pH darah.<sup>10</sup> Risiko asidosis hampir tidak pernah terjadi pada pasien yang memiliki fungsi insulin normal. Kadar glukosa darah turun, namun tetap dalam kadar fisiologis (Tabel 2).

Jika badan keton serum mencapai kadar >1 mmol, setengah energi untuk otak berasal dari keton dan sisanya berasal dari glukosa melalui proses glukoneogenesis. Otak dapat menggunakan glukosa dalam jumlah bervariasi tergantung jumlah badan keton. Adaptasi metabolik terhadap ketosis membutuhkan sekitar 2 minggu untuk mencapai tingkat keton yang stabil.<sup>17</sup>

Kandungan makronutrien dalam diet merupakan faktor penentu penting dalam

ketosis. Diet ketogenik ketat dengan rasio lemak dan karbohidrat 4:1 dan 3:1 memiliki palatabilitas rendah, sehingga akan sangat sulit untuk dijalani jangka panjang.<sup>14</sup> Diet rendah karbohidrat dan tinggi protein tidak akan menyebabkan ketosis karena 100 gram protein dapat menghasilkan 57 gram glukosa. Ketosis akan terjadi apabila asupan lemak 2 kali lipat asupan karbohidrat, dan asupan protein 50% dari asupan lemak.<sup>10</sup> Asupan protein dibatasi dengan memperhatikan jumlah yang cukup untuk menjaga massa tubuh.<sup>21</sup>

VLCKD (*very low-calorie ketogenic diet*) juga merupakan diet ketogenik lebih ketat yang kini tengah menjadi perhatian sebagai salah satu strategi untuk penanganan obesitas. Sejumlah 90% kalori VLCKD berasal dari lemak, hanya 10% sisanya merupakan karbohidrat dan protein.<sup>22</sup> Manfaat VLCKD telah dibuktikan pada profil metabolik, reaksi inflamasi, dan stres oksidatif pada individu obesitas.<sup>22,23</sup>

VLCKD merupakan program diet menyerupai puasa, dengan membatasi asupan karbohidrat dengan total asupan energi harian di bawah 800 kalori per hari. Penurunan berat badan bertumpu pada makanan protein dengan nilai biologis tinggi, seperti susu, kacang-kacangan, *whey*, kedelai, dan makanan alami. Setiap porsi protein terdiri dari sekitar 18 gram protein, 4 gram karbohidrat, dan 3 gram lemak (terutama minyak nabati tinggi oleat) serta memberikan sekitar 100-150 kalori.

Protokol ini dibagi menjadi 3 tahap, yaitu: aktif, re-edukasi, dan pemeliharaan.<sup>24,25</sup>

### 1. Active Phase

*Active Phase* dilakukan dengan diet kalori sangat rendah (600-800 kkal/hari), dengan karbohidrat <50 gram per hari yang didapat dari sayur-sayuran, dan lemak hanya 10 gram minyak zaitun per hari. Jumlah protein antara 0,8 hingga 1,2 gram setiap kilogram berat badan ideal untuk mempertahankan *lean body mass* dan mencapai kebutuhan

harian tubuh. Tahap ini terbagi menjadi 3 fase ketogenik (fase 1-3). Pada fase 1, pasien mengonsumsi protein bernilai biologis tinggi lima kali sehari bersama dengan sayuran indeks glikemik rendah. Pada fase 2, satu porsi protein diganti dengan protein alami seperti daging, telur, ikan, saat makan siang atau makan malam. Kemudian pada fase 3, porsi kedua protein alami rendah lemak menggantikan protein bernilai biologis tinggi. *Active Phase* dipertahankan hingga pasien mencapai 80% target penurunan berat badan, umumnya selama 8 hingga 12 minggu.<sup>25</sup>

### 2. Tahap Re-Edukasi

Setelah fase ketogenik, selanjutnya masuk ke tahapan diet rendah karbohidrat. Karbohidrat akan kembali diperkenalkan perlahan-lahan, dimulai dari karbohidrat indeks glikemik rendah seperti buah dan *dairy products* (fase 4). Selanjutnya dengan karbohidrat indeks glikemik sedang, seperti kacang-kacangan (fase 5), dan kemudian makanan indeks glikemik tinggi seperti roti, pasta, dan sereal (fase 6). Pada fase 4-6, asupan kalori berkisar antara 800-1500 kkal/hari.<sup>25</sup>

