

GAMBARAN KADAR ASAM URAT PADA MAHASISWA ANGKATAN 2011 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SAM RATULANGI DENGAN INDEKS MASSA TUBUH $\geq 23 \text{ kg/m}^2$

¹Andre Karimba
²Stefana Kaligis
²Diana Purwanto

¹Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi
²Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi
Email: andre.karimba@yahoo.com

Abstract: The increase of blood uric acid beyond the normal limit (hyperuricemia) results an increase of risks and mortalities in several diseases. Nowadays, the prevalence of hyperuricemia appears to be increasing in develop countries. Hyperuricemia is a disease correlated with obesity in children and adults. This study aimed to determine the blood uric acid among the students of Faculty of Medicine, Sam Ratulangi University 2011 with body mass index (BMI) $\geq 23 \text{ kg/m}^2$. This was a descriptive study, using a purposive sampling method. There were 26 respondents that participated in this study. The results showed that there were 23 respondents (88.46%) who had normal blood uric acid and three respondents (11.54%) with hyperuricemia. **Conclusion:** the majority of students of the Faculty of Medicine, Sam Ratulangi University 2011 with body mass index $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ had normal blood uric acid.

Keywords: hyperuricemia, uric acid, purine, BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$.

Abstrak: Peningkatan kadar asam urat darah di atas normal (hiperurisemia), menyebabkan peningkatan risiko dan mortalitas pada beberapa jenis penyakit. Dewasa ini, prevalensi hiperurisemia terus meningkat pada negara berkembang. Hiperurisemia merupakan penyakit yang berhubungan dengan obesitas baik pada anak maupun dewasa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kadar asam urat pada mahasiswa angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dengan indeks massa tubuh (IMT) $\geq 23 \text{ kg/m}^2$. Jenis penelitian bersifat deskriptif dengan pengambilan sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Sampel penelitian sebanyak 26 responden. Hasil penelitian memperlihatkan 23 responden (88,46%) memiliki kadar asam urat darah normal dan tiga responden (11,54%) dengan hiperurisemia. **Simpulan:** sebagian besar mahasiswa angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dengan indeks massa tubuh $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ memiliki kadar asam urat darah yang normal.

Kata kunci: hiperurisemia, asam urat, purin, IMT $\geq 23 \text{ kg/m}^2$.

Hiperurisemia atau peningkatan kadar asam urat darah di atas normal, menyebabkan penyakit gout yang hingga saat ini merupakan masalah kesehatan serius. Gout dapat menyebabkan komplikasi gagal ginjal kronik, penyakit jantung, dan penyakit mata.¹ Hiperurisemia menyebabkan peningkatan

risiko dan mortalitas penyakit kardiovaskular.² Prevalensi hiperurisemia cenderung meningkat baik pada negara maju maupun negara berkembang dalam beberapa dekade terakhir ini.^{3,4}

Penelitian meta-analisis di Cina pada tahun 2011 mendapatkan prevalensi hiper-

urisemia sebesar 21,6% pada pria dan 8,6% pada wanita.³ Di Jepang, *Okinawa General Health Maintenance Association* melakukan skrining terhadap 9.914 individu (6.163 pria dan 3.751 wanita usia 18 - 89 tahun) dan didapatkan prevalensi hiperurisemia secara keseluruhan sebesar 28,5%, dengan prevalensi hiperurisemia pada pria sebesar 34,5% dan pada wanita sebesar 11,6%.⁵ Penelitian di Thailand terhadap 1381 pasien pada bulan Juli tahun 1999 sampai Februari tahun 2000, melaporkan prevalensi hiperurisemia pada pria sebesar 18,4% dan pada wanita sebesar 7,8%.⁶ Vitoon et al melaporkan angka kejadian hiperurisemia di Thailand pada laki-laki dan perempuan yang berusia di bawah 18 tahun masing-masing sebesar 4,3% dan 1,3% dan menjadi meningkat pada laki-laki dan perempuan yang berusia 30-39 tahun yakni masing-masing sebesar 17,4% dan 15,4%.⁶

