

**HUBUNGAN ANTARA KONSENTRASI ASAM URAT SERUM  
DENGAN RESISTENSI INSULIN PADA PENDUDUK SUKU BALI ASLI  
DI DUSUN TENGANAN PEGRINGSINGAN KARANGASEM**

Ida Bagus Ngurah Wisesa, Ketut Suastika  
Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah, Denpasar  
e-mail: ksuastika@yahoo.com

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN SERUM URIC ACID CONCENTRATION  
AND INSULIN RESISTANCE ON BALINESE PEOPLE  
IN TENGANAN REGION

Elevated serum uric acid concentrations are commonly seen in association with individual cardiovascular risk factor such as hypertriglyceridemia, hypertension, obesity, and hyperglycemia, a cluster that, when found together in the same person, characterizes the so-called metabolic syndrome. The original conceptualization of this syndrome was on the basis of resistance to the actions of insulin. The reduction of endothelial nitric oxide bioavailability and the production of reactive oxygen species by uric acid may be the mechanism for insulin resistance. Otherwise insulin has a physiological action on renal tubules by stimulating reabsorption of sodium and urate, resulting an increase in serum uric acid levels. In this condition, HOMA-IR was the model which is a convenient means of evaluating insulin resistance.

To know the association between serum uric acid concentration and insulin resistance, a cross sectional analytic study was conducted on Balinese in Tenganan region between Desember 2007 and January 2008. The study involved 80 participants age of 18-65 years old, agree to participate by informed consent. Serum concentration of insulin was measured by immunoassay method, plasma glucosa, serum uric acid, HDL-cholesterol, triglycerides, serum creatinin, were determined by enzymatic procedure after overnight fast. Descriptive statistic analysis on numeric data presented as mean  $\pm$  SD, nominal and ordinal data in proportion. Inferential statistic analysis with bivariate Kendall's tau correlation and simple logistic regression was performed and multiple logistic regression was used to know the independency of its association.

Of 80 eligible samples, 39 (49%) men, and 41 (51%) women, mean age was  $41.73 \pm 12.41$  yo, mean of waist circumference was  $77.99 \pm 10.91$  cm, mean of serum uric acid concentration was  $5.49 \pm 1.38$  mg/dL, mean of plasma glucosa was  $92.04 \pm 8.79$  mg/dL, median of insulin was 2.70 (2.00 – 17.90)  $\mu$ U/mL, median of HOMA-IR was 0.685 (0.38-4.10), mean of HDL cholesterol was  $59.19 \pm 14.01$  mg/dL, and median of triglycerides was 122.50 (48 – 369) mg/dL. In univariate analysis, the insulin resistance were positively correlated with serum uric acid, waist circumference, and triglycerides ( $r=0.234$ ;  $P=0.003$ ), ( $r=0.269$ ;  $P=0.001$ ), and ( $r=0.153$ ;  $P=0.046$ ) respectively and negatively with HDL cholesterol ( $r=-0.297$ ;  $P=0.009$ ). In multivariate analysis with multiple logistic regression both the 2<sup>nd</sup> tertile of uric acid (4,7 – 6,6 mg/dL) and waist circumference were independently associated with the insulin resistance (PR 3.97; IK 95% : 1.273 – 12.386;  $P=0.018$ ), and (PR 5.79; IK 95% : 1.417 – 23.650;  $P=0.014$ ) respectively. Conclusion: There is association between serum uric acid concentration and insulin resistance, and both the 2<sup>nd</sup> tertile of uric acid and waist circumference are independently and significantly associated with insulin resistance.

Keywords: uric acid, insulin, HOMA-IR

## PENDAHULUAN

Asam urat (AU) telah diidentifikasi lebih dari 2 abad yang lalu, namun beberapa aspek patofisiologi dari hiperurisemia tetap belum dipahami dengan baik. Selama beberapa tahun hiperurisemia telah diidentifikasi bersama-sama atau dianggap sama dengan gout, namun sekarang AU telah diidentifikasi sebagai marker untuk sejumlah kelainan metabolik dan hemodinamik.<sup>1,2</sup> Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan dan degradasi nukleotida purin serta kemampuan ginjal dalam mengekskresikan AU. Apabila terjadi kelebihan pembentukan atau hambatan pengeluaran atau keduanya maka akan terjadi peningkatan konsentrasi AU darah yang disebut dengan hiperurisemia.<sup>3</sup> Angka kejadian hiperurisemia di masyarakat dan berbagai kepustakaan barat sangat bervariasi, diperkirakan antara 2,3 – 17,6%, sedangkan kejadian gout bervariasi antara 0,16 – 1,36%.<sup>4</sup> Di China pada tahun 2006, Nan dkk.<sup>6</sup> mendapatkan prevalensi hiperurisemia sebesar 25,3% dan gout sebesar 0,36% pada orang dewasa usia 20 – 74 tahun.<sup>5</sup> Besarnya angka kejadian hiperurisemia pada masyarakat Indonesia belum ada data yang pasti. Penelitian lapangan yang dilakukan pada penduduk kota Denpasar, Bali mendapatkan prevalensi hiperurisemia sebesar 18,2%.