### 3. Tahap Pemeliharaan

Tahap terakhir adalah tahap pemeliharaan. Target tahap ini adalah mempromosikan gaya hidup sehat agar dapat mempertahankan berat badan ideal. Asupan kalori pada tahapan terakhir ini berkisar antara 1.500 sampai 2.000 kkal/hari.<sup>25</sup>

### Jenis-jenis Diet Ketogenik

Diet ketogenik terdiri dari beberapa subtype diet dengan pola makan rendah karbohidrat dan tinggi lemak. Pembagian berdasarkan restriksi karbohidratnya adalah:<sup>12,16,21</sup>

#### 1. Classical Ketogenic Diet (CKD)

Rasio lemak dengan gabungan protein dan karbohidrat adalah 4:1. Dengan demikian, 80%-90% energi berasal dari lemak dan hanya 10% sisanya dari protein dan karbohidrat. Diet ini bertujuan mencapai periode ketosis dalam waktu singkat.

#### 2. Diet Atkins

Prinsip diet Atkins pertama kali dicantumkan dalam buku yang ditulis oleh Dr. Robert Atkins pada tahun 1972 berjudul "*Dr. Atkins' Diet Revolution*". Diet Atkins merupakan pola diet dengan restriksi karbohidrat, namun memperbolehkan asupan protein moderat. Diet Atkins dibagi menjadi 4 fase, yakni: fase pertama

**Tabel 2.** Perbandingan kadar glukosa, insulin, badan keton, dan pH antara ketosis fisiologis pada diet ketogenik dan ketoasidosis diabetikum (KAD).<sup>5</sup>

	Diet Normal	Diet Ketogenik	KAD
Glukosa (mg/dL)	80-120	65-80	>300
Insulin (μU/L)	6-23	6,6-9,4	~ 0
Badan Keton (mmol/L)	0,1	7/8	>25
pH	7,4	7,4	<7,3



asupan karbohidrat 20 gram, fase kedua asupan karbohidrat 20 hingga 50 gram, fase ketiga asupan karbohidrat diperbolehkan hingga 80 gram, dan fase keempat peningkatan asupan karbohidrat hingga 100 gram. Fenomena ketosis hanya terjadi pada fase pertama.

### 3. *Modified Ketogenic Diet* (MKD)

Rasio lemak dibandingkan karbohidrat pada MKD adalah sekitar 1:1. MKD tidak ditujukan untuk tata laksana obesitas.

### 4. *Medium-Chain Triglyceride Ketogenic* (MCTKD)

Tidak semua trigliserida menginduksi tingkat ketosis yang setara. Rantai karbon trigliserida rantai sedang (MCTs) lebih pendek dibandingkan trigliserida rantai panjang (LCTs), sehingga MCTs menghasilkan keton dengan energi lebih tinggi dan lebih mudah diabsorpsi oleh tubuh. Metabolisme MCTs yang lebih cepat menyebabkan MCTs lebih efisien dalam menimbulkan NK, sehingga dianggap bersifat lebih ketogenik bila dibandingkan dengan LCTs. Dengan demikian, MCTKD memerlukan asupan lemak yang lebih sedikit dibandingkan dengan CKD.

### Seleksi Pasien dan Pemantauan Parameter Metabolik pada Diet Ketogenik

Sebelum memulai diet ketogenik, perlu pengkajian komprehensif meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan pengkajian nutrisi. Pengkajian dan konseling biopsikososial wajib dilakukan pada semua pasien, termasuk komitmen pasien dan keluarga untuk menjalani diet ketogenik. Pasien harus mendapat edukasi menyeluruh mengenai diet ketogenik, termasuk manfaat dan efek sampingnya.<sup>16,21</sup>

Individu atau pasien yang menjalani diet ketogenik membutuhkan adaptasi metabolik karena pergeseran sumber energi utama dari karbohidrat menjadi lemak. Pasien dengan gangguan metabolisme lemak dapat mengalami krisis katabolik yang membahayakan. Untuk mengetahui efikasi diet ketogenik, parameter metabolik seperti kadar glukosa, insulin, profil lipid harus dinilai pada awal dan akhir program diet.<sup>16,24</sup>

### Indikasi dan Kontraindikasi

Menurut Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), VLCKD disarankan pada beberapa kondisi:<sup>24</sup>

