

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Mellitus Tipe II (T2DM)**

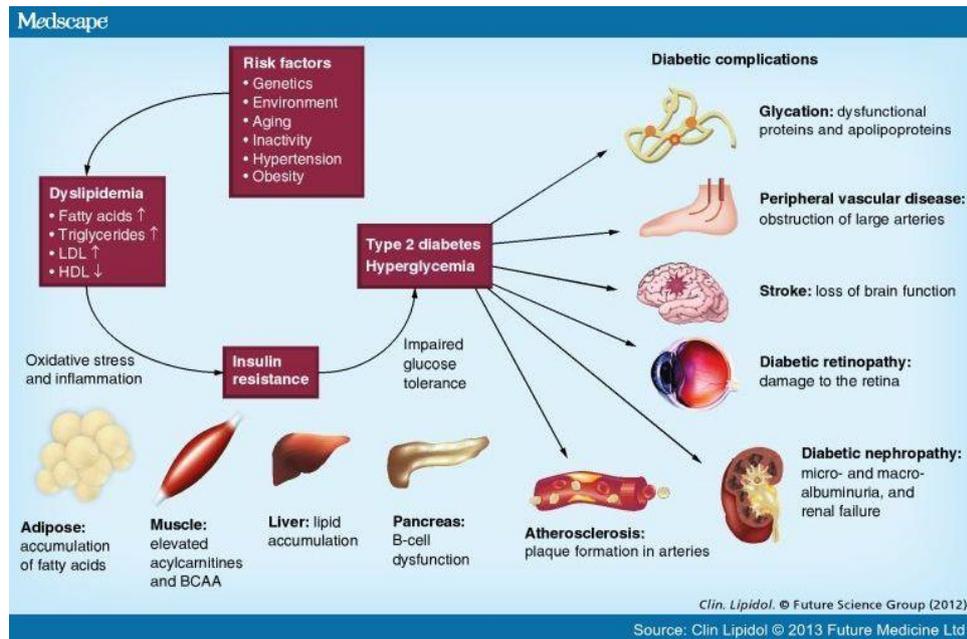
##### **2.1.1 Definisi**

Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Teixeria, 2011). Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemi akibat insensivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes mellitus tipe II dianggap sebagai non insulin dependent diabetes mellitus (Wild et al., 2004; Slamet, 2008).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Kejadian DM Tipe 2 pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes mellitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita diabetes mellitus tipe 1 (Harding et al., 2003; Bennet, 2008).

### 2.1.3 Patofisiologi



Gambar 2.1 Patofisiologi DM tipe II (Khan et al, 2012)

Diabetes melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu:

- Rusaknya sel-sel B pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia, dll)
- Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas
- Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Buraerah, 2010).

Diabetes melitus tipe 2 bukan hanya disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut

sebagai “resistensi insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B pankreas secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Harding et al., 2003; Hastuti, 2008).

Telah ditemukan bahwa pada pasien diabetes mellitus tipe 2 terdapat kenaikan sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, NF- $\kappa$ B, dan TNF- $\alpha$ ). Pada pankreas terdapat kenaikan sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$  dan NF- $\kappa$ B) yang nantinya akan menyebabkan inflamasi yang terjadi di pulau Langerhans dan mengurangi kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk regenerasi serta menyebabkan meningkatnya apoptosis sel  $\beta$  pankreas, sehingga lama kelamaan jumlahnya akan berkurang. Selanjutnya hal ini akan menyebabkan produksi insulin yang tidak adekuat (Esser, 2014). Pemberian diet tinggi lemak ditambah STZ dengan dosis sebesar 30 mg/kgBB pada tikus, dapat memodelkan diabetes mellitus tipe 2 pada tikus (Zhang, 2009). Namun dari pengalaman penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya di laboratorium Farmakologi FKUB, jika tikus diberikan dosis sebesar itu, maka tikus akan langsung mati. Maka pada penelitian ini, penulis akan menggunakan dosis sebesar 22,5 mg/kgBB.