Peranan AU sebagai faktor risiko *causal* penyakit kardiovaskuler masih kontroversial dan belum *establish*. Beberapa studi menunjukkan peningkatan konsentrasi AU serum memegang peranan pada terjadinya morbiditas kardiovaskuler di populasi umum, pada pasien hipertensi, DM tipe 2, dan pada pasien penyakit jantung dan vaskuler.<sup>7-9</sup> Asam urat merangsang produksi sitokin dari leukosit dan kemokin dari otot polos pembuluh darah, merangsang perlekatan granulosit pada endotelium, adesi platelet dan pelepasan radikal bebas peroksida dan superoksida serta memicu stres oksidatif.<sup>11,12</sup> Dari sini diduga terdapat peranan potensial AU atau xantin oksidase bagi terjadinya disfungsi

endotel dan dalam memediasi respon inflamasi sistemik yang akhirnya bermuara pada *cardiovascular events*.<sup>12</sup> Studi-studi epidemiologis dan bukti-bukti eksperimental juga mendapatkan AU serum sebagai faktor risiko kardiovaskuler yang relevan dan independen khususnya pada pasien hipertensi, gagal jantung, atau diabetes.<sup>13</sup>

Namun studi oleh Culleton dkk.<sup>11</sup> pada The Framingham Heart Study menunjukkan AU tidak mempunyai peranan *causal* pada perkembangan penyakit jantung koroner, kematian akibat penyakit kardiovaskuler ataupun kematian akibat sebab apapun. Hubungan yang tampak antara AU dengan *out come* tadi mungkin akibat hubungan konsentrasi AU dengan faktor risiko yang lain. Sementara, Wannamethee dkk.<sup>14</sup> menyimpulkan hubungan antara AU dan risiko penyakit jantung koroner sangat tergantung pada terdapatnya infark miokard dan proses aterosklerosis sebelumnya, serta terdapatnya kumpulan faktor risiko lain yang dikaitkan dengan SM.

Asam urat diketahui berfungsi sebagai antioksidan dan mungkin antioksidan yang paling penting dalam plasma dengan kontribusi sampai 60% dari seluruh aktivitas pembersihan radikal bebas dalam serum manusia.<sup>2,12</sup> Urat yakni bentuk AU yang larut dalam darah dapat menangkap superoksida, radikal hidroksil, oksigen tunggal dan juga mempunyai kemampuan untuk *chelasi* logam-logam transisi.<sup>12</sup> AU dapat berinteraksi dengan peroxynitrit, “suatu produk toksik yang terbentuk dari reaksi antara anion superoksida dengan NO yang dapat merusak sel melalui proses nitrosilasi residu protein tirosin (terbentuknya nitrotirosin)”, dan membentuk donor NO yang stabil, sehingga menyebabkan vasodilatasi dan meminimalkan kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh peroxynitrit tadi.<sup>2</sup> Hink dkk. melaporkan AU dapat mencegah degradasi *extracellular superoxide dismutase* (SOD3) yang merupakan enzim penting dalam mempertahankan fungsi endotel dan vaskuler. SOD3 merupakan enzim ekstraseluler yang mengkalalokasi reaksi anion superoksida ( $O_2^-$ ) menjadi

hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Pembuangan ( $O_2^-$ ) oleh SOD3 mencegah reaksi dan inaktivasi ( $O_2^-$ ) oleh NO, sehingga hal ini membantu mempertahankan konsentrasi NO dan fungsi endotel dengan baik.<sup>2,12</sup>

Namun demikian AU juga bersifat prooksidatif pada kondisi tertentu, khususnya bila antioksidan lain berada dalam level yang rendah.<sup>12</sup> Diketahui AU dapat merangsang oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) *in vitro* yang merupakan langkah kunci dalam progresivitas aterosklerosis. Efek merusak AU pada sel endotel diperkirakan melalui aktivasi leukosit dan terdapat korelasi yang konsisten antara peningkatan konsentrasi AU dengan marker inflamasi disirkulasi.<sup>11</sup> Observasi klinis dan laboratoris memperlihatkan peningkatan konsentrasi AU dalam darah lebih dari 5,5 mg/dL, dikaitkan dengan disfungsi endotel.<sup>15</sup> Jadi walau mempunyai peranan sebagai antioksidan yang signifikan, AU baik secara langsung maupun tidak langsung dapat menyebabkan kerusakan vaskuler.<sup>2</sup>

Sindrom metabolik kini menjadi masalah pandemik. Di US saat ini prevalensinya 27% dari populasi dan diperkirakan lebih dari 50 – 75 juta orang dengan SM pada tahun 2010, sejalan dengan semakin meningkatnya prevalensi obesitas dan perubahan gaya hidup di masyarakat.<sup>16,17</sup> Prevalensi berdasarkan laporan terakhir *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dengan memakai definisi SM berdasarkan kriteria NCEP yaitu pada orang dewasa > 20 tahun sebesar 24%, pada umur 50 tahun sebesar > 30% dan umur 60 tahun keatas sebesar 40%.<sup>20</sup> Di Asia prevalensinya lebih rendah sekitar 5 – 16%.<sup>19</sup>

Resistensi insulin didefinisikan secara klinis sebagai ketidakmampuan insulin eksogen atau endogen untuk meningkatkan ambilan atau utilisasi glukosa.<sup>20</sup> Hiperinsulinemia, glukosa intoleran, DM tipe 2, hipertriglisieridemia, dan konsentrasi HDL kolesterol rendah merupakan akibat adanya resistensi terhadap aksi insulin pada metabolisme karbohidrat dan lemak.<sup>21</sup> Resistensi insulin merupakan komponen sentral dari

sindrom metabolik dan secara signifikan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler.<sup>22</sup> RI merupakan kelainan metabolik yang mendasari dan dapat menjelaskan hubungan diantara berbagai komponen dalam SM. RI memegang peranan kunci pada patogenesis DM tipe 2 dan komplikasinya. Sekitar 90% pasien DM tipe 2 mengalami RI yang terjadi 20 – 30 tahun sebelum timbulnya diabetes. Memahami RI akan secara efektif mencegah terjadinya diabetes tipe 2 dan komplikasi mayornya. RI sering dijumpai pada orang obes, disertai hipertriglisierida dan konsentrasi kolesterol HDL yang rendah, meskipun konsentrasi gula darah masih dalam batas normal. RI juga dijumpai pada orang yang tidak obes atau diabetes, tetapi kurang aktivitas fisik dan memiliki komponen SM yang lain seperti hipertensi, hiperlipidemia, atau *polycystic ovary syndrome* (PCOS).<sup>23</sup>

