

TESIS

**HUBUNGAN KADAR ASAM URAT SERUM DENGAN TRIGLISERIDA
GLUKOSA (TyG) INDEKS PADA DEWASA MUDA**

***RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVELS AND
TRIGLYCERIDE GLUCOSE (TyG) INDEX IN YOUNG ADULTS***

RUBIANTI



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

TESIS

**HUBUNGAN KADAR ASAM URAT SERUM DENGAN TRIGLISERIDA
GLUKOSA (TyG) INDEKS PADA DEWASA MUDA**

*RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVELS AND
TRIGLYCERIDE GLUCOSE (TyG) INDEX IN YOUNG ADULTS*

RUBIANTI



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**HUBUNGAN KADAR ASAM URAT SERUM DENGAN TRIGLISERIDA
GLUKOSA (TyG) INDEKS PADA DEWASA MUDA**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

**Disusun dan Diajukan oleh
RUBIANTI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN KADAR ASAM URAT SERUM DENGAN TRIGLISERIDA GLUKOSA
(TyG) INDEKS PADA DEWASA MUDA**

**RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVELS AND TRIGLYCERIDE
GLUCOSE (TyG) INDEX IN YOUNG ADULTS**

Disusun dan diajukan oleh :

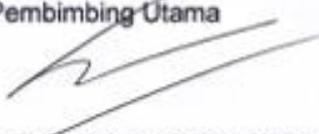
RUBIANTI

Nomor Pokok : C015201003

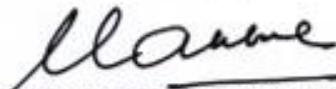
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 September 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

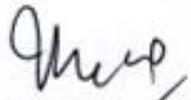
Pembimbing Utama


dr. Endy Adnan, SpPD, Ph.D, K-R
NIP. 197701012009121002

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD
NIP. 19640623 199103 1 004

Ketua Program Studi Spesialis 1


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Rubianti

NIM : C015201003

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : "Hubungan kadar asam urat serum dengan trigliseride glucose (TyG) indeks pada dewasa muda' adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 18 September 2024

Yang menyatakan



dr. Rubianti

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah atas segala limpahan rahmat, hidayah, serta inayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Sekretaris Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, sekaligus sebagai penguji karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, membimbing, mengarahkan, mengayomi, serta membantu dalam setiap kesulitan yang saya hadapi selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN**, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH**, selaku Guru Besar kami, mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai penguji karya akhir saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya baik

paper nasional, maupun karya akhir ini. Terima kasih telah menjadi guru yang senantiasa memberikan curahan ilmu pengetahuan dan menjadi panutan bagi saya, dan juga terima kasih telah menjadi sosok orang tua yang selalu memberikan nasihat dan motivasi positif.

5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai pembimbing karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya ilmiah ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi, menjadi contoh yang baik, dan bersedia membantu penyelesaian dalam setiap kesulitan yang saya hadapi selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P**, Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, dan **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan banyak arahan, motivasi, bimbingan, curahan ilmu, serta senantiasa mengawasi kelancaran proses pendidikan saya sehingga saya dapat menyelesaikan proses pendidikan ini dengan baik.
7. **dr. Endy Adnan, Ph.D, Sp.PD, K-R**, Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai pembimbing karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya ilmiah ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi, menjadi contoh yang baik, dan bersedia membantu penyelesaian dalam setiap kesulitan yang saya hadapi selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

8. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku pembimbing akademik. Terima kasih telah memberikan banyak arahan, motivasi, bimbingan, curahan ilmu, serta senantiasa mengawasi kelancaran proses pendidikan saya sehingga saya dapat menyelesaikan proses pendidikan ini dengan baik.
9. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH**, selaku pembimbing statistik saya. Terima kasih atas kesediaannya dalam membimbing, memberikan koreksi dan arahan dalam proses penyusunan karya akhir ini.
10. **Seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar** di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa turut membimbing, mencurahkan ilmu yang bermanfaat, serta banyak membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak awal semester satu hingga saat ini. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Ibu Yayuk, Pak Hari, Pak Razak, dan Kak Asmi**, terima kasih atas bantuannya selama ini.
11. **Seluruh Direktur, Staf Paramedis, dan Staf Lainnya**, di seluruh rumah sakit tempat saya menimba ilmu dan pengalaman. Terima kasih atas bantuan dan kerja samanya. Kepada **Seluruh Pasien** yang telah menjadi “guru” buat saya, terima kasih atas ilmu dan pengalamannya.
12. **Teman Seperjuangan, Angkatan Agustus 2020 ”DC 11”** : dr. Rido, dr. Gilang, dr. Fitrah, dr. Satria, dr. Luthfi, dr. Munaiva, dr. Upi, dr. Iin, dr. Nisa, dr. Ika. Terima kasih telah menjadi sahabat sekaligus saudara, yang senantiasa saling membantu, saling mendukung, dan saling mendoakan satu sama lain.
13. **Teman Seperjuangan, Ujian BOARD 49** : dr. Elvira, dr. Indra, dr. Renny, dr. Aulia, dr. Puspa, dr. Ilham, dr. Qullo, dr. Fitri, dr. winda, dr. Dian, dr. Ocha, dr. Suri, dr. Fadli, dr. Reza, dr. Luthfi, dr. Ika, dr. Fitrah, dr. Rido. Terima kasih atas segala bentuk kerjasama, doa, dan motivasi yang diberikan selama persiapan ujian hingga kelulusan.

14. **Teman Sejawat Para Peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.** Terima kasih atas bantuan, kerja sama, dan jalinan persaudaraannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

Pada kesempatan ini, tidak lupa pula saya ingin mengucapkan rasa cinta, hormat, dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada bapak dan mama saya: **Alm. Drs. Timotius Tato' Manukrante, M.Pd dan Agustina P. Randabunga', S.Sos, Kakak-kakak saya: Adventus Manukrante, S.T., Vidorosa Manukrante, S.T.,** bapak dan mama mertua saya: **Alm. Yakub Lita dan Loyse Teken,** serta seluruh **keluarga besar** saya. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang dan dukungan yang tiada henti, dan pengorbanan yang tanpa pamrih.