Di Indonesia juga telah dilakukan penelitian untuk mencari prevalensi hiperurisemia. Prevalensi hiperurisemia di desa Tenganan Pegrisingan Karangasem, Bali pada tahun 2011 didapatkan sebesar 28%.⁷ Di Minahasa, Sulawesi Utara, didapatkan prevalensi hiperurisemia pada tahun 1999 sebesar 34,30% pada pria dan 23,31% pada wanita usia dewasa muda.⁸ Pada tahun 2003 didapatkan angka kejadian artritis gout di Minahasa yang cukup tinggi yaitu sebesar 29,2%.⁹

Hiperurisemia merupakan penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Serum asam urat secara positif dan signifikan berhubungan dengan obesitas, diabetes melitus, hipertensi dan penyakit jantung iskemik. Penelitian prospektif oleh Akram et al menyimpulkan adanya hubungan yang positif antara obesitas dengan hiperurisemia. Terindikasikan dengan jelas bahwa indeks massa tubuh memiliki korelasi dengan konsentrasi asam urat dalam darah. Penderita obesitas akan mengalami hiperurisemia akibat peningkatan sintesis asam urat dan penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal. Hiperurisemia memiliki hubungan yang kuat dengan obesitas dan peningkatan berat badan. Keadaan obesitas merupakan faktor resiko hiperurisemia dan dapat

dipakai untuk memprediksi kejadian gout pada seseorang.¹⁰

Pacifico et al menyimpulkan bahwa konsentrasi asam urat berhubungan dengan obesitas pada anak maupun orang dewasa.¹¹ Hensen dan Putra menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara obesitas dengan hiperurisemia.¹² Wisesa dan Suastika juga menyimpulkan adanya hubungan yang bermakna antara obesitas sentral dengan hiperurisemia.¹³

Hiperurisemia pada obesitas terjadi melalui resistensi hormon insulin.¹⁴ Hiperurisemia dapat menjadi penanda adanya resistensi insulin yang merupakan suatu kondisi yang mendasari sindrom metabolik. Berbagai penelitian telah mengungkapkan bahwa resistensi insulin ternyata berbanding terbalik dengan *clearance* asam urat urin 24 jam. Oleh karena itu, terjadinya penurunan ekskresi asam urat pada ginjal merupakan mekanisme kuat yang dapat menjelaskan hubungan antara hiperurisemia dengan resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Penurunan ekskresi asam urat ini dapat dijelaskan bahwa pada manusia, insulin ternyata dapat meningkatkan reabsorpsi tubulus ginjal terhadap asam urat.¹¹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kadar asam urat pada mahasiswa angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi (Unsrat) dengan indeks massa tubuh (IMT) ≥ 23 kg/m².

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif yang dilaksanakan sejak September tahun 2012 sampai Januari tahun 2013 di Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Malalayang, Manado. Pemeriksaan sampel darah dilakukan di laboratorium Prokita, Malalayang, Manado. Populasi penelitian ialah mahasiswa angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Program Studi Pendidikan Dokter dengan sampel penelitian sebanyak 26 orang. Sampel diambil dengan metode *Purposive Sampling* sebanyak 26 orang dengan kriteria inklusi

yaitu bersedia menjadi responden dan mengisi lembaran *informed consent*, merupakan mahasiswa Fakultas Kedokteran Unsrat angkatan 2011, memiliki indeks massa tubuh (IMT) ≥ 23 kg/m² (tergolong *overweight* dan *obese*), dan berusia 18-20 tahun. Kriteria eksklusi yaitu sedang dalam program diet ketat, seorang atlet, sedang sakit dan dalam penggunaan obat yang mempengaruhi kadar asam urat.

Kadar asam urat darah adalah kadar asam urat yang ditentukan dari hasil pemeriksaan darah vena setelah puasa 12 jam dan diklasifikasikan normal: ≤ 7 mg/dL (laki-laki) dan ≤ 6 mg/dL (perempuan), hiperurisemia: >7 mg/dL (laki-laki) dan >6 mg/dL (perempuan). Mahasiswa angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Unsrat adalah mahasiswa yang terdaftar dan aktif mengikuti kegiatan perkuliahan di Fakultas Kedokteran Unsrat semester III. Indeks massa tubuh (IMT) adalah berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan yang dikuadratkan (m²). Pada penelitian ini dipakai IMT berat badan berlebih yakni ≥ 23 kg/m² berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) 2000 modifikasi Asia Pasifik.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan tujuh orang (26,92%) berusia 18 tahun terdiri dari empat orang laki-laki dan tiga orang perempuan, 15 orang (57,70%) berusia 19 tahun terdiri dari 10 orang laki-laki dan lima orang perempuan, serta empat orang

