

Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kadar Hormon Adiponektin sebagai Faktor Risiko Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2

Shenia Verinda Harsa

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Rokok mengandung bahan kimia yang berpotensi merusak tubuh manusia. Ada sekitar 7.000 bahan kimia yang terkandung di dalam asap rokok, 250-nya diketahui merupakan komponen berbahaya dan 69-nya bersifat karsinogenik. Merokok merupakan faktor risiko masalah kesehatan, yaitu penyakit kardiovaskular, paru, neoplasma, dan penyakit endokrin. Kebiasaan merokok berhubungan dengan terjadinya hipoadiponektinemia. Adiponektin berperan dalam sensitasi insulin melalui berbagai mekanisme. Nikotin yang terkandung dalam rokok dapat beredar ke dalam pembuluh darah dan dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif. Hal ini ditandai dengan peningkatan TNF α dan IL-6 pada sel adiposit. TNF α dapat menekan transkripsi adiponektin dengan dimediasi oleh c-Jun N-terminal kinase (JNK) yang memfosforilasi PPAR γ sehingga menurunkan aktivitas pengikatan DNA-nya. Secara fisiologis, PPAR γ terlibat dalam penyusunan dan sekresi protein chaperonin, Erol α dan DsbA-L. Erol α dapat meningkatkan sekresi dari adiponektin HMW dan DsbA-L berfungsi sebagai isomerase protein disulfida yang dapat mengatur pembentukan ikatan disulfida adiponektin untuk multimerisasi. Penurunan sekresi Erol α dan DsbA-L dapat menurunkan kadar adiponektin. Sitokin IL-6 dapat menekan transkripsi adiponektin secara in vitro pada sel adiposit 3T3-L1. Penurunan kadar adiponektin akan menurunkan aktivasi IRS 1/2 yang merupakan jalur pensinyalan utama dalam mekanisme sensitasi insulin oleh adiponektin, sehingga akan terjadi resistensi insulin. Hal tersebut menunjukkan kandungan nikotin pada rokok menyebabkan penurunan kadar adiponektin plasma sehingga terjadi resistensi insulin, dengan demikian merokok menjadi salah satu faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2.

Kata kunci: merokok, nikotin, resistensi insulin, hipoadiponektinemia, Diabetes Melitus tipe 2

The Effect of Cigarette Smoking on Adiponectin Hormone Levels as A Risk Factor of Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Cigarette contains chemicals that can damage the human body. There are about 7.000 chemicals contained in cigarette smoke, 250 are known to be harmful components and 69 of it, are carcinogenic. Smoking is a risk factor of health problems, such as cardiovascular, pulmonary, neoplastic, and endocrine diseases. Smoking is related to hypoadiponectinemia. Adiponectin plays a role in insulin through various interactions. Nicotine contained in cigarettes circulates in systemic and causes oxidative stress. It is characterized by an increase in TNF α and IL-6 in adipocyte cells. TNF α could inhibit adiponectin transcription mediated by c-Jun N-terminal kinase (JNK) which phosphorylates PPAR γ thereby reducing its DNA binding activity. Physiologically, PPAR γ is involved in the formation and secretion of chaperonin, Erol α , and DsbA-L proteins. Erol α can increase the secretion of HMW adiponectin and DsbA-L which works as a disulfide isomerase protein that can arrange adiponectin disulfide bonds for multimerization. Decreased Erol α and DsbA-L secretions can reduce adiponectin levels. Cytokines IL-6 can inhibit adiponectin transcription in vitro on 3T3-L1 adipocyte cells. Decreased adiponectin levels will reduce the activation of IRS 1/2 which is the main signaling pathway in relation to insulin sensitivity by adiponectin, so insulin resistance will occur. This shows the nicotine content in cigarettes that causes a decrease in plasma adiponectin levels so that insulin resistance occurs, thus smoking becomes one of the risk factors caused by Type 2 Diabetes Mellitus.