Terima kasih juga kepada suami tercinta, **Leksy Teken Lita, S.T, M.T.** yang senantiasa berdiri di depan saya sebagai panutan, berdiri di samping untuk menemani di setiap langkah perjuangan saya, dan berdiri di belakang untuk selalu mendorong saya dengan doa dan support. Terima kasih juga kepada anak-anak tersayang, **Gitania Teken dan Lino Teken** yang senantiasa menemani di setiap langkah perjuangan saya. Terima kasih atas kesabaran dan keikhlasan selama beberapa tahun, agar saya dapat menempuh pendidikan sampai selesai.

Terima kasih kepada para sahabat, kerabat, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada saya selama proses pendidikan.

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 18 September 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'RUBIANTI'.

Rubianti

ABSTRAK

Rubianti: Hubungan Kadar Asam Urat Serum dengan Trigliserida-Glukosa (TyG) Indeks pada Dewasa Muda (dibimbing oleh Endy Adnan, Andi Makbul Aman, Arifin Seweng, Haerani Rasyid, dan Syakib Bakri)

Latar belakang: Hiperurisemia berhubungan positif dengan resistensi insulin. Trigliserida-glukosa (TyG) indeks dikembangkan sebagai tes untuk menilai resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan predisposisi beberapa gangguan metabolisme, termasuk hiperglikemia, hipertensi, dan dislipidemia yang semuanya berhubungan erat dengan diabetes melitus, penyakit aterosklerosis dan kardiovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar asam urat serum dengan resistensi insulin yang diukur dengan TyG indeks pada orang dewasa muda.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode *cross-sectional*, yang dilakukan pada residen penyakit dalam Universitas Hasanuddin, Makassar. Uji statistic yang digunakan adalah Kolmogorov-Smirnov test untuk menilai normalitas data, Mann-Whitney test, Spearman's correlation test, dan multiple liniear regression test.

Hasil: Pada penelitian ini, ditemukan korelasi positif yang signifikan antara kadar asam urat serum dengan TyG indeks, dimana semakin tinggi kadar asam urat, semakin tinggi pula nilai TyG indeks ($p < 0,001$). Mean TyG indeks ditemukan lebih tinggi pada hiperurisemia (8,64) dibandingkan pada kadar asam urat serum normal (8,09) ($p < 0,001$), menunjukkan adanya hubungan signifikan antara hiperurisemia dengan TyG indeks yang tinggi.

Kesimpulan: Hasil penelitian ini menunjukkan korelasi signifikan antara kadar asam urat serum dengan resistensi insulin yang diukur dengan Indeks TyG pada orang dewasa muda.

Kata kunci: Asam urat, Hiperurisemia, resistensi insulin, TyG Indeks

ABSTRACT

Background: Hyperuricemia is positively associated with insulin resistance. Triglyceride-glucose (TyG) index has been developed as test for insulin resistance. Insulin resistance predisposes to several metabolic disorders, including hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia, all of which are closely associated with diabetes, atherosclerosis, and cardiovascular disease. This study aims to assess the relationship between serum uric acid levels and insulin resistance as measured by the TyG index in young adults.

Methods: This was an observational with a cross-sectional study method, conducted on internal medicine residents of Hasanuddin University, Makassar. The statistical tests used were the Kolmogorov-Smirnov test to assess data normality, the Mann-Whitney test, the Spearman correlation test, and the multiple linear regression test.

Results: In this study, it was found that significant positive correlation between serum uric acid levels and the TyG Index, where the higher uric acid levels, the higher the TyG Index value ($p < 0.001$). Mean TyG Index was found higher in hyperuricemia (8.64) compared to normal serum uric acid levels (8.09) ($p < 0.001$), a significant relationship between hyperuricemia and a high TyG Index.

Conclusion: The results obtained a significant positive correlation between serum uric acid levels and insulin resistance measured by the TyG Index in young adults.

Keywords: Uric acid, Hyperuricemia, insulin resistance, TyG index

DAFTAR ISI

LEMBAR SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Asam Urat	5
2.2 Trigliseride Glukosa (TyG) Indeks.....	10
2.3 Hubungan Kadar Asam Urat dengan Resistensi Insulin yang diukur dengan TyG Indeks	14
BAB III KERANGKA TEORI, KERAANGKA KONSEP, HIPOTESA PENELITIAN	17
3.1 Kerangka Teori.....	17
3.2 Kerangka Konsep	17

3.3 Hipotesa Penelitian	18
BAB IV METODE PENELITIAN	19
4.1 Rancangan Penelitian.....	19
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	19
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	19
4.4 Besar Sampel	20
4.5 Metode Pengumpulan Data	20
4.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	20
4.7 Prosedur Penelitian	21
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	21
4.9 Analisa Data	23
4.10 Etik Penelitian	23
4.11 Alur Penelitian.....	24
BAB V HASIL PENELITIAN	25
5.1 Karakteristik Penelitian.....	25
5.2 Hubungan Asam Urat dengan TyG Indeks pada Dewasa Muda	26
BAB VI PEMBAHASAN.....	29
6.1 Hubungan Asam Urat dengan TyG Indeks pada Dewasa Muda	29
BAB VII PENUTUP.....	31
7.1 Ringkasan.....	31
7.2 Kesimpulan.....	31
7.3 Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33

DAFTAR TABEL

Tabel 5. 1. 1 Karakteristik Subjek Penelitian	26
---	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Asam urat.....	5
Gambar 2. 2 Jalur produksi urat.....	7
Gambar 2. 3 Mekanisme Resistensi Insulin yang diinduksi oleh Asam Urat	16
Gambar 5. 2. 1 Korelasi Asam Urat dengan TyG Indeks	27
Gambar 5. 2. 2 Perbandingan TyG Indeks menurut Hiperurisemia	27

