

TUGAS BIOKIMIA

# Mekanisme Seluler dan Molekular Resistensi Insulin



Oleh:

**dr. RISMA KARLINA PRABAWATI**  
**DOUBLE DEGREE NEUROLOGI**

Pembimbing:

**Prof. drh. Aulani'am, DI**

**PROGRAM PASCA SARJANA ILMU BIOMEDIK**  
**PROGRAM DOUBLE DOLGREE NEUROLOGI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**  
**MALANG**  
**2012**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit metabolic multisistem dengan ciri hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Kelainan pada sekresi atau kerja insulin tersebut menyebabkan abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Estimasi prevalensi diabetes mellitus (DM) pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada 2030 (Shaw et al., 2010). Prevalensi DM tipe 2 terus meningkat. Pada tahun 2020, jumlah penderita DM tipe 2 diperkirakan akan mencapai 250 orang di seluruh dunia (Shulman, 2000). Indonesia sendiri menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan terus naik menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Shaw *et al.*, 2009). Penyakit ini jelas memberikan dampak ekonomi pada penderitanya. Data pada tahun 2005 di Amerika Serikat menyebutkan bahwa diabetes membutuhkan biaya hingga 130 miliar USD, yaitu 92 miliar USD adalah biaya medis langsung dan 40 miliar USD adalah kerugian tidak langsung seperti kecacatan, kehilangan pekerjaan dan kematian (Cheng, 2005)

Resistensi insulin berperan penting dalam patogenesis DM tipe 2. Manifestasi klinis dari resistensi insulin, intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia, adalah konsekuensi dari ketidakmampuan insulin untuk merangsang penyerapan glukosa dalam jaringan target insulin, seperti otot dan lemak (Garvey et al, 2004). GLUT-4 adalah transporter glukosa yang utama. Penelitian pada tikus yang salah satu allele gen GLUT-4 nya dirusak menghasilkan resistensi insulin yang parah (Kahn, Shepherd, 2012)

Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa stress oksidatif menjadi dasar patomekanisme dari insulin resisten dan DM type II (Meigh B, *et al*, 2007). Salah satu penelitian menyebutkan bahwa penurunan transport glukosa ke dalam sel adalah akibat dari metabolisme free fatty acid, yang produk akhirnya adalah ROS, secara langsung mempengaruhi aktivitas GLUT-4 (Shulman, 2000).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana mekanisme seluler dan molekuler dari resistensi insulin?
2. Apa penyebab resistensi insulin dan mekanismenya?

## 1.3 Tujuan

1. Mengetahui bagaimana mekanisme seluler dan molekuler dari resistensi insulin.
2. Mengetahui apa saja penyebab resistensi insulin dan mekanismenya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Insulin**

##### **2.1.1 Struktur dan Bahan Kimia Insulin**

Insulin merupakan hormone peptide yang disekresikan oleh sel  $\beta$  dari Langerhans pancreas. Fungsi insulin adalah untuk mengatur kadar normal glukosa darah. Insulin bekerja melalui memperantarai uptake glukosa seluler, regulasi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, serta mendorong pemisahan dan pertumbuhan sel melalui efek mitogenik pada insulin (Wilcox, 2005).

Insulin memiliki struktur dipeptida, yang terdiri dari rantai A dan B. Kedua rantai ini dihubungkan dengan jembatan sulfide yang menghubungkan struktur helix terminal N-C dari rantai A dengan struktur central helix dari rantai B. Insulin mengandung 51 asam amino, dengan berat molekul 5802. Rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino (Wilcox, 2005).

##### **2.1.2 Sintesis dan Pelepasan Insulin**

Insulin dikode oleh lengan pendek kromosom 117 dan disintesa oleh sel  $\beta$  dari islet pancreas Langerhans sebagai proinsulin. Proinsulin disintesa di ribosom-Retikulum Endoplasma kasar dari mRNA sebagai pre-proinsulin. Pre-proinsulin dibentuk melalui sintesa signal peptide. Pelepasan signal peptide akan membentuk proinsulin di Retikulum Endoplasma. Vesikel sekretori akan mengirim proinsulin dari retikulum endoplasma ke badan golgi. Di badan golgi, proinsulin akan diberikan tambahan zink dan kalsium yang akan menyebabkan bentukan heksamer proinsulin yang tidak larut air. Enzim di luar badan golgi akan merubah proinsulin menjadi insulin dan C-peptide (Wilcox, 2005).