(15,38%) berusia 20 tahun terdiri dari satu orang laki-laki dan tiga orang perempuan. Jadi, dari total 26 orang responden ditemukan 15 orang laki-laki (57,69%) dan 11 orang perempuan (42,31%) (Tabel 1). Pada penelitian didapatkan 12 orang (46,15%) tergolong pada kategori *overweight* (semblan orang laki-laki dan tiga orang perempuan), 11 orang lainnya tergolong pada kategori obesitas tingkat I (empat orang laki-laki dan tujuh orang perempuan), dan tiga orang lainnya tergolong pada kategori obesitas tingkat II (dua orang laki-laki dan satu orang perempuan) (Tabel 2).

Pada penelitian didapatkan tiga orang (11,54%) memiliki kadar asam urat darah yang tinggi (hiperurisemia). Tiga orang yang memiliki kadar asam urat darah yang tinggi tersebut terdiri dari satu orang yang tergolong pada *overweight* dan dua orang yang tergolong pada obesitas tingkat I. Responden lainnya yang tersisa yaitu sejumlah 23 orang (88,46%) ditemukan memiliki kadar asam urat darah yang normal (Tabel 3).

Pada penelitian ini didapatkan pada jenis kelamin laki-laki terdapat dua orang (7,69%) yang memiliki kadar asam urat yang tinggi dan 13 orang (50%) yang memiliki kadar asam urat darah yang normal. Pada jenis kelamin perempuan terdapat satu orang (3,84%) yang memiliki kadar asam urat darah yang tinggi dan 10 orang (38,46%) yang memiliki kadar asam urat darah yang normal (Gambar 1).

Tabel 1. Distribusi responden berdasarkan usia dan jenis kelamin.

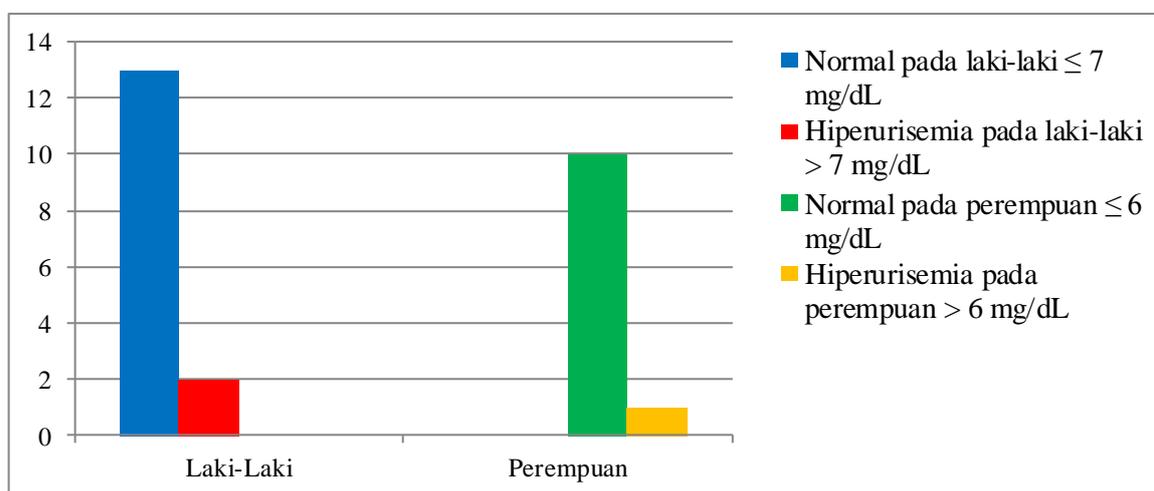
Usia (tahun)	Jenis Kelamin		Jumlah (n)	Persentase (%)
	L	P		
18	4	3	7	26,92
19	10	5	15	57,70
20	1	3	4	15,38
Total	15 (57,70%)	11 (42,31%)	26	100

Tabel 2. Distribusi responden berdasarkan indeks massa tubuh dan jenis kelamin.