DAFTAR SINGKATAN

TyG indeks	: Triglicerida glukosa indeks
GDP	: Gula darah puasa
TG	: Triglicerida
HOMA-IR	: Homeostasis Assessment Model of Insulin Resistance
ROS	: Reaktif oksigen spesies
IRS1	: Insulin receptor substrate 1
NADPH	: Nikotinamide adenin dinukleotida fosfat hydrogen
AMP	: Adenosin monofosfat
IMP	: Inosin monofosfat
GMP	: Guanosin monofosfat
XMP	: Xanthosine monofosfat
PRPP	: Phosphoribosyl pyrophosphate sintetase
HPRT	: Hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase
XOR	: Xantin oksidoreduktase
XDH	: Xantin dehydrogenase
XO	: Xantin oksidase
SIADH	: Syndrome inappropriate antidiuretic hormone
URAT1	: Urate transporter 1
OAT	: Organic anion transport
BCRP	: Breast-cancer-resistance-protein
ABCG2	: Adenosine triphosphate binding cassette subfamily G member 2
GLUT9	: Glucose transporter 9
SGLT2	: Sodium-glucose transporter 2
SMCT	: Sodium-monocarboxylate co-transporters
SLC2A9	: Solute carrier family 2, organic anion/urate transporter, member 9
PTH	: Parathyroid hormone
HEC	: Hiperinsulinemic-euglisemic clamp
CAC	: Calcium coronary artery score

MACE	: Major adverse cardiovascular events
ACS	: Acute coronary syndrome
MI	: Myocard infarc
CAD	: Coronary artery diseases
NO	: Nitric okside
CVD	: Cardiovascular diseases
RSP	: Rumah sakit pendidikan
FKUH	: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
PPDS	: Program pendidikan dokter spesialis
IMT	: Indeks massa tubuh
LP	: Lingkar pinggang

BAB I

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Asam urat serum adalah produk akhir metabolisme purin, yang terutama melibatkan penguraian asam nukleat dan senyawa purin lainnya dalam sel dan purin dalam makanan melalui kerja enzim.¹ Asam urat dianggap sebagai agen redoks, bertindak sebagai antioksidan dalam kondisi tertentu dan sebagai prooksidan dalam kondisi berbeda.² Telah diketahui bahwa asam urat serum memiliki efek antioksidan kuat yang terletak di ekstraseluler dan dapat mengumpulkan radikal bebas oksigen yang dihasilkan oleh stres oksidatif dan mencegah kerusakan oksidatif. Ada banyak faktor yang mempengaruhi kadar asam urat serum, termasuk berbagai faktor internal dan eksternal, seperti ekskresi asam urat serum melalui ginjal dan ekstrarenal, genetika, dan pola makan.¹ Hiperurisemia didiagnosis pada 5-30% populasi umum. Prevalensi hiperurisemia sebesar 10,6% yang tercatat pada pria dan wanita Thailand. Al-Arfaj dan rekannya melaporkan bahwa prevalensi hiperurisemia adalah 8,4% pada pria dan wanita Arab Saudi. Prevalensi hiperurisemia pada pria dan wanita Jepang berbasis komunitas di Okinawa, Jepang melaporkan 24,4% partisipan dengan hiperurisemia. Dari Survei Gizi dan Kesehatan di Taiwan, 26% pria dewasa (≥ 19 tahun) dan sekitar 17% wanita dewasa mengalami hiperurisemia.³

Resistensi insulin melibatkan penurunan sensitivitas sel terhadap insulin dan merupakan karakteristik utama dari sindrom metabolik. Resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2 telah menjadi masalah kesehatan masyarakat terkemuka di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, 25,6 juta orang (11,3% dari orang (11,3% dari populasi orang dewasa) mengidap penyakit ini pada tahun 2010, di mana terdapat 1,9 juta kasus yang baru didiagnosis.⁴ Resistensi insulin merupakan predisposisi terhadap beberapa gangguan metabolisme termasuk

hiperglikemia, tekanan darah tinggi, dan dislipidemia, semuanya terkait erat dengan diabetes, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular. Tes baku emas untuk resistensi insulin *hyperinsulinemic euglycemic clamp*, memiliki keterbatasan, invasif dan mahal.⁵ Pada tahun 2010 Guerrero dkk, menunjukkan bahwa trigliserida glukosa (TyG) indeks, dapat menjadi pegukur resistensi insulin pada orang dewasa yang sehat.^{6,7} Trigliserida glukosa (TyG) indeks, yaitu produk trigliserida (TG) dan gula darah puasa (GDP), tes biokimia yang rutin dilakukan di layanan kesehatan primer terbukti lebih efektif dalam mendeteksi resistensi insulin karena korelasinya yang baik dengan *Homeostasis Assessment Model of Insulin Resistance* (HOMA-IR).^{1,8}

Hiperurisemia ditemukan berhubungan positif dengan resistensi insulin.⁵ Mekanisme yang tepat dimana asam urat berkontribusi pada pengembangan resistensi insulin tidak sepenuhnya dipahami, beberapa jalur yang mungkin telah diusulkan, termasuk inflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi endotel.² Tingginya kadar asam urat berkorelasi positif dengan ekspresi *high-sensitivity C-reactive protein*. Stres oksidatif pada jaringan adiposa merupakan faktor risiko resistensi insulin karena pada stres oksidatif, sensitivitas insulin menurun pada jaringan adiposa. Secara bersamaan, asam urat yang larut dapat menyebabkan peningkatan pembentukan reaktif oksigen spesies (ROS) dan peningkatan nikotinamide adenin dinukleotida phosphate hydrogen (*NADPH*) oksidase jaringan. Peningkatan serum asam urat dapat menyebabkan resistensi insulin dengan mengurangi ketersediaan nitric oksida dan menyebabkan stres oksidatif di mitokondria.⁹ Hiperurisemia dapat meningkatkan stres oksidatif di banyak lini sel. Peningkatan kadar ROS dapat menyebabkan resistensi insulin. Stres oksidatif mungkin menjadi penyebab komplikasi kardiovaskular terkait resistensi insulin karena ROS yang berlebihan dan resistensi insulin dapat menyebabkan disfungsi jantung. Penelitian tim kami menunjukkan bahwa asam urat yang tinggi dapat meningkatkan produksi ROS dan menghambat *uptake* glukosa yang diinduksi insulin pada H9c2 dan kardiomyosit

primer, dan pemberian N-asetil-L-sistein dapat membalikkan efek penghambatan hiperurisemia pada serapan glukosa. Mekanisme molekulernya mungkin bahwa asam urat yang tinggi meningkatkan fosforilasi insulin receptor substrate 1 (IRS1) dan menghambat fosforilasi Akt, yang diblokir oleh N-asetil-sistein (Gambar 1A). Oleh karena itu, UA yang tinggi dapat menginduksi resistensi insulin pada kardiomyosit secara *in vitro* dan *in vivo*.¹⁰ Inflamasi dianggap penghubung penting dalam hubungan resistensi insulin dan hiperurisemia. Asam urat dapat mempengaruhi sinyal insulin dan menginduksi resistensi insulin di bawah aksi faktor inflamasi. Di sisi lain, resistensi insulin dapat menyebabkan peradangan dan secara tidak langsung meningkatkan hiperurisemia.¹¹ Dalam penelitian ini, kami bertujuan untuk menilai hubungan antara asam urat dengan trigliserida glukosa (TyG) indeks pada kelompok dewasa muda.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah yang diajukan adalah bagaimana hubungan kadar asam urat serum dengan trigliserida glukosa (TyG) indeks pada dewasa muda?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Untuk mengetahui hubungan kadar asam urat serum dengan trigliserida glukosa (TyG) indeks pada dewasa muda.