Pada fase awal kelainan diabetes melitus tipe 2, Sel B pankreas mengkompensasi peningkatan dari kadar gula darah dengan peningkatan sekresi insulin. Namun ketika terjadi resistensi insulin dan dikompensasi dengan hiperinsulinemia dalam waktu lama, pankreas tidak dapat

mempertahankan keadaan hiperinsulinemia sehingga akan masuk pada kondisi toleransi glukosa terganggu (TGT). Progresifitas keadaan dari toleransi glukosa normal ke toleransi glukosa terganggu pada awalnya ditandai dengan hiperglikemi post prandial. Dan lebih jauh lagi, terjadinya penurunan sekresi insulin serta peningkatan produksi glukosa hepatic akan mengakibatkan kondisi diabetes dengan hiperglikemi puasa. Pada akhirnya akan terjadi kegagalan sel B pankreas. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 umumnya memang ditemukan dua faktor penyebab, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Merentek E, 2006; Ozougwu et al., 2013).

#### 2.1.4 Faktor Risiko

<b>TABLE 338-3 RISK FACTORS FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b>
Family history of diabetes (i.e., parent or sibling with type 2 diabetes)
Obesity (BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )
Habitual physical inactivity
Race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander)
Previously identified IFG or IGT
History of GDM or delivery of baby >4 kg (>9 lb)
Hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg)
HDL cholesterol level <35 mg/dL (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level >250 mg/dL (2.82 mmol/L)
Polycystic ovary syndrome or acanthosis nigricans
History of vascular disease
<b>Note:</b> BMI, body mass index; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; GDM, gestational diabetes mellitus; HDL, high-density lipoprotein.
<b>Source:</b> Adapted from American Diabetes Association, 2007.

Gambar 2.2 Faktor risiko DM tipe II (ADA, 2007)

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah dan faktor lain. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko

yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM (*first degree relative*), umur  $\geq 45$  tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi  $> 4000$  gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional, dan riwayat lahir dengan berat badan rendah ( $< 2,5$  kg). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan indeks masa tubuh (IMT)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> atau lingkar perut  $\geq 80$  cm pada wanita dan  $\geq 90$  cm pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemi dan diet tidak sehat (Waspadji, 2009).

Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes adalah penderita *polycystic ovarysindrome* (PCOS), penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, PJK, atau *Peripheral Arterial Diseases* (PAD), konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi dan kafein (Buraerah, 2010; Harding et al., 2003; Hastuti, 2008).

### **2.1.5 Diagnosis**

Keluhan dan gejala yang khas ditambah hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $>200$  mg/dl, glukosa darah puasa  $>126$  mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Untuk diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperiksa glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang- kurangnya diperlukan kadar glukosa darah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis DM pada hari yang lain atau Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) yang abnormal. Konfirmasi tidak diperlukan pada keadaan khas hiperglikemia dengan dekompensasi

metabolik akut, seperti ketoasidosis, berat badan yang menurun cepat (Tendra H, 2008).

Ada perbedaan antara uji diagnostik DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, tetapi punya risiko DM (usia > 45 tahun, berat badan lebih, hipertensi, riwayat keluarga DM, riwayat abortus berulang, melahirkan bayi > 4000 gr, kolesterol HDL  $\leq$  35 mg/dl, atau trigliserida  $\geq$  250 mg/dl). Uji diagnostik dilakukan pada mereka yang positif uji penyaring (Waspadji, 2009).

#### **2.1.6 Penatalaksanaan**

Prinsip penatalaksanaan diabetes melitus secara umum ada lima sesuai dengan Konsensus Pengelolaan DM di Indonesia tahun 2006 adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien DM.

Tujuan Penatalaksanaan DM adalah :

- *Jangka pendek* : hilangnya keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman dan tercapainya target pengendalian glukosa darah.
- *Jangka panjang* : tercegah dan terhambatnya progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati (Buraerah, 2010).

Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid,

melalui pengelolaan pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan perilaku.

### 1. Diet

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada penyandang diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat 60-70%, lemak 20-25% dan protein 10-15%. Untuk menentukan status gizi, dihitung dengan Body Mass Index (BMI). Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan.

### 2. *Exercise* (latihan fisik/olahraga)

Dianjurkan latihan secara teratur (3-4 kali seminggu) selama kurang lebih 30 menit, yang sifatnya sesuai dengan *Continous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance* (CRIPE). *Training* sesuai dengan kemampuan pasien. Sebagai contoh adalah olah raga ringan jalan kaki biasa selama 30

menit. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan.