Klasifikasi IMT	Jenis Kelamin		Jumlah (n)	Persentase (%)
	L	P		
<i>Overweight</i>	9	3	12	46,16
Obes I	4	7	11	42,31
Obes II	2	1	3	11,54
Total	15	11	26	100

Tabel 3. Distribusi responden berdasarkan kadar asam urat darah dan indeks massa tubuh.

Kadar Asam Urat Darah	Indeks Massa Tubuh			Jumlah (n)	Persentase (%)
	<i>Overweight</i>	Obes I	Obes II		
Normal	11	9	3	23	88,64
Tinggi	1	2	0	3	11,54
Total	12	11	3	26	100



Gambar 1. Diagram distribusi responden berdasarkan jenis kelamin dan kadar asam urat darah.

BAHASAN

Pada penelitian ini, dari total 26 orang responden terdiri dari 15 orang laki-laki dan 11 orang perempuan, ditemukan tiga orang responden memiliki kadar asam urat darah yang tinggi (hiperurisemia) yakni dua orang responden laki-laki dan satu orang responden perempuan. Jadi, didapatkan angka kejadian hiperurisemia lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Hasil penelitian ini bersesuaian dengan penelitian pada tahun 2011 di Cina oleh Liu et al yang mendapatkan angka kejadian hiperurisemia lebih tinggi pada laki-laki (21,6%) dibandingkan dengan perempuan (8,6%).³

Selain itu, penelitian oleh Kumar et al di Nepal pada periode Januari tahun 1999 sampai Desember tahun 2003, juga mendapatkan angka kejadian hiperurisemia lebih tinggi pada laki-laki (26,78%) dibandingkan dengan perempuan (16,82%).⁴ Penelitian di Jepang oleh Kafuzumi et al juga mendapatkan hal yang sama yaitu angka kejadian hiperurisemia lebih tinggi pada laki-laki (34,5%) dibandingkan dengan perempuan (11,6%).⁵ Penelitian di Thailand oleh Vitoon et al terhadap 1381 pasien pada bulan Juli tahun 1999 sampai Februari tahun 2000, juga melaporkan angka kejadian hiperurisemia yang lebih tinggi pada laki-laki (8,4%) dibandingkan

dengan perempuan (7,8%). Vitoon et al juga melaporkan angka kejadian hiperurisemia pada laki-laki dan perempuan yang berusia di bawah 18 tahun masing-masing sebesar 4,3% dan 1,3% dan menjadi meningkat pada laki-laki dan perempuan yang berusia 30-39 tahun yakni masing-masing sebesar 17,4% dan 15,4%.⁶

Angka kejadian hiperurisemia lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan disebabkan oleh adanya perbedaan status hormonal yaitu hormon estrogen. Hormon estrogen pada perempuan berperan dalam meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal. Hal ini menjelaskan mengapa hiperurisemia pada perempuan umumnya terjadi pada usia menopause.⁴

Pada penelitian ini ditemukan tiga orang responden memiliki kadar asam urat darah yang tinggi (hiperurisemia) yaitu dua orang laki-laki dan satu orang perempuan. Peningkatan kadar asam urat darah pada tiga orang responden ini sesuai dengan teori kemungkinan disebabkan oleh karena adanya penurunan ekskresi asam urat pada ginjal akibat resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang terjadi pada keadaan *overweight* dan obesitas.^{11,14}

Pada tubuh orang yang mengalami obesitas akan terjadi peningkatan pelepasan jumlah asam lemak bebas ke dalam sirkulasi.¹⁵ Meskipun kadar insulin juga meningkat, pada obesitas pelepasan asam lemak bebas yang berlebihan tetap terjadi. Asam lemak bebas merupakan sumber utama energi pada keadaan puasa dan pada keadaan obesitas asam lemak bebas yang masuk ke dalam jaringan melebihi kebutuhan. Masuknya asam lemak bebas yang berlebihan ini ke dalam otot mengakibatkan terjadinya resistensi insulin.¹⁶ Peningkatan asam lemak bebas juga dapat memicu peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan stres oksidatif. Peningkatan ROS dan stres oksidatif ini akan menyebabkan kerusakan jaringan secara tidak langsung dengan mengaktifkan sejumlah jalur stres sensitif sel yang akan mengakibatkan terjadinya peningkatan diasil-

gliserol diikuti oleh peningkatan aktivitas protein kinase C (PKC). Peningkatan aktivitas PKC akan meningkatkan fosforilasi serin dan menurunkan fosforilasi tirosin pada Insulin Reseptor Substrat-1 (IRS-1). Keadaan inilah yang mendasari terjadinya resistensi insulin pada otot dan hati.¹⁷