Tujuan Khusus:

1. Untuk menganalisis hubungan kadar asam urat serum dengan resistensi insulin menggunakan trigliserida glukosa (TyG) indeks pada dewasa muda.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai hubungan kadar asam urat serum dengan trigliserida glukosa (TyG) indeks pada dewasa muda, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

2. Manfaat klinis

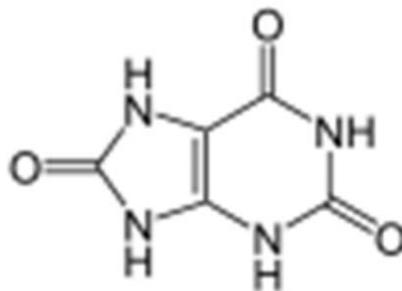
Dengan mengetahui hubungan kadar asam urat serum dengan trigliserida glukosa (TyG) indeks pada dewasa muda, diharapkan dapat menjadi referensi dalam menilai risiko resistensi insulin menggunakan TyG indeks berdasarkan kadar asam urat serum pada dewasa muda.

BAB II

Tinjauan Pustaka

2.1 Asam Urat

Ekskresi nitrogen dari tubuh dapat bermanifestasi dalam tiga bentuk: urea, amonia, dan asam urat. Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin (degradasi adenin dan guanin), sebagian besar berasal dari sintesis endogen dan hanya sebagian kecil dari sumber eksogen. Asam urat merupakan struktur organik heterosiklik, $C_5H_4N_4O_3$, dengan karakteristik : Kristal putih, berat molekular 168,11 g / mol, jumlah atom 12, titik leleh $>300\text{ }^\circ\text{C}$, kelarutan dalam air 60 mg / L (pada suhu $20\text{ }^\circ\text{C}$). Asam urat diproduksi di dalam / oleh organ dan jaringan yang berbeda, seperti hati, usus, otot, ginjal, endotel pembuluh darah, dan sel apoptosis, seperti asam nukleat, adenin, dan guanin yang terdegradasi menjadi asam urat.^{12,13}



Gambar 2. 1 Asam urat, $C_5H_4N_4O_3$, 7,9-dihydro-1H-purine-2,6,8(3H)-trione, massa molekul 168 Da, adalah produk dari pemecahan metabolisme nukleotida purin (adenin dan guanin).

Reaksi kimia kompleks yang terlibat dalam sintesis asam urat mencakup dua jalur degradasi adenin dan guanin.¹³

1. Jalur adenin:

- Adenosin monofosfat (AMP) diubah oleh nukleotidase menjadi adenosin, yang selanjutnya diubah oleh fosforilase nukleosida purin menjadi adenin, melalui deaminasi, terdegradasi menjadi hipoksantin.
- AMP juga dapat menunjukkan reaksi deaminasi, diubah menjadi inosin monofosfat (IMP), yang diubah oleh nukleotidase menjadi inosin, yang selanjutnya terdegradasi oleh fosforilase nukleosida purin menjadi hipoksantin.
- Hipoksantin yang dihasilkan, di bawah aksi xantin oksidase, diubah menjadi xantin.

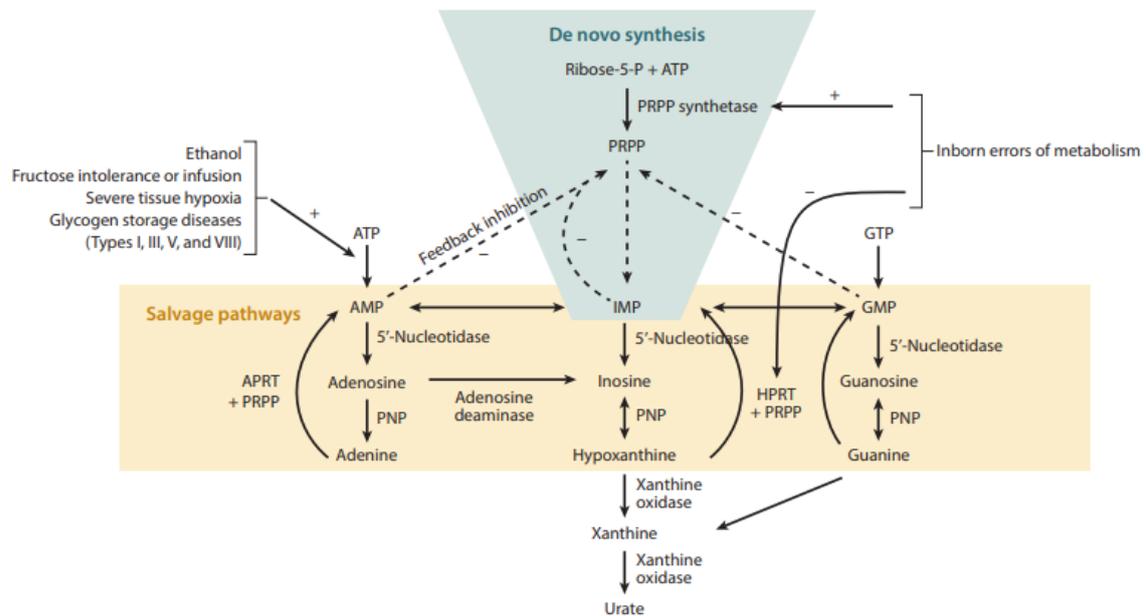
2. Jalur guanin:

- Guanosin monofosfat (GMP) diubah oleh nukleotidase menjadi guanosin, yang selanjutnya diubah oleh fosforilase nukleosida purin menjadi guanin, melalui deaminasi, terdegradasi menjadi xantin.
- GMP juga dapat menunjukkan reaksi deaminasi, diubah menjadi xanthosine monofosfat (XMP), yang diubah oleh nukleotidase menjadi xantin, yang selanjutnya terdegradasi oleh fosforilase nukleosida purin menjadi xantin.¹³

Xantin yang dihasilkan, melalui jalur adenin dan guanin, di bawah aksi xantin oksidase, dioksidasi menjadi asam urat, yang dalam kondisi fisiologis tubuh manusia normal, sebagai urat. Urat mudah diubah menjadi asam allantoic dan amonia, yang memungkinkan ekskresi di ginjal (hampir 200-300 mg/hari).¹³

Secara ringkas, ada dua jalur untuk pembentukan purin: (1) sintesis novo dari senyawa non-purin (yaitu, bikarbonat, asam amino), yang diatur oleh phosphoribosyl pyrophosphate sintetase (PRPP), dan (2) sintesis purin, yang mekanismenya dikontrol oleh hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase (HPRT). Purin kemudian dikatabolisme oleh xantin oksidoreduktase (XOR), yang diklasifikasikan dalam dua isoform yang berbeda: xantin dehidrogenase (XDH) dan xantin oksidase (XO). Keduanya mengkatalisis oksidasi hipoksantin menjadi xantin dan

kemudian membentuk asam urat. Selanjutnya, setelah asam urat disintesis, akan diangkut ke sistem peredaran darah dan diekskresikan melalui ginjal dan jalur gastrointestinal.¹³



Gambar 2. 2 Jalur produksi urat

Gambar 2.2 adalah jalur produksi urat. Sintesis de novo dimulai dengan 5-fosforibosil 1-pirofosfat (PRPP), yang diproduksi dengan penambahan gugus fosfat dari adenosin trifosfat (ATP) ke ribosa-5-fosfat (ribosa-5-P). Langkah ini oleh family enzim PRPP sintetase. Selain itu, purin yang berasal dari asam nukleat jaringan digunakan kembali melalui *salvage pathway*. Enzim hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase (HPRT) mengubah hipoksantin menjadi inosin monofosfat (IMP) dan guanin menjadi guanosin monofosfat (GMP). Hanya sebagian kecil pasien dengan produksi urat berlebih yang memiliki kelainan metabolisme bawaan yang ditandai dengan superaktivitas PRPP dan defisiensi HPRT. Lebih jauh lagi, kondisi yang terkait dengan degradasi ATP menyebabkan akumulasi adenosin difosfat dan adenosin monofosfat (AMP), yang dengan cepat terdegradasi menjadi asam urat. Kondisi ini ditampilkan di sudut kiri atas. Tanda plus menunjukkan stimulasi, dan tanda minus menunjukkan penghambatan. Singkatan lainnya: APRT, adenin fosforibosiltransferase; GTP, guanosin trifosfat; PNP, purin nukleotida fosforilasi.¹⁴

Homeostasis asam urat serum ditentukan oleh produksi, kontribusi eksogen, dan keseimbangan antara reabsorpsi dan sekresi ginjal dan usus. Hiperurisemia didefinisikan sebagai konsentrasi asam urat yang lebih tinggi dari 7 mg/dL pada pria, 6 mg/dL pada wanita, dan 5,5 mg/dL pada anak-anak dan remaja. Penyebab hiperurisemia adalah diet tinggi purin, kelainan bawaan, sindrom lisis tumor, kejang, rhabdomyolysis, keadaan hiperkatabolik, atau obat-obatan (misalnya, asam asetilsalisilat, teofilin, mikofenolat, antagonis beta dan alfa-

adrenergik, angiotensin-converting enzyme, siklosporin). Kadar asam urat serum yang rendah dapat ditemukan dalam volume besar pada cairan parenteral, polidipsia psikogenik, syndrome inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), atau pada beberapa penyakit hati penyakit (yaitu, kolangiokarsinoma, hepatitis virus, sirosis primer), immunosupresi, atau neoplasia. Hipourikemia dapat didefinisikan ketika asam urat berada di bawah 2,0 mg/dL.¹³

Proses eliminasi dan regulasi asam urat:

- Sebagian besar urat diekskresikan oleh ginjal (hanya sepertiga yang dieliminasi melalui gastro-intestinal), yang melibatkan tiga fase: filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi; urat tidak terikat pada protein, dengan mudah disaring secara ultra-filtrasi oleh glomeruli. Di dalam tubulus proksimal ginjal, sebagian besar diserap kembali (~ 95-98%), kemudian sekresi dengan 10% asam urat yang disaring diekskresikan lebih lanjut oleh ginjal.

- Proses eliminasi dan regulasi urat dipengaruhi oleh protein/transporter yang berbeda:

- URAT1 (*urate transporter 1*) - termasuk dalam keluarga organic anion transport (OAT) dan merupakan penukar urat di daerah apikal tubulus proksimal ginjal, dikodekan oleh gen SLC22A12. Bertanggung jawab untuk reabsorpsi urat, oleh karena itu memiliki peran kunci penting dalam menjaga nilai normal asam urat serum.
- BCRP (*breast-cancer-resistance-protein*) - transporter yang dikodekan oleh gen ABCG2 (*adenosine triphosphate binding cassette subfamily G member 2*) yang memiliki kontribusi penting dalam ekskresi urat. Pada chronic kidney diseases (CKD), kadar urat yang tinggi menginduksi transporter asam urat usus yang lebih aktif melalui peningkatan ekspresi dan/atau fungsi ABCG2.
- GLUT9 (glucose transporter 9) - transporter untuk urat, dengan peran yang sama seperti URAT1, terletak di daerah basolateral tubulus proksimal ginjal.

