

MENYIBAK POTENSI AIR UNTUK MENCEGAH RESISTENSI INSULIN

dr. Davrina Rianda

Sejak lama, edukasi kesehatan untuk kecukupan asupan air diselenggarakan demi menjaga status hidrasi masyarakat. Menariknya, beberapa tahun belakangan, penelitian mengenai pentingnya kecukupan air ini mengalami perluasan. Air dipandang tidak hanya sekadar untuk mencegah dehidrasi, tetapi juga memiliki potensi untuk mencegah dan menghambat evolusi penyakit kronis, salah satunya adalah Diabetes Mellitus (DM) dengan resistensi insulin sebagai bagian utama dari patofisiologi DM.

Fungsi air dalam mencegah resistensi insulin banyak dihubungkan dengan efek hidrasi pada vasopresin, suatu hormon yang dilepaskan dari hipofisis posterior pada kondisi hipovolemia, misalnya pada kondisi kurangnya hidrasi akibat rendahnya asupan air.¹ Vasopresin akan menjaga osmolalitas plasma dengan memicu reabsorpsi air di ginjal. Namun demikian, vasopresin juga memiliki efek lain di luar kaitannya dengan menjaga status hidrasi. Hormon ini menstimulasi glikogenolisis dan glukoneogenesis melalui reseptor vasopresin 1a (V1aR) di hati, serta memicu pelepasan insulin atau glukagon pada pankreas melalui reseptor vasopresin 1b (V1bR).^{2,3} Lebih lanjut lagi, vasopresin memediasi pelepasan hormon adrenokortikotropik (ACTH) dari hipofisis anterior dan mengaktifasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Menariknya, tidak seperti aksis HPA yang normalnya memiliki umpan balik negatif, peningkatan sekresi ACTH yang distimulasi oleh vasopresin melalui V1bR di hipofisis tidak memiliki umpan balik negatif.^{4,5} Akibatnya, terjadi *vicious cycle* yang menyebabkan hipersekresi dari kortisol dan memunculkan fenotip yang meningkatkan risiko munculnya DM.⁶ Pada salah satu studi dengan hewan coba,

didapatkan bahwa peningkatan vasopresin mengganggu toleransi glukosa.⁷

Dalam berbagai studi, pengukuran vasopresin dilakukan dengan mengukur kadar kopeptin, suatu bagian C-terminal dari protein prekursor vasopresin. Hal ini disebabkan oleh kopeptin lebih stabil secara *in vitro* dan dilepaskan dengan rasio 1:1 dengan vasopresin.^{8,9} Pada penelitian oleh Canivell dkk (2017), didapatkan adanya korelasi positif antara kopeptin dengan *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) sebagai penanda resistensi insulin.¹⁰ Penelitian ini juga menilai apakah aktivitas 11 β -hidroksisteroid-dehidrogenase-tipe 2 (11 β -HSD2), suatu enzim yang diekspresikan di sel mineralokortikosteroid dengan stimulasi oleh vasopresin, menjembatani hubungan antara kopeptin plasma dengan resistensi insulin. Berdasarkan analisis multivariat, korelasi positif antara kopeptin dengan HOMA-IR didapatkan pada usia yang lebih tua atau pada aktivitas 11 β -HSD2 yang tinggi.

Studi lain yang mendapatkan hasil serupa untuk hubungan insulin dengan HOMA-IR adalah studi yang dilakukan Roussel dkk (2016).⁸ Pada studi kohort (n=5.110) tersebut, kadar kopeptin plasma pada kuartil teratas memiliki hubungan yang signifikan dengan sensitivitas insulin yang lebih rendah pada *baseline* dan *follow-up*. Studi ini juga menemukan adanya

peningkatan insidens hiperglikemia yang signifikan pada subyek dengan variasi gen *arginine vasopressin-neurophysin II* (AVP). Pada studi kohort lainnya (n = 3.702), didapatkan subyek yang mengalami *new-onset* DM setelah *follow up* selama 12,6 tahun memiliki median kadar kopeptin yang lebih tinggi 40% dibandingkan kontrol pada *baseline* (6,74 vs 4,9 pmol/L).¹¹ Risiko munculnya DM yang berkaitan dengan kadar kopeptin selanjutnya diteliti pada studi kohort (n = 3.226) pada laki-laki berusia 60 – 79 tahun.¹² Sebagai hasil, ditemukan risiko DM meningkat terutama pada laki-laki dengan kadar kopeptin plasma yang tinggi > 6,79 pmol/L (*adjusted HR* = 1,78, 95%CI 1,34 – 2,37).