Keywords: Hypoadiponectinemia, insulin resistance, nicotine, smoking, Type 2 Diabetes Mellitus

Korespondensi: Shenia Verinda Harsa, alamat Jatimulya No. LXXXVIII Bekasi, HP 081373797319, e-mail sheniaverin@gmail.com

Pendahuluan

Indonesia merupakan negara ketiga dengan jumlah perokok terbesar setelah Cina dan India. Peningkatan konsumsi rokok berdampak pada semakin tingginya beban penyakit akibat rokok dan bertambahnya kematian akibat rokok.^{1,2}

Prevalensi perokok di Indonesia yang tinggi berasal dari berbagai lapisan masyarakat, terutama pada laki-laki, mulai dari anak-anak,

remaja, hingga dewasa.³ Di Provinsi Lampung, tercatat proporsi usia mulai merokok terjadi pada rentang usia 15-19 tahun berada pada posisi tertinggi dengan jumlah proporsi melebihi nilai rata-rata nasional, yakni 60,9%.^{1,2}

Merokok merupakan faktor risiko masalah kesehatan, yaitu penyakit kardiovaskular, penyakit paru, neoplasma, dan endokrinopati, seperti diabetes, sindrom

metabolik, dan inflamasi kronis.⁴ Merokok jangka panjang dapat meningkatkan resistensi insulin, peradangan, peroksidasi lipid, dan disfungsi endotel.⁵

Ada lebih dari 7.000 bahan kimia yang terkandung di dalam rokok, 250-nya diketahui merupakan komponen berbahaya dan 69-nya bersifat karsinogenik.⁶ Salah satu komponen berbahaya di dalam rokok adalah nikotin. Nikotin merupakan alkaloid yang diproduksi secara alami oleh tanaman tembakau. Reseptor nikotin ditemukan di seluruh organ neuron dan non-neuronal atau viseral yaitu reseptor nikotinat asetilkolin. Reseptor ini berpartisipasi dalam *signalling* pada sistem saraf pusat dan perifer serta beberapa jaringan metabolik, seperti pulau pankreas, jaringan adiposa, makrofag, hati, dan otot rangka. Nikotin pada asap rokok secara langsung dapat menghambat sekresi dan ekspresi dari adiponektin pada adiposit.^{7,8}

Adiponektin merupakan hormon protein yang disekresi oleh sel adiposit dan berperan dalam sensitasi insulin, penurunan glukosa darah, dan katabolisme lipid pada jaringan perifer.⁹ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa adiponektin juga diekspresikan oleh jaringan lainnya, seperti osteoblas, sel parenkim hati, miosit, sel epitel, dan jaringan plasenta walaupun dalam jumlah yang sedikit. Adiponektin manusia terdiri dari 244-asam amino *collagen like protein* (30 kDA). Adiponektin berfungsi sebagai antiinflamasi, anti-aterogenik, serta sebagai anti-diabetik karena berperan dalam sensitasi insulin. Kadar Adiponektin berkaitan erat dengan sensitivitas insulin, sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular, dan obesitas.¹⁰⁻¹²

Adiponektin berperan dalam sensitasi insulin melalui berbagai mekanisme, diantaranya merangsang fosforilasi dan aktivasi 5'-adenosin monofosfat, suatu protein kinase pada hati dan otot rangka yang secara langsung mengatur metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin serta melalui mekanisme yang dapat meningkatkan oksidasi asam lemak di hati dan otot rangka melalui aktivasi *peroxisome proliferator-activated receptor α* (PPAR α) sehingga menurunkan kadar trigliserida yang berkorelasi dengan peningkatan sensitivitas insulin.^{13,14}

Intensitas merokok berpengaruh terhadap kadar adiponektin. Kebiasaan merokok berkaitan dengan terjadinya hipoadiponektinemia melalui peningkatan produksi *Tumor necrosis alpha* (TNF α) dan Interleukin-6 (IL-6).^{13,15} Merokok memengaruhi kadar adiponektin melalui lipolisis. Hipoadiponektinemia menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan menjadi faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2.¹⁴

