

## MEKANISME AKTIVITAS FISIK *Fast Interval Training* SEBAGAI PENATALAKSANAAN PENURUNAN KADAR ASAM URAT PADA PENDERITA HIPERURISEMIA: META ANALISIS- REVIEW

Armansyah Maulana Harahap<sup>1</sup>, Farah dhiba<sup>2</sup>, Indra Priawan<sup>3</sup>, Nila Zusmita Wasni<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doktoral Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Program studi Kebidanan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Sehat Medan

<sup>3</sup>Magister program Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

<sup>3</sup>Doktoral Ilmu Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara

Email: armansyah.maulana@ui.ac.id

### ABSTRACT

Hyperuricemia can be caused by the state of the metabolic syndrome. Diseases involving metabolic disorders of purine or nucleotide metabolism cover a wide variety of disorders but generally include hyperuricemia and also gout. In the case of excessive consumption of purines, it will have the effect of impaired excretion of the final metabolic product of purine metabolism or uric acid. Physical activity such as regular exercise can prevent the production and accumulation of uric acid, and does not determine the duration of physical activity in the form of sports given to hyperuricemia sufferers. This article proves the analysis of the effect of FIT (Fast Interval Training) physical activity on reducing uric acid levels through the mechanism of molecular changes using articles from the last 10 years. The method of writing this article uses a Technical Expert Panel (TEP) of 4 people who have experts in the health sector, the results of the review are written using the design (PRISMA-ScR) Reviews and Meta Analyzes Extension for scoping Reviews model. Using the search keywords search "Physical activity" and "Gout". The research results were obtained from the 90 articles analyzed, 10 studies were obtained that were appropriate and focused on studies including research results, reviews, and case reports. So that the final results conclude that there is a relationship between Fast Interval Training type physical activity and a decrease in uric acid levels.

**Keywords:** *Metabolism, Physical Activity, Uric acid, Exercise*

### ABSTRAK

Hiperurisemia dapat disebabkan oleh keadaan sindrom metabolik. Penyakit yang melibatkan kelainan metabolisme dari metabolisme purin atau nukleotida meliputi banyak ragam jenis kelainan namun pada umumnya meliputi Hiperurisemia dan juga Gout. Dalam kasus konsumsi purin yang berlebih akan memberikan efek gangguan eksresi produk metabolik akhir metabolisme purine atau asam urat. aktivitas fisik seperti olahraga teratur dapat mencegah terhadap banyaknya produksi dan penimbunan asam urat, dan tidak menentukan lamanya pelaksanaan aktivitas fisik berupa olahraga yang diberikan untuk penderita Hiperurisemia. Artikel ini membuktikan analisa pengaruh aktivitas fisik FIT (Fast Interval Training) menyebabkan penurunan kadar asam urat melalui mekanisme perubahan molekuler dengan menggunakan artikel dari 10 tahun belakangan. Metode penulisan artikel ini menggunakan Technical Expert Panel (TEP) dari 4 orang yang memiliki ahli dibidang kesehatan, hasil review di tulis dengan desain (PRISMA-ScR) Reviews and Meta Analyzes Extension for scoping Reviews model. Menggunakan pencarian kata kunci pencarian "Aktivitas fisik" dan "Asam urat". Hasil penelitian diperoleh dari 90 artikel yang di analisa, diperoleh 10 penelitian yang sesuai dan fokus dengan kajian mencakup hasil penelitian, review, maupun case report. Sehingga hasil akhir menyimpulkan bahwa diperoleh hubungan aktivitas fisik tipe Fast Interval Training terhadap penurunan kadar asam urat.

**Keywords:** *Metabolisme, Aktivitas fisik, Asm urat, olahraga.*

### PENDAHULUAN

Aktivitas fisik secara aerobik dapat dilakukan secara *continuous* dan juga dapat dilakukan secara *interval* training. Intensitas berat dengan menggunakan aktivitas fisik aerobik ( $\geq 80\%$ maxHR) yang dapat dilakukan pada masa recovery (40-50% maxHR) diantara aktivitas fisik tersebut ada yang disebut dengan High Intensity interval training (HIIT) atau dapat juga dikenal dengan *intermitten interval training*. HIIT merupakan latihan aktivitas fisik

yang menggunakan pengulangan yang relatif singkat dengan menerapkan sistem latihan berselang (*Intermittent exercise*) dengan ciri khas dilakukan dengan mengeluarkan semua upaya asupan kadar oksigen maksimal (dengan nilai  $\geq 90\%$   $VO_2$  peak)(Kurniati, 2011).

