

Potential of Beta-Hydroxybutyrate (BHB) in the Management of Type 2 Diabetes and Risk of Ketoacidosis in Diabetic Patients

Potensi Beta-Hydroxybutyrate (BHB) dalam Penanganan Diabetes Tipe 2 dan Risiko Ketoasidosis pada Pasien Diabetes

Rachel Noveriachristie Balapadang ^a, Hadi Sudarjat ^{a*}

^a Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Karawang Singaperbangsa University, Karawang, West Java, Indonesia.

*Corresponding Authors: sudarjathadi@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease with an increasing prevalence every year, especially type 2 DM. Before insulin as a DM therapy, the ketogenic diet was known as the main nonpharmacological therapy, which is a high-fat, adequate-protein, and low-carbohydrate intake diet. A ketogenic diet causes the ketogenesis process and produces ketone bodies, one of which is beta-hydroxybutyrate (BHB) which has various therapeutic effects such as lowering blood sugar levels. This study is a narrative review compiled by searching the literature on Google Scholar and PubMed databases with keywords related to the research topic. Bibliometric analysis was also carried out with VOSviewer software to determine the keywords relevant to the research topic. The results of the reviews that have been carried out show that BHB has the potential as a therapeutic agent in patients with DM2 with various mechanisms of action in lowering blood sugar levels including increased insulin secretion, suppression of lipolysis, and decreased Ala release. BHB as a supplement has been widely studied for its therapeutic effects but it is necessary to pay attention to the side effects that can occur such as ketoacidosis.

Keywords: ketone bodies, beta-hydroxybutyrate, type 2 diabetes mellitus, ketoacidosis, bibliometric

Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan prevalensi yang semakin meningkat setiap tahunnya terutama DM tipe 2. Sebelum adanya insulin sebagai terapi DM, terlebih dahulu dikenal diet ketogenik sebagai terapi nonfarmakologi utama, yaitu diet asupan tinggi lemak, protein yang cukup, dan rendah karbohidrat. Diet ketogenik menyebabkan terjadinya proses ketogenesis dan menghasilkan badan keton, salah satunya beta-hidroksibutirat (BHB) yang memiliki berbagai efek terapeutik seperti penurunan kadar gula darah. Penelitian ini merupakan *narrative review* yang disusun dengan melakukan penelusuran pustaka pada basis data Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci yang berkaitan dengan topik penelitian. Analisis bibliometrik juga dilakukan dengan perangkat lunak VOSviewer untuk mengetahui kata kunci yang relevan terhadap topik penelitian. Hasil *review* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa BHB memiliki potensi sebagai agen terapeutik pada penderita DM2 dengan berbagai mekanisme kerja dalam menurunkan kadar gula darah, yaitu peningkatan sekresi insulin, penekanan lipolisis, dan penurunan pelepasan Ala. BHB sebagai suplemen telah banyak diteliti efek terapeutiknya namun perlu diperhatikan efek samping yang dapat terjadi seperti ketoasidosis.

Kata Kunci: badan keton, beta-hidroksibutirat, diabetes melitus tipe 2, ketoasidosis, bibliometrik



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v7i4.520>

Article History:

Received: 12/05/2024
Revised: 23/09/2024
Accepted: 18/10/2024
Available Online: 31/10/2024.

QR access this Article



Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik ditandai dengan peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh kurangnya insulin, resistensi insulin, ataupun keduanya [1]. Menurut International Diabetes Federation, prevalensi penderita DM di dunia mencapai angka 8,8% atau sebesar 415 juta penderita pada tahun 2015 sedangkan pada tahun 2040 diperkirakan akan meningkat hingga 10,4% atau sekitar 642 juta penderita [2]. Penyakit DM berkaitan erat dengan hormon insulin yang diproduksi oleh sel β pankreas dan memiliki fungsi untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah [3]. Dalam mengontrol kadar glukosa dalam darah, insulin bekerja dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer seperti otot dan lemak. Insulin akan berikatan dengan reseptornya kemudian memicu terjadinya metabolisme energi dengan proses glikolisis dalam hati dan proses glukoneogenesis serta glikogenolisis untuk menghambat sekresi glukagon sehingga mengurangi kadar glukosa [3].