Selain itu, peningkatan pengantaran asam lemak ke otot atau penurunan metabolisme asam lemak intraselular akan menyebabkan peningkatan metabolit asam lemak di dalam sel seperti *diasilgliserol* (DAG), *fatty acyl CoA*, dan *ceramides*. Metabolit-metabolit ini mengaktifkan serin/treonin kinase kaskade (kemungkinan dipicu oleh protein kinase C θ) menyebabkan fosforilasi serin/treonin pada *insulin receptor substrates* (IRS-1 and IRS-2), yang akibatnya mengurangi kemampuan IRS untuk mengaktifkan *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI-3-kinase). Sebagai akibatnya, aktivitas transport glukosa dan aliran sinyal reseptor insulin menjadi berkurang.¹⁸

Peningkatan kadar asam urat darah pada tiga orang responden sesuai dengan teori kemungkinan juga disebabkan oleh konsumsi makanan tinggi purin. Makanan tinggi purin berkontribusi terhadap peningkatan kadar asam urat darah (hiperurisemia). Peningkatan kadar asam urat darah pada tiga orang responden sesuai dengan teori kemungkinan juga disebabkan oleh adanya penurunan fungsi ginjal. Penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat darah (hiperurisemia) akibat gangguan dari ekskresi asam urat di dalam ginjal oleh karena penurunan filtrasi glomerulus, penurunan ekskresi tubulus dan meningkatnya reabsorpsi tubulus.¹² Selain itu, hiperurisemia pada tiga orang responden sesuai dengan teori kemungkinan disebabkan oleh konsumsi alkohol dan fruktosa yang berlebihan. Konsumsi alkohol menyebabkan produksi NADH yang berlebihan mengakibatkan peningkatan laktat sehingga terjadi penurunan ekskresi asam urat.¹⁹ Peningkatan pengambilan dan fosforilasi fruktosa di hati dapat menyebabkan degradasi berlebihan ATP menjadi AMP dan asam urat sehingga

terjadi hiperurisemia.²⁰

Dalam penelitian ini, responden dengan berat badan berlebih ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$) tidak selalu diikuti oleh peningkatan kadar asam urat darah. Hal ini menunjukkan bahwa kadar asam urat darah tidak hanya ditentukan oleh satu faktor saja tetapi oleh berbagai macam faktor lain meliputi jenis kelamin, umur, fungsi ginjal, masukan alkohol dan kandungan purin dalam makanan.²¹ Pada penelitian ini didapatkan 23 orang responden memiliki kadar asam urat darah yang normal sesuai dengan teori kemungkinan disebabkan oleh fungsi ginjal yang baik, masukan alkohol yang rendah, dan tidak mengkonsumsi makanan tinggi purin misalnya daging atau *sea food*.^{12,19} Pada wanita kadar asam urat tetap rendah sampai menopause akibat efek urikosurik hormon estrogen.²¹

Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak ditelitinya faktor-faktor yang mempengaruhi kadar asam urat seperti jenis makanan dan minuman yang dikonsumsi. Makanan tinggi purin berkontribusi terhadap peningkatan kadar asam urat darah (hiperurisemia). Membatasi konsumsi makanan tinggi purin atau dengan melakukan diet rendah purin akan dapat mencegah peningkatan kadar asam urat atau menurunkan kadar asam urat dalam darah.¹² Selain itu, kelemahan pada penelitian ini yaitu jumlah sampel yang diteliti masih kurang sehingga perlu ditambahkan, tidak adanya data riwayat keluarga untuk menghubungkan peningkatan kadar asam urat darah dengan keterlibatan genetik, serta tidak adanya data tentang lamanya obesitas yang dialami.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa gambaran kadar asam urat darah pada mahasiswa angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dengan indeks massa tubuh $\geq 23 \text{ kg/m}^2$, sebagian besar (88,46%) memiliki kadar asam urat darah yang normal.