Sekresi insulin dapat dipengaruhi oleh perubahan pada transkripsi gen, translasi, modifikasi post-translasi di badan Golgi, dan factor-faktor lain yang mempengaruhi pelepasan insulin oleh granula sekretori. Modifikasi jangka panjang dapat terjadi melalui perubahan pada jumlah sel  $\beta$  dan differensiasinya. Glukosa mempengaruhi biosintesis dan sekresi insulin dengan beberapa cara. Asam amino, asam lemak, asetilkolin, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like

peptide-1 (GLP-1) dan agonis yang lain juga berpengaruh pada proses biosintesis dan pelepasan insulin (Wilcox, 2005).

Peningkatan kadar glukosa menginduksi “fase pertama” dalam glucose-mediated insulin secretion yakni dengan pelepasan insulin yang baru saja disintesa dan penyimpanan dalam granula sekretorik sel  $\beta$ . Masuknya glukosa ke dalam sel  $\beta$  dideteksi oleh glukokinase, sehingga glukosa tadi difosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat (G6P). Proses ini membutuhkan ATP. Penutupan kanal  $K^+$ -ATP-dependent mengakibatkan depolarisasi membrane plasma dan aktivasi kanal kalsium yang voltage-dependent yang menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler. Peningkatan kadar kalsium inilah yang menyebabkan sekresi insulin. Mediator lain yang berperan dalam pelepasan insulin adalah aktivasi fosfolipase dan protein kinase C (sebagai contoh oleh asetilkolin) serta rangsangan dari aktivitas adenil-siklase dan protein kinase-A sel  $\beta$ . Mekanisme induksi sekresi insulin juga melibatkan aktivitas hormone, seperti vasoactive intestinal peptide (VIP), PACAP, GLP-1, dan GIP. Factor-faktor ini memegang peranan penting dalam “fase kedua” sekresi insulin, yakni pelepasan insulin baik yang baru saja disintesa maupun yang disimpan dalam granula sekretorik (Wilcox, 2005).

Sintesis dan sekresi insulin diatur oleh sekretagog nutrien and non-nutrien. Sekretagog nutrien seperti glukosa memicu sekresi insulin dari sel  $\beta$  dengan meningkatkan ATP intraseluler dan penutupan  $K^+$ -ATP kanal sebagai diuraikan di atas. Produksi c-AMP dan mediator energi sel lain juga ditambah, yang akhirnya akan meningkatkan pelepasan insulin. Glukosa tidak memerlukan insulin untuk masuk ke dalam sel  $\beta$  (juga fruktosa, manosa atau galaktosa). Sekretagog non-nutrien mungkin bekerja melalui rangsangan saraf seperti jalur kolinergik dan adrenergik, atau melalui hormon peptida dan asam amino kationik (Wilcox, 2005).