Penerapan penatalaksanaan aktivitas fisik untuk pendetrita sindrom metabolik yang melibatkan adanya resistensi insulin baik pada diabetes dan juga hiperurisemia diberikan latihan aktivitas fisik dengan tipe latihan *Continuous training* yang dilakukan dengan durasi waktu 150menit/minggu dengan frekuensi 3 -5 kali seminggu. Untuk jenis aktivitas fisik yang dianjurkan berlari, berenang, sepeda statis, berjalan kaki ataupun dengan memanfaatkan naik turun tangga (ACMS, 2012). Terdapat latihan aktivitas fisik lainnya yaitu *Intermittent*, dengan memberikan masa recovery dalam pelaksanaan latihan. Masa recovery yang diberikan berupa memberikan jeda istirahat sejenak sebelum memulai latihan aktivitas fisik dengan intensitas yang sudah ditentukan. Pasien sindroma metabolik yang diberikan latihan berupa *Aerobic Interval Training* diperoleh hasil perbaikan secara bermakna pada kadar gula darah puasa dan juga peningkatan sensitivitas dari insulin dibandingkan dengan *continuous training* dengan intensitas sedang(Tjonna et al, 2009).

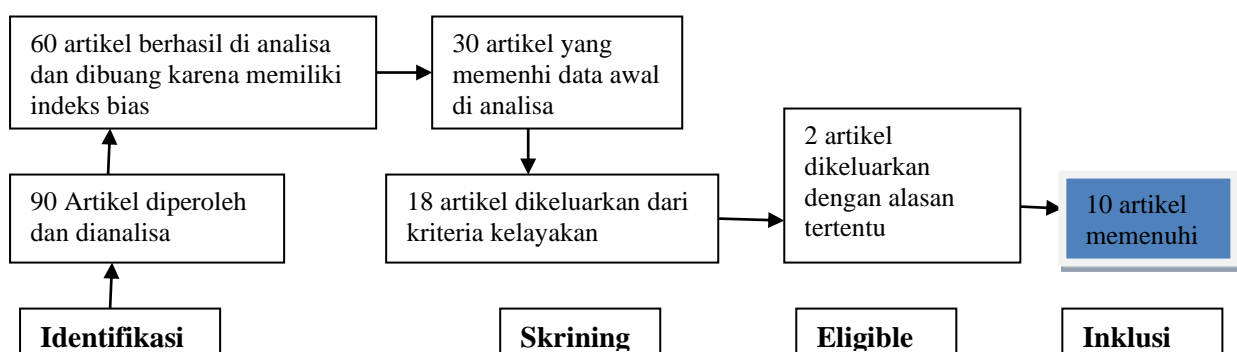
## METODE

Metode penelitian ini dilakukan mengikuti PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Extension for Scope Overview*). Analisa dengan melakukan pembentukan technical expert panel (TEP) yang terdiri dari 4 orang spesialis dan pakar yang memiliki keahlian di bidang Olahraga, asam urat dan kesehatan. Semua komponen penelitian dan penulisan artikel dilakukan dengan memenuhi lingkup Review. Melakukan pencarian di *Search Engine*, TEP melakukan pencarian penelitian dan penulisan artikel di PubMed (Public MedLine) *National Center for Biotechnology Information, NCBI, dari Bethesda National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA*), menggunakan kata kunci "Aktivitas fisik" sebagai MeSH (Judul Subjek Medis); Kata kunci tambahan ditambahkan untuk mendapatkan informasi detail di *PubMed Search Builder*: "Asam urat", "sindrom metabolik" ("hiperurisemia"; "abnormal" dan dan "insulin". Sesuai dengan tujuan dan target, TEP mendefinisikan karakteristik untuk dikelompokkan kedalam artikel yang layak, mengingat kelayakan setiap penelitian yang diterbitkan dalam literatur ilmiah dalam 10 tahun terakhir (pembaruan terakhir Juni 2018), termasuk original artikel, review artikel yang berhubungan dengan studi klinis asam urat baik dalam bahasa Inggris dan Indonesia.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 90 artikel yang teridentifikasi, 60 artikel disaring untuk kelayakannya setelah menghilangkan bias dalam penarikan kesimpulan dan 30 artikel yang tidak relevan dengan tujuan tinjauan review. Tahap akhir, 15 dikeluarkan dengan alasan berbeda karena berdasarkan penelitian masih belum banyak diskusi tentang hubungan olahraga dengan asam urat dan transporter spesifik. Dari jumlah tersebut, hanya 15 studi yang dimasukkan (Gambar 1). Kami membagi hasil review dalam studi praklinis dan klinis (Tabel 1).