Hiperurisemia sering dijumpai dan berkaitan dengan faktor-faktor yang berperan penting pada SM seperti hipertriglisieridemia, obesitas, hipertensi, dan hiperglikemia.<sup>24,25</sup> Resistensi insulin memegang peranan penting pada sebagian besar komponen SM.<sup>26</sup> Hubungan antara konsentrasi AU serum dengan obesitas abdominal, RI, hipertensi, dan dislipidemia bersifat kompleks dan multi direksional.<sup>19</sup> Dou lin dkk, mendapatkan hubungan signifikan antara AU serum dengan komponen dari SM.<sup>27</sup> Konsentrasi AU serum secara signifikan lebih tinggi dan meningkat secara linier sesuai dengan jumlah faktor risiko yang ada pada individu bersangkutan. Hubungan ini tetap signifikan walau telah dilakukan kontrol terhadap faktor-faktor perancu seperti umur, Indek Masa Tubuh (IMT), serum kreatinin, kolesterol LDL dan total kolesterol.<sup>27</sup> Hubungan ini juga dijumpai pada studi-studi yang lain.<sup>24</sup>

Telah diketahui bahwa SM merupakan faktor risiko signifikan terjadinya penyakit jantung koroner dan sering dijumpai di masyarakat yaitu sekitar 20 – 30% populasi.<sup>18</sup> Resistensi insulin merupakan kelainan dasar pada sebagian besar komponen SM.<sup>26</sup> Sedikitnya 25%

populasi dengan toleransi glukosa yang normal diperkirakan mengalami RI yang berat, namun masih dapat mensekresi insulin tambahan secara cukup untuk mengatasi resistensi terhadap aksi insulin tadi. Konsentrasi AU serum merupakan *surrogate marker* SM yang sangat baik.<sup>28</sup> Pemeriksaan AU perlu dipertimbangkan dikerjakan walaupun tanpa ada tanda dan gejala gout oleh karena jika meningkat, AU dapat sebagai marker yang murah untuk menduga adanya RI sehingga akibat lanjutannya dapat diantisipasi lebih dini.<sup>12</sup>

Dimasa yang akan datang prevalensi dan insiden SM diperkirakan semakin meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi dan insiden obesitas dan gaya hidup *sedentary*, dimana hal tersebut akan meningkatkan kejadian RI. Juga terdapat hubungan potensial antara hiperurisemia dengan risiko kardiovaskuler, sementara konsentrasi AU merupakan faktor risiko yang dapat dicegah maka dipandang perlu dilakukan penelitian tentang hubungan antara konsentrasi AU serum dengan RI sebagai basis dari SM dengan berbagai konsekuensinya.

Dusun Tenganan Pegringsingan merupakan salah satu dusun di Desa Tenganan yang sudah terkenal baik dalam negeri hingga ke manca negara karena dianggap Bali asli. Oleh karena adat istiadatnya menjadikan warga di Dusun Tenganan Pegringsingan mempunyai *link* yang sangat erat secara genetik. Kondisi inilah yang menjadikan Dusun Tenganan Pegringsingan sangat menarik tidak saja bagi dunia pariwisata, namun juga bagi dunia ilmiah, sehingga Dusun Tenganan Pegringsingan beberapa kali menjadi obyek penelitian. Hal ini juga menarik perhatian peneliti untuk mengetahui bagaimana hubungan konsentrasi AU serum dengan RI pada populasi suku Bali dengan *link* yang sangat erat secara genetik karena baik konsentrasi AU maupun RI juga dipengaruhi faktor genetik.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang analitik dengan sampel adalah penduduk Suku Bali di Desa Tenganan Karangasem yang berusia 18 tahun keatas sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, diambil secara *simple random sampling* sebanyak 80 sampel yang dilaksanakan pada Bulan Desember 2007 s/d Januari 2008. Kriteria inklusi adalah penduduk Suku Bali yang bertempat tinggal di Dusun Tenganan Pegringsingan, Desa Tenganan, Karangasem, berusia 18 tahun keatas, bersedia ikut dalam penelitian ini yang dinyatakan dengan *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah sampel yang sampai 3 kali pertemuan tidak dijumpai, penderita penyakit ginjal kronik (CKD stage IV-V), penderita DM, memakai obat penurun konsentrasi lemak darah seperti golongan statin, obat hiperglikemia oral atau suntikan insulin.

Hiperurisemia adalah jika konsentrasi AU darah  $> 7,0$  mg/dL pada laki-laki dan  $> 6$  mg/dL pada perempuan.<sup>3</sup> Alkohol dinyatakan dengan seberapa sering minum minuman yang mengandung alkohol. Dikategorikan menjadi 3 menurut *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA).<sup>29</sup> Usia lanjut adalah usia  $\geq 60$  tahun pada saat dilakukan penelitian.<sup>30</sup> Lingkar pinggang adalah nilai yang didapat dari pengukuran keliling/lingkar pinggang dengan cara WHO 2002.<sup>31</sup> Obesitas abdominal/sentral adalah obesitas berdasarkan hasil pengukuran lingkar pinggang dimana didapatkan hasil  $\geq 90$  cm pada laki-laki dan  $\geq 80$  cm pada perempuan. Penyakit ginjal kronik (PGK) ditentukan dengan tes kliren kreatinin dengan perhitungan memakai rumus Cockcroft Gault.

Diabetes mellitus adalah penderita telah didiagnosis dengan DM atau sesuai Konsesus Perkeni 2004. Hipertensi adalah penderita dengan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg dengan dua kali pengukuran tekanan darah berdasarkan *Seven<sup>th</sup> Joint National*

*Committee Classification (JNC VII)*. Merokok dikategorikan menjadi perokok, bekas perokok dan bukan perokok.<sup>32</sup> Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lemak berdasarkan Konsensus Perkeni 2004. Insulin merupakan zat yang dilepaskan oleh sel  $\beta$  pankreas, diukur dengan metode *chemiluminescence* dan alat Immulite dengan satuan  $\mu\text{U/ml}$ .<sup>33</sup> Resistensi insulin diukur dengan menggunakan HOMA.<sup>34</sup> Suku Bali asli dinyatakan berdasarkan suku orang tua (ayah/ibu) subyek adalah Suku Bali (Hindu).

Semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi, diberikan penjelasan tentang penelitian ini, jika bersedia kemudian menandatangani *inform consent* selanjutnya dilakukan anamnesis, pengukuran tinggi badan, berat badan, lingkar pinggang, pemeriksaan tekanan darah, dan pemeriksaan laboratorium (gula darah puasa, insulin puasa, konsentrasi asam urat serum, kolesterol HDL, trigliserida dan serum kreatinin).

## HASIL

Variabel yang diperiksa pada penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, berat badan, IMT, lingkar pinggang, tekanan darah sistolik dan diastolik, status merokok, kebiasaan minum alkohol, glukosa puasa, insulin puasa, resistensi insulin (HOMA-IR), AU serum, serum kreatinin, kolesterol HDL, dan konsentrasi trigliserida. Sampel yang diteliti sebanyak 80 orang terdiri dari 39 (48,75%) laki-laki dan 41 (51,25%) perempuan. Setelah dilakukan uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov, variabel insulin, HOMA-IR, tekanan darah dan serum kreatinin tidak berdistribusi normal. Secara lengkap karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n=80)

Variabel	Rerata $\pm$ SB atau Median (minimum - maksimum)
Jenis kelamin (%)	
-Laki-laki	48,75
-Perempuan	51,25
Umur (th)	41,73 $\pm$ 12,41
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	23,16 $\pm$ 4,05
Lingkar pinggang(cm)	77,99 $\pm$ 10,91
TD sistolik (mmHg)	110 (70 – 180)
TD diastolik (mmHg)	70 (50 – 100)
Status Merokok (%)	
-Perokok	32,5
-Bekas perokok	15
-Tidak merokok	52,5
Status Alkohol (%)	
-Peminum alkohol	21,3
-Bekas peminum	27,5
-Bukan peminum	51,2
Glukosa puasa (mg/dL)	92,04 $\pm$ 8,79
Insulin puasa ( $\mu\text{U/mL}$ )	2,70 (2,00 – 17,90)
HOMA-IR	0,685 (0,38 – 4,10)
Asam urat (mg/dL)	5,49 $\pm$ 1,38
Kol-HDL (mg/dL)	59,19 $\pm$ 14,01
Trigliserida (mg/dL)	144,58 $\pm$ 67,49
Serum Kreatinin (mg/dL)	0,9 (0,60 – 1,30)

Keterangan:

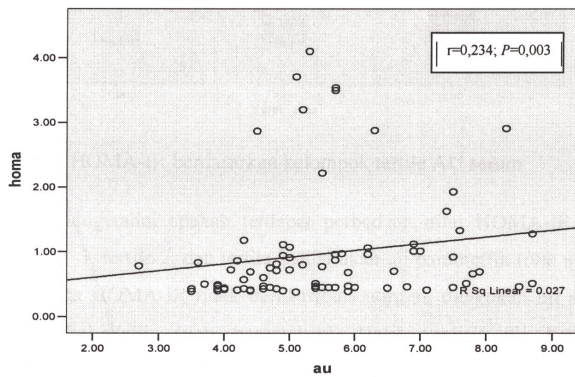
IMT: indek massa tubuh; Kol: kolesterol; SB: simpang baku; TD: tekanan darah

Dari hasil penelitian didapatkan prevalensi hiperurisemia sebesar 18,8% dan prevalensi SM berdasarkan kriteria IDF sebesar 7,6%.

Tabel 2. Distribusi komponen SM berdasarkan kriteria IDF

Variabel	N (%)
Lingkar pinggang ( $\sigma > 90, \text{♀} > 80$ ) cm	16 (20)
Kolesterol HDL ( $\sigma < 40, \text{♀} < 50$ ) mg/dL	21 (26,3)
Trigliserida $\geq 150$ mg/dL	31 (38,8)
Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg	9 (11,3)
Glukosa puasa $> 100$ mg/dL	15 (18,8)

Pada penelitian ini, dari analisa korelasi bivariat dengan Kendall's tau, didapatkan hubungan bermakna antara AU serum dan RI, ( $r = 0,234; P = 0,003$ ). Hasil analisis korelasi bivariat Kendall's tau antara AU serum dan RI dapat dilihat pada Tabel 5 dibawah.

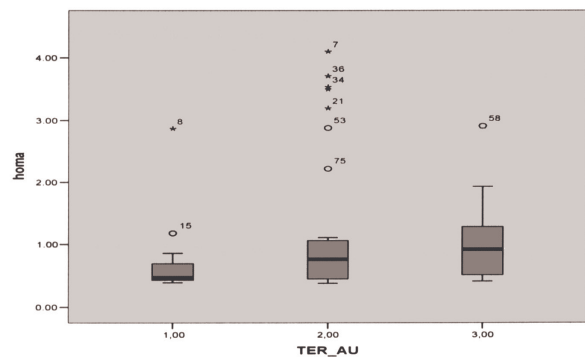


Gambar 1. Diagram baur korelasi antara AU serum dan RI

Dari 80 subyek penelitian, AU kelompok tertile 1 didapatkan sebanyak 25 orang (31,25%), rerata nilai HOMA-IR: 0,6424 (0,39 – 2,87), tertile 2 sebanyak 38 orang (47,5%), rerata nilai HOMA-IR: 1,1611 (0,38 – 4,10), tertile 3 sebanyak 17 orang (21,25%), rerata nilai HOMA-IR: 1,0171 (0,41 – 2,91). Terdapat kecenderungan peningkatan nilai HOMA-IR bila konsentrasi AU serum meningkat, seperti tampak pada tabel 3 dibawah.