### 3. Pendidikan Kesehatan

Pendidikan kesehatan sangat penting dalam pengelolaan. Pendidikan kesehatan pencegahan primer harus diberikan kepada kelompok masyarakat risiko tinggi. Pendidikan kesehatan sekunder diberikan kepada kelompok pasien DM. Sedangkan pendidikan kesehatan untuk pencegahan tersier diberikan kepada pasien yang sudah mengidap DM dengan penyulit menahun.

### 4. Obat Diabetes Mellitus

Jika pasien telah melakukan pengaturan makan dan latihan fisik tetapi tidak berhasil mengendalikan kadar gula darah maka dipertimbangkan pemakaian obat hipoglikemik.

#### a. Antidiabetik oral

Penatalaksanaan pasien DM dilakukan dengan menormalkan kadar gula darah dan mencegah komplikasi. Lebih khusus lagi dengan menghilangkan gejala, optimalisasi parameter metabolik, dan mengontrol berat badan. Bagi pasien DM tipe 1 penggunaan insulin adalah terapi utama. Indikasi antidiabetik oral terutama ditujukan untuk penanganan pasien DM tipe 2 ringan sampai sedang yang gagal dikendalikan dengan pengaturan asupan energi dan

karbohidrat serta olah raga. Obat golongan ini ditambahkan bila setelah 4-8 minggu upaya diet dan olah raga dilakukan, kadar gula darah tetap di atas 200 mg% dan HbA1c di atas 8%. Jadi obat ini bukan menggantikan upaya diet, melainkan membantunya. Pemilihan obat antidiabetik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Pemilihan terapi menggunakan antidiabetik oral dapat dilakukan dengan satu jenis obat atau kombinasi. Pemilihan dan penentuan regimen antidiabetik oral yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit DM serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada. Dalam hal ini obat hipoglikemik oral adalah termasuk golongan sulfonilurea, biguanid, *inhibitor alfa glukosidase* dan *insulin sensitizing* (Departemen Kesehatan, 2005).

#### b. Insulin

Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5808 pada manusia. Insulin mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai yang dihubungkan dengan jembatan disulfide, terdapat perbedaan asam amino kedua rantai tersebut. Jika pasien yang sudah mengkonsumsi monoterapi non insulin dalam dosis maksimal tidak mencapai target

pengobatan dalam waktu tiga bulan, maka ditambahkan OAD lini kedua atau insulin basal. Dan dapat dianjurkan untuk langsung memberikan pengobatan insulin pada pasien T2DM dengan gejala dan memiliki peningkatan gula darah ( $\geq 300$ mg/dl) atau A1C ( $\geq 10\%$ ). Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat maupun metabolisme protein dan lemak. Fungsi insulin antara lain menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan, menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif, menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa (William et al., 2017).

### **2.1.7 Komplikasi**

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Menurut PERKENI komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu: (Hastuti, 2008; Waspadji, 2009)

#### **a. Komplikasi akut**

Hipoglikemia, adalah kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal ( $< 50$  mg/dl). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1-2 kali per minggu, Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.

Hiperglikemia, hiperglikemia adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolakto asidosis.

b. Komplikasi Kronis

Komplikasi makrovaskuler, komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita DM adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.

Komplikasi mikrovaskuler, komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi.

## 2.2 Homa Beta dan C-Peptide

Resistensi insulin dan disfungsi progresif sel beta pankreas merupakan dua penyebab utama dalam patogenesis T2DM. Dan penilaian model homeostasis (HOMA) merupakan alat pengukuran yang sudah tervalidasi untuk memperkirakan resistensi insulin dan fungsi sel beta. Model HOMA awalnya diusulkan oleh Matthews pada tahun 1985 dan dianggap sebagai model struktural yang mendasari dasar fisiologis untuk putaran umpan balik antara hati dan sel beta pankreas saat puasa. HOMA Beta didapatkan dari penilaian matematis yang didapatkan dari keseimbangan antara produksi glukosa hati dan sekresi insulin dari kadar

glukosa dan insulin puasa. HOMA Beta dihitung dengan menggunakan rumus  $\{(20 \times \text{insulin puasa } (\mu\text{IU/ml})) / (\text{glukosa puasa (mmol/ml)} - 3,5)\}\%$ . Nilai normal HOMA Beta berbeda-beda sesuai etnik, namun berkisar diantara 70%-150%, tingkat HOMA Beta yang rendah daripada tingkat normal meningkatkan faktor risiko diabetes (Song et al., 2007).