- SGLT2 (sodium-glucose transporter 2) -data terbaru menunjukkan kontribusinya dalam mengangkut urat dan terlibat dalam ekskresi.¹³

Reabsorpsi urat membutuhkan dua jenis transporter apical. Salah satunya bertanggung jawab untuk transpor natrium-anion (sodium-monocarboxylate co-transporters SMCT1 dan SMCT2) dari tubulus ke dalam sel, dan jenis lainnya (URAT1, OAT10, dan OAT4) menukar anion intraseluler dengan urat luminal. Konsentrasi anion yang tinggi, seperti asam laktat, salisilat, nikotinat, pirazinamida, butirat, dan asetoasetat, meningkatkan reabsorpsi urat dan menginduksi hiperurisemia. Seperti yang telah disebutkan, URAT1 adalah penukar anion-urat utama; oleh karena itu, banyak obat, seperti Probenesid, Benzpromarone, Fenofibrat, atau Losartan, yang menghambat URAT1 penyebab hiperurisemia. Dari ruang intraseluler, urat akan diangkut ke sirkulasi melalui GLUT9, yang dikodekan oleh gen *SLC2A9 (solute carrier family 2, organic anion/urate transporter, member 9)*.^{13,15}

Kira-kira sepertiga dari eliminasi urat terjadi di saluran pencernaan, dengan sisanya diekskresikan dalam urin. Dalam plasma, urat disaring secara bebas oleh glomeruli ginjal. Model fisiologis ekskresi urat ginjal selama beberapa dekade terdiri dari empat langkah: filtrasi glomerulus, reabsorpsi dari ultrafiltrat glomerulus, sekresi selanjutnya, dan kemudian reabsorpsi post-secretory. Kadar asam urat lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita yang dengan jelas menunjukkan hubungan efek urikosurik estrogen.¹⁶

Faktor kontrol lain dalam keseimbangan asam urat serum dapat berupa status volume (meningkatkan reabsorpsi), diet rendah garam (meningkatkan reabsorpsi), insulin, angiotensin II, epinefrin, dan parathyroid hormone (PTH), yang meningkatkan asam urat serum melalui mekanisme yang tidak diketahui. Selain itu, faktor penting dalam mengendalikan serum asam urat adalah stres oksidatif, yang memodulasi produksi, ekskresi, dan reabsorpsi urat.¹²

Pada sebagian besar spesies mamalia, asam urat yang dihasilkan dari metabolisme purin mengalami degradasi oksidatif melalui enzim uricase, menghasilkan senyawa allantoin yang lebih mudah larut. Pada manusia, gen uricase dilumpuhkan oleh dua mutasi yang menyebabkan penghentian prematur kodon. Tidak adanya urikase, dikombinasikan dengan reabsorpsi ekstensif dari urat yang difiltrasi, menghasilkan kadar urat dalam plasma manusia yang kira-kira sepuluh kali lipat dari kebanyakan mamalia lainnya.¹³

2.2 Trigliseride Glukosa (TyG) Indeks

Resistensi insulin adalah keadaan penurunan sensitivitas dan responsivitas terhadap kerja insulin pada jaringan target, termasuk otot rangka, jaringan adiposa, dan jaringan hati. Resistensi insulin tidak hanya terkait dengan faktor risiko konvensional termasuk diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dislipidemia, dan obesitas, juga merupakan faktor independent CVD.^{17,18} Resistensi insulin adalah ciri utama sindrome metabolik, dan sebagai faktor yang berkontribusi dalam pengembangan sindrome metabolik.^{7,19}

Sampai saat ini, beberapa penanda resistensi insulin seperti HOMA-IR, TGC/HDL, QUICKI, dan Indeks McAuley telah dipelajari dengan sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda untuk resistensi insulin.^{8,20} Tes-tes ini merupakan prosedur yang invasif, rumit, dan mahal; oleh karena itu, metode yang lebih sederhana telah diusulkan untuk digunakan dalam studi epidemiologi dan klinis.⁶

TyG Indeks, dihitung sebagai $\text{TyG indeks} = \text{Ln} [\text{trigliserida Puasa (mg/dl)} \times \text{glukosa puasa (mg/dl)} / 2]$, senyawa indikator terdiri dari kadar trigliserida puasa (TG) dan glukosa darah puasa (GDP).¹⁷ Ini adalah indikator sederhana dan berbiaya rendah yang terbukti menentukan resistensi insulin.²¹

Sebuah studi yang memvalidasi *hiperglikemik clamp* melaporkan bahwa TyG indeks berkorelasi signifikan dengan resistensi insulin yang dinilai dengan *hiperglikemik clamp*, lebih baik dari pada indeks HOMA-IR. Guerrero-Romero et al. sangat menyarankan bahwa ini dapat digunakan sebagai tes alternatif untuk skrining resistensi insulin pada dewasa muda. Keuntungan utama dari TyG indeks adalah pengukuran kadar insulin tidak diperlukan. Pengukuran insulin tidak tersedia di layanan kesehatan primer dan pemeriksaan kesehatan tingkat nasional, sedangkan kadar glukosa puasa dan kadar TG diukur secara rutin dan sederhana. Oleh karena itu, TyG indeks dapat menjadi penanda yang tepat untuk skrining resistensi insulin dan memperkirakan risiko kardiovaskular di masa depan pada orang dewasa muda.²² *Trigliserida glukosa indeks* (TyG) dikembangkan dan menunjukkan hasil lebih unggul dari HOMA-IR dalam menilai resistensi insulin pada individu dengan dan tanpa diabetes. Menurut studi sebelumnya, TyG indeks sederhana, nyaman, dan berbiaya rendah, tidak memerlukan kuantifikasi insulin dan dapat digunakan pada semua subjek tanpa memandang status pengobatan insulin mereka.¹⁷

Pertama kali diusulkan pada tahun 2008. Dalam sebuah studi cross-sectional besar terhadap individu yang sehat, TyG indeks ditemukan sebagai indikator pengganti yang lebih baik (sensitivitas 84,0% dan spesifisitas 45,0%) dari indeks HOMA-IR untuk mengidentifikasi resistensi insulin. Pada tahun 2010, studi cross sectional yang melibatkan 99 individu dengan berbagai derajat berat badan dan toleransi glukosa dilakukan oleh Guerrero-Romero dkk, mengidentifikasi TyG indeks sebagai alat yang optimal untuk menilai resistensi insulin, menunjukkan sensitivitas tinggi (96,5%) dan spesifisitas (85,0%) dibandingkan baku emas, *hyperinsulinemia-euglycemic clamp test*.^{7,17} Teknik *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* (HEC), pertama kali dijelaskan oleh De-Fronzo, secara luas dianggap sebagai baku emas untuk mengukur resistensi insulin. Namun, penerapannya dalam praktik tidak praktis karena beban ekonomi dan masalah etika.²² Selanjutnya dalam penelitian cross-sectional dari 82 subyek

