

[ARTIKEL REVIEW]

EFFECT OF NICOTINE IN CIGARETTE FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M. Dwi Ario

Faculty of Medicine, Lampung University

Abstract

Smoking is one of the habits of the people nowadays that can cause health problems. One of disease resulted from exposure to cigarette smoking is type 2 Diabetes Mellitus (DM). Nicotine, known as the main active part in cigarettes is responsible for the association between cigarette smoking and development of type 2 DM, followed by role of the nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) and other complex potential mechanisms. The effect of nicotine on insulin such as decrease insulin release, negatively affect insulin action, impaired pancreatic β -cells and development of insulin resistance. Nicotine has an influence to lead on the development of type 2 DM and smoking cessation is important to improve glucose control in type 2 DM who smoke.

Keywords: insulin, nicotine, smoking, type 2 DM

Abstrak

Merokok merupakan salah satu kebiasaan masyarakat sekarang yang dapat mengakibatkan gangguan kesehatan. Salah satu penyakit yang menjadi faktor resiko penyakit dari paparan asap rokok yaitu Diabetes Melitus (DM) tipe 2. Nikotin yang dikenal sebagai bahan aktif utama pada rokok bertanggung jawab sebagai penyebab dari asap rokok terhadap perkembangan DM tipe 2, diikuti oleh peran *nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs)* dan mekanisme – mekanisme potensial kompleks lainnya. Pengaruh nikotin terhadap insulin yaitu penurunan pelepasan insulin, pengaruh negatif pada kerja insulin, gangguan sel β pankreas dan perkembangan resistensi insulin. Nikotin memiliki pengaruh terhadap perkembangan DM tipe 2 dan berhenti merokok penting untuk memperbaiki kontrol gula pada pasien DM tipe 2 yang merokok.

Kata kunci: DM tipe 2, insulin, merokok, nikotin

..

Korespondensi: M . Dwi Ario | muhammaddwiario@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi karena kelenjar pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara adekuat atau karena tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif atau kedua-duanya. Diabetes Melitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, yang dikenal

sebagai *insulin-dependent* atau *childhood onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin dan DM tipe 2, yang dikenal dengan *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efektif yang kemudian mengakibatkan kelebihan berat badan dan kurang aktivitas fisik sedangkan diabetes gestasional adalah hiperglikemia yang



diketahui pertama kali saat kehamilan.¹⁻²

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik. Diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang dan disfungsi beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah, yang menimbulkan berbagai macam komplikasi, antara lain aterosklerosis, neuropati, gagal ginjal dan retinopati.³

Diabetes Melitus juga biasa disebut dengan *the silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Penyakit yang akan ditimbulkan antara lain gangguan penglihatan mata, katarak, penyakit jantung, penyakit di ginjal, impotensi seksual, luka sulit sembuh dan membusuk/gangren, infeksi paru-paru, gangguan pembuluh darah, stroke dan sebagainya. Tidak jarang, penderita DM yang sudah parah menjalani amputasi anggota tubuh karena terjadi pembusukan.⁴

Jenis Diabetes Melitus yang paling banyak diderita adalah DM Tipe 2. DM Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gulah darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin).⁴

Manifestasi komplikasi kronik dapat terjadi pada tingkat pembuluh darah kecil (mikrovaskular) dan pembuluh darah besar (makrovaskular) yaitu pembuluh darah serebral, pembuluh darah koroner dan pembuluh darah perifer.⁵

Pada era globalisasi saat ini, umumnya masih banyak gaya hidup masyarakat yang masih belum

memahami tentang pentingnya kesehatan. Masyarakat pada umumnya mengkonsumsi segala jenis makanan, seperti: makanan tinggi lemak dan kolesterol tanpa diimbangi dengan olahraga atau aktifitas fisik untuk membakar lemak serta malakukan gaya hidup yang salah seperti minum minuman keras dan kebiasaan merokok yang kesemuanya itu dapat menimbulkan dampak yang buruk bagi kesehatan. Salah satu penyakit yang dapat terjadi akibat masalah kesehatan tersebut yaitu penyakit DM terutama DM tipe 2.³