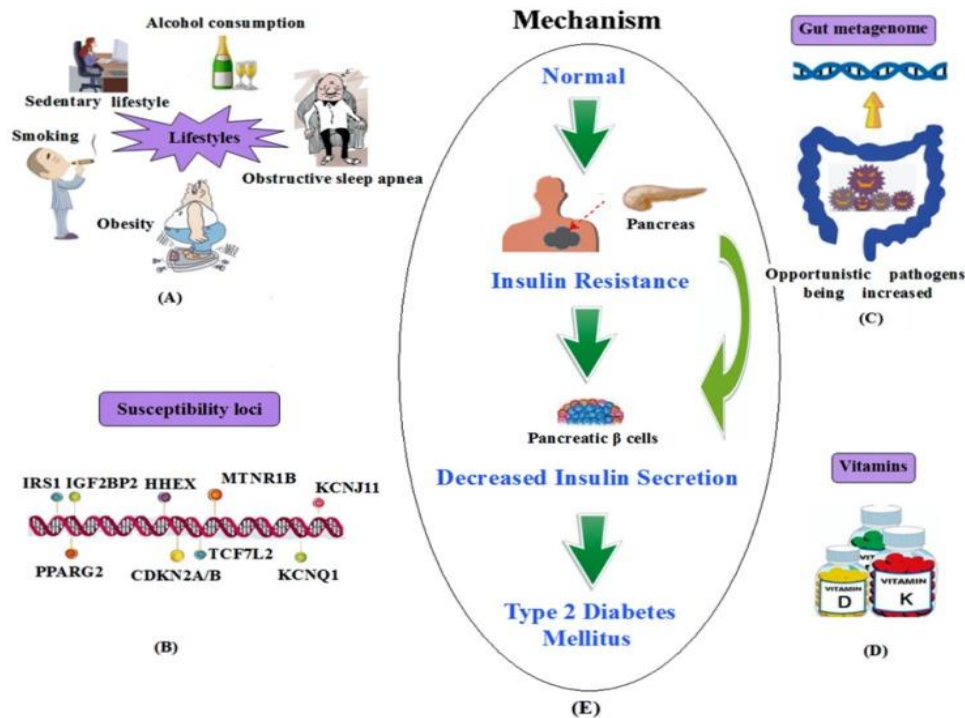
Isi

1. Kandungan asap rokok

Ada lebih dari 7.000 bahan kimia yang terkandung di dalam asap rokok, 250-nya diketahui merupakan komponen berbahaya dan 69-nya bersifat karsinogenik.⁶ Di dalam analisis Hoffmann, 44 komponen bahan kimia berbahaya kecuali tar, nikotin, dan karbon monoksida diklasifikasikan menjadi 9 kelas, yakni amonia, amin aromatik, *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), fenol, karbonil, asam hidrosianat, nitrosamin, elemen anorganik, dan organik volatil lainnya.¹⁶ Berdasarkan studi lainnya, ditemukan komponen senyawa berbahaya terbaru yang terkandung di dalam asap rokok, yakni aseton, asetonitril, kadmium, metil klorida, etil metil keton, propionaldehida, dan toluen.¹⁷ Pada asap rokok, kandungan bahan kimia dapat ditemukan dalam fase gas, partikulat, atau keduanya. Fase gas terdiri dari bahan kimia yang dapat bertahan dalam bentuk gas pada jangka waktu yang cukup lama, contohnya nitrogen (N₂), oksigen (O₂), karbon dioksida (CO₂), CO, asetaldehid, metana, hidrogen sianida (HCN), asam nitrat, aseton, akrolein, amonia, metanol, hidrogen sulfida (H₂S), hidrokarbon, nitrosamin fase gas, dan senyawa karbonil. Konstituen dalam fase partikulat termasuk asam karboksilat, fenol, air, humektan, nikotin, terpenoid, lilin parafin, *tobacco-specific nitrosamines* (TSNAs), PAH, dan katekol.¹⁸