Tabel 3 Nilai HOMA-IR berdasarkan kelompok tertile AU serum

Kelompok AU (mg/dL)	N (%)	HOMA-IR
		Mean (nilai min-maks)
Tertile 1 (2,7-4,6)	25 (31,3)	0,6424 (0,39-2,87)
Tertile 2 (4,7-6,6)	38 (47,5)	1,1611 (0,38-4,10)
Tertile 3 (6,7-8,7)	17 (21,3)	1,0171 (0,41-2,91)



Gambar 2 Nilai HOMA-IR berdasarkan kelompok tertile AU serum

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan nilai HOMA-IR antara AU kelompok tertile 1, tertile 2, dan tertile 3 dilakukan uji parametrik (*one way annova*), tetapi karena data HOMA-IR tidak berdistribusi normal, dilakukan uji alternatifnya yaitu uji Kruskal-Wallis (non parametrik). Hasil analisis uji Kruskal-Wallis didapatkan nilai  $P = 0,005$  yang artinya paling tidak terdapat perbedaan nilai HOMA-IR secara bermakna pada dua kelompok tertile AU diatas. Selanjutnya untuk mengetahui pada kelompok manakah perbedaan bermakna itu ada, dilakukan analisis *post hoc*. Alat untuk melakukan analisis *post hoc* untuk uji Kruskal-Wallis adalah uji Mann Whitney. Kemudian dilakukan uji Mann Whitney antara AU kelompok tertile 1 dengan 2, tertile 1 dengan 3, dan tertile 2 dengan 3.

Tabel 4. Hasil uji Mann Whitney antar kelompok tertile AU serum

Kelompok AU	HOMA-IR
	P
Tertile 1 dan tertile 2	0,005*
Tertile 1 dan tertile 3	0,005*
Tertile 2 dan tertile 3	0,529

Dari Tabel 4 diatas, dapat disimpulkan bahwa kelompok AU yang memiliki perbedaan nilai HOMA-IR adalah AU kelompok tertile 1 dan tertile 2, dan AU kelompok tertile 1 dan tertile 3, sedangkan AU kelompok tertile 2 dan tertile 3 tidak didapatkan perbedaan nilai HOMA-IR.

Pada penelitian ini, dari analisa korelasi bivariat dengan Kendall's tau didapatkan hubungan bermakna antara lingkaran pinggang ( $r = 0,269$ ;  $p = 0,001$ ), kolesterol HDL ( $r = -0,203$ ;  $p = 0,009$ ), dan trigliserida ( $r = 0,153$ ;  $p = 0,046$ ), dengan resistensi insulin. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara umur, tekanan darah sistolik dan diastolik, merokok, dan alkohol dengan resistensi insulin.

Tabel 5. Korelasi antara beberapa variabel dengan resistensi insulin

Variabel	HOMA-IR	
	r	P
Asam urat	0,234	0,003*
LP	0,269	0,001*
TD sistolik	0,066	0,409
TD diastolik	0,107	0,189
Kolesterol HDL	-0,203	0,009*
Trigliserida	0,153	0,046*
Umur	0,016	0,838
Rokok	0,024	0,786
Alkohol	-0,47	0,590

Analisis bivariat dengan regresi logistik sederhana didapatkan bahwa yang merupakan faktor risiko RI yang bermakna secara statistik adalah AU kelompok tertile 2 (RP: 3,94; IK 95%: 1,327 – 11,712;  $P = 0,014$ ) dan obesitas sentral (RP: 5,40; IK 95%: 1,540 – 22,903;  $P = 0,01$ ), sedangkan hiperurisemia, AU kelompok tertile 3, usia lanjut, perilaku merokok, dan kebiasaan minum alkohol, pada penelitian ini bukan merupakan faktor risiko RI.

Tabel 6. Rasio prevalens antara kelompok tertile AU, hiperurisemia, obesitas sentral, usia lanjut, perilaku merokok, dan kebiasaan minum alkohol dengan RI

Variabel bebas	RP	HOMA-IR		P
		IK 95%		
		Bawah	Atas	
Hiperurisemia	1,65	0,525	5,154	0,390
AU tertile 2#	3,94	1,327	11,712	0,014*
AU tertile 3#	3,67	0,999	13,506	0,05
Obesitas sentral	5,40	1,540	22,903	0,01*
Usia lanjut	1,00	0,189	5,280	1,00
Prilaku merokok:				
Perokok	1,91	0,477	7,638	0,361
Bekas perokok	1,50	0,56	4,02	0,420
Kebiasaan minum alkohol:				
Peminum				
alkohol	0,97	0,313	3,017	0,960
Bekas peminum alkohol	0,86	0,156	4,794	0,867

Keterangan:

\*: bermakna; #: terhadap AU tertile 1; RP: rasio prevalens

Selanjutnya dilakukan analisa multivariat memakai regresi logistik multipel antara prediktor yang mempunyai hubungan bermakna dengan RI yaitu AU kelompok tertile 2 dan obesitas sentral. Dari hasil anali-

sis multivariat didapatkan AU kelompok tertile 2 dan obesitas sentral berhubungan secara bermakna dengan resistensi insulin dengan nilai RP: 3,970; IK 95%: 1,273 – 12,386; P = 0,018, dan RP: 5,788 ; IK 95%: 1,417 – 23,650 ; P = 0,014, secara berurutan.