Tingginya prevalensi DM yang sebagian besar tergolong dalam DM tipe 2 disebabkan oleh interaksi antara faktor-faktor kerentanan genetik dan paparan terhadap lingkungan. Faktor yang dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 di antaranya adalah kebiasaan makan yang tidak seimbang akan menyebabkan obesitas. Kondisi obesitas tersebut akan memicu timbulnya DM tipe 2. Pada orang dewasa, obesitas akan memiliki resiko timbulnya DM tipe 2, empat kali lebih besar dibandingkan dengan orang dengan status gizi normal.²

Selain pola makan yang tidak seimbang dan gizi lebih, aktivitas fisik juga merupakan faktor resiko mayor dalam memicu terjadinya DM. Latihan fisik yang teratur dapat meningkatkan kualitas pembuluh darah dan memperbaiki semua aspek metabolik, termasuk meningkatkan kepekaan insulin serta memperbaiki toleransi glukosa.²

Selain aktivitas fisik dan obesitas, kebiasaan merokok juga dapat memicu terjadinya penyakit DM Tipe 2. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Retno Ningsih yang



menyebutkan bahwa perilaku merokok yang buruk berhubungan dengan komplikasi kronis DM Tipe 2 dibandingkan dengan yang bukan perokok.³ Nikotin, yang diketahui sebagai bahan aktif utama pada tembakau sebagai bahan rokok, bertanggung jawab terhadap resiko penyakit DM tipe 2 berkaitan dengan asap rokok.⁶

DISKUSI

Farmakologi dan fisiologi nikotin

Merokok dikenal sebagai faktor resiko untuk penyakit jantung koroner. Namun, setelah bertahun-tahun, pengumpulan data penelitian menunjukkan bahwa perokok yang merokok dalam waktu yang lama/kronik mempunyai resiko yang lebih tinggi juga untuk terjadinya resistensi insulin. Pada pasien diabetes, diketahui merokok memperburuk kontrol metabolik. Dapat dibuktikan bahwa dosis insulin yang lebih besar diperlukan untuk kontrol metabolik yang sama pada pasien diabetes yang bukan perokok.⁶

Nikotin dikenal sebagai bahan kimia aktif pada rokok yang bertanggung jawab untuk terjadinya diabetes. Nikotin, secara alami ditemukan sebagai alkaloid pada tembakau, *Nicotiana tabacum*. Pada manusia, ketika nikotin terhirup, nikotin secara cepat masuk ke dalam aliran darah, dapat menembus sawar darah otak dan juga mencapai sistem saraf pusat (SSP) dan bekerja sebagai stimulan. Nikotin dimetabolisme di hati oleh *cytochrome* P450 enzim CYP2A6 dan CYP2B6 yang membentuk macam metabolit contohnya seperti kotinin, ion iminium nikotin, nikotirin dan nornikotin, 70 sampai 80% diubah

sebagai kotinin dan akan diekskresi melalui urin.⁷

Tembakau dan rokok juga mengandung bahan lain seperti tar, arsenik, 1,3-*butadiene* dan karbon monoksida. Bahan-bahan lainnya seperti nitrosamine, aldehid dan organik kecil juga ditemukan di asap rokok yang memiliki pengaruh terhadap resiko kanker akibat merokok. Efek dari bahan-bahan ini pada sistem endokrin belum diketahui dengan jelas.⁸