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang bersifat kronis, ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena defisiensi insulin secara relatif



Gambar 1. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2.²³

maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yakni kerusakan sel β pankreas karena faktor eksternal, penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas, serta kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer.¹⁹

Hiperglikemia pada DM ditandai dengan kadar glukosa darah (gula darah) melebihi nilai normal, yakni kadar gula darah sewaktu lebih dari atau sama dengan 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa lebih dari atau sama dengan 126 mg/dl. Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.^{20,21}

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan keadaan intoleransi glukosa akibat gangguan sensitivitas insulin pada hati, otot rangka, dan jaringan lemak, serta gangguan sekresi insulin oleh pankreas.²¹ DMT2 terutama disebabkan oleh faktor gaya hidup dan genetik (**Gambar 1**). Komplikasi yang sering terjadi pada DMT2, seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati, dan retinopati. Diabetes dan komplikasinya berkaitan dengan penurunan kualitas kehidupan masyarakat

sehingga menghasilkan beban ekonomi dan sosial yang sangat besar.²²

2.1 Faktor risiko DMT2

Sejumlah faktor gaya hidup diketahui berpengaruh terhadap perkembangan DMT2 diantaranya adalah aktivitas fisik, gaya hidup kurang gerak, merokok dan konsumsi alkohol. Faktor lain yang berdasarkan penelitian juga berpengaruh terhadap terjadinya DMT2 adalah kerentanan gen pada suatu lokus, metagenom usus, dan kadar vitamin di dalam tubuh (vitamin D dan K).²³

2.2 Jaringan adiposa, adipokin, dan adiponektin

Jaringan adiposa tidak hanya berfungsi untuk menyimpan energi, namun juga berperan dalam fungsi metabolik dikarenakan kemampuannya untuk menghasilkan berbagai jenis protein. Faktor-faktor ini secara kolektif disebut sebagai adipokin. Adipokin memiliki aktivitas pro-inflamasi dan antiinflamasi. Keseimbangan antara berbagai faktor ini sangat penting pada proses homeostasis di seluruh tubuh. Jaringan adiposa dapat memengaruhi dan berkomunikasi dengan banyak organ lain, termasuk otak, jantung, pembuluh darah, hati, dan otot, melalui produksi berbagai faktor

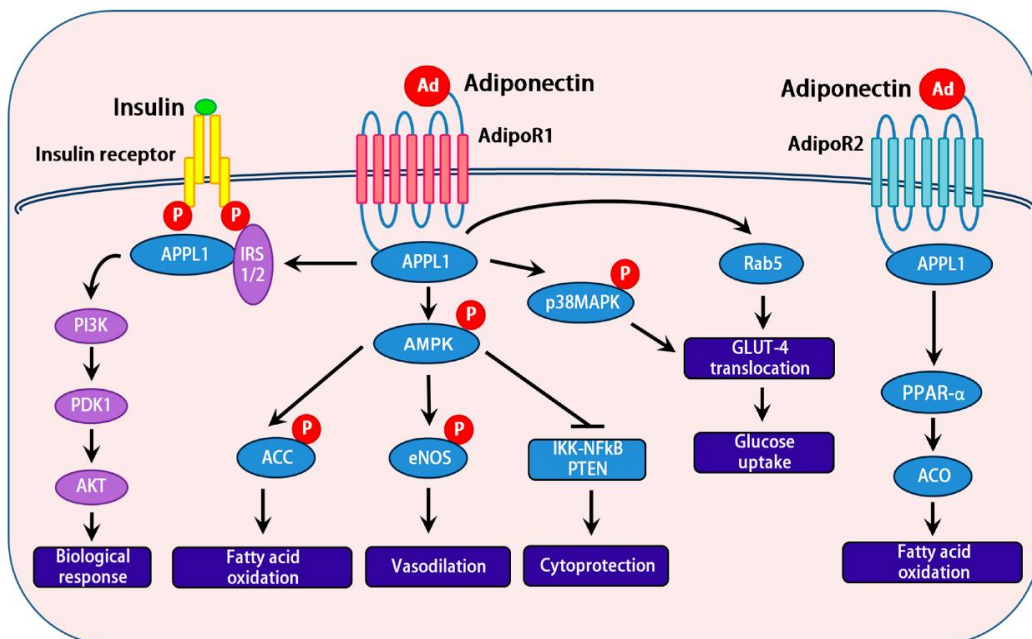
sekretori atau adipokin. Jaringan adiposa sebagian besar terdiri dari sel-sel adiposit. Selain itu, tipe sel lain juga berkontribusi terhadap pertumbuhan dan fungsinya, seperti Pre-adiposit, limfosit, makrofag, fibroblas dan sel-sel vaskuler.²⁴