Tabel 7. Analisis multivariat regresi logistik multipel antara AU kelompok tertile 2 dan tertile 3, dan obesitas sentral dengan resistensi insulin

Prediktor	RP	HOMA-IR		P
		Bawah	Atas	
AU kelompok tertile 2	3,97	1,27	12,39	0,018*
Obesitas sentral	5,79	1,42	23,65	0,014*

## PEMBAHASAN

Resistensi insulin merupakan dasar kelainan metabolik yang dapat menjelaskan hubungan diantara berbagai komponen sindrom metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan gangguan toleransi glukosa).<sup>22</sup> Hiperurisemia sering dikaitkan dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa, dislipidemia, dan penyakit arteri koroner.<sup>12</sup> Karena itu diduga bahwa peningkatan konsentrasi AU serum mungkin merupakan gambaran lain dari sindrom resistensi insulin. Pada penelitian ini dari uji korelasi bivariat didapatkan hasil bahwa AU serum berhubungan dengan RI yang dihitung dengan menggunakan HOMA-IR ( $r = 0,234$ ;  $P = 0,003$ ). Hubungan tersebut dapat dijelaskan bahwa AU diketahui berfungsi sebagai antioksidan dan mungkin antioksidan yang paling penting dalam plasma dengan kontribusi sampai 60% dari seluruh aktivitas pembersihan radikal bebas dalam serum manusia.<sup>2,12</sup> Namun demikian AU juga bersifat prooksidatif pada kondisi tertentu,

khususnya bila antioksidan lain berada dalam level yang rendah.<sup>12</sup> Asam urat merangsang produksi sitokin dari leukosit dan kemokin dari otot polos pembuluh darah, merangsang perlekatan granulosit pada endotelium, adesi platelet dan pelepasan radikal bebas peroksida dan superoksida serta memicu stres oksidatif.<sup>10,11</sup> Dari sini diduga terdapat peranan potensial AU atau xantin oksidase bagi terjadinya disfungsi endotel dan dalam memediasi respon inflamasi sistemik yang akhirnya bermuara pada terjadinya resistensi insulin dan *cardiovascular events*.<sup>2,12</sup>

Efek ensimatik xantin oksidase adalah produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan AU. Hal ini akan menimbulkan stres oksidatif dan memicu terjadinya RI baik secara langsung maupun akibat peningkatan aktivitas Protein Kinase C (PKC).<sup>11</sup> Studi pada tikus percobaan yang diberi makanan fruktosa, memperlihatkan perbaikan sebagian besar gambaran SM seperti hiperinsulinemia, hipertensi, hipertrigliseridemia dan berat badan, setelah konsentrasi AU diturunkan.<sup>17</sup> Studi pada manusia juga mendapatkan AU sebagai prediktor poten adanya hiperinsulinemia dan obesitas, hal ini diduga akibat kemampuan AU dalam menghambat fungsi endotel melalui gangguan dalam produksi NO.<sup>17</sup> Hubungan yang positif antar AU dengan RI sebagian disebabkan karena hiperinsulinemia meningkatkan reabsorpsi sodium di tubulus ginjal, sebagai akibatnya kemampuan ginjal mengekskresikan sodium dan AU menurun dan hasil akhirnya konsentrasi AU serum meningkat.<sup>25</sup> Tsunoda dkk.<sup>35</sup> melaporkan terjadinya penurunan konsentrasi AU serum setelah dilakukan perbaikan sensitivitas insulin dengan diet atau obat yang meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga diduga hiperurisemia merupakan bagian dari sindrom resistensi insulin. Pada obesitas terutama obesitas sentral terjadi peningkatan koenzim A untuk asam lemak rantai panjang. Koenzim ini berkaitan erat dengan sindrom resistensi insulin. Adanya RI akan menyebabkan tingginya koenzim A sehingga mengakibatkan



terhambatnya kerja adenosin nukleotida translokator (ANT) akibatnya adenosin ekstrasel akan meningkat. Peningkatan adenosin ekstrasel ini akan menyebabkan peningkatan konsentrasi AU serum melalui terbentuknya urat dari adenosin tersebut.<sup>4</sup>

Hubungan antara AU serum dan RI ini didukung oleh beberapa studi epidemiologis. Clausen JO dkk.<sup>36</sup> pada penelitiannya terhadap 380 sampel orang kaukasian umur 18-32 tahun pada analisa univariat mendapatkan hubungan terbalik antara konsentrasi AU serum dan indek sensitivitas insulin,  $r = -0,25$ ;  $P = 0,001$ . Modan dkk.<sup>37</sup> pada penelitiannya terhadap 1016 sampel subyek orang Swedia umur 37-70 tahun mendapatkan korelasi positif yang signifikan antara konsentrasi AU serum dan respon insulin plasma baik pada laki-laki dan perempuan. Facchini dkk.<sup>25</sup> pada 36 relawan tolerans glukosa umur 23-69 tahun menemukan hubungan positif antara konsentrasi AU serum dengan RI yang diukur memakai tes supresi insulin, independen terhadap umur, jenis kelamin, dan obesitas sentral. Vuorinen-Markkola dan YKI Jarvinen pada 37 subyek sehat umur 30 – 68 tahun menemukan korelasi positif antara RI memakai *euglycaemic, hyperinsulinaemic clamp technique* dan konsentrasi AU serum dengan  $r = 0,61$ ;  $P = 0,001$ .<sup>37</sup>

Berdasarkan hasil analisis bivariat dengan regresi logistik sederhana, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dengan RI, RP: 1,645; IK 95%: 0,525 – 5,154;  $P = 0,390$ . Namun pada AU kelompok tertile 2 didapatkan hubungan yang bermakna dengan RI, (RP: 3,943; IK 95%: 1,327-11,712;  $P = 0,014$ ) Pada analisis multivariat hubungan tersebut tetap bermakna dengan RP: 3,97; IK 95%: 1,273 – 12,386;  $P = 0,018$ , yang berarti pada kelompok AU tertile 2, kemungkinan untuk mendapatkan risiko RI sebanyak 3,97 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok AU tertile 1.