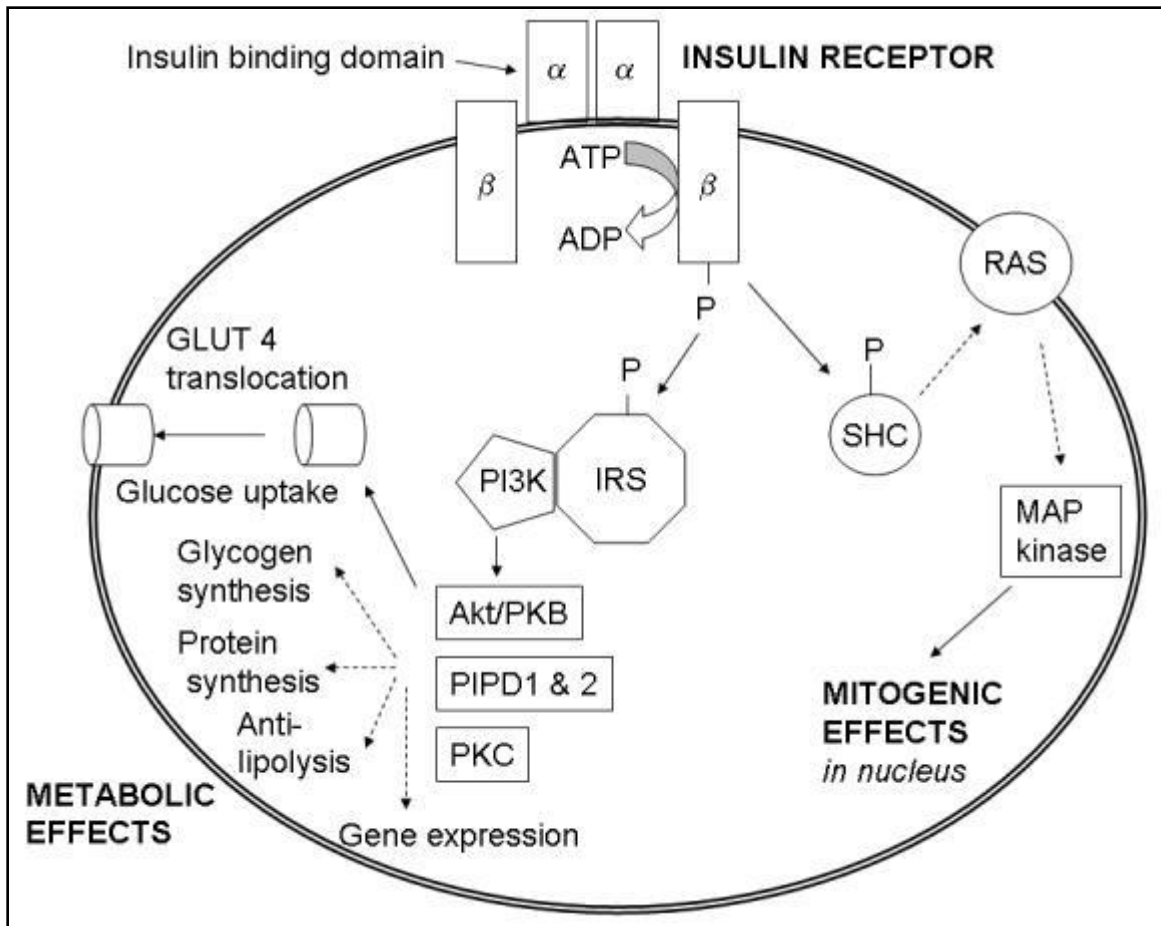
### **2.1.3 Reseptor Insulin**

Insulin dalam memberikan efeknya harus berikatan dengan reseptor insulin. Reseptor insulin memiliki struktur heterotetramer yang terdiri dari subunit glikoprotein 2  $\alpha$  dan 2  $\beta$ , yang dihubungkan dengan ikatan disulfide dan berlokasi di membrane sel. Gen yang mengkode reseptor insulin terletak pada lengan pendek dari kromosom 19. Insulin berikatan dengan subunit  $\alpha$  ekstraseluler, yang mengakibatkan perubahan bentuk sehingga mengakibatkan ikatan ATP pada komponen intraseluler dari subunit  $\beta$ . Ikatan ATP akan memicu fosforilasi dari subunit  $\beta$  melalui enzim tyrosine kinase. Fosforilasi tyrosine pada substrat intraseluler ini disebut sebagai

(IRS). IRS dapat mengikat molekul-molekul sinyal yang lain, yang dapat mengaktivasi insulin (Wilcox, 2005).

Terdapat 4 jenis protein IRS. IRS 1 merupakan IRS terbesar di otot rangka. IRS 2 merupakan IRS penting di liver, yang berfungsi dalam aktivitas perifer dari insulin dan pertumbuhan dari sel  $\beta$  pancreas. IRS 3 ditemukan hanya pada jaringan adipose, sel  $\beta$ , dan liver. Sedangkan IRS 4 ditemukan di timus, otak dan ginjal. IRS yang telah terfosforilasi akan mengikat src-homology-2 domain protein (SH2) yang spesifik, yang meliputi enzim penting seperti phosphatidylinositol-3-kinase (PI 3-kinase) dan phosphotyrosine phosphatase SHPTP2 (atau Syp), dan protein lain yang bukan enzim tapi dapat menghubungkan IRS-1 dengan system sinyal intraseluler yang lain (Grb2 yang menghubungkan dengan jalur RAS (rat sarcoma protein)) (Wilcox, 2005).

PI 3-kinase akan mengakibatkan translokasi dari protein glukosa transporter, glikogen, lipid dan sintesis protein, anti-lipolisis, serta mengatur glukoneogenesis di liver. PI 3-kinase bekerja melalui kinase serine dan threonine seperti Akt/protein kinase B (PKB), protein kinase C (PKC) dan PI dependent protein kinases 1 & 2 (PIPD 1&2) (Wilcox, 2005).



Gambar 1. Skema jalur sinyal insulin

#### 2.1.4 Glukosa Transporter

Membrane sel yang berstruktur bilayer lipid akan menyebabkan sifat impermeable pada molekul karbohidrat. Oleh karena itu, dibutuhkan system transport untuk mengangkut glukosa. Glukosa dapat masuk ke dalam sel melalui facilitated diffusion yang membutuhkan ATP, yakni melalui Glukosa Transporter (GLUT). Terdapat 5 sub tipe dari GLUT berdasarkan spesifisitas terhadap substrat, profil kinetik, dan distribusinya pada jaringan. Sebagai contoh, sel otak memiliki GLUT 1 sehingga sel tersebut mampu memasukkan glukosa ke dalam sel dalam konsentrasi yang rendah di darah tanpa membutuhkan insulin. Sementara itu GLUT 4 pada sel adipose dan sel otot membutuhkan insulin dan konsentrasi glukosa yang tinggi. PI 3-kinase merupakan protein yang penting dalam translokasi GLUT 4 ke membrane sel pada sel otot dan adipose dan menginduksi enzim-enzim yang bekerja pada downstream (Wilcox, 2005).

**TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE FIVE FACILITATED-DIFFUSION GLUCOSE TRANSPORTERS.\***

TRANS-PORTER	APPROXIMATE $K_m$ FOR GLUCOSE mmol/liter	TISSUE DISTRIBUTION	CHARACTERISTICS
GLUT-1	20	Widely expressed; high concentrations in brain, erythrocytes, and endothelial cells	Constitutive glucose transporter
GLUT-2	42	Kidney, small intestine epithelia, liver, pancreatic beta cells	Low-affinity glucose transporter; has a role in sensing glucose concentrations in islets
GLUT-3	10	Neurons, placenta	High-affinity glucose transporter
GLUT-4	2–10	Skeletal muscle, cardiac muscle, adipose cells	Insulin-responsive glucose transporter
GLUT-5	NA	Small intestine, sperm, kidney, brain, adipose cells, muscle	Fructose transporter; very low affinity for glucose

\* $K_m$  denotes the Michaelis–Menten constant, and NA not applicable.

Gambar 2. Subtipe Glukosa Transporter

### 2.1.5 Mekanisme Molecular Uptake Glukosa

GLUT-4 adalah transporter glukosa utama dan terletak terutama pada sel otot dan sel lemak. Konsentrasi glukosa fisiologis adalah 36-179 mg per desiliter (2 sampai 10 mmol per liter). Pentingnya GLUT-4 dalam homeostasis glukosa ditunjukkan melalui penelitian pada tikus di mana satu alel dari GLUT-4 gen diganggu. Tikus-tikus ini mengalami pengurangan 50 persen konsentrasi GLUT-4 pada otot rangka, jantung, dan sel lemak, dan mereka mengalami resistensi insulin berat; diabetes berkembang pada setidaknya setengah tikus jantan (Sheperd *et al*, 1999).

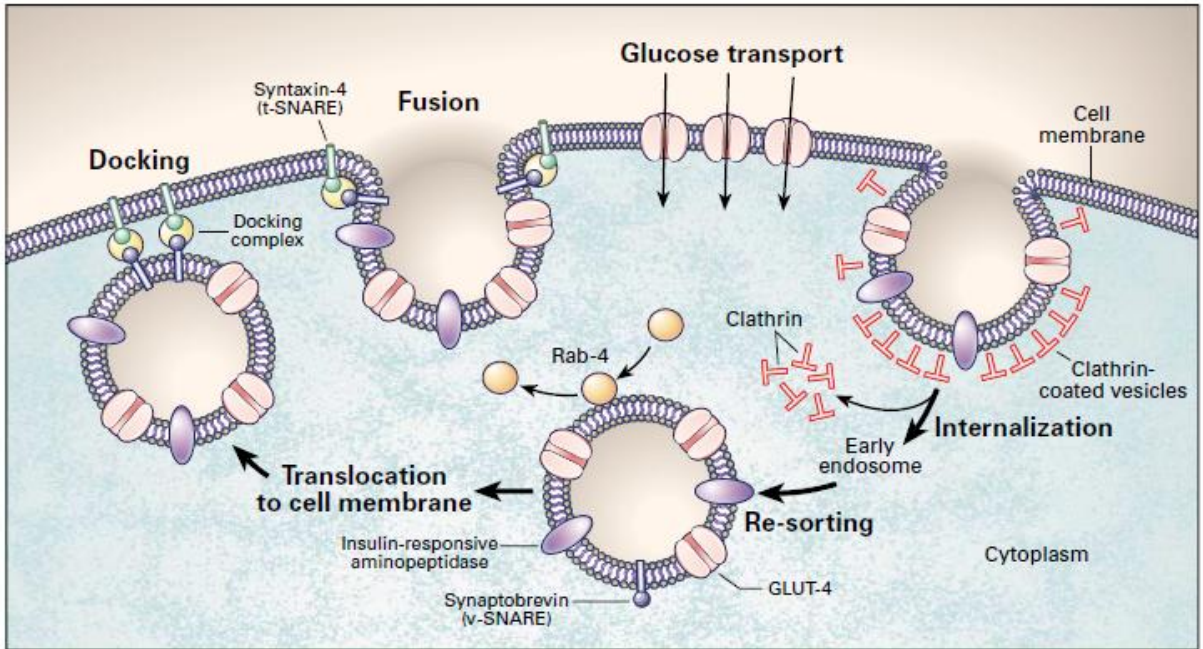
Pada sel otot dan sel lemak normal, GLUT-4 didaur ulang antara membran plasma dan vesikel penyimpanan intraseluler. GLUT-4 berbeda dari transporter glukosa lain, yaitu sekitar 90 persen terletak di intrasel saat kondisi tidak ada rangsang insulin atau rangsangan lain seperti olahraga (Sheperd *et al*, 1999) Dengan adanya insulin atau stimulus lain, keseimbangan dari proses daur ulang ini diubah untuk mendukung translokasi GLUT-4 dari vesikel penyimpanan intraseluler ke arah membran plasma, dan juga ke tubulus transversa pada sel otot,. Efek bersihnya adalah peningkatan kecepatan maksimal transpor glukosa ke dalam sel. (Sheperd *et al*, 1999; Shulman, 2000).



