



## Kaitan Diet Karbohidrat dan Obat Diabetes dengan Ketoasidosis Diabetikum

Dalam laporan kasus beberapa waktu lalu ditemukan bahwa penggunaan obat diabetes terbaru golongan *SGLT-2 inhibitor* menimbulkan ketoasidosis diabetikum di antara pasien DM tipe 1 dan 2. Kondisi tersebut diikuti dengan sedikit peningkatan kadar glukosa darah ataupun kadar glukosa darah normal. Sebelum muncul kejadian ini, ternyata *SGLT-2 inhibitor* diberikan kepada pasien DM tipe 1 sebagai indikasi pengobatan diabetes yang sifatnya *off-label*. FDA AS kemudian segera mengeluarkan peringatan di tahun 2015 diikuti oleh *European Medicines Agency* pada awal 2016.

Dalam suatu publikasi *online* pada jurnal *Diabetes, Obesity, and Metabolism*, ditemukan bahwa diet rendah karbohidrat dapat menjadi penyebab munculnya kasus "*euglycemic diabetic ketoacidosis*" yang terkait dengan penggunaan obat *SGLT-2 inhibitor* tersebut. *Euglycemic diabetic ketoacidosis* adalah kondisi ketoasidosis diabetikum (tanpa disertai hiperglikemia, yang umumnya terjadi pada ketoasidosis diabetikum), *anion-gap acidosis*, dan diiringi dengan peningkatan kadar keton dalam plasma.

Studi tersebut merupakan studi klinik acak, *open-label*, multisenter, dengan 3 kelompok paralel, melibatkan 24 pasien Jepang DM tipe 2. Pasien tersebut diberi obat hipoglikemik oral tunggal atau *GLP-1 agonist*. Semuanya memiliki kadar HbA1c < 10% dengan satu jenis obat atau 7%-10% tanpa pengobatan sama sekali, dengan IMT berkisar 20-30 kg/m<sup>2</sup>. Mereka dibagi secara acak ke dalam 3 kelompok selama 14 hari, diberi makanan mengandung 1800 kkal/hari yaitu kelompok tinggi karbohidrat/tinggi indeks glikemik, mengandung 55% energi total dari karbohidrat yaitu nasi putih; tinggi karbohidrat/rendah indeks glikemik (55% karbohidrat/terutama beras coklat); dan rendah karbohidrat/tinggi indeks glikemik (40% karbohidrat/nasi putih). Semua pasien diberi obat *luseogliflozin* 2,5 mg



sekali sehari sebelum sarapan sampai hari ke-7 akhir. Sampel darah diambil pada hari ke-1, 8, dan 15. *Monitoring* glukosa kontinyu (CGM) dilakukan 2 kali, pada hari 5 sampai 8, dan hari 12 sampai 15.

Hasilnya adalah pemberian *luseogliflozin* secara signifikan menurunkan *area under the curve glukosa* dan data rerata CGM adalah sama pada ketiga kelompok. Glukosa darah puasa, insulin, dan glukagon adalah sama pada saat itu. Namun, terjadi peningkatan *ketone body* pada semua pasien setelah inisiasi *luseogliflozin*. Walaupun semua *ketone body* pada hari ke-1 dan 8 tidak berbeda antara ketiga kelompok, pada hari ke-15 terjadi peningkatan keton pada kelompok yang diberi diet rendah karbohidrat/tinggi indeks glikemik dibandingkan dengan 2 kelompok lain (752  $\mu\text{mol/L}$  vs 502,9  $\mu\text{mol/L}$  untuk karbohidrat tinggi/indeks glikemik tinggi dan 360,9  $\mu\text{mol/L}$  untuk tinggi karbohidrat/indeks glikemik rendah).

Diketahui bahwa pemberian *SGLT-2 inhibitor* dapat menurunkan glukosa plasma dan insulin dalam sirkulasi melalui mekanisme ekskresi glukosa pada urin. Obat ini juga dapat meningkatkan sekresi glukagon. Terjadinya penurunan kadar insulin dan peningkatan kadar glukagon dapat menstimulasi lipolisis pada lemak dan pembentukan keton oleh hati, yang dapat menstimulasi ketoasidosis diabetikum euglikemik pada pasien DM tipe 1 dan 2. Kondisi DM tersebut dicirikan utamanya oleh disfungsi sel beta pankreas yang ternyata lebih sering terjadi pada populasi Asia Timur terutama di Jepang. Diperkirakan bahwa kejadian ketoasidosis diabetikum yang terjadi di AS juga disebabkan oleh kombinasi terapi *SGLT-2 inhibitor* dan diet rendah karbohidrat. Studi selanjutnya dengan populasi lebih heterogen dan jumlah sampel yang lebih besar diharapkan dapat mengkonfirmasi hasil ini. (PMD)

### REFERENSI:

- Tucker ME. Do low-carb diets cause diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors? [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 27]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/874894>.