Hal ini dapat dijelaskan bahwa mungkin konsentrasi AU serum yang dapat dipakai sebagai prediktor terjadinya RI ada dikisaran dibawah batas

bawah kriteria hiperurisemia yang umum dipakai (laki-laki  $> 7$  mg/dL).<sup>4</sup> Hasil observasi klinis dan laboratoris memperlihatkan peningkatan konsentrasi AU serum  $> 5.5$  mg/dl, dikaitkan dengan disfungsi endotel.<sup>15</sup> Hal ini diperkuat oleh hasil uji Mann Whitney dimana didapatkan perbedaan secara bermakna nilai HOMA-IR antara AU kelompok tertile 1 dengan AU kelompok tertile 2 dan tertile 3, sedangkan AU kelompok tertile 2 dan tertile 3 tidak didapatkan perbedaan nilai HOMA-IR secara bermakna.

Disamping itu, obesitas terutama obesitas sentral dan konsentrasi trigliserida telah dilaporkan merupakan determinan penting AU serum.<sup>36</sup> Pada penelitian ini, dari uji bivariat dengan regresi logistik sederhana, didapatkan hubungan yang bermakna antara obesitas sentral dengan hiperurisemia (RP: 5,44; IK 95%: 1,584 – 18,714;  $P = 0,007$ ), dan dengan trigliserida (RP: 4,19; IK 95%: 1,271 – 13,812;  $P = 0,019$ ). Demikian pula pada uji multivariat dengan regresi logistik multipel, hubungan antara obesitas sentral dan trigliserida dengan hiperurisemia tetap bermakna secara signifikan (RP: 5,15; IK 95%: 1,41 – 18,820;  $P = 0,01$ ) dan (RP: 3,96; IK 95%: 1,137 – 13,888;  $P = 0,03$ ) secara berurutan. Dari sini diduga hubungan positif antara AU serum dan trigliserida akibat peningkatan kebutuhan NADPH untuk sintesis denovo asam lemak bebas pada orang obes. Jika produksi NADPH meningkat, dengan sendirinya terjadi peningkatan produksi AU sehingga konsentrasi AU serum meningkat. Dilain pihak, konsentrasi trigliserida serum dan obesitas juga merupakan bagian yang tidak terpisahkan pada sindrom resistensi insulin.<sup>36</sup> Pada penelitian ini, dari analisis bivariat dengan regresi logistik sederhana antara obesitas sentral dan RI didapatkan hubungan bermakna secara statistik dengan RP: 5,40; IK 95%: 1,540 – 22,903;  $P = 0,01$ . Demikian pula dari uji multivariat juga didapatkan hubungan yang bermakna antara obesitas sentral dan RI dengan RP: 5,788 ; IK 95%: 1,417 – 23,650 ;  $P = 0,014$ . Hasil penelitian ini, hampir sama dengan yang didapatkan oleh

Ashley dkk.<sup>38</sup> pada suatu studi potong lintang terhadap 41 remaja laki-laki dimana didapatkan hubungan antara obesitas dengan RI ( $r= 0,42$ ;  $P < 0,05$ ). Schindler dkk pada suatu studi kasus kontrol yang terdiri dari 12 kontrol ( $20 \leq \text{IMT} < 25$ ), 21 berat badan berlebih ( $25 \leq \text{IMT} < 30$ ), dan 32 obes ( $\text{IMT} > 30$ ) juga mendapatkan hubungan yang bermakna antara obesitas dan RI ( $r = 0,60$ ;  $P < 0,001$ ).<sup>39</sup>

Hubungan ini dapat dijelaskan bahwa pada obesitas akan terjadi pelepasan ALB kedalam sirkulasi.<sup>40</sup> Asam lemak bebas berasal dari lipolisis trigliserida jaringan adiposa. Makin banyak jaringan adiposa maka ALB yang dilepaskan juga makin meningkat. Pada obesitas tetap terjadi pelepasan ALB yang berlebih, meskipun kadar insulin juga meningkat. Hal ini disebabkan pada obesitas, walaupun kadar insulin tinggi dapat menekan lipolisis jaringan adiposa namun tetap tidak mampu menekan pelepasan ALB hingga mencapai normal. Asam lemak bebas merupakan sumber utama energi pada keadaan puasa, pada obesitas masuknya ALB ke jaringan melebihi kebutuhan. Masuknya ALB berlebih kedalam otot mengakibatkan RI. Mekanisme yang lengkap mengenai peningkatan ALB kedalam otot sehingga mengakibatkan RI masih belum dimengerti, diduga bahwa masuknya ALB menghambat oksidasi glukosa.<sup>41</sup> Akibat defek ini adalah penurunan perubahan glukosa menjadi glikogen dan peningkatan akumulasi lipida dalam bentuk trigliserida. Peningkatan glukosa darah dan ALB meningkatkan sekresi insulin oleh pankreas, akibatnya terjadi hiperinsulinemia dan dengan berjalannya waktu akan muncul secara klinik karena defek pada sekresi insulin.<sup>42</sup> Peningkatan ALB di otot dan hati akan mengganggu signal insulin yang dapat menyebabkan ambilan glukosa terganggu. Akibat peningkatan ALB intraselular tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi *Fatty acyl CoA* di sel otot dan hati yang selanjutnya akan meningkatkan aktivitas PKC melalui peningkatan *Diasil Gliserol* (DAG). Peningkatan aktivitas PKC akan

meningkatkan fosforilasi serin dan menurunkan fosforilasi tirosin pada *Insulin Reseptor Substrat-1* (IRS-1). Keadaan inilah yang mendasari terjadinya RI pada otot dan hati.<sup>42</sup> Disamping itu peningkatan ALB dalam tubuh dapat menstimulasi timbulnya ROS di dalam sel, baik sel otot, hati ataupun sel endotel melalui peningkatan respirasi mitokondria. Peningkatan ROS ini akan memicu aktivasi PKC yang berakibat timbulnya RI dan peningkatan protein proinflamasi dan proaterogenik. Penelitian oleh Schulman menunjukkan bahwa pada otot terjadi peningkatan kadar diasilgliserol yang akan merangsang fosforilasi serin reseptor insulin dan akhirnya akan menghambat kerja insulin normal.<sup>43</sup>

Dari sini diduga hubungan antara AU serum dan RI mungkin terjadi pada konsentrasi AU serum antara 4,7 mg/dL sampai 6,6 mg/dL (kelompok AU tertile 2), yang berarti hubungan tersebut sudah terjadi pada konsentrasi AU serum yang lebih rendah dari batas bawah kriteria hiperurisemia yang umum dipakai yaitu  $>7$  mg/dl pada laki-laki dan  $>6$  mg/dl pada perempuan, ataupun sekunder melalui hubungan AU serum dengan obesitas sentral dan hipertrigliseridemia dan melalui hubungan obesitas sentral dengan resistensi insulin.