Di tahun 2017, Enhorning dkk melakukan studi untuk melihat efek hidrasi pada kadar kopeptin, glukosa, insulin, dan glukagon plasma pada 37 subyek berusia 20 – 70 tahun.¹³ Studi ini dilakukan melalui pemberian asupan air yang tinggi (3 L/hari) selama 1 minggu intervensi dan diikuti dengan asupan air sesuai kebiasaan subyek selama 1 minggu kontrol. Pada studi ini, ditemukan efek penurunan glukagon puasa yang signifikan pasca-intervensi pada *water-responders*, yaitu subyek dengan kadar kopeptin yang tinggi dan urin yang lebih terkonsentrasi pada pre-intervensi. Sekresi glukagon yang tinggi yang umumnya muncul jauh sebelum adanya gangguan toleransi glukosa merupakan salah satu faktor risiko munculnya toleransi glukosa terganggu dan DM tipe 2.^{14,15} Namun demikian, pada studi ini tidak



studi tersebut menunjukkan bahwa meskipun kadar kopeptin yang meningkat adalah suatu mekanisme kompensasi fisiologis pada status hidrasi manusia, hal tersebut juga berhubungan dengan peningkatan risiko DM. Menurunkan kadar kopeptin plasma hingga < 5 pmol/L yang sebenarnya cukup dengan meningkatkan asupan air, sangat bermanfaat bagi kesehatan dalam jangka panjang. Dengan semakin berkembangnya studi yang menghubungkan hidrasi dengan pencegahan resistensi insulin, hal ini semakin memperkuat pula pentingnya melakukan edukasi kecukupan hidrasi demi menjaga kesehatan dalam aspek yang lebih luas. MD

terdapat perbedaan kadar glukosa darah dan insulin yang bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh periode studi selama 1 minggu terlalu pendek untuk melihat perubahan kondisi metabolik.

Berbagai temuan pada studi-

Daftar Pustaka :

- Guelinckx I, Vecchio M, Perrier ET, Lemetais G. Fluid intake and vasopressin: connecting the dots. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68(suppl 2): 6-11.
- Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. Okt 2017; 282(4): 284-97.
- Abu-Basha EA, Yibchok-Anun S, Hsu WH. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas. *Metabolism*. 2002;51:1184-90.
- Fujiwara Y, Hiroshima M, Sanbe A, Aoyagi T, Birumachi J, Yamauchi J, et al. Insulin hypersensitivity in mice lacking the V1b vasopressin receptor. *J Physiol* 2007;584(pt 1):235-244.
- Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, Kitagawa Y, Koshimizu TA, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest*. 2004;113:302-309.
- Melander O. Vasopressin, from regulator to disease predictor for diabetes and cardiometabolic risk. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68(suppl 2): 24-28.
- Taveau C, Chollet C, Wseckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF, et al. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. *Diabetologia*. Mei 2015; 58(5): 1081-90.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52:112-9.
- Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1046-52.
- Canivell S, Mohaupt M, Ackermann D, Puijm M, Guessous I, Ehret G, et al. Copeptin and insulin resistance: effect modification by age and 11 β -HSD2 activity in a population-based study. *J Endocrinol Invest*. Des 2017. doi: 10.1007/s40618-017-0807-7.
- Enhorning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121:2102-2108.
- Wannamethee SG, Weish P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Copeptin, insulin resistance, and risk of incidence diabetes in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 2015; 100(9): 3332-9.
- Enhorning S, Tasevska I, Roussel R, Bouby N, Persson M, Burri P, et al. Effects of hydration on plasma copeptin, glycemia and gluco-regulatory hormones: a water intervention in humans. *Eur J Nutr*. Des 2017. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1595-8>
- Cryer PE. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*. 2012;153:1039-48
- Ahren B. Beta- and alpha-cell dysfunction in subjects developing impaired glucose tolerance: outcome of a 12-year prospective study in postmenopausal Caucasian women. *Diabetes*. 2009;58:726-31.