

## Peran Diet Kalium sebagai Pencegahan Resistensi Insulin

Pramastha Candra Sasmita, Ade Yonata, TA Larasati

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Kedokteran Keluarga, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Peningkatan insiden dan prevalensi diabetes tipe II di dunia membuat klinisi harus mencoba mengidentifikasi, mencegah, serta menatalaksana pasien dengan tepat. Diabetes melitus dibagi menjadi 2 tipe yaitu tipe I dan II. Diabetes melitus tipe I terjadi secara genetik karena tubuh tidak dapat memproduksi insulin, sedangkan diabetes melitus tipe II terjadi karena resistensi insulin yang didapat. Diabetes melitus adalah kelompok gangguan metabolik dengan manifestasi hiperglikemia akibat rusaknya sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin (DM tipe I) sampai resistensi insulin (DM tipe II). Tingginya kadar kalium dalam darah dapat membantu meningkatkan sekresi insulin pada sel  $\beta$  pankreas melalui potensial membran yang memicu depolarisasi, sehingga sensitivitas sel  $\beta$  terhadap kejadian hiperglikemia meningkat. Asupan kalium sangat penting dalam membantu meningkatkan sekresi insulin sel  $\beta$  pankreas sehingga mencegah hiperglikemia dan menurunkan risiko terjadinya resistensi insulin. Kadar kalium yang lebih rendah ditemukan berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes pada beberapa studi.

**Kata kunci:** diabetes melitus, kalium, resistensi insulin

## Role of Dietary Potassium as a Prevention of Insulin Resistance

### Abstract

The incidence and prevalence of type II diabetes is increasing worldwide that makes clinicians must try to identify, prevent, and treat patients appropriately. Diabetes mellitus is divided into 2 types, namely type I and type II. Type I diabetes mellitus occurs genetically because the body cannot produce insulin, while type II diabetes mellitus occurs due to acquired insulin resistance. Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders with manifestations of hyperglycemia due to damage to pancreatic cells that causes insulin deficiency (type I diabetes) to insulin resistance (type II diabetes). High levels of potassium in the blood can help increase insulin secretion in pancreatic cells through a membrane potential that triggers depolarization, so that the sensitivity of  $\beta$  cells to the incidence of hyperglycemia increases. Potassium intake is very important in helping to increase insulin secretion of pancreatic cells so as to prevent hyperglycemia and reduce the risk of insulin resistance. Potassium as an electrolyte in the body, both serum levels and dietary intake are associated with the incidence of diabetes. Lower potassium levels have been found to be associated with an increased risk of diabetes in several studies.

**Keywords:** Diabetes mellitus, insulin resistance, potassium

Korespondensi: Pramastha Candra Sasmita, alamat Jl. Sultan Agung Gg. Tirtayasa No. 55, Sepang Jaya, Labuhan Ratu, Bandar Lampung, No. Hp 081271993318, e-mail pramasthacan20@gmail.com.

### Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronik akibat dari kegagalan pankreas memproduksi insulin yang mencukupi atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif sehingga kadar glukosa darah dalam tubuh meningkat. Hiperglikemia atau peningkatan glukosa darah adalah efek utama pada DM tidak terkontrol dan dalam jangka waktu lama bisa mengakibatkan kerusakan serius yang berkomplikasi pada sistem saraf dan pembuluh darah.<sup>1</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO), penyakit DM penyebab kematian di dunia peringkat keenam. Data yang didapatkan

bahwa kematian yang disebabkan karena diabetes sekitar 1,3 juta dan yang meninggal sebelum usia 70 tahun sebanyak 4 persen.<sup>2</sup> *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksikan DM akan menempati urutan ketujuh kematian dunia pada tahun 2030. Sejak Tahun 1980 terjadi peningkatan dua kali lipat penderita diabetes di dunia yaitu dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa, hal tersebut juga merupakan indikator peningkatan obesitas pada beberapa dekade ini sebagai faktor risiko mayor dari DM.<sup>3</sup> Indonesia menempati peringkat ke-7 dengan jumlah penderita DM 8,5 juta, setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Meksiko.<sup>5</sup>