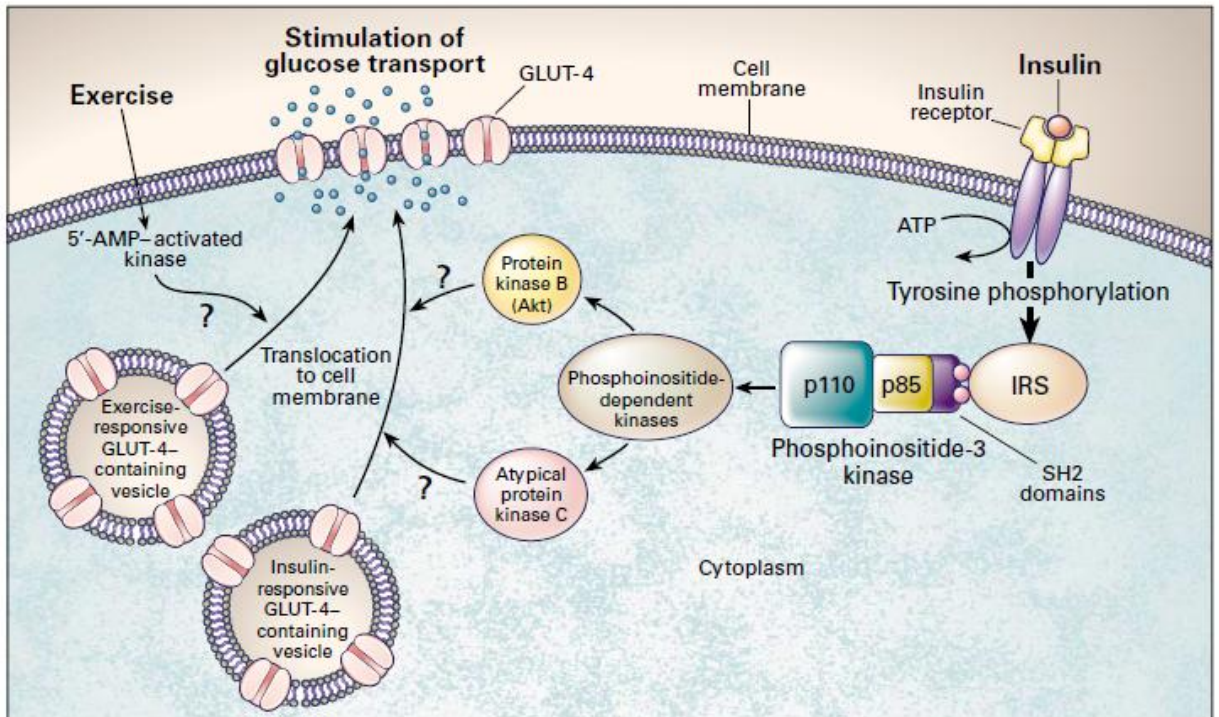
Gerakan intraselular GLUT-4 dimulai dengan pengikatan insulin pada bagian ekstraseluler dari reseptor insulin transmembran. Ikatan ini mengaktifkan fosforilasi tirosin kinase pada bagian intraseluler dari reseptor. Substrat utama untuk tirosin kinase ini termasuk insulin reseptor-substrat molekul (IRS-1, IRS-2, IRS-3, dan IRS-4), Gab-1 (Grb2 [faktor pertumbuhan reseptor yang terikat protein 2] terkait pengikat 1), dan SHC (Src dan kolagen-homolog protein). Dalam sel lemak dan otot rangka, aktivasi selanjutnya dari phosphoinositol-3 kinase diperlukan untuk stimulasi transpor glukosa oleh insulin dan sudah cukup untuk menimbulkan setidaknya translokasi sebagian GLUT-4 ke membran plasma (Sheperd *et al*, 1999).