Diperlukan kadar insulin puasa untuk mengukur HOMA Beta, dan dalam peredaran darah insulin tidak beredar sendiri selama perjalanannya dari sel beta pankreas. Pada sel beta pankreas terjadi biosintesis dari insulin menjadi preproinsulin dalam bentuk rantai tunggal yang kemudian akan dipecahkan menjadi proinsulin. Proinsulin tersebut akan dipecah kembali oleh protease spesifik menjadi insulin dan *connecting peptide* (C-peptide) yang akan berjalan secara simultan di dalam aliran darah. Pada penderita T2DM saat puasa biasanya didapatkan kadar *C-peptide* yang rendah namun kadar glukosa darah yang tinggi menggambarkan kadar insulin darah puasa yang rendah bisa merupakan indikasi dari T2DM. Bila didapatkan kadar C-peptide yang tinggi dengan kadar glukosa darah yang rendah bisa menjadi indikasi dari resistensi insulin, kadar glukosa darah yang rendah bisa terjadi karena pengaruh obat-obat anti diabetes (Marshall et al., 2004)

## **2.3 Tanaman Tembakau**

### **2.3.1 Definisi**

Tembakau adalah tanaman musiman yang tergolong dalam tanaman perkebunan. Pemanfaatan tanaman tembakau terutama pada daunnya yaitu untuk pembuatan rokok.

Tanaman tembakau diklasifikasikan sebagai berikut :

Famili : *Solanaceae*

Sub Famili : *Nicotianae*

Genus : *Nicotianae*

Spesies : *Nicotiana tabacum* dan *Nicotiana rustica* (Cahyono, 1998).

*Nicotiana tabacum* dan *Nicotiana rustica* mempunyai perbedaan yang jelas. Pada *Nicotiana tabacum*, daun mahkota bunganya memiliki warna merah muda sampai merah, mahkota bunga berbentuk terompet panjang, daunnya berbentuk lonjong pada ujung runcing, kedudukan daun pada batang tegak, merupakan induk tembakau sigaret dan tingginya sekitar 120 cm. (Cahyono, 1998).

### **2.3.2 Batang dan Daun Tembakau**

Batang tanaman tembakau agak bulat, lunak tetapi kuat, makin ke ujung makin kecil. Ruas batang mengalami penebalan yang ditumbuhi daun, dan batang tanaman tidak bercabang atau sedikit bercabang. Pada setiap ruas batang selain ditumbuhi daun juga tumbuh tunas ketiak daun, dengan diameter batang 5 cm. Fungsi dari batang adalah tempat tumbuh daun dan organ lainnya, tempat jalan pengangkutan zat hara dari akar ke daun, dan sebagai jalan menyalurkan zat hasil asimilasi ke seluruh bagian tanaman.

Bentuk daun tembakau adalah bulat lonjong, ujungnya meruncing, tulang daun yang menyirip, bagian tepi daun agak bergelombang dan licin. Daun bertangkai melekat pada batang, kedudukan daun mendatar atau tegak. Ukuran dan ketebalan daun tergantung varietasnya dan

lingkungan tumbuhnya. Daun tembakau tersusun atas lapisan *palisade parenchyma* pada bagian atasnya dan *spongy parenchyma* pada bagian bawah. Jumlah daun dalam satu tanaman berkisar 28–32 helai, tumbuh berselang–seling mengelilingi batang tanaman (Abdullah, 1982).

### **2.3.3 Nikotin pada Tembakau**

Nikotin adalah suatu alkaloid dengan nama kimia *3-(1-metil-2-pirolidil) piridin*. Saat diekstraksi dari daun tembakau, nikotin tak berwarna, tetapi segera menjadi coklat ketika bersentuhan dengan udara. Nikotin dapat menguap dan dapat dimurnikan dengan cara penyulingan uap dari larutan yang dibasakan (Benowi, 1996).