Dalam upaya mengatasi DM, dikenal terapi nonfarmakologi yang menjadi terapi utama bagi pasien DM sebelum ditemukannya insulin, yaitu diet ketogenik [4]. Diet ketogenik merupakan diet dengan asupan tinggi lemak, protein yang cukup, dan rendah karbohidrat [4,5,6]. Pada mulanya, ditemukan bahwa adanya produksi badan keton khususnya aseton dan asam beta-hidroksibutirat (BHB) pada orang dengan kondisi lapar atau diet dengan karbohidrat yang rendah namun lemak yang tinggi. Berdasarkan hal tersebut, Russel Wilder menghubungkannya dengan pengaturan makan sehingga ditemukan istilah diet ketogenik [7].

Tubuh manusia akan mengalami penyesuaian ketika melakukan diet ketogenik. Asupan karbohidrat yang rendah akan menyebabkan penurunan produksi sumber energi utama tubuh sehingga sekresi insulin akan berkurang dan tubuh akan mengalami peningkatan lipolisis serta penurunan lipogenesis [6]. Hal tersebut menyebabkan berkurangnya jumlah lemak hingga tubuh tidak dapat menghasilkan glukosa yang cukup untuk sistem saraf pusat (SSP). Keadaan tubuh memaksa SSP untuk mendapatkan sumber energi alternatif yang umumnya terjadi setelah tiga atau empat hari ketika seseorang menjalani diet ketogenik [6,7].

Ketika produksi glukosa terlalu rendah hingga tidak dapat lagi memenuhi kebutuhan sel-sel dalam tubuh, maka tubuh akan memproduksi keton sebagai alternatif glukosa [8]. Keton merupakan senyawa organik yang diproduksi melalui proses ketogenesis yang terjadi di mitokondria hati serta dalam jumlah yang terbatas di jantung, usus, ginjal, dan otak [9]. Adapun permulaan proses ketogenesis dimulai dari lipolisis, yaitu proses pemecahan asam lemak menjadi asam lemak bebas. Kemudian dari jaringan adiposa asam lemak bebas akan ditransfer ke hati dan mengalami oksidasi menjadi asetil koenzim A (CoA). Asetil CoA merupakan substrat untuk sintesis keton melalui asetoasetil CoA dan β -hidroksi- β -metilglutaril CoA (HMG CoA) dengan bantuan enzim thiolase dan HMG CoA sintase. HMG CoA yang terbentuk akan dipecah kembali menjadi asetil CoA dan asetoasetat oleh enzim HMG CoA liase. Akhirnya asetoasetat akan diubah menjadi BHB dan aseton oleh β -hidroksibutirat hidrogenase dan dekarboksilasi nonenzimatik [9,10,11]. Berdasarkan proses ketogenesis tersebut akan terbentuk badan keton utama, yaitu asetoasetat, BHB, dan aseton.

BHB merupakan badan keton yang paling banyak tersedia dan stabil dalam sirkulasi. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa BHB memiliki efek antilipolitik, antiinflamasi, dan menekan nafsu makan. Selain itu, BHB juga telah dikembangkan sebagai suplemen yang memungkinkan terjadinya peningkatan konsentrasi BHB dalam tubuh sehingga intervensi lain seperti diet tidak dibutuhkan [12]. Penelitian yang dilakukan oleh Soto-Mota et al. menunjukkan bahwa suplemen BHB memberikan efek penurunan kadar glukosa dalam darah pada partisipan dengan intervensi puasa. Oleh karena itu, tingginya prevalensi DM2 dan keterbatasan terapi yang ada menjadi landasan penelitian ini untuk mengulas mengenai mekanisme kerja

BHB dalam menurunkan kadar glukosa darah dan potensinya untuk dijadikan sebagai terapi bagi penderita DM2.