Penatalaksanaan penyakit DM harus dilakukan secara komprehensif mencakup 4 pilar penanganan DM. Empat pilar tersebut ialah edukasi, terapi nutrisi (diet), aktivitas fisik, dan farmakoterapi. Perencanaan makan merupakan salah satu bagian penting dari penatalaksanaan DM. Diet seimbang akan mengurangi beban kerja insulin yang mengubah glukosa menjadi glikogen. Keberhasilan terapi ini tentunya melibatkan para dokter, perawat, ahli gizi, pasien itu sendiri dan keluarganya.<sup>6</sup>

Pengaturan diet tidak hanya berfokus pada makronutrien saja, namun harus mempertimbangkan asupan mikronutrien juga. Kalium adalah salah satu zat mikronutrien yang harus diperhatikan pada pasien dengan risiko DM. Kalium membantu sekresi hormon insulin pada sel  $\beta$  pankreas melalui potensial membran. Asupan kalium yang rendah dan menurunnya kadar kalium dalam darah dapat meningkatkan risiko DM tipe II. Maka dari itu, penulis tertarik untuk *me-review* beberapa artikel mengenai hubungan kalium dengan resistensi insulin.

## Isi

Diabetes melitus merupakan sekelompok gangguan metabolik dengan gejala umum hiperglikemia. Terdapat beberapa tipe diabetes yang merupakan akibat dari interaksi kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan.<sup>7</sup>

Proses patologis terlibat dalam terjadinya diabetes, mulai dari rusaknya sel  $\beta$  pada pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin, sampai abnormalitas yang berujung pada resistensi insulin.<sup>7</sup>

Diabetes melitus terbagi menjadi dua tipe utama yaitu DM tipe I dan II. Diabetes melitus tipe I adalah akibat dari defisiensi insulin seluruhnya atau defisiensi insulin mendekati total. Diabetes tipe II adalah sekelompok gangguan heterogen dengan karakteristik derajat resistensi insulin yang bervariasi, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa.<sup>8</sup>

Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas dalam bentuk *crystalline*. Insulin terdiri dari 2 rantai, yaitu rantai  $\alpha$  dan  $\beta$  yang dihubungkan oleh

disulfida. Gen insulin manusia terletak pada lengan pendek kromosom 11.<sup>9</sup>

Insulin memiliki efek sebagai parakrin maupun endokrin. Sebagai parakrin, insulin dapat menghambat sekresi glukagon, sedangkan sebagai endokrin, insulin memiliki efek pada sel otot, hati dan jaringan lemak. Adanya insulin memudahkan glukosa darah masuk ke dalam sel sebagai sumber tenaga. Dalam metabolismenya, ada 4 macam *glucose transporters* (GLUT) yang bekerja pada sel yang berbeda-beda. Glukosa merangsang sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon.<sup>9</sup>

Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau turunnya respon sel target/organ (otot, otot jantung, jaringan lemak dan hati) terhadap konsentrasi insulin fisiologis. Mekanisme yang mendasari resistensi insulin ini adalah faktor genetik atau defek primer sel target, autoantibodi terhadap insulin dan degradasi insulin yang berlangsung cepat. Gangguan ini dapat terjadi pada tingkat preresepor, reseptor, postreseptor dan GLUT. Insulin resisten dapat ditemukan pada DM tipe 2, obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan pada anak yang orang tuanya menderita DM. Diantara penyebab tersebut, obesitas adalah penyebab tersering resistensi insulin, yang diawali dengan berkurangnya jumlah reseptor insulin dan kegagalan reseptor untuk mengaktifkan tirosin kinase.<sup>9</sup>