## KESIMPULAN

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa asam urat serum berhubungan dengan resistensi insulin, konsentrasi AU sebagai prediktor independen resistensi insulin ada pada konsentrasi 4,7 mg/dL sampai 6,6 mg/dL (kelompok AU tertile 2), dibawah batas bawah kriteria hiperurisemia yang umum dipakai, obesitas sentral merupakan prediktor independen resistensi insulin

## DAFTAR RUJUKAN

1. Qasi, Y and Lohr, JW, 2005, Hyperuricemia, eMedicine [Online]. Available at <http://www.emedicine.com/med/topic1112.htm>. Accessed on: Okt 12<sup>th</sup> 2008.
2. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a factor for cardiovascular disease. *Q J Med* 2000;93:707-13.
3. Edward NL. Management of hyperuricemia. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied condition*. 14<sup>th</sup> ed Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2001.p. 231-38.
4. Kelly WN, Wortmann RL. Crystal-associated synovitis: gout and hyperuricemia. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of rheumatology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.p.1313-47.
5. Nan H, Qing Qiao, Yanhu Dong, Weiguo Gao, Bin Tang, Rongli Qian, et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the Coastal City of Qingdao, China. *J Rheumatol* 2006;33:1346-50.
6. Indrawan IGNB. Hubungan konsumsi purin tinggi dengan hiperurisemia studi pontong lintang analitik pada penduduk suku Bali di kota Denpasar. In press 2005.
7. Niskanen L, Laaksonen DE, Linstrom J, Eriksson JG, Kiukaanniemi SK, Parikka P, Aunola S. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance, The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006;29:709-11.
8. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusanio F, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension, The PIUMA Study. *Hypertension* 2000;36:1072-78.
9. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke*1998;29:635-39.
10. Leyva F, Anker A, Godsland I.F, Hellewell PG, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 2006;19:1814-22.
11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2006;131:7-13.
12. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kannelis J, Watanabe S, Tuttle KR. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
13. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5): 1466-71.
14. Wannamethee SG, Sharper AG, Winchup PH. Serum uric acid and the risk factor of major coronary heart disease. *Heart*1997;78:147-53.
15. Zharikov S, Karina Krotova, Richard Johnson, Chris Baylis, Edward R. Uric acid reduces nitric oxide (NO) bioavailability in endothelial cells by activating the L-arginine/arginase pathway. *The FASEB Journal* 2007;21:745.51.
16. Das UN. Is metabolic syndrome x an inflammatory condition? *EFA Sciences LLC* 2002;02062:989-96.
17. Nakagawa T, Zharikov S, Tuttle KR, Short R, Glushakova O, Ouyang X, Feig D, Block ER, Acosta J, Patel JM, Johnson RJ. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;10:1152-9.

18. Ford ES. Factor analysis and defining the metabolic syndrome. *Ethn Dis* 2002;13:429-37.
19. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Kim SW, Zimmet PZ. Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:143-9.
20. Lebovits HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;2:S135-48.
21. Dandona P, Ahmad Aljada, Ajay Chaudhuri, Priya Mohanty, Rajesh Garg. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
22. Reaven GM, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *The Endocrin Society* 2004;16:207-23.
23. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106:453-8.
24. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factor in developing country. *BMC Public Health* 2004;4:9.
25. Facchini FS, Carlos DoNascimento, Gerald MR, Jeannie W. Yip Xi. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999;33:1008-12.
26. Reaven GM. Historical perspective why syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metabolism* 2005;1:9-14.
27. Dou Lin, Tsai D, Hsu SR. Association between serum uric acid level and component of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc* 2006;69:512-6.
28. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
29. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *New Eng J Med* 1998;338:592-602.
30. World Health Organization. International classification of functioning, disability, and health. Geneva: World Health Organization; 2001.p.1-4.
31. McCarty HD, Jarret KV, Emmeth PM, Rogers I, The ALSPAC Study Team. Trends in waist circumference in young British children; a comparative study. *Int J Obes* 2005;29:157-62.
32. Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2043-8.
33. Clark PM. Assay for insulin, proinsulin(s), and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;35:541-64.
34. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Tracher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta cell function from plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
35. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, CVD. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816-23.
36. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Pedersen O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *European Journal of Endocrinology* 1998;138:63-9.
37. Vourinen-Markkola H and YKI-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-9.

38. Ashley MA, Buckley AJ, Chriss AL, Ward JA, Kemp A, Garnett S. Familial, anthropometric and metabolic associations of intramyocellular lipid level in prepubertal males. *Pediatr Res* 2002;51:81-6.
  39. Schindler TH, Cardenas J, Prior JO, Facta AD, Kreissl MC, Zhang XL. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J AM Coll Cardiol* 2006;47: 1188-95.
  40. Heptulla R, Smitten A, Teague B, Tamborlane WV, Ma YZ, Caprio S. Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:90-6.
  41. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2595-600.
  42. Evans, Joseph L, Goldfine, Betty A. Maddux, Gerold M. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and cell dysfunction? *Diabetes* 2003;52:1-8.
  43. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106: 171-6.
-