1. Obesitas morbid atau dengan komplikasi (diabetes melitus/DM tipe 2, dislipidemia,

hipertensi, sindrom metabolik, *obstructive sleep apnea syndrome* [OSAS], kelainan tulang atau arthropati berat)

2. Obesitas berat dengan indikasi operasi bariatrik (pada periode perioperatif)
3. Pasien dengan komorbiditas yang membutuhkan penurunan berat badan dengan cepat, seperti operasi penggantian sendi
4. *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD)
5. Epilepsi resisten obat

Kontraindikasi diet ketogenik adalah: ibu hamil dan menyusui, pasien dengan riwayat kelainan jiwa, penyalahgunaan alkohol, gagal ginjal dan hati, DM tipe 1, *latent autoimmune diabetes in adults*, pengguna *sodium/glucose cotransporters 2* (SGLT2) *inhibitors*, *unstable angina*, *stroke*, atau infark miokard akut (<12 bulan), gagal jantung NYHA III-IV, gagal ginjal kronik moderat sampai berat, infeksi aktif atau berat, 48 jam sebelum operasi elektif ataupun prosedur invasif lain, penyakit langka seperti porfiria, defisiensi karnitin, defisiensi *carnitine palmitoyltransferase*, defisiensi *carnitine-acyl-carnitine-carnitine*, dan defisiensi piruvat karboksilase.<sup>16,18,24</sup>

### Efek Samping dan Kelemahan

Efek samping diet ketogenik dapat dikategorikan atas efek samping ringan, sedang, berat, atau efek samping jangka pendek dan jangka panjang.

Secara umum, efek samping tergolong ringan, antara lain "keto flu": nyeri kepala, konstipasi, diare, nyeri punggung. Sedangkan kelemahan diet ketogenik adalah rendahnya tolerabilitas dan angka *drop out* tinggi akibat gejala gastrointestinal yang sering muncul serta cita rasa yang kurang menggugah selera.<sup>5,18,24</sup>

Beberapa efek jangka pendek diet ketogenik:<sup>10,18,24</sup>

#### 1. Dehidrasi

Dehidrasi adalah efek samping yang paling sering pada awal program VLCKD. Saat pasien membatasi karbohidrat selama 1 atau 2 minggu, ginjal akan mengekskresikan garam lebih cepat bersamaan dengan simpanan air. Kehilangan garam dan air ini menjelaskan penurunan berat badan yang cepat pada minggu awal menjalani diet rendah karbohidrat. Asupan cairan tanpa gula yang mencukupi (sekitar 2 liter) setiap hari mutlak untuk mencegah

**Tabel 3.** Pengukuran antropometri dan parameter laboratorium selama program VLCKD.<sup>24</sup>

	Parameter	Baseline	Selama Tahap Aktif	Akhir program VLCD
Pengukuran Antropometri	Berat badan, IMT	✓	✓	✓
	Komposisi tubuh dan status hidrasi (menggunakan analisis <i>bioelectrical impedance</i> )	✓	✓	✓
Parameter Laboratorium	Darah lengkap	✓	✓	✓
	Natrium, kalium, magnesium, fosfat inorganik	✓	✓	✓
	AST, ALT, BUN, kreatinin, gamma GT, kadar bilirubin	✓	✓	✓
	Profil lipid puasa	✓		✓
	25(OH)D, kalsium	✓		✓
	Glukosa, insulin	✓		✓
	Beta-hidroksibutirat (darah kapiler atau urin)		✓	
	TSH, FT4	✓		
Urinalisis lengkap dan mikroalbuminuria	✓	✓	✓	

\*Keterangan: IMT: indeks massa tubuh; AST: *aspartate aminotransferase*; ALT: *alanine* transaminase; 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D; TSH: *thyroid-stimulating hormone*; FT4: *free thyroxine*



dehidrasi. Pada *active phase*, dapat terjadi gangguan elektrolit seperti hiponatremia, hipomagnesium, ketonuria, dan kurangnya asupan makronutrien.

## 2. Hipoglikemia

Hipoglikemia transien dapat terjadi, terutama pada fase awal program diet ketogenik. Efek penurunan kadar glukosa dikaitkan dengan restriksi kalori, sedangkan penurunan berat badan dikaitkan dengan penurunan jaringan lemak visceral. Produksi badan keton pada VLCKD juga memicu sekresi insulin pada individu normal. Penurunan massa lemak selama program VLCKD dihubungkan dengan penurunan oksidasi lipid dan peningkatan oksidasi glukosa. Restriksi dari karbohidrat berhubungan dengan penurunan signifikan *hepatic triacyl-glycerol* yang pada akhirnya menekan sekresi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas insulin di hati.