Kalium adalah kation intraseluler utama pada tubuh manusia dan sangat dibutuhkan untuk keberlangsungan hidup sel. Serum kalium terkontrol secara homeostatik dan dipengaruhi banyak faktor termasuk asupan diet kalium, ekskresi kalium (primernya pada urin) dan faktor yang memengaruhi ekskresi dan pergerakan antara ruang intraseluler dan ekstraseluler. Penentu utama ekskresi renal dari kalium yaitu penghantaran natrium ke nefron bagian distal dan aliran urin, sistem renin-angiotensin-aldosteron, kadar vasopresin dan status asam-basa.<sup>10</sup>

Asupan kalium yang adekuat menurut *US Panel on Dietary Reference Intake* adalah sebesar 4.7g (120 mmol/l)/hari untuk dewasa. Dengan kebutuhan tersebut sudah dinilai memiliki manfaat bagi kesehatan yang berhubungan dengan tekanan darah, densitas tulang, dan risiko batu ginjal.<sup>11</sup>

Dalam rangka menilai apakah kalium langsung berkaitan dengan metabolisme glukosa, sebuah studi melakukan penelitian pada orang sehat yang dibuat hipokalemia (*hypokalemia-induced diuretic*, menggunakan thiazide), studi dari Rowe, dkk, sampel dibuat hipokalemia dengan diet rendah kalium dan selanjutnya diberikan *sodium polystyrene sulfat*. Pada studi tersebut sampel memiliki kadar toleransi glukosa baseline yang normal. Penurunan kalium terekam dengan menurunnya kadar kalium plasma diantara 2.4-3.6 mEq/dl. Penurunan kadar kalium tersebut berkaitan dengan menurunnya pelepasan insulin sebagai respon dari hiperglikemia, yang secara eksperimental dipertahankan dengan infus glukosa.<sup>10</sup>

Meta analisis Elliott dan Meyer menunjukkan bahwa penggunaan diuretik dibandingkan dengan plasebo berkaitan dengan peningkatan risiko diabetes (*Odds Ratio* 1.30). Beberapa dari hipotesis penelitian tersebut menyatakan bahwa diuretik memicu hipokalemia yang akan menyebabkan penurunan sekresi insulin. Dengan begitu, menurunnya kalium menyebabkan intoleransi glukosa yang berkaitan dengan kegagalan sekresi insulin. Sebaliknya, infus kalium dan hiperkalemia meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa plasma melalui modulasi potensial membran di sel B.<sup>12</sup>

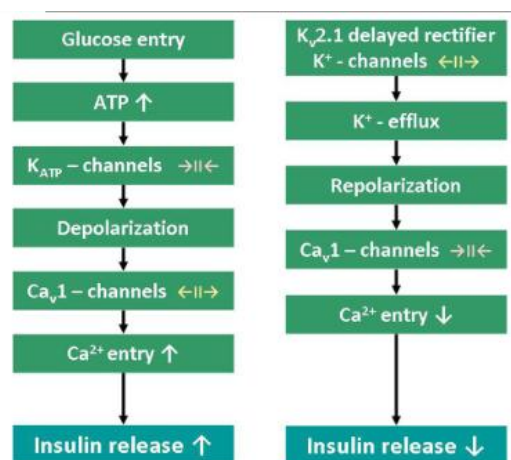
Pada *review* kuantitatif oleh Zillich dkk, disimpulkan bahwa *thiazide-induced hypokalemia* berkaitan dengan peningkatan glukosa darah dan terapi *thiazide-induced hypokalemia* dapat memunculkan efek sebaliknya yaitu intoleransi glukosa dan kemungkinan dapat mencegah perkembangan diabetes. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain bahwa rendahnya kalium berhubungan dengan penurunan sensitivitas sel B pankreas saat hiperglikemia dengan menurunkan sekresi insulin.<sup>13,14</sup>