Nikotin adalah zat alkaloid yang ada secara natural di tanaman tembakau. Nikotin juga didapati pada tanaman-tanaman lain dari famili biologis Solanaceae seperti tomat, kentang, terung dan merica hijau pada level yang sangat kecil dibanding pada tembakau. Zat alkaloid telah diketahui memiliki sifat farmakologi, seperti efek stimulan dari kafein yang meningkatkan tekanan darah dan detak jantung (Wolff, 1994).

### **2.3.4 Mekanisme Nikotin dalam Menurunkan Kadar Gula Darah**

Nikotin pada dosis rendah dapat menurunkan gula darah melalui stimulasi sel beta di pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin dan menghambat inflamasi di jaringan adiposa yang menghambat resistensi insulin. Nikotin menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresi insulin melalui aktivasi nAChR. Aktivasi nAChR meningkatkan segresi dan rekonstruksi inositol phospholipids dan kemudian meningkatkan sensitivitas kalsium pada sel tersebut. Peningkatan intraseluler dari kalsium dapat menstimulasi sekresi insulin pada pankreas. Aktivasi saraf

postganglion pada dorsal motor vagus juga dapat meningkatkan sekresi acetylcholine di pankreas (Hosseini 2014, Merentek 2006). Nikotin dapat menghambat inflamasi dengan berikatan dengan reseptor  $\alpha$ -7 *nicotinic acetylcholine* ( $\alpha$ 7nAChR). Reseptor ini menurunkan pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi didalam tubuh seperti TNF- $\alpha$ , IL-1beta, IL-6 and dan juga IL-18 (Marjolein, 2009). Nikotin juga dapat menurunkan gula darah melaluimekanisme stimulasi sistem orexin yang bekerja bersama sistem kolinergik nikotinik sebagai pengatur pusat metabolisme glukosa pada saraf pusat dengan memperbaiki proses glukoneogenesis hepar terutama pada kondisi resistensi insulin, serta dapat menurunkan kadar gula darah pada fase istirahat disiang hari serta dapat mencegah inflamasi hepar yang berhubungan dengan resistensi insulin melalui jalur saraf parasimpatetik yang terlibat dalam produksi IL-6 oleh sel kupffer di hepar, dimana nikotin menurunkan produksi IL-6 dan meningkatkan fosforilasi insulin pada hepar.

### **2.3.5 Kandungan Zat Aktif pada Daun Tembakau**

Daun Tembakau mengandung senyawa alkana, Hidrokarbon Isoprenoid, Hidrokarbon Aromatik, Sterols, Isoprenoid Oksigen, Aldehyd, Keton, Kuinon, Alkohol, Ester, Nitril, Eter, Sulfur, Fenol, Asam Klorogenik, alkaloid, pigmen coklat, karbohidrat, asam amino, dan protein. Kandungan terbesar yang ada pada daun tembakau adalah senyawa alkaloid dan nikotin termasuk dalam senyawa ini (Stedman, 2014). Pada daun tembakau juga terdapat zat fitokimia yang berbeda manfaatnya antara satu dan yang lainnya, seperti tannins, flavonoids, steroids, dan saponins. Tannins menginduksi fosforilasi reseptor insulin dan

menghambat adipogenesis untuk membantu menurunkan kadar gula darah tanpa meningkatkan adiposit, sehingga dapat meningkatkan fosforilasi pada adiposit serta tidak terjadi penimbunan lemak terurai pada darah (Liu et al., 2005). Flavonoids pada sisi lain, dikenal sebagai antioksidan yang kuat dan dapat mempertahankan fungsi sel Beta melalui pengurangan kerusakan jaringan pada sel perifer (adiposit, otot) serta pada liver akibat stres oksidatif dan melindungi progresi dari resistensi insulin (Song et al., 2005). Kandungan fitokimia serta zat aktif pada daun tembakau dipercaya dapat mempercepat penyembuhan luka dan bisa bekerja sebagai obat anti inflamasi untuk menghambat perkembangan penyakit dengan meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi (Liu et al., 2005).