**Gambar 1.** Diagram alir pengumpulan artikel



**Tabel 1.** Data yang sesuai dengan tujuan dan masuk kedalam lingkup review.

| Penuis Tahun                | Desain Penelitian | Hasil  |
|-----------------------------|-------------------|--|
| Harahap, 2023               | Studi klinis      | Asupan fruktosa yang tinggi mengakibatkan penurunan ekspresi transporter pembuangan asam urat meningkat signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol karena pada kondisi model yang diberikan fruktosa (hiperurisemia) transporter glukosa berperan dalam ekskresi dan ekskresi glukosa di ginjal.  |
| Dimas, 2020                 | Animal Study      | Konsumsi purin yang tinggi menunjukkan penurunan kadar asam urat yang signifikan pada kelompok penderita asam urat yang diobati dengan ekstrak kulit melinjo dengan dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB. Dosis kulit melinjo dengan dosis 300 mg/KgBB menunjukkan penurunan yang maksimal hingga pengobatan akhir   |
| Hasan, 2020                 | Animal Study      | Terdapat penurunan kadar asam urat yang bermakna pada kelompok asam urat yang diberi perlakuan Fast Interval Training dibanding dengan slow interval training dan moderate interval training.  |
| Machrina, 2019              | Animal Study      | terjadi peningkatan sebaran gen insr (reseptor insulin) yang lebih besar setelah diberikan aktivitas fisik dengan jenis fast interval training (FIT) dibandingkan dengan jenis aktivitas fisik lainnya meskipun hasilnya menunjukkan sebaran gen insr setelah aktivitas fisik  |
| Kahka, 2020                 | Animal Study      | menunjukkan penurunan kadar glukosa darah pada pasien diabetes tipe 2, dan penurunan indeks resistensi insulin setelah diberikan aktivitas fisik dengan tipe Fast Interval Training. FIT juga merupakan salah satu dari beberapa jenis pelatihan interval yang direkomendasikan oleh Advisory Committee on Medicines Scheduling (ACMS).  |
| Yinqiu et al., 2020         | Review            | Aktivitas fisik pada pasien hiperurisemia dipengaruhi oleh kondisi resistensi insulin yang menyebabkan hiperglikemia dan juga hiperinsulinemia menyebabkan penurunan resistensi insulin yang mempengaruhi tingkat reabsorpsi glukosa SGLT2 dan juga GLUT9 akan terpengaruh serta reabsorpsi URAT-1.  |
| Guitierrez et al., 2017     | Clinical Study    | Aerobic Interval Training (AIT) memiliki efek peningkatan stimulasi sensitivitas insulin dibandingkan dengan intensitas sedang terus menerus. Nilai indeks HOMA-IR menjadi dasar penentuan tingkat sensitivitas insulin dengan perbandingan menggunakan baseline. Terjadi peningkatan ekspresi gen PGC1 $\alpha$ vasus lateralis 138% (p=0,001) dan serapan kalsium retikulum sarkoplasma maksimal meningkat menjadi 50% |
| Guido et al., 2021          | Review            | Perbedaan serapan glukosa pada resistensi insulin dengan parameter yang diteliti berdasarkan glukosa dependen dan glukosa independen memberikan efek peningkatan keduanya setelah pemberian aktivitas fisik 24 sampai 48 jam.  |
| Stanford and Goodyear, 2014 | Clinical Study    | Kontraksi otot pada aktivitas fisik dan insulin dapat mengaktifkan efek Akt pada otot rangka. Aktivitas dari kontraksi otot menyebabkan peningkatan P-Akt dan juga pada protein 160 dan 250 Kda terjadi imunoreaktivitas PAS. Fosforilasi pada substrat Akt penting dalam memberikan bioefek insulin dan kontraksi otot untuk proses transduksi  |