Di otak, nikotin bekerja dengan mengikat dan mengaktifasi reseptor *nicotinic acetylcholine (nAChRs)*, bagian dari kelompok transmembran *ion-channel proteins*, ditemukan di SSP dan sistem saraf tepi (SST) serta beberapa jaringan tubuh. Dopamin memiliki peran dalam pengaruh dari nikotin dan juga memiliki peran penting pada kecanduan tembakau.⁹⁻¹¹ Aktivasi dari *nAChRs* di medula adrenal mengakibatkan peningkatan katekolamin yang nantinya berpengaruh pada sistem kardiovaskular dan respon-respon metabolik. Efek yang terjadi dari nikotin pada manusia dimana terjadi pelepasan katekolamin di aliran darah adalah peningkatan pulsasi dan tekanan darah, pelepasan asam lemak bebas dan mobilisasi dari gula darah/berkebalikan dengan pengaruh insulin. Penurunan temperatur kulit, ketidakseimbangan peningkatan kontraksi dan relaksasi pembuluh darah juga terjadi akibat dari nikotin. Pada tingkat sel, efek dari nikotin yaitu meningkatkan sintesis dan pelepasan neurotransmitter dan hormon, induksi dari stres oksidatif, aktivasi dari faktor transkripsi dan *catecholamine-synthesizing enzyme tyrosine hydroxylase*, dan juga pencegahan dari apoptosis. Mediator



neurotransmisi di SSP dan SST, aktivasi *nAChRs* memiliki konsekuensi fisiologi yang penting pada berbagai organ termasuk di dalamnya sistem endokrin.¹²

Pengaruh nikotin pada insulin

Paparan rokok memperburuk resistensi insulin, meskipun dengan paparan pada perokok pasif dapat menjadi resiko terjadinya sindrom metabolik. Berhenti merokok kemungkinan dapat memperbaiki resistensi insulin, tergantung dari variasi dari berat badan.^{13 - 15} Mekanisme potensial lain terjadinya resistensi insulin akibat nikotin antara lain:⁷

1. Peningkatan dari ekspresi tumor nekrosis faktor- α mengakibatkan pada peningkatan oksigen reaktif dan pelemahan dari *Akt phosphorylation* dan translokasi GLUT4.
2. Peningkatan saturasi dari trigliserida intramioseluler dan diasilgliserol bersamaan dengan peningkatan fosforilasi serin dari *insulin-receptor substrate-1*.
3. Tingkat adiponektin yang turun dengan merokok dan peningkatan dengan penghentian merokok.
4. Paparan asap rokok pada ibu hamil dan menyusui, menurunkan efek pada anaknya, mengakibatkan pada resistensi insulin nantinya pada masa kanak-kanak.
5. Nikotin mengaktivasi *innate*, jalur anti-inflamasi melalui makrofag $\alpha 7$ -*nicotinic acetylcholine receptor* dan gangguan pada jalur ini

memperburuk inflamasi yang terkait nikotin dan resistensi insulin pada tikus, dimana akan konsisten dengan bersama-sama efek anti-inflamasi dari nikotin pada inflamasi pada obesitas.

Pengaruh nikotin pada sel β pankreas

Nikotin mempengaruhi sekresi insulin melalui *nAChRs* pada sel-sel β pankreas. Akhir ini, banyak penelitian menemukan *nAChRs* mengekspresikan banyak tipe-tipe sel non neural berbeda termasuk sel-sel pulau pankreas. Sekresi insulin dapat diatur dengan mekanisme *endogenous pancreatic ganglionic*. Beberapa hasil penelitian secara *in vitro*, menunjukkan bahwa *nAChRs* terdapat pada ganglion di pankreas dan mempengaruhi sekresi insulin melalui mekanisme intraganglionik yang kompleks. Penerjemahan dari mRNA untuk *nAChRs* subunit α -2, α -3, α -4, α -5, α -7 dan β -2 terdeteksi pada sel-sel sekresi insulin oleh reaksi ikatan *transcriptase polymerase*. Tidak hanya paparan nikotin dalam jangka waktu lama tetapi juga paparan dalam waktu singkat mengakibatkan penurunan sekresi insulin. Pada paparan dalam jangka waktu singkat dengan paparan nikotin konsentrasi lebih dari $1\mu\text{mol/L}$ menghambat pelepasan insulin. Sementara itu juga, paparan nikotin selama 48 jam menghambat pelepasan insulin. Penemuan ini mengindikasikan bahwa reseptor-reseptor nikotinik fungsional terdapat pada pulau-pulau pankreas dan sel-sel β dan bagian nikotin secara negatif mempengaruhi fungsi sel β pankreas.⁶ Penelitian lain juga menunjukkan paparan nikotin dapat menyebabkan disfungsi sel β ,



peningkatan apoptosis sel β dan kehilangan sel β , yang mana diperantarai melalui mitokondrial dan/jalur lain terkait.¹⁶