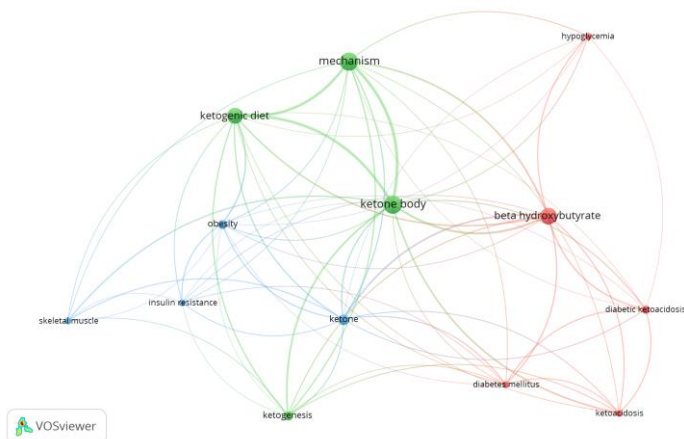
Metode Penelitian

Artikel *review* ini disusun dengan melakukan penelusuran pustaka terlebih dahulu dengan bahasan BHB sebagai pengobatan untuk penderita DM2. Sumber data yang digunakan sebagai pustaka merupakan artikel penelitian dan publikasi ilmiah yang berasal dari jurnal yang terakreditasi baik dari situs nasional maupun situs internasional. Basis data untuk menelusuri pustaka di antaranya Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci “Badan Keton”, “betahidroksibutirat”, “Diabetes Tipe 2”, “Diet Ketogenik”, “*exogenous ketone*” serta kata kunci lain yang berkaitan dengan mekanisme kerja BHB dan patofisiologi DM2. Kriteria inklusi sumber pustaka, yaitu pustaka yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir dari 2014-2024 berupa *research article*, *review article*, *case study*, dan *Randomized Control Trial* sedangkan kriteria eksklusi merupakan pustaka yang tidak berkaitan dengan topik pembahasan.

Pada penelusuran pustaka yang telah dilakukan, didapatkan sebanyak 219 artikel kemudian dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Hasil akhir didapatkan sebanyak 5 artikel yang relevan dan dianalisis dalam penelitian ini. Selain itu, dilakukan analisis data menggunakan analisis bibliometrik untuk dapat mengetahui mengenai topik penelitian yang dibahas dan perkembangannya. Perangkat lunak Publish or Perish digunakan untuk mencari data pustaka dengan kata kunci beta-hidroksibutirat dan rentang waktu 2014-2024. Selanjutnya data diunduh dan diimpor ke perangkat lunak VOSviewer untuk memperoleh hasil visualisasi dalam bentuk gambar. Adapun hasil yang diperoleh berupa *network visualization*, *density visualization*, dan *overlay visualization* di mana masing-masing visualisasi tersebut memiliki perbedaan dalam hal interpretasi datanya.

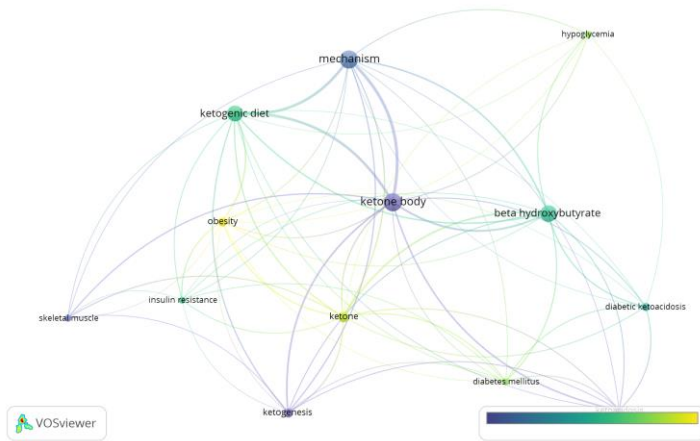
Hasil dan Pembahasan

Analisis bibliometrik “beta-hidroksibutirat”



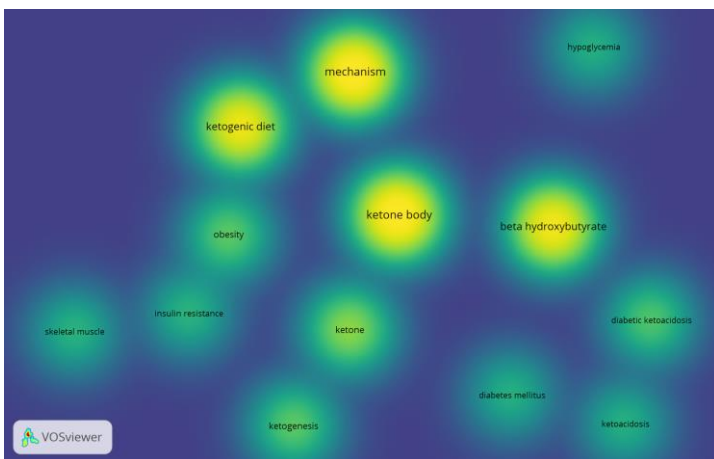
Gambar 1. Hasil *networking visualization*. Gambar ini dibuat menggunakan perangkat lunak VOSviewer.