Adiponektin (juga disebut Acrp30, AdipoQ, apM1, atau GBP28)¹⁰ merupakan protein multimerik 30 kDA yang lebih banyak disekresikan oleh jaringan adiposit putih dibandingkan jaringan adiposit merah. Adiponektin sangat melimpah di plasma darah (kisaran mg/liter) dan menyumbang ~0.01% dari total protein serum manusia.²⁵ Adiponektin manusia terdiri dari 244 residu asam amino, yang terdiri dari region hipervariabel NH2-terminal (asam amino dari 1-18), diikuti oleh domain kolagen yang terdiri dari pengulangan 22 Gly-XY, dan terminal COOH C1q-like globular domain (asam amino dari 108-244).¹²

Adiponektin membentuk 3 jenis oligomer utama (*full length adiponectin*) di dalam plasma darah, yakni *Low Molecular Weight* (LMW) atau homotrimer, *Middle Molecular Weight* (MMW) darah, yakni *Low Molecular Weight* (LMW) atau homotrimer, *Middle Molecular Weight* (MMW) atau atau heksamer, dan *High Molecular Weight* (HMW) atau multimer. LMW merupakan bentuk oligomerik adiponektin yang paling sederhana, penggabungan dari beberapa domain kolagen akan membentuk trimer yang

kemudian distabilkan dengan ikatan disulfida intratrimer di mana proses ini dibantu oleh Cys³⁶. Pembentukan ikatan disulfida antara dua trimer yang dibantu oleh Cys³⁶ bebas menghasilkan heksamer atau MMW. Modifikasi pascatranslasi, terutama hidroksilasi dan beberapa glikosilasi lanjut pada residu lisin di dalam domain kolagen, sangat penting untuk pembentukan HMW.²⁵ HMW merupakan bioaktif isoform yang berperan paling dominan dalam sensitivitas insulin dan mencegah diabetes. Beberapa studi menyatakan, bahwa kadar HMW yang rendah lebih menunjukkan sebagai prediktor terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 daripada total adiponektin.^{12,25}

Adiponektin yang secara biologis aktif juga terdapat dalam bentuk globular, domain globular adiponektin C1q terbentuk dari mekanisme proteolisis pada *full-length* protein.^{10,12} Biosintesis dan sekresi adiponektin terjadi pada adiposit yang sudah matang. Proses ini diatur oleh berbagai molekul chaperonin pada retikulum endoplasma yang terdiri dari; ERp44 (*endoplasmic reticulum resident protein*), Ero1-L α (*ER oxidoreductase 1-La*), dan DsbA-L (*disulfida-bond A oxidoreductase-like protein*). ERp44 membentuk ikatan campuran dengan adiponektin melalui residu Cys³⁶. Kebalikan dari efek inhibisi ERp44 pada pembentukan adiponektin HMW, Ero1-L α justru dapat meningkatkan sekresi dari adiponektin HMW.