Brazil dengan DM tipe 2 atau toleransi glukosa normal yang dilakukan pada tahun 2011, TyG indeks -dikonfirmasi menjadi penanda yang lebih baik untuk memperkirakan resistensi insulin dibandingkan Indeks HOMA-IR. Pada tahun 2014, sebuah studi oleh Lee et al. dengan total 5.354 pasien Korea paruh baya nondiabetes dengan follow up jangka panjang untuk menilai status diabetes, menemukan bahwa risiko timbulnya diabetes pada TyG indeks kuartil tertinggi empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada kuartil terendah, menunjukkan bahwa TyG indeks mungkin menjadi penanda yang berguna untuk mengidentifikasi subjek yang berisiko tinggi berkembang menjadi diabetes. Pada tahun 2016, penelitian David et al. mengungkapkan bahwa Indeks TyG memiliki kekuatan prediksi yang lebih baik dalam mendiagnosis subjek DM dibandingkan pengukuran glukosa darah puasa (GDP) dan trigliserida pada 4820 orang.^{17,18}

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa TyG indeks lebih baik dari pada indeks HOMA-IR dalam memprediksi perkembangan aterosklerosis dan *outcome* yang buruk seperti peningkatan kejadian aterosklerosis karotis dan perkembangan *calcium coronary artery score* (CAC) yang dievaluasi dengan skor CAC. Wang dkk. dan Zhu dkk. menunjukkan bahwa ketika memperkenalkan TyG indeks ke dalam model risiko yang ada, TyG dapat secara signifikan meningkatkan akurasi prediksi *major adverse cardiovascular events* (MACE) pada pasien dengan *acute coronary syndrome* (ACS). Oleh karena itu, penambahan TyG indeks secara rutin ke dalam model diagnostik klinis dapat membantu menyempurnakan stratifikasi risiko kardiovaskular dan memungkinkan pemberian terapi atau tindakan pencegahan yang lebih bertarget.¹⁷ Risiko MACEs meningkat secara signifikan pada kelompok TyG indeks tinggi dibandingkan dengan kelompok TyG indeks rendah.²⁰

TyG indeks telah ditetapkan pada orang dewasa muda yang sehat sebagai alat skrining resistensi insulin yang efektif. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa TyG indeks adalah penanda yang berguna untuk mengidentifikasi resistensi insulin pada mereka yang tidak

menderita diabetes. Guerrero-Romero dkk menunjukkan bahwa TyG indeks memiliki kesesuaian diagnostik yang tinggi dengan penilaian HOMA-IR) untuk skrining resistensi insulin pada dewasa muda. TyG indeks yang tinggi dikaitkan dengan risiko myocard infarc (MI), stroke, dan kematian yang jauh lebih tinggi di masa depan.²²

Sebuah penelitian skala besar baru-baru ini yang dilakukan di Tiongkok menunjukkan bahwa peningkatan TyG indeks secara independent berkorelasi dengan risiko MI yang lebih tinggi. Sebuah studi menunjukkan bahwa TyG indeks dikaitkan dengan risiko *multi vassel coronary artery diseases* (CAD) untuk populasi DM, tetapi tidak dengan individu pradiabetes mellitus (pra-DM) atau normoglikemia (NGR). Penelitian retrospektif skala besar yang dilakukan di Korea menunjukkan bahwa kelompok dengan TyG indeks tertinggi memiliki risiko lebih tinggi terkena stroke dan MI. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa TyG indeks bisa menjadi penanda kekakuan arteri dan aterosklerosis yang berguna. Selain itu, sebuah studi kohort mengamati bahwa TyG indeks berhubungan dengan tingkat keparahan stenosis dan jumlah arteri koroner yang mengalami stenosis. Penelitian kami menunjukkan bahwa TyG indeks yang lebih tinggi berkorelasi dengan tingkat keparahan CAD. Peneliti Korea baru-baru ini menunjukkan bahwa TyG indeks yang lebih tinggi secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko MI dan stroke di masa depan.¹⁸

Pada orang dewasa, TyG indeks telah dilaporkan berguna dalam mendeteksi perkembangan DM tipe 2 dan mengevaluasi kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2. TyG indeks dapat berfungsi sebagai penanda pengganti yang lebih baik untuk mendiagnosis syndrome metabolik. TyG indeks telah terbukti berguna dalam mendeteksi perkembangan syndrome metabolik dalam studi berbasis populasi dari berbagai ras.²³