---

|                      |                |  |
|----------------------|----------------|--|
|                      |                | sinyal selanjutnya untuk menyediakan translokasi GLUT9   |
| Koivula et al., 2020 | Clinical study | Aktivitas fisik menyebabkan pemecahan glikogen yang berlebihan dan meningkatkan aktivitas enzim Glukosa 6 Fosfat yang terjadi secara berulang yang menyebabkan peningkatan kadar enzim Glukosa 6 Fosfatase dan pergeseran kebutuhan ATP untuk siklus glikogen dalam latihan sehingga kebutuhan akan ATP untuk pembentukan metabolisme purin akan mengalami defisiensi sehingga metabolisme purin menurun dan kadar asam urat menurun |

---

## PEMBAHASAN

Aktivitas fisik secara aerobik dapat dilakukan secara *continuous* dan juga dapat dilakukan secara *interval training*. Intensitas berat dengan menggunakan aktivitas fisik aerobik ( $\geq 80\%$ maxHR) yang dapat dilakukan pada masa recovery (40-50% maxHR) diantara aktivitas fisik tersebut ada yang disebut dengan High Intensity interval training (HIIT) atau dapat juga dikenal dengan *intermittent interval training*. HIIT merupakan latihan aktivitas fisik yang menggunakan pengulangan yang relatif singkat dengan menerapkan sistem latihan berselang (*Intermittent exercise*) dengan ciri khas dilakukan dengan mengeluarkan semua upaya asupan kadar oksigen maksimal (dengan nilai  $\geq 90\%$  VO<sub>2</sub> peak)(Gibala, 2007).

Penerapan penatalaksanaan aktivitas fisik untuk penderita sindrom metabolik yang melibatkan adanya resistensi insulin baik pada diabetes dan juga hiperurisemia diberikan latihan aktivitas fisik dengan tipe latihan *Continuous training* yang dilakukan dengan durasi waktu 150menit/minggu dengan frekuensi 3 -5 kali seminggu. Untuk jenis aktivitas fisik yang dianjurkan berlari, berenang, sepeda statis, berjalan kaki ataupun dengan memanfaatkan naik turun tangga (ACMS, 2012). Terdapat latihan aktivitas fisik lainnya yaitu Intermitten, dengan memberikan masa recovery dalam pelaksanaan latihan. Masa recovery yang diberikan berupa memberikan jeda istirahat sejenak sebelum memulai latihan aktivitas fisik dengan intensitas yang sudah ditentukan. Pasien sindroma metabolik yang diberikan latihan berupa Aerobic Interval Training diperoleh hasil perbaikan secara bermakna pada kadar gula darah puasa dan juga peningkatan sensitivitas dari insulin dibandingkan dengan *continuous training* dengan intensitas sedang(Machrina, 2019).

Penelitian terdahulu menggunakan penerapan protokol training dengan menggunakan evaluasi *endurance training* dan diberi intruksi untuk jalan diatas treadmill dengan frekuensi 3 kali dalam seminggu selama 16 minggu. Dalam pelaksanaan AIT dilakukan pemanasan di awal selama 10 menit (HR maks 70%), jalan 4 menit diatas treadmill (HR 90% maks) dengan menggunakan recovery aktif selama 3 menit (HR maks 40%) kemudian pendinginan 5 menit. Kemudian untuk yang tipe Continuous training dengan intensitas sedang diberikan intruksi berjalan diatas treadmill dengan total durasi waktu 47 menit dan HR maks 70%. Hasil penelitian yang dilakukan menerangkan bahwasanya AIT memberikan efek peningkatan terhadap rangsangan sensitivitas insulin dibandingkan dengan continuous intensitas sedang. Nilai indeks HOMA-IR menjadi dasar patokan untuk menentukan tingkat sensitivitas insulin dengan perbandingan menggunakan baseline. Terjadi peningkatan ekspresi gen dari PGC1 $\alpha$  vasus lateralis 138% (p=0.001) dan maximal sarcoplasmic reticulum calcium uptake meningkat mencepai persentase 50%(Harahap, 2023)