Beberapa meta analisis terbaru juga menunjukkan bahwa thiazide dosis rendah dan *thiazide-like diuretics* meningkatkan glukosa plasma dan menurunkan serum kalium. Perubahan kumulatif dari Glukosa Darah Puasa (GDP) +0.20 mmol/l untuk kelompok diuretik dan +0.12 mmol/l untuk kelompok pembanding. Perubahan kumulatif rata-rata pada serum kalium adalah -0.22 mmol/l pada

kelompok diuretik dan +0.05 mmol/l pada kelompok pembanding.<sup>15</sup>

Studi epidemiologi Liese, dkk menemukan bahwa meningkatnya kepatuhan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), diet yang kaya akan buah, sayuran dan tinggi kalium, berdasarkan kuisioner 1 tahun frekuensi makan, berkaitan dengan penurunan risiko diabetes pada ras kulit putih tetapi bukan *African-American*.<sup>16</sup> Diet DASH memperbaiki metabolisme glukosa dan lipid pada pasien hipertensi dengan sindrom metabolik.<sup>13</sup> Meta analisis oleh Carter, dkk mengindikasikan hubungan yang signifikan antara tingginya asupan kalium pada sayur berupa daun kehijauan dengan rendahnya risiko diabetes (HR 0,86; 95% CI 0.77-0.97) dibandingkan dengan yang memiliki asupan lebih rendah.<sup>17</sup>

Pada level seluler, kalium memiliki peran penting dalam mengontrol glukosa darah dengan keterlibatannya dalam sekresi insulin di pankreas. Kalium memicu depolarisasi sel bersamaan dengan sekresi insulin yang terlihat pada isolasi sel B. Dalam hal tersebut, pelepasan insulin dan depolarisasi membran terlihat pada isolasi islets Langerhans sebagai respon dari meningkatnya kalium ekstraseluler. Efluks kalium dari kanal K<sup>+</sup> sensitif ATP (SURI, Kir<sub>6,2</sub>, K<sub>atp</sub>) bertanggung jawab pada *resting* potensial membran dan menjaga eksitabilitas sel β di kadar yang rendah. Karena penurunan efluks kalium setelah kanal K<sub>atp</sub> tertutup, influs kalsium melalui kanal Ca<sub>v</sub>1 menyebabkan fase depolarisasi potensial aksi bersamaan dengan sekresi insulin.<sup>13</sup>



**Gambar 1.** Peran Kalium terhadap Sekresi Insulin pada Sel β Pankreas<sup>13</sup>

Pada manusia, peningkatan kalium dapat meningkatkan level serum C-peptide dan insulin selama *two-step hyperinsulinemic-euglycemic glucose clamp model*. Mekanisme yang mendasari hal tersebut adalah efek depolarisasi yang meningkatkan kadar kalium ekstraseluler pada potensial membran sel B.<sup>13</sup>

Data dari *Korean National Health and Nutritional Examination Survey* (2008-2010), menunjukkan wanita dengan asupan kalium lebih rendah, risiko sindrom metabolik menurun 11% dan 10% pada resistensi insulin setiap 1g/hari peningkatan asupan kalium. Pada populasi Korea tersebut, asupan kalium, berkaitan dengan obesitas abdominal dan GDP pada analisis multivariat.<sup>18</sup>

Tidak hanya asupan kalium tetapi kadar serum kalium juga berkaitan dengan risiko diabetes. Contohnya pada analisis data dari 12.209 orang dalam studi *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), hubungan antara serum kalium dan risiko insiden diabetes dengan *relative hazards* yang disesuaikan 1.64 dengan individu yang memiliki kadar kalium <4.5 mmol/l dibandingkan dengan kadar kalium 5-5.5 mmol/l. Meskipun begitu, diet asupan kalium secara signifikan berkaitan dengan insiden diabetes pada model yang tidak disesuaikan.<sup>13,19.</sup>