Pemetaan berdasarkan *network visualization* menunjukkan jaringan yang terhubung dari setiap item ditandai dengan tiga warna yang berbeda. Warna merah untuk menandakan item kluster pertama, warna hijau untuk menandakan item kluster kedua, dan warna biru untuk menandakan item kluster ketiga. Selain warna, ukuran lingkaran masing-masing item juga menandakan adanya perbedaan dari segi frekuensi di mana semakin besar lingkarannya, maka kemunculan item akan semakin sering ditemukan [13]. Hasil pemetaan menunjukkan bahwa topik mengenai diabetes melitus, ketoasidosis, keton, obesitas, resistensi insulin, otot rangka, dan ketogenesis merupakan topik yang belum banyak diteliti sedangkan topik mengenai badan keton, mekanisme, diet ketogenik, dan BHB termasuk ke dalam topik yang sudah banyak diteliti.



Gambar 2. Hasil *overlay visualization*. Gambar ini dibuat menggunakan perangkat lunak VOSviewer.

Setelah menganalisis pemetaan berdasarkan *network visualization*, selanjutnya dilakukan analisis pemetaan berdasarkan *overlay visualization* yang menunjukkan variasi tahun publikasi data pustaka artikel yang digunakan. Hasil pemetaan menunjukkan bahwa penelitian paling banyak dilakukan pada tahun 2023. Penelitian paling terbaru ditandai dengan warna semakin ke arah kuning pada item *obesity* dan *ketone*.



Gambar 3. Hasil *density visualization*. Gambar ini dibuat menggunakan perangkat lunak VOSviewer.

Pemetaan selanjutnya berdasarkan *density visualization* yang memperlihatkan penelitian terbanyak yang dilakukan. Jika warna yang ditunjukkan semakin terang, maka semakin banyak penelitian yang telah dilakukan terkait topik tersebut [14]. Oleh sebab itu, topik dengan warna yang kurang menyala dapat dijadikan sebagai peluang bagi para peneliti untuk mengangkat topik tersebut sebagai bahan penelitian. Hasil pemetaan menunjukkan bahwa topik mengenai badan keton, BHB, diet ketogenik, dan mekanisme adalah topik dengan penelitian terbanyak. Selain itu, topik lainnya seperti diabetes melitus, ketoasidosis, keton, obesitas, resistensi insulin, otot rangka, dan ketogenesis merupakan topik yang masih belum banyak diteliti.

Patofisiologi diabetes tipe 2

Pada keadaan tubuh normal, ketika seseorang mengonsumsi makanan maka tubuh akan menyerap nutrisi dari makanan tersebut termasuk glukosa untuk masuk ke dalam peredaran darah. Jika glukosa dalam darah berada dalam kondisi yang melimpah, tubuh akan secara otomatis menyimpan glukosa tersebut dalam sel hati dan sel otot untuk nantinya digunakan sebagai sumber energi ketika dibutuhkan. Hormon insulin yang diproduksi oleh sel beta pankreas berperan pada tahap ini di mana sebagai perantara bagi glukosa untuk dapat berpindah dari ekstraseluler menjadi intraseluler [15]. Apabila terjadi disfungsi pada sel beta atau insulin yang dihasilkan, maka akan menyebabkan gangguan regulasi kadar glukosa dalam darah dan DM.

Secara umum, DM terbagi menjadi beberapa kelompok, yaitu diabetes tipe 1 (DM1), diabetes tipe 2 (DM2), diabetes gestational, dan diabetes spesifik lain [16]. DM2 merupakan tipe diabetes dengan prevalensi tertinggi dibandingkan dengan tipe diabetes lainnya. Terdapat faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya DM2 dan digolongkan menjadi dua kelompok, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi kebiasaan aktivitas fisik yang rendah, obesitas, dan diet yang tidak sehat sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi riwayat keluarga atau genetik dan ras atau etnis [15,17].