SIMPULAN

Nikotin yang terdapat pada asap rokok memiliki pengaruh terhadap terjadinya DM tipe 2. Pengaruh nikotin terhadap insulin di antaranya menyebabkan penurunan pelepasan insulin akibat aktivasi hormon katekolamin, pengaruh negatif pada kerja insulin, gangguan pada sel β pankreas dan perkembangan ke arah resistensi insulin. Mekanisme–mekanisme potensial lain akibat paparan rokok seperti paparan rokok pada ibu hamil dan menyusui juga memiliki peran terjadinya perkembangan resistensi insulin. Berhenti merokok pada pasien DM tipe 2 yang merokok adalah salah satu cara untuk memperbaiki kontrol gula darah dan perkembangan penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. www.who.int/en/. World Health Organization [cited 2014 Nov 3]. Available from: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/.
2. Wicaksono RP. Faktor–faktor yang berhubungan dengan kejadian Diabetes Melitus tipe 2 (Studi kasus di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Karyadi). Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2011.
3. Anugrah, Hasbullah S dan Surnianti. Hubungan obesitas, aktivitas fisik dan kebiasaan merokok dengan penyakit Diabetes Melitus tipe 2 pada pasien rawat jalan Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar. STIKES Nani Hasanudin Makassar. 2013.
4. Trisnowati SK dan Setyorogo S. Faktor resiko kejadian Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jawa Barat tahun 2012. Jurnal Ilmiah Kesehatan. Jan 2013; 5(1):6.
5. Cahyadi A. Terapi terbaru Diabetes Melitus tipe 2. Medika Jurnal Kedokteran Indonesia. 2010 [cited 2014 Nov 3];36(12). Available from: <http://jurnalmedika.com/edisi-tahun-2010/edisi-no-12-volxxxvi-2010/264-artikel-penyegar/470-terapi-terbaru-diabetes-melitus-tipe-2>.
6. Xie X, Liu Q, Wu J dan Wakui M. Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. Acta Pharmacol Sin. 2009;30(6):784–7.
7. Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K dan Friedman TC. The endocrine effect of nicotine and cigarette smoke. Trends Endocrinol Metab. 2012; 23(7):334–2.
8. Fowles J dan Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. Tob Control. 2003; 12:424–430.
9. Tuesta LM, et al. Recent advances in understanding nicotinic receptor signaling mechanisms that regulate drug self-administration behavior. Biochem Pharmacol. 2011; 82:984–995.
10. Liu RH, et al. The expression and functional role of nicotinic acetylcholine receptors in rat adipocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 310:52–8.
11. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacol Biochem Behav. 2001; 70:439–446.
12. Benowitz NL. Nicotine addiction. N Engl J Med. 2010; 362:2295–2303.
13. Chiolerio A, et al. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. Am J Clin Nutr. 2008; 87:801–9.
14. Thiering E, et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. Int J Hyg Environ Health. 2011; 214:361–8.



15. Inoue K, et al. Early effects of smoking cessation and weight gain on plasma adiponectin levels and insulin resistance. *Intern Med.* 2011; 50:707–712.
16. Sommadossi E, Schwitzgebel VM, Vauthay DM, Camm EJ, Chen CY, Giacobino JP, et al. Prenatal nicotine exposure alters early pancreatic islet and adipose tissue development with consequences on the control of body weight and glucose metabolism later in life. *Endocrinology* 2008; 149: 6289–99.