Penelitian yang berkonsen lanjutan dilakukan oleh (Alvarez et al, 2013) memberikan perlakuan aktivitas fisik High intensity training pada wanita yang emngalami gangguan metabolisme. Memberikan intruksi intervensi dengan lari sprint dengan durasi waktu 20 – 30

detik selama 12 minggu dengan lama waktu selama 12 minggu dan pengulangan perminggu sebanyak 5 kali. Hasil menunjukkan bahwasanya terjadi penurunan *Body Mass Indeks* (BMI), ukuran lingkar lengan, dan gula darah yang bermakna selama 12 minggu diberikan intervensi. Penurunan dapat terlihat pada kelompok dengan tingkat hiperglikemia (Alvarez et al, 2013).

Pada saat melakukan latihan aktivitas fisik dengan tipe HIIT maka akan memberikan respon neurohormonal akan terangsang. Dengan merangsang saraf simpatis untuk mengeluarkan epinefrin dan epinefrin sebagai respon akutnya. Aktifasi simpatis pada HIIT menyebabkan menurunnya respon vagus sehingga dapat menekan sekresi insulin dari beta pankreas dan merangsang sekresi glukagon (Sherwood, 2014).

Respon neurohormonal dan endokrin menyebabkan hormon seperti katekolamin dan *growth hormon* dan kortisol mengalami peningkatan setelah HIIT maupun *Continuous training*. Penelitian yang dilakukan oleh (Moser et al, 2015) menerangkan bahwa terjadi penurunan resistensi insulin, kadar gula puasa, HOMA-IR, dan glucose tolerance juga mengalami penurunan dengan menggunakan latihan aktivitas fisik tipe HIIT dan *Moderate Intensity Continuous Training* (MICT) akan tetapi nilai bermakna paling rendah penurunan untuk kadar gula lebih rendah HIIT daripada MICT sehingga keduanya bisa dijadikan saran penatalaksanaan penanganan hiperurisemia untuk penatalaksanaan menggunakan aktivitas fisik (Moser et al, 2015).

Penelitian yang serupa juga dilakukan oleh (Machrina, 2019) dengan memberikan intervensi beberapa latihan fisik yaitu: *Severe Continuous Training* (SCT), *Moderate Continuous Training* (MCT), *Slow Interval Training* (SIT), *Fast Interval Training* (FIT) diperoleh hasil untuk ekspresi gen reseptor insr pada FIT lebih banyak terdapat ekspresi gen yang meningkat diikuti dengan FIT dan MCT serta SCT dengan pemberian perlakuan latihan aktivitas fisik selama 8 minggu. Untuk Indeks HOMA-IR yang diperoleh, Indeks HOMA-IRA pada latihan aktivitas fisik tipe FIT dan SIT memperlihatkan penurunan dari indeks nilai resistensi insulin.