Tubuh manusia memiliki kondisi adaptif salah satunya pada keadaan tingginya kadar glukosa dalam darah, maka secara otomatis hal tersebut akan merangsang pelepasan insulin yang diproduksi oleh pankreas. Insulin yang dilepaskan akan menuju reseptornya untuk berikatan dan memulai proses intraseluler yang berperan dalam penyerapan glukosa. Pada penderita DM2 pankreas akan bekerja lebih keras dalam memproduksi insulin untuk mengatasi resistensi insulin, yaitu keadaan di mana respon insulin terhadap penggunaan glukosa dalam tubuh menjadi berkurang sehingga kadar glukosa darah tidak dapat terkontrol dengan baik. Peningkatan produksi insulin yang berlangsung secara terus-menerus akan mengakibatkan sel beta pankreas menjadi kelelahan dan pada akhirnya menyebabkan penurunan produksi insulin. Berdasarkan mekanisme tersebut, dapat diketahui bahwa DM2 dapat berkembang akibat adanya kombinasi dua faktor antara ketidakmampuan jaringan untuk dapat merespon insulin atau resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin oleh sel pankreas [17].

Mekanisme BHB menurunkan kadar gula darah

Badan keton BHB merupakan metabolit yang dihasilkan tubuh melalui proses ketogenesis yang terjadi ketika tubuh kekurangan asupan karbohidrat sehingga menggunakan alternatif lemak sebagai sumber energi. BHB dikenal sebagai pembawa energi dari hati ke jaringan perifer dan memiliki berbagai fungsi seluler lain dengan implikasi pada penyakit metabolik dan diabetes [18]. Salah satu manfaat BHB yang sudah banyak diteliti adalah perannya dalam membantu mengontrol kadar gula dalam darah. Pada penderita DM2, di mana terjadi penurunan produksi insulin oleh sel beta pankreas menyebabkan resistensi insulin atau keadaan di mana sel tubuh menjadi kurang responsif terhadap keberadaan insulin sehingga glukosa menjadi sulit masuk ke dalam sel. Peran BHB terutama pada penderita DM2 adalah dengan meningkatkan respon sel terhadap insulin agar glukosa dapat masuk ke dalam sel dan diolah menjadi energi. Terdapat beberapa mekanisme lain yang mendasari BHB dalam mengontrol gula darah namun bergantung pada keadaan metabolisme tubuh seperti puasa atau olahraga [19]. Mekanisme yang dimaksud antara lain peningkatan sekresi insulin di pankreas, penekanan lipolisis di jaringan adiposa, dan penurunan pelepasan L-alanin (Ala) di otot rangka [20]. Ketiga mekanisme tersebut memiliki efek akhir yang sama yakni penurunan proses glukoneogenesis yang berlangsung di hati.

a. Peningkatan sekresi insulin

Pankreas memiliki dua jenis sel utama yang berkaitan dengan kontrol gula darah, yaitu sel beta dan sel alfa. Sel beta bertanggung jawab atas produksi hormon insulin dan amilin sedangkan sel alfa bertanggung jawab untuk menghasilkan hormon glukagon [15]. Kedua hormon tersebut berperan penting dalam regulasi kadar gula darah dalam tubuh. Dalam menjalankan perannya untuk menjaga homeostasis gula darah dalam tubuh, insulin akan menyerap glukosa untuk diolah dalam proses metabolisme energi. Di sisi lain, glukagon bekerja pada proses glikogenolisis untuk menghasilkan glukosa dari pemecahan glikogen dan merangsang proses glukoneogenesis. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa semakin banyak insulin maka semakin banyak pula glukosa yang terserap untuk diolah menjadi energi akan tetapi semakin banyak glukagon maka glukosa yang tersedia akan semakin banyak juga.

Sekresi insulin dan glukagon dapat dipengaruhi oleh salah satu badan keton yang paling banyak ditemukan dalam tubuh, yaitu BHB. BHB bekerja pada sel beta untuk meningkatkan sekresi insulin. Peningkatan sekresi insulin memberikan peran penting terutama pada penderita DM2 untuk mengatasi kekurangan insulin yang diakibatkan oleh resistensi insulin. Insulin yang tersedia akan menyerap glukosa yang ada dalam tubuh sehingga kebutuhan tubuh tercukupi dan organ hati akan mengurangi produksi glukosa dalam proses glukoneogenesis [20].