## 3. Letargi

Letargi transien umumnya terjadi pada fase awal periode VLCKD; disebabkan oleh pergeseran sumber energi utama dari karbohidrat menjadi lemak. Pemeriksaan lebih lanjut disarankan apabila letargi secara terus-menerus, karena dapat merupakan gejala dehidrasi, ketosis berlebihan, dan kekurangan nutrisi.

## 4. Halitosis

Halitosis disebabkan oleh ketosis dan peningkatan kadar aseton; umumnya terjadi pada tahap aktif. Halitosis dapat dikurangi dengan mengunyah permen karet bebas gula.

## 5. Efek Samping Gastrointestinal

Diare adalah gejala yang paling umum, biasanya sementara. Diare dapat terjadi akibat gangguan absorpsi dan intoleransi lemak. Selain itu, diet tinggi lemak memperpanjang waktu pengosongan lambung, sehingga menyebabkan reflus gastroesofageal, mual, dan muntah. Modifikasi diet seperti frekuensi makan lebih sering dengan jumlah kecil, penggunaan antiemetik, dan antasida dapat dipertimbangkan. Konstipasi juga dapat terjadi, mungkin oleh kurangnya asupan serat dan berkurangnya jumlah makanan yang dikonsumsi.

## 6. Hiperurisemia

Peningkatan asam urat serum dilaporkan pada VLCKD dengan asupan kalori kurang dari 900 kalori per hari. Puncak

peningkatan kadar asam urat terjadi pada minggu pertama dan kedua, lalu akan kembali menurun.

Efek jangka panjang diet ketogenik:<sup>10,18,21,26</sup>

### 1. Hipoproteinemia

Hipoproteinemia mungkin terjadi akibat konsumsi glukoneogenik karena restriksi karbohidrat. Individu yang menjalani diet ketogenik dianjurkan mengonsumsi suplementasi mikronutrien, yakni multivitamin: vitamin B kompleks, vitamin C dan E, mineral, termasuk kalium, natrium, magnesium, kalsium, dan asam lemak omega 3.

### 2. Hipokalsemia dan Gangguan Tulang

Hingga kini belum ada penelitian metabolisme kalsium pada subjek yang menjalani VLCKD. Diperkirakan pola diet rendah karbohidrat akan menyebabkan hilangnya kalsium secara berlebihan karena kandungan yang bersifat asidogenik. Namun, kalsiuria yang terjadi tampaknya tidak terlalu berlebihan untuk meningkatkan risiko osteoporosis. Studi risiko patah tulang pada diet rendah karbohidrat masih terbatas; individu yang menjalani diet ketogenik disarankan menjaga asupan kalsium dan vitamin D yang adekuat.

### 3. Perubahan Profil Lipid

Efek VLCKD pada plasma lipoprotein pasien obesitas ditandai dengan penurunan trigliserida plasma, peningkatan kolesterol LDL, dan efek netral pada HDL-kolesterol. Asupan diet tinggi lipid yang berkepanjangan dapat menyebabkan peningkatan kolesterol LDL. Namun, efek ini tampaknya bersifat sementara yang ditunjukkan oleh reabsorpsi ateroma yang dihasilkan oleh diet ketogenik, setelah kembali ke diet normal.

### 4. Urolitiasis

Kebanyakan adalah batu asam urat, atau campuran kalsium oksalat dan kalsium fosfat. Urolitiasis terkait VLCKD mungkin terjadi akibat asidosis kronik, dehidrasi, dan malabsorpsi lemak. Risiko urolitiasis terkait VLCKD meningkat pada pasien dengan riwayat keluarga batu ginjal, dan pada pasien dengan rasio Ca/Cr urin >0,2. Untuk mengurangi risiko efek samping ini, disarankan menjaga asupan cairan yang adekuat dan meningkatkan alkali urin dengan kalium sitrat.

## 5. Batu Empedu

Penurunan berat badan yang cepat meningkatkan risiko terbentuknya batu empedu. Hal ini dapat oleh supersaturasi empedu dengan kolesterol yang menyebabkan kristalisasi kolesterol, serta pengosongan empedu tidak adekuat yang disebabkan oleh gangguan motilitas. Asupan lemak 7 hingga 10 gram per hari dianjurkan untuk mempertahankan pengosongan kantong empedu yang efisien.