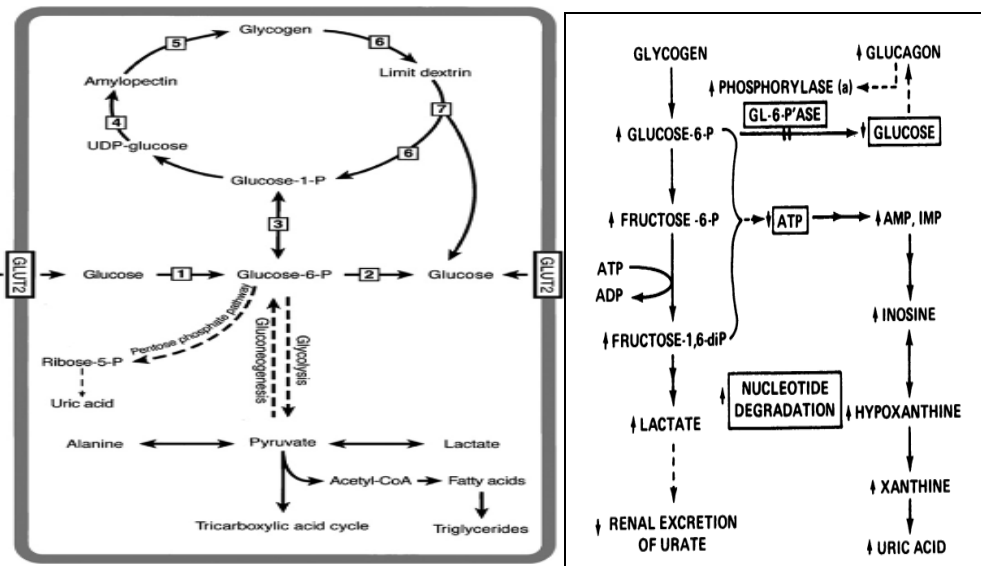
Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengkaji adanya hubungan kejadian dari resistensi insulin dengan terjadinya kasus Hiperurisemia (Andriyani, 2021; Pavelcop *et al*, 2020; Kushiyama *et al*, 2016; Fauzi, 2018; Tianshu, *et al*; 2017). Demikian juga mengenai aktivitas fisik terhadap resistensi insulin sehingga mempengaruhi penurunan kadar asam urat pada kasus hiperurisemia (Machrina, 2019; Sigal *et al*, 2007; Hawley dan Lessard, 2008; Demakakos *et al*, 2010; Skleryk *et al*, 2013; Karstoff, 2014; Yong Park *et al*, 2019).

WHO dan PERKENI hanya menyampaikan secara tersurat dan merangkum bahwasanya pemberian aktivitas fisik seperti olahraga teratur dapat mencegah terhadap banyaknya produksi dan penimbunan asam urat, dan tidak menentukan lamanya pelaksanaan aktivitas fisik berupa olahraga yang diberikan untuk penderita Hiperurisemia. Berdasarkan riset dan kajian yang sudah dilakukan oleh (Bomba dan Haff, 2009) penatalaksanaan aktivitas fisik berupa olahraga hendaknya mengacu pada Program FITT (F= Frekuensi, I=Intensitas, T=Time, dan T=Time). Untuk keadaan kasus dimana penderita Hiperurisemia mengalami resistensi insulin dan obesitas Tipe dari olahraga yang paling baik dan optimal dilakukan adalah dengan tipe *Slow Interval Training* (SIT) dan *Fast Interval Training* (FIT) (WHO, 2010; Machrina, 2019).

Aktivitas Fisik berupa olahraga terbukti memberikan efek penurunan dan dapat juga mempertahankan kadar dari asam urat (Yong Park, 2019) Penurunan resistensi insulin, meningkatkan metabolisme karbohidrat, protein dan juga lemak (Andriyani, 2021). Pada



pemberian Aktivitas fisik juga memberikan gambaran terbentuknya pemecahan Glikogen dari pemberian olahraga sehingga dibentuknya penyederhanaan, pembentukan asam laktat dan juga dihasilkannya ATP sebagai komponen transduksi sinyal yang menyebabkan pembentukan asam urat meningkat dan juga peningkatan ekskresi dari asam urat oleh transporter URAT1 (Katsuro et al, 2006; Katz *et al*, 2015) Akan tetapi sampai saat ini belum banyak yang melakukan kajian lanjut mengenai perubahan ekspresi genetik dari transporter protein dari Urat seperti GLUT9 dan juga URAT1 pada aktivitas fisik berupa olahraga pada olahraga tipe Fast Interval Training (FIT).