Gambar 2. Reseptor Adiponektin (AdipoR1 dan AdipoR2).¹⁰

DsbA-L berfungsi sebagai isomerase protein disulfida yang dapat mengatur pembentukan ikatan disulfida adiponektin untuk multimerisasi.¹²

Peran adiponektin dalam metabolisme glukosa adalah melalui reseptor adiponektin 1 (AdipoR1) dan reseptor adiponektin 2 (AdipoR2) (**Gambar 2**). Resistensi insulin terjadi akibat penurunan ekspresi reseptor ini.¹⁰ AdipoR1 dan AdipoR2 merupakan reseptor yang secara struktural terdiri atas tujuh domain transmembran. AdipoR1 dan AdipoR2 masing-masing diekspresikan dari gen yang terletak di daerah kromosom 1p36.13-q41 dan 12p13.31. Secara struktural, reseptor ini berbeda dengan G - *Protein Coupled Receptor* (GPCR) klasik di mana keduanya (AdipoR1 dan AdipoR2) memiliki topologi membran terbalik dengan ujung terminal NH-2 yang pendek. Pada bagian ekstraseluler terdapat domain terminal COOH yang terdiri dari kurang lebih 25 asam amino. AdipoR1 memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap adiponektin globular dibandingkan pada *full length adiponectin*. Reseptor ini (AdipoR1) paling banyak diekspresikan di otot. Berbeda dengan AdipoR1, AdipoR2 paling banyak diekspresikan di hati dan memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap *full length adiponectin*.¹²

Adiponektin bekerja melalui reseptor AdipoR1 / AdipoR2 yang berinteraksi dengan APPL1 untuk menstimulasi jalur pensinyalan, terutama melalui fosforilasi AMPK (*adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase*). Selain melalui jalur ini, adiponektin juga bekerja pada jalur pensinyalan yang melibatkan molekul pensinyalan seperti PPAR α , p38MAPK, dan NFkB. Fosforilasi AMPK mendorong penggunaan glukosa yang dapat meningkatkan oksidasi asam lemak, meningkatkan penyerapan glukosa di otot, dan mengurangi glukoneogenesis di hati.^{10,26}

2.3 Adiponektin dan insulin

Transduksi sinyal adiponektin melibatkan interaksi silang dengan jalur pensinyalan insulin. Insulin dan adiponektin berinteraksi pada masing-masing reseptornya dan memicu kaskade pensinyalan. Aktivasi dari IRS (*Insulin Receptor Substrate*) 1/2 merupakan jalur pensinyalan utama dalam mekanisme sensitasi

insulin oleh adiponektin. Selanjutnya, aksi metabolisme insulin terutama dilakukan melalui jalur PI3K/AKT yang akhirnya meningkatkan sintesis protein, lipogenesis, pengambilan dan penggunaan glukosa, menurunkan lipolisis dan glukoneogenesis.¹²

3. Pengaruh merokok terhadap insulin dan adiponektin

Merokok dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif yang dapat merusak fungsi dan komponen sel, termasuk DNA, metabolisme mitokondria, lipid, protein, dan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat menurunkan sekresi dan ekspresi adiponektin.^{7,27}

Paparan asap rokok jangka panjang dapat menyebabkan:

3.1 Peradangan sistemik

Peradangan jalan nafas yang ditandai dengan peningkatan kadar neutrofil, makrofag, dan infiltrasi limfosit T yang teraktivasi serta peningkatan konsentrasi sitokin, seperti TNF α , IL-6 dan IL-8. Merokok dapat menyebabkan terjadinya peradangan sistemik yang dimediasi oleh TNF α .²⁸

Peningkatan TNF α dapat menurunkan ekspresi mRNA adiponektin.^{7,28-29} TNF α dapat menekan ekspresi aktivator, salah satunya adalah aktivator yang terlibat dalam ekspresi gen yang menghasilkan adiponektin, yakni PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*). Efek supresi dari TNF α pada transkripsi adiponektin dimediasi oleh c-Jun N-terminal kinase (JNK), yang memfosforilasi PPAR γ sehingga menurunkan aktivitas pengikatan DNA-nya.³⁰ Pada studi yang telah dilakukan menggunakan tikus, TNF α memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar HMW tetapi tidak pada LMW.³¹ PPAR γ merupakan anggota dari subfamili PPAR yang merupakan faktor transkripsi yang banyak diekspresikan oleh sel adiposit. PPAR γ dapat meningkatkan kadar dan sekresi adiponektin dengan merangsang ekspresi gen protein chaperonin yang terlibat dalam penyusunan dan sekresi adiponektin seperti, Erol α dan DsbA-L. Aktivasi PPAR γ meningkatkan tingkat ekspresi Ero1-L α dalam adiposit matang dan dapat meningkatkan DsbA-L.^{32,33} Penekanan pada PPAR γ menyebabkan penurunan pada ekspresi