Studi lain dimana 4409 orang Jepang tanpa riwayat diabetes diikuti selama 5 tahun, serum kalium terendah (2.8-3.9 mmol/l) berkaitan dengan *hazard ratio* 1.57 dalam perkembangan diabetes dibandingkan dengan yang tertinggi (4.2-5.4 mmol/l).<sup>20</sup>

### Ringkasan

Diabetes melitus adalah kelompok gangguan metabolik dengan manifestasi hiperglikemia akibat rusaknya sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin (DM tipe I) sampai resistensi insulin (DM tipe II). Tingginya kadar kalium dalam darah dapat membantu meningkatkan sekresi insulin pada sel  $\beta$  pankreas melalui potensial membran yang memicu depolarisasi, sehingga sensitivitas sel  $\beta$  terhadap kejadian hiperglikemia meningkat. Asupan kalium yang adekuat menurut *US Panel on Dietary Reference Intake* adalah sebesar 4.7g (120 mmol/l)/hari untuk dewasa. Namun harus diperhatikan bahwa kelebihan konsumsi kalium dapat menyebabkan hiperkalemia

sehingga tidak baik diberikan pada penderita gagal ginjal karena ekskresi utama melalui urin.

### Simpulan

Asupan kalium sangat penting dalam membantu meningkatkan sekresi insulin sel  $\beta$  pankreas sehingga mencegah hiperglikemia dan menurunkan risiko terjadinya resistensi insulin. Berdasarkan bukti yang telah dikumpulkan dari beberapa studi epidemiologi, rendahnya asupan kalium atau kadar kalium yang rendah dalam darah meningkatkan risiko DM tipe II.

### Daftar Pustaka

1. Busatta F. Obesity, diabetes an the thrifty gene. *Antrocom Online Journal of Anthropology*. 2011; 7(1).
2. Suyono S. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.
3. Kistianita AN, Yunus M, & Gayatri RW. Analisis faktor risiko diabetes mellitus tipe 2 pada usia produktif dengan pendekatan WHO stepwise step 1 (core/inti) di Puskesmas Kendalkerep Kota Malang. *Preventia: The Indonesian Journal of Public Health*. 2018; 3(1): 85–108.
4. Ogurtsova K, da Rocha JDF, Huang Y., Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, *et al*. IDF Diabete Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 128: 40–50.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2013.
6. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006: 78: 971-2.
7. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: pp. 338.
8. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. America: Diabetes Care; 2011: hlm. 34.
9. Lestari AAW. Resistensi Insulin: Definisi, mekanisme dan pemeriksaan laboratorium. *ESSENTIAL*. 2008; 25(5):1-15.

10. Chatterjee R, Yeh HC, Edelman D, dan Brancati F. Potassium and risk of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011; 6(5): 665-672.
11. The National Academies Press. Dietary reference intakes for electrolytes and water. National Academy of Sciences. Washington DC, USA; 2004: Chapter 5: 186-268.
12. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 369: 201–207.
13. Ekmekcioglu C, Elmadfa I, Meyer AL, dan Moeslinger T. The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *J Physiol Biochem.* 2015; 1-14.
14. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension.* 2006; 48:219–224.
15. Mukete BN, Rosendorff C. Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium: a meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2013; 7:454–466.
16. Liese AD, Nichols M, Sun X, *et al.* Adherence to the DASH diet is inversely associated with incidence of Type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2009; 32(8):1434–1436.
17. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341: c4229.
18. Lee H, Lee J, Hwang SS, Kim S, Chin HJ, Han JS, Heo NJ. Potassium intake and the prevalence of metabolic syndrome: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *PLoS One.* 2013; 8:e55106.
19. Chatterjee R, Yeh HC, Shafi T, Selvin E, Anderson C, Pankow JS, Miller E, Brancati F. Serum and dietary potassium and risk of incident type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med.* 2010; 170:1745–1751.
20. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Totsuka K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Yamada N, Kosaka K, Sone H. Low serum potassium levels and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2011; 54:762–766.