**Gambar 2. Glikogen, asam urat, asam laktat dan aktivitas fisik**

Sumber : Joshua et al, 1985

Pada olahraga jenis *Fast Interval training* memberikan efek pemakaian dan pembongkaran glikogen dalam otot dalam jumlah yang tinggi sehingga menyebabkan jumlah glikogen dalam otot menipis dan menyebabkan adanya defisiensi dari Glucosa 6 Posfat yang menyebabkan terjadi konversi dari Glucosa 6 Posfat menjadi asam piruvat, asam laktat dan juga menjadi trigliserid. Penelitian yang dilakukan oleh Bompaa *et al*, (2008) dan Carter (2018) pada tikus percobaan yang diberikan perlakuan aktivitas fisik berupa olahraga nonstop dengan kecepatan 20 m/menit dan 24 m/menit sampai tikus merasakan lelah dan tidak memberikan respon terhadap rangsangan listrik yang diberikan, dan kegiatan ini diberlangsungkan selama 5 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwasanya terjadi peningkatan kadar ekskresi asam urat yang diberikan olahraga nonstop. Perubahan yang diperoleh dari munculnya peningkatan dari sensitifitas dari resistensi insulin, peningkatan kadar asam laktat, dan pengaktifan jalur metabolisme purin lainnya. Akan tetapi pada penelitian ini belum mengkaji masalah bagaimanakah ekspresi genetik reseptor transporter urat (SGLT2, URAT1 dan GLUT9) setelah pemberian perlakuan aktivitas fisik. Terjadi pembongkaran Glikogen secara berlebihan dan meningkatkan ketja enzim dari Glucosa 6 Posfat terjadi secara berulang yang menyebabkan perbaikan dari kadar enzim Glucosa 6 Posfatase dan peralihan kebutuhan ATP untuk siklus glikogen dalam olahraga sehingga kebutuhan ATP untuk pembentukan dari metabolisme purin akan mengalami defisiensi sehingga metabolisme purin menurun dan kadar asam urat menurun.

## KESIMPULAN

Diperoleh 10 artikel yang sesuai dan menyatakan bahwa Hiperurisemia disebabkan oleh kadar asam urat yang berlebihan dalam darah, kadar asam urat sendiri dapat disebabkan oleh konsumsi purin yang tinggi dalam tubuh, hilangnya fungsi pada setiap protein pengangkut anion urat, menyebabkan hilangnya pertukaran urat dan anion intraseluler tidak terjadi dengan benar. Protein transporter yang berfungsi sebagai reabsorpsi dalam urat sebagian besar dikendalikan oleh transporter urat utama, URAT-1 dan juga reabsorpsi dikendalikan oleh GLUT9 dan juga memberikan efek ekspresi langsung pada SGLT2 dan dapat dimediasi penurunan kadar asam urat melalui aktivitas fisik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Andriyani. 2021. Kajian pada ekspresi transporter URAT1, GLUT9 dan SGLT2 = Effect of  $\alpha$ -mangostin on kidney function and plasma uric acid level of insulin resistance rat model: Focus on URAT1, GLUT9 and SGLT2 transporters expression. *Tesis Magister Universitas Indonesia*. Universitas Indonesia
- Alvarez LC, Ramirez-campillo R, Flores OM, Henriquez-olquin C, Campus JC, Carrasco V, Martinez SC, Cells-morales C. 2013. Metabolic response to high intensity exercise training in sedentary hyperglycemic and hypercholesterolemic women. *Rev.Med. Chil.*2013.Oct:141(10):1293-9
- Bompa TO and Haff GG. 2009. *Periodization : Theory and Methodology of Training* (5th Ed). Champaign, Illinois : Human Kinetics publishers.
- Carter, M. A., 2006, Gout, dalam Sylvia, A. P. And Lorraine, M. W. (Eds), *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*, Edisi VI, Buku II, 1242-1246, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Demakakos P, Hamer M, Stamatakis E, & Steptoe A. 2010. Low-intensity physical activity is associated with reduced risk of incident type 2 diabetes in older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*, 53(9), 1877-1885
- Dimas A, Advitasari YD and Nugraheni B. 2020. Aktivitas Antihiperurisemia mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo (*Gnetum gnemon* L) Secara In vivo. Vol 9 No 1 pp 1-6
- Gibala MJ. 2007. High-Intensity Interval Training: New Insights. *Sports Science Exchange*. Volume 20;2:105-112
- Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, and Olivares-Reyes JA. 2017. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update. *Gac Med Mex*. 153:197-209
- Guido L, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbato E and Morisco C. 2021. Modulation of Insulin Sensitivity by Exercise Training: Implications for Cardiovascular Prevention. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 14: 256 – 270
- Harahap, AM and Machrina Y. 2023. Effects of physical activity fast interval training and provision of melinjo skin extract (*gnetum gnemon*) on expression of urat1 transporter,