b. Penekanan lipolisis

BHB dapat berperan sebagai molekul sinyal salah satunya adalah berikatan dengan reseptor membran GPR109A yang dapat memberikan efek penekanan lipolisis [21]. GPR109A atau disebut juga reseptor asam hidroksikarboksilat 2 (HCA2) merupakan reseptor asam nikotinat yang termasuk ke dalam kelompok reseptor G-protein coupled receptor (GPCR) dengan G α_i sebagai protein yang berikatan [22]. Ketika BHB berikatan dengan GPR109A, maka reseptor GPCR yang terhubung dengan protein G jenis G α_i tersebut akan teraktivasi dan menyebabkan penghambatan lipolisis. Lipolisis merupakan proses sintesis asam lemak bebas dan gliserol yang terjadi di jaringan adiposa, yaitu organ utama yang berfungsi sebagai penyimpanan energi [22]. Gliserol termasuk ke dalam salah satu substrat glukoneogenesis sehingga dengan terhambatnya lipolisis maka glukoneogenesis akan menurun seiring dengan menurunnya gliserol [20].

c. Penurunan pelepasan L-alanin

Otot rangka merupakan salah satu organ yang menjadi tempat bagi BHB untuk dapat memberikan efek penurunan kadar gula darah dalam tubuh. Untuk dapat memberikan efek, BHB bekerja dengan menurunkan pelepasan L-alanin [20]. L-alanin termasuk ke dalam kelompok asam amino dan diakui sebagai asam amino utama yang dilepaskan dari otot. Dengan siklus glukosa-alanin, L-alanin berperan sebagai pengatur homeostasis gula darah antar organ. Otot akan melakukan sintesis L-alanin dengan cara mengambil glukosa yang dilepaskan oleh hati kemudian diubah menjadi piruvat dan ditransmisikan menjadi L-alanin. Kemudian hati akan mengambil L-alanin yang telah disintesis dan dilepaskan oleh otot untuk diubah kembali menjadi piruvat sebagai bahan bakar glukoneogenesis [23].

Dalam menurunkan pelepasan alanin, BHB dapat bekerja dengan meningkatkan konsentrasi asetil CoA yang terjadi melalui regulasi alosterik di mana peningkatan tersebut menyebabkan inhibisi alosterik piruvat dehidrogenase, yaitu enzim yang mengubah piruvat menjadi asetil CoA. Kemudian piruvat karboksilase teraktivasi sehingga penggunaan piruvat untuk diubah menjadi oksaloasetat mengalami peningkatan. Berdasarkan mekanisme tersebut diketahui bahwa pelepasan L-alanin oleh otot akan semakin menurun karena ketersediaan piruvat yang ada tidak diubah menjadi alanin melainkan oksaloasetat [20]. Sama halnya dengan gliserol, L-alanin juga termasuk dalam substrat glukoneogenesis sehingga dengan menurunnya kadar L-alanin menyebabkan penurunan glukoneogenesis di hati.

Berdasarkan ketiga mekanisme BHB dalam menurunkan kadar gula darah, dapat diketahui bahwa seluruh mekanisme mengarah pada efek akhir penurunan glukoneogenesis. Glukoneogenesis merupakan proses sintesis glukosa yang berlangsung di hati dengan substrat nonkarbohidrat seperti gliserol, asam laktat, L-alanin, dan glutamin [24]. Oleh sebab itu, penurunan proses glukoneogenesis berbanding lurus dengan penurunan kadar gula dalam darah.

Potensi dan efek samping BHB

Mekanisme BHB dalam menurunkan kadar gula darah memberikan harapan sebagai terapi untuk penderita DM. Penelitian yang terus berkembang telah menemukan alternatif diet ketogenik untuk memberikan efek peningkatan kadar keton dalam tubuh tanpa perlu intervensi diet, yaitu konsumsi minuman atau suplemen yang mengandung keton baik dalam bentuk garam (*ketone salt*) maupun dalam bentuk ester (*ketone monoester*). Penelitian yang dilakukan oleh Soto-Mota et al. menunjukkan bahwa suplemen BHB memberikan efek penurunan kadar glukosa darah pada partisipan dengan kondisi sehat dan intervensi puasa (20). Penelitian lain yang dilakukan oleh Myette-Côté et al. juga menunjukkan peningkatan kontrol metabolik pada partisipan yang mengonsumsi minuman mengandung keton [25].