## 6. Rambut Rontok

Kerontokan rambut selama diet ketogenik dapat dijelaskan oleh keseimbangan nitrogen negatif; biasanya bersifat transien.

## Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Komposisi Tubuh

Efek jangka panjang penggunaan diet ketogenik untuk menurunkan berat badan masih kontroversial. Dikhawatirkan bahwa pola makan tinggi lemak justru dapat menyebabkan obesitas dan berisiko beragam penyakit, seperti diabetes, kanker, dan penyakit arteri koroner.<sup>18,26</sup>

Berikut dugaan beberapa mekanisme diet ketogenik dalam menurunkan berat badan:<sup>15,18,27</sup>

1. Efek Diuretik. Kehilangan berat badan terjadi pada awal periode diet karena efek diuretik yang kemudian diikuti oleh kehilangan lemak. Setiap gram glikogen yang disimpan di hati dan otot mengandung 2 gram air. Cadangan glikogen di hati adalah sekitar 100 gram dan di otot sekitar 400 gram. Penurunan cadangan glikogen dan ketonuria akan meningkatkan ekskresi natrium dan air di ginjal.
2. Penurunan berat badan selanjutnya disebabkan oleh pembakaran lemak di jaringan adiposa.
3. Penurunan berat badan yang diinduksi diet ketogenik dimediasi oleh penurunan rasa lapar dan peningkatan energi ekspenditur, baik ketika istirahat maupun setelah makan.
4. Membatasi pilihan makanan, efek mengenyangkan asupan protein dan lemak yang relatif tinggi, meningkatkan lipolisis jaringan lemak karena penurunan kadar insulin, dan meningkatkan oksidasi asam lemak.



Studi *review* sistematis dan meta-analisis oleh Smith, *et al*, membandingkan penurunan berat badan antara kelompok individu berusia di atas 18 tahun yang mendapat intervensi diet rendah lemak dan diet rendah karbohidrat selama minimal 3 bulan. Studi tersebut tidak menemukan perbedaan signifikan massa tubuh pada kedua kelompok.<sup>27</sup> Hasil berbeda didapatkan pada penelitian yang membandingkan penurunan berat badan pasien *overweight* dan obesitas. Penurunan berat badan lebih besar ditemukan pada diet ketogenik bila dibandingkan individu yang menjalani diet tinggi karbohidrat dan rendah lemak selama kurang dari 2 tahun.<sup>27,28</sup> Kirkpatrick, *et al*, menyebutkan bahwa diet ketogenik jangka pendek (<6 bulan) menyebabkan penurunan berat badan lebih signifikan jika dibandingkan diet lain. Namun, pada jangka panjang (>6 bulan) tidak berbeda signifikan.<sup>18</sup> *The Diet Intervention Examining The Factors Interacting with Treatment Success* (DIETFITS) melakukan penelitian pada 609 individu dengan IMT antara 28 hingga 40 tanpa diabetes yang menjalani diet rendah lemak dan diet rendah karbohidrat selama 12 bulan. Penurunan berat badan pada bulan ke-12 didapatkan sebesar 5,3 kg pada kelompok diet rendah lemak dan 6 kg pada kelompok diet rendah karbohidrat.<sup>29</sup>

Diet ketogenik nampaknya memiliki efek bervariasi terhadap kolesterol LDL melalui mekanisme yang kompleks. Asupan tinggi karbohidrat akan meningkatkan sekresi insulin. Sebaliknya, asupan rendah karbohidrat akan menurunkan kadar insulin, menghambat aktivasi HMG-CoA reduktase dan sintesis kolesterol, dan mengaktifkan *HMG-CoA lyase*, enzim yang terlibat dalam pembentukan badan keton. Terdapat efek sekunder pada lipoprotein lipase, reseptor LDL, dan ekspresi PCSK9 yang berpengaruh pada pembersihan VLDL dan LDL, serta proses *remodelling* lipoprotein.<sup>27</sup>