Aktivasi protein kinase serin-treonin juga terlibat. Phosphoinositol-3 kinase juga mengaktifkan kinase lain dengan menghasilkan produk lipid phosphatidylinositol dalam bilayer lipid membran sel. Lipid ini, pada gilirannya, akan mengaktifkan molekul signaling kunci. Dengan cara ini, serin-treonin kinase yang, disebut protein kinase B (atau Akt), dan phosphoinositide-dependent kinase 1 dibawa bersama-sama, hingga memungkinkan molekul kedua untuk memfosforilasi dan mengaktifkan protein kinase B. Beberapa isoform protein kinase C juga diaktifkan oleh insulin, dan phosphoinositide-dependent protein kinase 1 dapat menyebabkan aktivasi protein kinase C karena molekul ini memfosforilasi loop aktivasi protein kinase C (Sheperd *et al*, 1999; Shulman, 2000).

Translokasi intraselular GLUT-4 ke membran plasma dirangsang oleh ekspresi bentuk aktif protein kinase B atau isoform atipikal protein kinase C pada percobaan kultur sel. Hal ini menunjukkan bahwa salah satu atau kedua kinase tersebut adalah mediator kimia dalam proses insulin merangsang translokasi GLUT-4 *in vivo*. Isoform atipikal protein kinase C adalah kandidat yang baik: telah dibuktikan bahwa menghalangi kerja mereka akan melemahkan pergerakan GLUT-4, sedangkan penelitian di mana aktivasi protein kinase B diblok memiliki hasil yang bertentangan. Selanjutnya, pada sel otot dari subyek diabetes, pada konsentrasi insulin fisiologis, stimulasi transpor glukosa terbukti terganggu, sedangkan aktivasi protein kinase B normal (Sheperd *et al*, 1999; Shulman, 2000).



Gambar 3. Mekanisme Translokasi GLUT-4 di sel otot dan adipose



Gambar 4. Jalur sinyal insulin dalam metabolisme glukosa di sel otot dan adiposa

## **2.2 Resistensi Insulin**

Resistensi insulin didefinisikan sebagai munculnya respons biologis / gejala klinis akibat meningkatnya kadar insulin (bisa normal). Hal ini sering dikaitkan dengan terganggunya sensitivitas jaringan terhadap insulin yang diperantarai glukosa (Wilcox, 2005).