Berdasarkan mekanismenya dalam menurunkan glukosa darah dan penelitian terdahulu mengenai minuman mengandung keton, BHB berpotensi untuk dijadikan sebagai terapi yang praktis bagi penderita DM khususnya DM2. Di sisi lain keton memiliki efek samping yang perlu diperhatikan di mana senyawa keton yang bersifat asam dapat menyebabkan terganggunya keseimbangan asam basa di dalam tubuh apabila tersedia dalam jumlah yang berlebih [26]. Asetoasetat dan BHB sebagai badan keton utama bersifat asam kuat dan apabila kadarnya meningkat dapat menyebabkan penurunan bikarbonat sehingga terjadi asidosis metabolik [27].

Kondisi tersebut mengakibatkan komplikasi metabolik pada penderita DM, yaitu ketoasidosis. Ketoasidosis adalah gangguan metabolik akut yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar badan keton dalam sirkulasi darah yang dapat menyebabkan kematian [27,28].

Berdasarkan hal tersebut, perlu diperhatikan pentingnya jumlah dosis BHB yang sesuai dengan kondisi tubuh sehingga jumlah badan keton yang tersedia berada dalam batas aman. Selain itu, pemantauan oleh tenaga medis yang berpengalaman juga dibutuhkan untuk mengantisipasi hal yang tidak diinginkan.

Tabel 1. BHB sebagai suplemen dan efek yang dihasilkan

Penulis	Judul	Metode	Hasil
Soto-Mota et al., 2021	Exogenous d- β -hydroxybutyrate lowers blood glucose in part by decreasing the availability of L-alanine for gluconeogenesis	10 individu sehat dengan intervensi puasa 24 jam dan konsumsi 25 g minuman <i>ketone ester</i> (KE)	Efek menurunnya kadar glukosa dari BHB disebabkan karena menurunnya ketersediaan alanin, substrat glukoneogenesis.
Myyette-Côté et al., 2019	A ketone monoester drink reduces the glycemic response to an oral glucose challenge in individuals with obesity: a randomized trial	15 individu obesitas dengan intervensi puasa semalam dan konsumsi 0.45 mL/kg minuman KE	Minuman KE menurunkan glukosa dan meningkatkan kontrol metabolik dengan menghambat lipolisis.
Falkenhain et al., 2023	The effect of acute and 14-day exogenous ketone supplementation on glycemic control in adults with type 2 diabetes: two randomized controlled trials	33 individu diagnosis DM2 dengan intervensi, 18 individu konsumsi 0.3 g/kg minuman <i>ketone monoester</i> (KM) dan 15 individu konsumsi 15 g minuman KM tiga kali sehari sebelum makan selama 14 hari	Konsumsi KM secara akut dapat meningkatkan insulin sedangkan konsumsi tiga kali sehari sebelum makan selama 14 hari tidak meningkatkan kontrol glikemik.

Kesimpulan

Berdasarkan tinjauan literatur yang telah dilakukan, BHB merupakan salah satu badan keton utama yang memiliki berbagai efek terapeutik salah satunya menurunkan kadar gula darah dengan beberapa mekanisme seperti peningkatan sekresi insulin, penekanan lipolisis, dan penurunan asam amino L-alanin. Mekanisme tersebut mengarah kepada proses glukoneogenesis di mana proses sintesis glukosa dari sumber selain karbohidrat akan berkurang. Pemahaman mendalam mengenai potensi BHB dapat dijadikan landasan untuk mengembangkan BHB sebagai terapi DM terutama DM2. Penelitian terdahulu telah melakukan percobaan terhadap BHB dalam bentuk suplemen yang memberikan efek penurunan kadar glukosa darah. Meskipun demikian, belum banyak diteliti mengenai jumlah dosis, efek jangka panjang, dan interaksi BHB dengan obat lain yang mungkin terjadi. Oleh sebab itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan dan mengevaluasi efektivitas serta keamanan BHB sebagai terapi dalam pengobatan DM2.

Conflict of Interest

Semua penulis telah menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan.