Studi meta-analisis oleh Bueno, *et al*, mengevaluasi *randomized clinical trial* (RCT) individu kelebihan berat badan dan obesitas yang mendapat intervensi program VLCKD dan diet rendah lemak jangka panjang (lebih dari 12 bulan). Individu yang menjalani program VLCKD mencapai penurunan berat badan, penurunan kadar triasilgliserol, dan peningkatan kadar kolesterol HDL secara signifikan lebih besar dibandingkan individu

yang menjalani diet rendah lemak. Studi tersebut juga mendapatkan peningkatan kadar kolesterol LDL yang lebih besar pada kelompok intervensi program VLCKD. Sebagaimana dibahas oleh Volek, *et al*,<sup>30</sup> efek VLCKD pada peningkatan kadar kolesterol HDL dan hipotriasilgliserolemia mungkin disebabkan oleh penurunan lipaemia postprandial. Sebaliknya, peningkatan kadar kolesterol LDL dikaitkan dengan peningkatan asupan lemak jenuh. Namun, temuan ini membutuhkan penelitian lebih lanjut. Krauss, *et al*, melaporkan bahwa asupan tinggi lemak bersama dengan pembatasan asupan karbohidrat meningkatkan kadar kolesterol LDL yang berukuran lebih besar, yang dikatakan kurang aterogenik dibandingkan *small dense* kolesterol LDL.<sup>19</sup> Dashti, *et al*, melakukan studi pada 83 individu dengan BMI di atas 35 kg/m<sup>2</sup> yang menjalani diet ketogenik selama 24 minggu. Seluruh subjek menjalani diet ketogenik 20-30 gram karbohidrat per hari berupa sayuran hijau dan salad, dan 90-100 gram protein dari daging, ikan, telur, dan keju. Setelah 12 minggu, ditambahkan 20 gram karbohidrat. Berat badan subjek turun bermakna; penurunan signifikan juga ditemukan pada IMT subjek penelitian.<sup>28</sup>

Pengendalian asupan lemak jenuh merupakan langkah krusial untuk mencegah peningkatan kolesterol LDL. Penurunan keseimbangan energi negatif dan penurunan berat badan cenderung meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida, kolesterol LDL. Penurunan berat badan 3 kg dapat menurunkan trigliserida sebesar 15 mg/dL, dan penurunan berat badan 5-8 kg dapat menurunkan LDL sebesar 5 mg/dL, serta meningkatkan HDL 2-3 mg/dL.<sup>12</sup>

Dalam kondisi ketosis, pengurangan asupan kalori secara keseluruhan dapat meningkatkan penurunan berat badan.<sup>7</sup> Meta-analisis oleh Gibson menunjukkan individu yang menjalani diet ketogenik mengalami penurunan rasa lapar yang secara alami nantinya akan menurunkan asupan energi total, sehingga akan terjadi penurunan berat badan.<sup>20</sup> Mekanisme penurunan rasa lapar diduga terjadi dengan mempengaruhi hormon ghrelin, leptin, dan kolesistokinin. Namun, hal ini masih inkonklusif.<sup>12,27</sup>

Protein nampaknya memiliki efek mengenyangkan lebih besar dibandingkan

karbohidrat. Diet ketogenik menekan rasa lapar lebih besar dibandingkan diet non-ketogenik dengan asupan jumlah protein yang sama, sehingga diduga ketosis memiliki efek tersendiri, terlepas dari efek protein.<sup>31</sup>

Diet ketogenik memengaruhi asupan energi dan energi ekpenditur, disebabkan oleh perubahan kadar hormon katekolamin dan hormon tiroid, namun mekanismenya belum dapat dipahami. Hasil penelitian menunjukkan bahwa substitusi lemak menjadi sumber energi utama pada diet akan mengeluarkan energi lebih besar.<sup>14</sup> Hall, *et al*, mendapatkan pada fase diet ketogenik, energi ekpenditur lebih besar 57 kkal/hari diukur pada *metabolic chamber* dan lebih besar 151 kkal/hari diukur dengan metode *doubly labeled water*.<sup>32</sup>

#### Rekomendasi Penggunaan Diet Ketogenik

Penelitian belum menunjukkan hasil diet rendah karbohidrat lebih superior pada penurunan berat badan jangka panjang (>6 bulan) jika dibandingkan dengan diet rendah kalori dan rendah lemak.<sup>33</sup>

Berikut panduan implementasi diet ketogenik berdasarkan The National Lipid Association (NLA) Scientific Statement dan Waterloo Wellington Diabetes:<sup>31</sup>