Ero1- α dan DsbA-L sehingga terjadi penurunan pada sekresi HMW dan multimerisasi adiponektin. Penurunan HMW plasma menjadi biomarker superior untuk terjadinya resistensi insulin, sindrom metabolik, dan Diabetes Melitus Tipe 2.¹⁰

3.2 Memengaruhi diferensiasi sel adiposit

Merokok secara langsung menyebabkan terjadinya diferensiasi pada sel adiposit yang dapat mendorong pelepasan asam lemak bebas. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok dapat beredar secara sistemik dan berikatan dengan reseptor β -adrenergik pada permukaan sel adiposit. Ikatan ini distimulasi oleh katekolamin di mana pelepasannya distimulasi oleh nikotin yang ada pada jaringan otak, seperti striatum dan hipotalamus. Ikatan antara nikotin pada dengan reseptor β -adrenergik dapat meningkatkan kadar cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) yang dapat mengaktifasi HSL (*hormone-sensitive lipase*), suatu hormon intraseluler yang berpartisipasi dalam hidrolisis trigliserida pada adiposit, sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas. Peningkatan asam lemak bebas dapat menstimulasi makrofag untuk dapat menghasilkan lebih banyak TNF α , yang selanjutnya menginduksi adiposit untuk mengeluarkan berbagai jenis adipokin lainnya, seperti ICAM-1, IL-6, dan leptin.³⁴

3.3 Menyebabkan resistensi insulin

Sitokin IL-6 dapat menekan transkripsi adiponektin secara in vitro pada sel adiposit 3T3-L1, suatu sel hasil diferensiasi fibroblas 3T3-L1 menjadi sel adiposit putih yang pada umumnya digunakan dalam studi biologi adiposit dalam memahami adipogenesis, metabolisme lipid dan aksi hormon.^{29,35}

Nikotin yang terkandung dalam asap rokok juga dapat meningkatkan lipolisis dari jaringan adiposa melalui mekanisme lainnya, yakni dengan mengaktifasi AMPK α 2 (*AMP-activated protein kinase α 2*) di adiposit, menyebabkan degradasi dari MKP1 (*MAP kinase phosphatase-1*). Nikotin yang menginduksi reduksi MKP1 akan mengaktifasi P38 mitogen-*activated* protein kinase yang kemudian mengaktifasi c-Jun N-terminal kinase

yang pada akhirnya menyebabkan degradasi IRS-1 sehingga terjadi resistensi insulin.²³

Ringkasan

Merokok merupakan faktor risiko masalah kesehatan, dalam hal ini diabetes. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok dapat berikatan dengan reseptor β -adrenergik pada permukaan sel adiposit yang menyebabkan peningkatan asam lemak bebas sehingga menstimulasi makrofag untuk dapat menghasilkan lebih banyak TNF α , dan akhirnya menginduksi adiposit untuk mengeluarkan berbagai jenis adipokin.

Peningkatan TNF α dapat menekan ekspresi PPAR γ sehingga menurunkan produksi HMW dan meningkatkan sekresi adiponektin. Sitokin IL-6 yang disekresi akibat inflamasi adiposit dapat menurunkan produksi adiponektin secara in vitro. Hipoadiponektinemia berperan terhadap resistensi insulin.