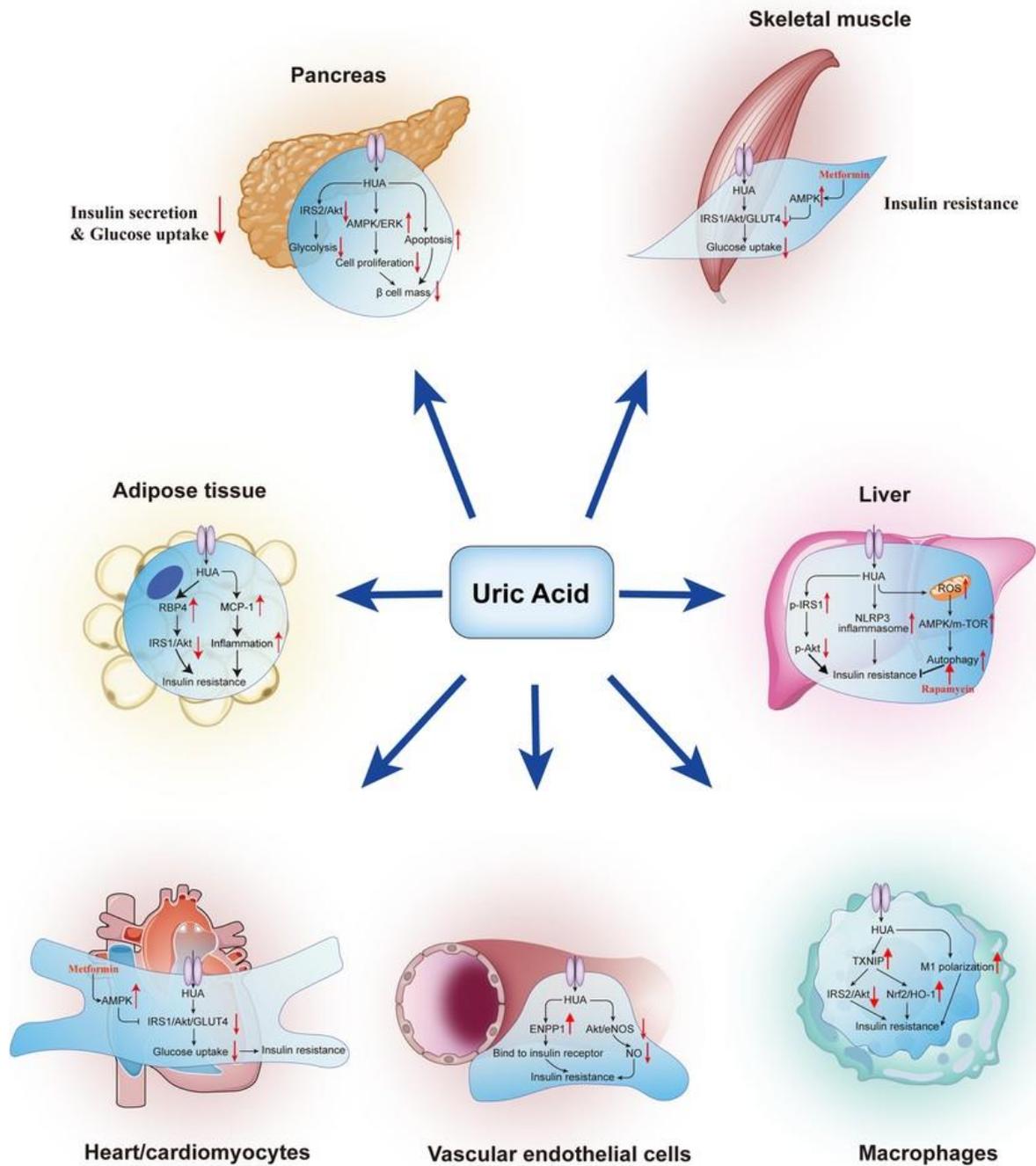
2.3 Hubungan Kadar Asam Urat dengan Resistensi Insulin yang diukur dengan TyG Indeks

Kadar asam urat serum sebagai metabolisme purin ditentukan oleh kadar metabolisme purin di hati, ekskresi ginjal, dan sekresi jaringan adiposa.⁹ Bagaimana asam urat berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin belum sepenuhnya dipahami, beberapa kemungkinan jalur telah diusulkan, termasuk peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi endotel.² Berdasarkan penelitian patologis dan fisiologis, hiperurisemia dan resistensi insulin diyakini saling mempengaruhi.¹ Peningkatan asam urat serum dapat menyebabkan resistensi insulin dengan mengurangi bioavailabilitas nitric oxide dan menyebabkan stres oksidatif di mitokondria.^{1,9} Stres oksidatif pada jaringan adiposa merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin karena pada stres oksidatif sensitivitas insulin menurun pada jaringan adiposa.⁹ Stres oksidatif yang disebabkan oleh ROS dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada komponen seluler, termasuk protein, mengganggu jalur sinyal insulin, dan berkontribusi terhadap resistensi insulin.² Secara bersamaan, asam urat terlarut dapat menyebabkan peningkatan pembentukan ROS dan peningkatan kadar oksidase NADPH jaringan.⁹ Hiperurisemia dapat meningkatkan stres oksidatif di banyak lini sel. Penelitian kami menunjukkan bahwa asam urat yang tinggi dapat meningkatkan produksi ROS dan menghambat pengambilan glukosa yang diinduksi insulin pada H9c2 dan kardiomyosit primer. Mekanisme molekulernya bahwa asam urat yang tinggi meningkatkan fosforilasi IRS1 dan menghambat fosforilasi Akt.¹⁰ Selain itu, asam urat dapat secara langsung mengganggu reseptor insulin dan molekul pemberi sinyal hilir, yang menyebabkan gangguan penyerapan dan metabolisme glukosa.² Peradangan dianggap sebagai penghubung yang penting dalam hubungan resistensi insulin-hiperurisemia. Asam urat serum dapat memengaruhi pensinyalan insulin dan menginduksi resistensi insulin di bawah aksi faktor inflamasi. Zhu dkk, meneliti efek hiperurisemia pada resistensi insulin menggunakan model tikus hiperurisemia dan sel HepG2. Menurut penelitian tersebut, hiperurisemia dapat

menghambat transduksi sinyal insulin dan menyebabkan resistensi insulin, yang dikaitkan dengan inflamasi dan stres oksidatif.¹¹ Respon inflamasi yang dipicu oleh hiperurisemia relatif dapat mengganggu sinyal insulin.^{2,4} Disfungsi endotel dapat menyebabkan penurunan produksi nitric okside (NO) yang mengurangi aliran darah ke jaringan yang sensitif insulin, sehingga semakin memperburuk resistensi insulin.²

Jika diberikan asam urat konsentrasi tinggi (1200 μ M), jalur pensinyalan Nrf2 dihambat, kandungan malondialdehid dan protein karbonil meningkat, dan aktivitas SOD menurun. Tim peneliti kami menemukan bahwa asam urat yang tinggi menghambat viabilitas kardiomyosit H9c2 dan meningkatkan produksi ROS. Hiperurisemia meningkatkan polarisasi makrofag M1/M2, yang dapat dibalik oleh ULT. Dalam perkembangan obesitas dan penyakit kardiorrenal, asam urat cenderung meningkatkan respons pro-inflamasi M1 dan menghambat respons anti-inflamasi M2. Makrofag M1 mengeluarkan sitokin inflamasi, yang menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi jantung. Asam urat yang tinggi dapat menginduksi resistensi insulin pada kardiomyosit secara *in vitro* dan *in vivo*.¹¹

Peningkatan kadar asam urat serum sering kali diamati bersamaan dengan stres oksidatif dan peradangan kronis kondisi yang pada gilirannya, terkait dengan berbagai penyakit kronis selain gout dan nefrolitiasis, termasuk *cardiovascular diseases* (CVD), hipertensi, CKD, dan sebagian besar gambaran sindrom metabolik (obesitas, resistensi insulin, dll).²



Gambar 2. 3 Mekanisme Resistensi Insulin yang diinduksi oleh Asam Urat²⁴