SARAN

Setelah melakukan penelitian mengenai gambaran kadar asam urat pada mahasiswa angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dengan indeks massa tubuh ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$), maka penulis menyarankan: perlu dilakukan penyuluhan kepada mahasiswa mengenai pola hidup sehat dengan mengurangi konsumsi purin yang berlebih dan berolah raga secara teratur. Perlu dilakukan penelitian lanjut dengan subjek penelitian yang lebih banyak. Perlu dilakukan penelitian lanjut dengan variabel penelitian yang lebih banyak. Perlu dilakukan penelitian lanjut dengan pendataan lengkap riwayat keluarga dan lamanya obesitas yang dialami.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada: dr. Yanti Mewo, MpdKed, dr. Murniati Tiho, MKes, dan kepada semua pihak baik yang secara langsung dan tidak langsung telah menumbuhkan ide dan gagasan dalam pemikiran penulis sehingga dapat menyelesaikan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Hidayat R.** Gout dan hiperurisemia. *Medicinus*. Edisi Juni-Agustus 2009;22:47-50.
2. **Euser SM, Hofman A, Westendorp RGJ, Breteler MMB.** Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain*. 2009;132:377-82.
3. **Liu B, Wang T, Zhao HN, Yue WW, Yu HP, Liu CX, et al.** The Prevalence of hyperuricemia in China: a Meta-Analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:832.
4. **Kumar S, Singh AR, Takhelmayum R, Shrestha P, Sinha JN, et al.** Prevalence of hyperuricemia in Chitwan District of Nepal. *Journal of college of Medical Sciences-Nepal*. 2010;6(2):18-23.
5. **Kazufumi N, Kunitoshi I, Taku I, Takashi T, Yosiharu I, Shuichi T.** Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2004; 27:227-33.

6. **Vitoon J, Rungroj K, Thananya B, Kamol U, Suthipo U.** Prevalence of hyperuricemia in Thai patients with acute coronary syndrome. *Thai Heart J.* 2008; 21:86-92.
7. **Kurniari KP, Kambayana G, Putra TR.** Hubungan hiperurisemia dengan fraction uric acid clearance di Desa Tenganan Pegrisingan Karangasem Bali. *J Peny Dalam.* 2011;12(2):77-80.
8. **Rotty L.** Gambaran Asam Urat pada Suku Minahasa Usia Dewasa Muda [Tesis]. Manado; Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi; 1999.
9. **Ahimsa T.** Gambaran Arthritis Gout dan Beberapa Faktor yang mempengaruhi Kadar Asam Urat di Minahasa [Tesis]. Manado; Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi; 2003.
10. **Akram M, Asif HM, Usmanghani K, Akhtar N, Jabeen Q, Madni A, et al.** Obesity and the risk of hyperuricemia in Gadap Town, Karachi. *African J of Biotechnology.* 2011:996-8.
11. **Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, et al.** Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2009:45-52.
12. **Hensen, Putra TR.** Hubungan konsumsi purin dengan hiperurisemia pada Suku Bali di daerah pariwisata pedesaan. *J Peny Dalam.* 2007;8(1).
13. **Wisesa IBN, Suastika K.** Hubungan antara konsentrasi asam urat serum dengan resistensi insulin pada penduduk Suku Bali asli di Dusun Tenganan Pegrisingan Karangasem. *J Peny Dalam.* 2 Mei 2009;10(2).
14. **Adel G.** Gout, Diet and The Insulin Resistance Syndrome. *J Rheumatol.* 2002;29:1350-5.
15. **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.
16. **Grundy SM.** Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004:2595-600.
17. **Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM.** Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes.* 2003;52:1-8.
18. **Shulman GI.** Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106: 171-6.
19. **Fam AG.** Gout: excess calories, purines, and alcohol intake and beyond: response to a urate-lowering diet. *J Rheumatol* 2005: 773-7.
20. **Tappy L, Lee KA.** Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010:23-46.
21. **Spieker EL, Ruschitzka FT, Luscher TF, Noll G.** The Management of hyperuricemia and gout in patient with heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 4. 2002: 403-10.