Supplementary Materials

Referensi

- [1] Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42:S10–5.
- [2] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Seventh edition. Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
- [3] Hardianto D. Telaah komprehensif diabetes melitus: klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan, dan pengobatan. *Jurnal bioteknologi dan biosains Indonesia*. 2020;7(2):304-17.
- [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):1–19.
- [5] Joshi S, Ostfeld RJ, McMacken M. The Ketogenic Diet for Obesity and Diabetes - Enthusiasm Outpaces Evidence. Vol. 179, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2019. p. 1163–4.
- [6] Gotera W, Sugitha KS. Manfaat Diet Ketogenik pada Tata Laksana Obesitas. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2023;50(8):451-8.
- [7] Ayuningtyas R, Gz M. The Ketogenic Diet and Its Impact on The Gut Microbiota In Diabetes Mellitus Type 2. *J Gizi dan Kesehatan*. 2021;13(1).
- [8] Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate–high-fat diet recommendable?. *European journal of nutrition*. 2018;57(4):1301-12.
- [9] Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer—where do we stand?. *Molecular metabolism*. 2020;33:102-21.
- [10] Drabińska N, Wiczowski W, Piskula MK. Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. *Trends in Food Science & Technology*. 2021 Apr 1;110:28-38..
- [11] Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC medicine*. 2021;19:1-5.
- [12] Falkenhain K, Daraei A, Forbes SC, Little JP. Effects of exogenous ketone supplementation on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*. 2022;13(5):1697-714.
- [13] Sudarjat H. Computing bibliometric analysis with mapping visualization using vosviewer on “pharmacy” and “special needs” research Data in 2017-2021. *ASEAN Journal of Community and Special Needs Education*. 2023;2(1):1-8.
- [14] Afriliana M, Yuniarti E. Analisis Bibliometrik Respon Imun Pada Penyakit Leukemia Melalui Aplikasi Vosviewer. *Jurnal Pendidikan Tambusai*. 2024;8(2):17248-56.
- [15] Chisholm-Burns MA, Malone PM, Schwinghammer TL, Kolesar JM, Wells BG, DiPiro JT. *Pharmacotherapy principles & practice*. Sixth edition. United States: McGraw-Hill Education; 2012.
- [16] Deepthi B, Sowjanya K, Lidiya B, Bhargavi RS, Babu PS. A modern review of diabetes mellitus: an annihilatory metabolic disorder. *J In Silico In Vitro Pharmacol*. 2017;3(1).
- [17] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17):6275.
- [18] Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;106(2):173-81.
- [19] Falkenhain K, Oliveira BF, Islam H, Neudorf H, Cen HH, Johnson JD, Madden K, Singer J, Walsh JJ, Little JP. The effect of acute and 14-day exogenous ketone supplementation on glycemic control in adults with type 2 diabetes: two randomized controlled trials. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2024;326(1):E61-72.
- [20] Soto-Mota A, Norwitz NG, Evans RD, Clarke K. Exogenous d- β -hydroxybutyrate lowers blood glucose in part by decreasing the availability of L-alanine for gluconeogenesis. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2022;5(1):e00300.
- [21] Pan A, Sun XM, Huang FQ, Liu JF, Cai YY, Wu X, Alolga RN, Li P, Liu BL, Liu Q, Qi LW. The mitochondrial β -oxidation enzyme HADHA restrains hepatic glucagon response by promoting β -hydroxybutyrate production. *Nature Communications*. 2022;13(1):386.
- [22] Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie*. 2016;125:259-66.

- [23] Adachi Y, De Sousa-Coelho AL, Harata I, Aoun C, Weimer S, Shi XU, Herrera KN, Takahashi H, Doherty C, Noguchi Y, Goodyear LJ. l-Alanine activates hepatic AMP-activated protein kinase and modulates systemic glucose metabolism. *Molecular metabolism*. 2018;17:61-70.
- [24] Saputra DH. Peran Diet Ketogenik dalam Tata Laksana Epilepsi. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2022;49(11):629-34.
- [25] Myette-Côté É, Caldwell HG, Ainslie PN, Clarke K, Little JP. A ketone monoester drink reduces the glycemic response to an oral glucose challenge in individuals with obesity: A randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(6):1491–501.
- [26] Riani R, Muzakir M, Nislawati N, Tania B. Sosialisasi Tindakan Pencegahan Kondisi Kritis Dari Diabetes Mellitus Tipe II. *Dedikasi: Jurnal Pengabdian Pendidikan dan Teknologi Masyarakat*. 2024;2(1):01-4.
- [27] Miarta A, Zulfariansyah A. Tatalaksana Pasien Ketoasidosis Diabetikum yang Disertai Syok Sepsis. *Majalah Anestesia & Critical Care*. 2019;37(3):90-6.
- [28] Ahlström S, Ahlner J, Jönsson AK, Green H. The Importance of BHB Testing on the Post-Mortem Diagnosis of Ketoacidosis. *Biomolecules*. 2021;12(1):9.

s