### **2.2.1 Mekanisme Seluler pada Kondisi Resistensi Insulin**

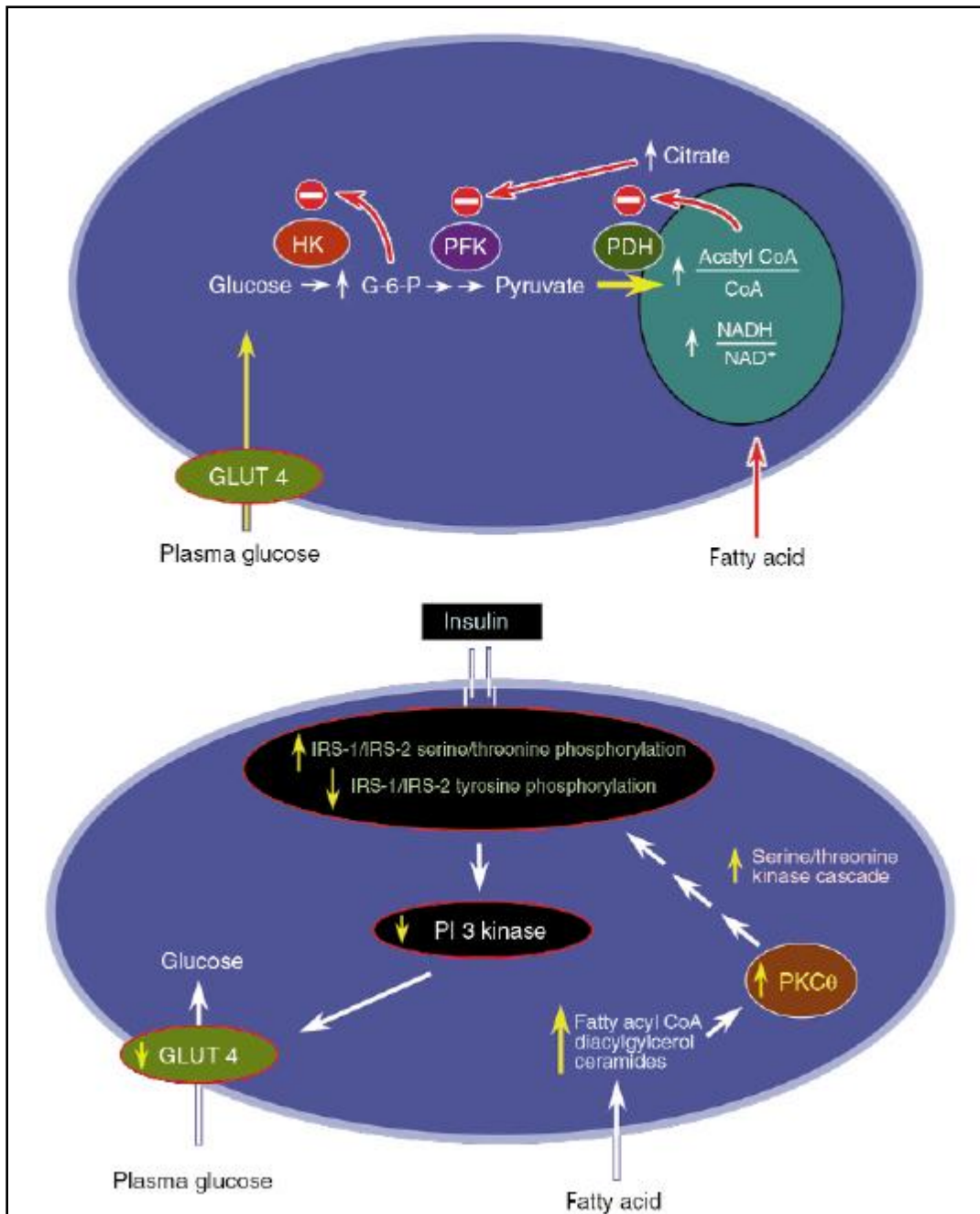
Diperkirakan bahwa pada tahun 2020 akan ada sekitar 250 juta orang yang terkena diabetes mellitus tipe 2 di seluruh dunia. Meskipun faktor utama yang menyebabkan penyakit ini tidak diketahui, jelas bahwa resistensi insulin memainkan peran utama dalam perkembangannya. Bukti untuk ini berasal dari (a) adanya resistensi insulin 10-20 tahun sebelum timbulnya penyakit, (b) penelitian lintas seksi yang menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah penemuan yang konsisten pada pasien dengan diabetes tipe 2, dan (c) studi prospektif menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah prediktor terbaik dari apakah seorang individu nantinya akan menjadi diabetes (Shulman, 2000).

Secara fisiologis di seluruh tubuh, kerja insulin dipengaruhi oleh peran hormone lain. Insulin bersama growth-hormone (GH) dan IGF-1 mendorong proses metabolic pada saat makan. GH disekresi sebagai respons terhadap peningkatan insulin, sehingga tidak terjadi hipoglikemia akibat insulin. Hormone kontraregulator insulin seperti glucagon, glukokortikoid, dan katekolamin mendorong proses metabolic pada saat puasa. Glucagon menyebabkan proses glikogenolisis, glukoneogenesis, dan ketogenesis. Rasio insulin-glucagon memperlihatkan derajat fosforilasi atau defosforilasi dari enzim-enzim yang berperan dalam sekresi/aktivasi insulin. Katekolamin menyebabkan lipolisis dan glikogenolisis. Sementara glukokortikoid menyebabkan katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Sekresi yang berlebihan dari hormone-hormon kontra-insulin akan berakibat resistensi insulin pada beberapa tempat. Resistensi insulin pada kebanyakan tempat dipercaya sebagai manifestasi tingkat seluler dari defek sinyal insulin post-reseptor. Mekanisme yang mungkin sebagai penyebab resistensi insulin antara lain mekanisme down-regulasi, defisiensi atau polimorfisme genetic dari fosforilasi tyrosine reseptor insulin, protein IRS atau PIP-3 kinase, atau abnormalitas fungsi GLUT 4 yang disebabkan berbagai hal (Wilcox, 2005).