Simpulan

Merokok jangka panjang menyebabkan penurunan kadar adiponektin plasma sehingga terjadi resistensi insulin, dengan demikian merokok menjadi salah satu faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Hari tanpa Tembakau Sedunia 31 Mei. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia;2015.
2. Balitbang Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2015.
3. Sasmita PC. Perbandingan Hormon Adiponektin Antara Perokok Aktif dan Perokok Pasif di Wilayah Labuhan Ratu, Bandar Lampung [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung; 2019.
4. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General.

- Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
5. Chelland CS, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation—the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008; 201 (2):225-35.
6. World Health Organization, Tobacco [internet] World Health Organization; 2019 [disitasi tanggal 21 Maret 2020]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
7. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Kida I, Ohishi M, Horio T, Dkk. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension*. 2005; 45(6):1094-100.
8. Somm E. Nicotinic cholinergic signaling in adipose tissue and pancreatic islets biology: revisited function and therapeutic perspectives. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62: 87–101.
9. Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(1):43-58.
10. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116(7):1784–792.
11. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008; 8:7-46.
12. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321.
13. Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Dkk. Smoking and diabetes: is the association mediated by adiponectin, leptin, or C-reactive protein? *J Epidemiol*. 2015;25(2):99-109.
14. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179–88.
15. Takefuji S, Yatsuya H, Tamakoshi K, Otsuka R, Wada K, Matsushita K, Dkk. Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women. *Prev Med*. 2007;45(6):471–75.
16. Zhou G, Xiao W, Xu C, Hu Y, Wu X, Huang F, Dkk. Chemical constituents of tobacco smoke induce the production of interleukin-8 in human bronchial epithelium, 16HBE cells. *Tob Induc Dis*. 2016; 19: 14-24.
17. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(2): 613-28.
18. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). Chemistry and Toxicology of Cigarette Smoke and Biomarkers of Exposure and Harm. 2010; 3.
19. Buraerah H. Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan. *Jurnal Ilmiah Nasiona* [internet]. 2010 [disitasi tanggal 21 Maret 2020]. Tersedia dari: <http://lib.atmajaya.ac.id/default.aspx?tabID=61&src=a&id=186192>
20. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simandibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid 2. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. 2014;2323.
21. Misnadiarly. Diabetes mellitus gangren, ulcer, infeksi: mengenali gejala, menanggulangi, mencegah komplikasi / Misnadiarly. Jakarta: Pustaka Populer Obor; 2006.
22. Zhao Y, Jiang, Z, Guo. New hope for type 2 diabetics: Targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells. *Autoimmunity Reviews*. 2011;11(2):137–42.
23. Wu Y, Song P, Zhang W, Liu J, Dai X, Liu Z, Dkk. Activation of AMPK α 2 in adipocytes is essential for nicotine-induced insulin

- resistance in vivo. *Nat Med.* 2015 Apr;21(4):373-82.
24. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
25. Komai A. Molecular and physiological regulation of adiponectin exocytosis in white adipocytes. Gothenburg: University of Gothenburg; 2015.
26. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jan;91(1):258S-261S.
27. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(10):1038-53.
28. Tanni SE, Pellegrino NR, Angeleli AMY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm (Lond).* 2010; 7:29.
29. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones.* 2012;11(1):8-20.
30. Zappalà G, Rechler MM. IGFBP-3, hypoxia and TNF-alpha inhibit adiponectin transcription. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(4):785-9.
31. He, Y., Lu, L., Wei, X, Dkk. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF-alpha. *Endocrine.* 2016;51:456-68.
32. Qiang L, Wang H, Farmer SR. Adiponectin secretion is regulated by SIRT1 and the endoplasmic reticulum oxidoreductase Ero1-L alpha. *Mol Cell Biol.* 2007;27(13):4698-707.
33. Liu M, Zhou L, Xu A, Lam KS, Wetzel MD, Xiang R, Dkk. A disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 105(47):18302-7.
34. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 3102737.
35. Morrison S, McGee SL. 3T3-L1 adipocytes display phenotypic characteristics of multiple adipocyte lineages. *Adipocyte.* 2015;4(4):295-302.