1. Lakukan penilaian masing-masing individu.
2. Pasien hendaknya dipantau oleh tenaga kesehatan profesional yang berpengalaman dalam diet ketogenik. Dibutuhkan koordinasi yang baik dari ahli endokrin, ahli gizi, psikolog dan ahli fisiologi olahraga.
3. Penyesuaian dosis obat, seperti penurunan dosis insulin dan anti-hipertensi, sebaiknya berkonsultasi dahulu dengan ahli.
4. Memastikan kecukupan asupan setiap kali makan untuk memberikan rasa kenyang.
5. Diet rendah karbohidrat dalam 6 bulan menurunkan berat badan lebih signifikan dibandingkan diet hipokalori tinggi karbohidrat rendah lemak
6. Mengingat diet rendah karbohidrat sulit dilakukan jangka panjang, asupan karbohidrat moderat (130-225 gram/hari) lebih dianjurkan untuk menurunkan dan mempertahankan berat badan jangka panjang
7. Pasien yang menjalani diet rendah karbohidrat dapat dipertimbangkan



untuk meningkatkan asupan protein 1 hingga 1,5 gram/kgBB/hari untuk mempertahankan *lean body mass* selama periode menurunkan berat badan.

8. Faktor genetik berperan penting dalam variabilitas perubahan kadar kolesterol pada diet rendah karbohidrat. Kadar lipid harus dipantau pada individu yang menjalani diet ketogenik.
9. Restriksi ketat karbohidrat sebaiknya dibatasi selama 2-6 bulan, dilanjutkan dengan pola diet sehat untuk jangka panjang untuk memenuhi gizi adekuat dan menjaga kesehatan pasien.

Selain itu, sangat dianjurkan mengonsumsi sumber protein, lemak, dan karbohidrat yang bervariasi. Makanan yang dianjurkan pada diet ketogenik adalah:<sup>31</sup>

1. Daging, ikan, unggas, telur, tahu, kacang-kacangan, dan biji-bijian, seperti *chiasseeds*, *flax seeds*, kacang almond, dan kacang makadamia
2. *Dairy products* seperti keju, yogurt tanpa pemanis

3. Buah-buahan berlemak seperti alpukat dan kelapa, sedikit buah beri
4. Sayuran non-pati seperti selada, kangkong, sawi, bayam, lobak Swiss, asparagus, brokoli, mentimun, dan seledri
5. *Dark chocolate* (90%), bubuk kakao, kopi dan teh, serta kondimen tanpa pemanis
6. Minyak zaitun, kanola, mentega, *ghee*. Minyak yang mudah ditemukan di Indonesia dan sering digunakan adalah minyak kelapa.

Minyak kelapa merupakan salah satu sumber MCTs. MCTs mengurangi berat badan, lingkar pinggang, total lemak tubuh, dan lemak viseral lebih signifikan dibandingkan dengan LCTs.<sup>34</sup> Minyak kelapa dapat dipakai sebagai *dressing* ataupun sebagai bahan untuk memasak. Tidak dianjurkan memanaskan minyak kelapa di atas 1.500°C. Penggunaan minyak kelapa berlebihan dapat menimbulkan gangguan gastrointestinal, seperti kembung, diare, kram, dan rasa tidak nyaman. Dosis MCTs maksimal adalah 50-100 gram per hari atau setara 4-7 sendok makan.<sup>24,34</sup>

Makanan yang sebaiknya dibatasi dalam diet ketogenik adalah buah-buahan selain yang tertera di atas, pasta, roti dan kue, biji-bijian seperti beras, gandum dan *oats*, sayuran bertepung seperti kentang, pemanis seperti gula, sirup *maple*, selai, serta *condiment* seperti saus, *mustard* dan kecap.<sup>31</sup>