Peningkatan konsentrasi plasma bebas asam lemak biasanya terkait dengan banyak insulin resisten negara bagian, termasuk obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (Kahn *et al*, 2000;

Shulman, 2000). Dalam sebuah penelitian cross-sectional dari muda keturunan, berat badan normal dari pasien diabetes tipe 2, kami menemukan hubungan terbalik antara konsentrasi plasma puasa asam lemak dan sensitivitas insulin, konsisten dengan hipotesis bahwa metabolisme asam lemak diubah kontribusi untuk resistensi insulin pada pasien dengan diabetes tipe 2 (Shulman, 2000; Garvey *et al*, 1998). Selanjutnya, studi terbaru ukuran konten trigliserida intramuskular oleh otot biopsi atau konten trigliserida intramyocellular dengan <sup>1</sup>H NMR (Shulman, 2000) telah menunjukkan hubungan yang lebih kuat antara akumulasi trigliserida intramyocellular dan resistensi insulin. Dalam serangkaian studi klasik, Randle dkk. menunjukkan bahwa asam lemak bersaing dengan glukosa untuk oksidasi substrat dalam hati tikus terisolasi otot dan otot diafragma tikus. Mereka berspekulasi bahwa oksidasi lemak menyebabkan peningkatan resistensi insulin berhubungan dengan obesitas (Kahn *et al*, 2000; Shulman, 2000).

Mekanisme asam lemak yang berakibat resistensi insulin pada otot rangka seperti yang diusulkan oleh Randle dkk. Peningkatan lemak konsentrasi asam mengakibatkan ketinggian asetil KoA yang intramitochondrial/CoA dan NADH/NAD<sup>+</sup> rasio, dengan inaktivasi berikutnya dari piruvat dehidrogenase. Hal ini pada gilirannya menyebabkan konsentrasi sitrat untuk meningkat, menyebabkan penghambatan fosfofruktokinase. Setelah kenaikan intraseluler glukosa-6-fosfat konsentrasi akan menghambat aktivitas heksokinase II, yang akan mengakibatkan peningkatan intraseluler konsentrasi glukosa dan penurunan otot pengambilan glukosa. Bawah: Usulan alternatif mekanisme untuk asam lemak yang diinduksi resistensi insulin pada otot rangka manusia. Peningkatan pengiriman dari asam lemak ke otot atau penurunan metabolisme intraseluler asam lemak menyebabkan peningkatan intraseluler metabolit asam lemak seperti diasilgliserol, lemak asil KoA, dan ceramides. Metabolit ini mengaktifkan serin/treonin kinase cascade (mungkin diprakarsai oleh protein kinase C $\alpha$ ) menyebabkan fosforilasi serin/treonin situs pada substrat reseptor insulin (IRS-1 dan IRS-2), yang pada gilirannya mengurangi kemampuan substrat insulin reseptor untuk mengaktifkan PI 3-kinase. Sebagai akibatnya, glukosa transportasi kegiatan dan lainnya peristiwa hilir reseptor insulin signaling berkurang (Garvey, 1998; Shulman, 2000; Pessin, 2000).



Gambar 5. Mekanisme asam lemak bebas dapat menyebabkan resistensi insulin

### **BAB III**

#### **KESIMPULAN**

1. Mekanisme seluler dan molekuler resistensi insulin melibatkan mulai dari reseptor insulin, molekul GLUT, dan enzim-enzim yang terlibat pada jalur downstream sinyal insulin di intraseluler sehingga menyebabkan molekul uptake glukosa yang terganggu.
2. Mekanisme yang mungkin sebagai penyebab resistensi insulin antara lain mekanisme down-regulasi, defisiensi atau polimorfisme genetic dari fosforilasi tyrosine reseptor insulin, protein IRS atau PIP-3 kinase, atau abnormalitas fungsi GLUT 4 yang disebabkan berbagai hal

## DAFTAR PUSTAKA

- Cheng D. *Prevalence, Predisposition and Prevention of Type II Diabetes. Nutrition & Metabolism*; 2005; 2:29. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. *Evidence for Defects in the Trafficking and Translocation of GLUT4 Glucose Transporters in Skeletal Muscle as a Cause of Human Insulin Resistance. The Journal of Clinical Investigation*; 1998; Volume 101, Number 11, 2377–2386. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Kahn BB, Flier JS. *Obesity and Insulin Resistance. The Journal of Clinical Investigation*; 2000; Volume 106; Number 4. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Meigs JB. *Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. Diabetes Care*; 2007; Volume 30, Number 10. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Pessin JE, Saltiel AR. *Signaling Pathways in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance. The Journal of Clinical Investigation*; 2010; Volume 106, Number 2. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. *Global Estimates of The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Research And Clinical Practice*; 2010; 87, pp.4-14. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Sheperd PR, Kahn BB. *Glucose Transporter and Insulin Action. The New England Journal of Medicine*; 1999. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Shulman GI. *Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. The Journal of Clinical Investigation*; 2000; Volume 106, Number 2. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Wilcox, Gisela. *Insulin and Insulin Resistance*. 2005. Clin Biochem Rev. 2005 May; 26(2): 19–39. Diakses tanggal 1 April 2012