- GLUT9 and SGLT2 in hyperuricemia insulin resistance. *The Journal of Bioscience*. 8(1). Pp: 14-23. DOI: <https://doi.org/10.24114/jbio.v8i1.29105>
- Hasan AE, Husnawati and Setiyono A. 2020. Efektivitas ekstrak kulit melinjo (*Gnetum gnemon*) pada penurunan kadar asam urat paad tikus putih (*rattus novergicus*) hiperurisemia. *Curr Biochem*.2020. 7(1): 21-28
- Hawleyand Bird RS. 2017. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017;2:e000143.
- Joshua L, Aaron V, Jason F and Irving H. 1985. Hyperuricemia in Glycogen Storage Disease Type I. *Journal of Clinic Investigation The american Society for clinical Investigation*. Vol 75 No 2. 251-257
- Kahka HM, Moazami M and Rajaellan N. 2020. The comparison of effect of high intensity ingterval training compared to aerobic training on serum levels of some of stress activated protein kinase and glucose in type II diabetic men with periperal Neurophyty. *Journal of critical freviews*. Vol 7 No 88
- Katsutaro M, Petersen KF and Shulman GI. 2006. Molecular Mechanism of Insulin Resistance in Humans and Their Potential Links with Mitochondrial Dysfunction. *Journal report of Diabetes*. Vol 55: 9-15
- Karstoft K, Winding K, Knudsen SH et al (2014) Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on Diabetologiaglycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 57:2081–2093
- Katz PM, Leiter L.A. 2015. The role of the kideney and SGLT2 Inhibitors in type 2 diabetes. *Canadian Journal of diabetes*. 39(5): S167-75
- Koivula R, Atabaki R, Giordano G and whitw et al. 2019. The role of physical activity in metabolic homestasis before and after onset type 2 diabetes: an IMI DIRECT: Article. [Doi.org/10.1007/soo125-019-05083-6](https://doi.org/10.1007/soo125-019-05083-6)
- Kurniati A. 2011. Hubungan antara Retinopati Diabetika dan Hiperurisemia dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Stroke Iskemik. Tesis. Semarang. Universitas Diponegoro.
- Moser O, Tschakert G, Mueller A, Groeschl W, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, et.al. 2015. Effects of High-Intensity Interval Exercise versus Moderate Continuous Exercise on Glucose Homeostasis and Hormone Response in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Novel Ultra-Long-Acting Insulin. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.p 1-17
- Sigal RJ, Kenny G P, Boule NG , Wells GA, Prud’homme D, Fortier M, et al. 2007. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2007;147:357-369. Available at [www.annals.org](http://www.annals.org).
- Skleryk JR, Karagounis LG, Hawley JA, Sharman MJ, Laursen PB, et al. 2013. Two weeks of reduced volume sprint interval or traditional exercise training does not improve metabolic functioning in sedentary obese men. *Diabetes Obes Metab*. 15:1146–1153



- Sherwood L. 2014. Human Physiology From Cells to Systems. Seventh edition. Brooks/Cole. Chapter 19. p 717-718.
- Stanford KI and Goodyear L J. 2014. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ* 38: 308–314, 2014
- World Health Organization. 2010. Prevalence and management of Hyperuricemia
- Yinqiu Y, Zhao C, Ye Y, Yu M and Qu X. 2020. Prospect of sodium Glucose Co Transporter 2 Inhibitors combined with Insulin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Journal Frontiers of Endocrinology*. Doi.org. 10.3389/fendo. 2020. 00190
- Yetti Machrina, Harun Al Rasyid Damanik, Ambrosius Purba, dan Dharma Lindarto. 2019. Effect Various type of exercise to Insr Gene expression skeletal muscle insuline receptor and Insuline resistance On Diabetes Mellitus Type-2 model Rats. *International Journal of Healts Science*. Volume 6 No 4: 50-56
- Yong Park, D., Soo Kim, Y., Ho Ryu, S., & Sun Jin, Y. 2019. The association between sedentary behavior, physical activity and hyperuricemia. *Vascular Health and Risk Management*, 15, 291–299. [https:// doi.org/ 10.2147/ VHRM. S20027](https://doi.org/10.2147/VHRM.S20027). 8.