#### SIMPULAN

Respons individu terhadap intervensi diet tertentu bersifat heterogen. Diet ketogenik dapat menurunkan berat badan pasien obesitas secara signifikan, cepat, dan berkelanjutan. Namun dampak klinis, tolerabilitas, keamanan jangka panjang, durasi diet, dan prognosis setelah diet dihentikan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Intervensi pola diet pasien obesitas hendaknya bersifat personal, sesuai preferensi pasien. Penerapan gaya hidup dan pola makan sehat dianjurkan untuk mempertahankan penurunan berat badan jangka panjang.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
2. Smith KB, Smith MS. Obesity statistics. *Prim Care* 2016;43(1):121-35, ix. doi: 10.1016/j.pop.2015.10.001.
3. Baker C. Obesity statistics. House of common library [Internet]. 2021. Available from: <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/sn03336/>
4. Wise J. Severe obesity in year 6 children in England reaches new high. *BMJ* 2019;367:I5986. doi: 10.1136/bmj.I5986.
5. Paoli A. Ketogenic diet for obesity - friend or foe. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(2):2092-107.
6. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(Suppl 1):3-14. doi: 10.1002/2327-6924.12510.
7. Iwatate E, Atem FD, Jones EC, Hughes JL, Yokoo T, Messiah SE. Association of obesity, suicide behaviors, and psychosocial wellness among adolescents in the United States. *J Adolesc Health*. 2023;72(4):526-34. doi:10.1016/j.jadohealth.2022.11.240
8. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;2:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
9. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: A big picture. *Pharmacoeconomics* 2015;33(7):673-89. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
10. Diana R, Atmaka DR. Ketogenic diet for weight loss and its implication on health: A literature study. *Media Gizi Indon (Nat Nutr J)*. 2020;15(3):184-93.
11. Carreiro AL, Dhillon J, Gordon S, Jacobs AG, Higgins KA, Jacobs AG, et al. The macronutrients, appetite and energy intake. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:73-103. doi: 10.1146/annurev-nutr-121415-112624.
12. Drabinska N, Wiczowski W, Piskula K. Recent advances in the application of ketogenic diet for obesity management. *Trends in Food Sci Technol*. 2021;110:28-38.
13. Kelly T, Unwin D, Finucane F. Low-carbohydrate diets in the management of obesity and type 2 diabetes: A review from clinicians using the approach in practice. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2557. doi:10.3390/ijerph17072557.
14. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low carbohydrate diet. StatPearls Publishing LLC [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537084>.
15. Kalra S, Singla R, Rosha R, Dhawan M, Khandelwal D, Kaira B. The ketogenic diet. *US Endocrinol*. 2018;14(2):62-4.
16. Meira D, Romao TT, do Prado HJP, Kruger LT, Pires MEP, de Conceicao PO. Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Front Neurosci*. 2019;13:1-8.



17. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med.* 2017;63(4):242–51. doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_16\_17.
18. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol.* 2019;13(5):689-711.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2019.08.003.
19. Murata Y, Nishio K, Mochiyama T, Konishi M, Shimada M, Ohta H, et al. Fgf21 impairs adipocyte insulin sensitivity in mice fed a low-carbohydrate, high-fat ketogenic diet. *PLoS One.* 2013;8:e69330. doi: 10.1111/cen.12095.
20. Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: Clinical perspectives. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:489–96. doi: 10.1111/cen.12095.
21. Abbasi J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *JAMA.* 2018;319(3):215–7.
22. Barrea L, Verde L, Vetrani C, Marino F, Aprano S, Savastano S, et al. VLCKD: A real time safety study in obesity. *J Transl Med [Internet].* 2022. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-021-03221-6>
23. Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A, Barrucco S, Perrone MA, Avolio E, et al. Effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2):329–45.
24. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Pugliese G, Salzano C, Savastano S, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: A practical guide. *J Transl Med.* 2019;17:356.
25. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, Hassapidou M, Yumuk V, Busetto L, et al. European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: A systematic review and meta-Analysis. *Obes Facts* 2021;14(2):222-45. doi: 10.1159/000515381.
26. Moreno C, Poplawski P, Mastaitis J, Mobbs C. Mechanism by which the ketogenic reverses obesity and diabetes. *Endocrin Metabolism J* 2017;4(6):00107. doi: 10.15406/emij.2017.04.00107.
27. Smith ES, Betts JA, Gonzalez JT. A systematic review and meta-analysis comparing heterogeneity in body mass responses between low carbohydrate and low fat diets. *Obesity* 2020;28(10):183-42.
28. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very- low- carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110(7):1178–87.
29. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of low-fat vs low- carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(7):667–79. doi:10.1001/jama.2018.0245.
30. Volek JS, Phinney SD. The art and science of low carbohydrate living. Beyond Obesity, LLC; 2011.
31. Waterloo Wellington Diabetes. The ketogenic/low carbohydrate diet & diabetes: A guide for health care professionals. WWD Working Group; 2020.
32. Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE, et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):324–33.
33. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation* 2014;129(25Suppl2):102–38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
34. Shah ND, Limketkai BN. The use of medium-chain tryglicerides in gastrointestinal disorders [Internet]. 2017. Available from: <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2014/06/Parrish-February-17.pdf>.