

Pengaruh Diet Tinggi Fruktosa Terhadap Resistensi Insulin Pada Tikus Jantan Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar

Elis Susilawati^{1*}, Jutti Levita², Yasmiwar Susilawati⁴, Sri Adi Sumiwi²

Artikel Penelitian

Abstract: High fructose intake can cause metabolic disturbances leading to the onset of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. This study will present some of the effects of fructose consumption. This study aims to model the animal test by giving 60% fructose to insulin resistance. The research method used 8 male white rats of Wistar strain which were grouped into 2 groups, namely normal group and 60% fructose group. Parameters observed on body weight, blood glucose levels, Insulin Tolerance Test Constant (ITTC), adiponectin levels and TNF- α levels and adipose tissue histology. The results showed that the administration of 60% fructose for 60 days showed a difference for blood glucose levels starting on days 30-60, ITTC values of the fructose group were smaller than the normal group, adiponectin levels of the fructose group were smaller than the normal group, while TNF- α levels of the fructose group were greater than the normal group and there was an enlargement of the diameter of white adipose tissue and a reduction in brown adipose in the fructose group, but there was no difference in body weight. It can be concluded that the administration of 60% fructose for 60 days can be used as modeling of insulin resistance test animals.

Keywords: adiponectin, fructose, ITTC, insulin resistance, TNF- α

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung-40614, Jawa Barat, Indonesia

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran, Sumedang-45363, Jawa Barat, Indonesia

³ Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran, Sumedang-45363, Jawa Barat, Indonesia

Abstrak: Asupan tinggi fruktosa dapat menyebabkan gangguan metabolisme terhadap timbulnya sindrom metabolik dan diabetes melitus tipe 2. Dalam penelitian ini akan disampaikan beberapa dampak yang di dari konsumsi fruktosa. Penelitian ini bertujuan untuk membuat pemodelan hewan uji dengan pemberian fruktosa 60% terhadap resistensi insulin. Metode penelitian menggunakan 8 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok normal dan kelompok fruktosa 60%. Parameter yang diamati terhadap bobot badan, kadar glukosa darah, Konstanta Tes Toleransi Insulin (KTTI), kadar adiponektin dan kadar TNF- α serta histologi jaringan adiposa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian fruktosa 60% selama 60 hari menunjukkan adanya perbedaan untuk kadar glukosa darah yang dimulai pada hari 30-60, Nilai KTTI kelompok fruktosa lebih kecil dibandingkan kelompok normal, kadar adiponektin kelompok fruktosa lebih kecil dibandingkan kelompok normal, sedangkan kadar TNF- α kelompok fruktosa lebih besar dibandingkan kelompok normal dan terjadi pembesaran diameter jaringan adiposa putih dan pengecilan adiposa cokelat pada kelompok fruktosa, namun belum terjadi perbedaan pada bobot badan. Dapat disimpulkan bahwa pemberian fruktosa 60% selama 60 hari dapat digunakan sebagai pemodelan hewan uji resistensi insulin.

Korespondensi:

Elis Susilawati
Elis.susilawati@bku.ac.id

Kata kunci: adiponektin, fruktosa, KTTI, resistensi insulin, TNF- α



Pendahuluan

Peningkatan yang sangat drastis dalam konsumsi fruktosa, terutama melalui minuman yang manis, banyak sekali menimbulkan masalah kesehatan karena berkontribusi pada munculnya penyakit sindrom metabolik. Konsumsi fruktosa secara berlebihan telah dikaitkan pada berbagai patologi termasuk kenaikan bobot badan, adipositas visceral, gangguan toleransi glukosa, hipertriglisidemia, dislipidemia, bahkan dapat menyebabkan resistensi insulin (1).

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa resistensi insulin tidak hanya menjadi faktor risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2, akan tetapi merupakan penyebab umum terjadi hipertensi, penyakit jantung koroner dan penyakit pembuluh darah otak (2).

Fruktosa ($C_6H_{12}O_6$) merupakan gula yang berada dalam makanan sebagai gula sederhana dan sebagai komponen sukrosa disakarida yang terdiri dari 1 molekul glukosa dan 1 molekul fruktosa yang diserap di usus kecil dan diangkut ke dalam eritrosit melalui transporter GLUT 5 yang tidak bergantung pada insulin (3).

Konsumsi fruktosa secara berlebihan dapat memicu perubahan metabolisme yang mengakibatkan peradangan kronis tingkat rendah, resistensi insulin, dan adipositas. Kadar fruktosa yang berlebihan di dalam tubuh dapat menyebabkan peningkatan makrofag infiltrasi melalui *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) dan *Intracellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) menjadi adiposit. Peningkatan makrofag ke dalam sel adiposit adalah penyebab pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (Tnf- α) yang menyebabkan peradangan lebih lanjut (4).

Fruktosa yang dikonsumsi secara berlebihan menyebabkan resistensi leptin yang menyebabkan peningkatan kadar leptin tanpa efek pada massa lemak. Kadar leptin yang tinggi juga menjadi penyebab peradangan dalam sel adiposit dan juga menyebabkan pelepasan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Peradangan menyebabkan peningkatan aktivasi 11 β -HSD1 yang meningkatkan kadar kortisol dalam sel. Hal ini yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan peningkatan fluks asam lemak keluar dari subkutan dan

memungkinkan lebih banyak substrat untuk penyimpanan lemak ke dalam adiposit visceral (4).

Berdasarkan latar belakang diatas peneliti ingin melakukan pengujian efek asupan tinggi fruktosa terhadap terjadinya resistensi insulin.

Bahan dan Metode

Alat

Beaker glass, Batang Pengaduk, Glukometer (Easy Touch®), Strip glukosa darah, Mikropipet (Dragon Lab®), Timbangan Analitik (Mettler Toledo®), Tabung Vaculab (OneMed®), Alat Sentrifuga, Tabung Effendorf (OneMed®), Elisa Reader, Wellplate.

Bahan

Tikus (12 ekor), Fruktosa (Merck®), Insulin, Aquadest, Reagen, Alkohol 70%, Gas CO₂, Hematokrit, Tepung Ikan, Tepung Kacang Hijau, Tepung Terigu (Segitiga biru®), Tepung Jagung (maizenaku®), Minyak Sayur. Elisa Kit TNF- α (BT Lab) (Rat tumor necrosis factor α , No. E0764Ra) https://www.elabscience.com/p-rat_tnf_alpha_tumor_necrosis_factor_alpha_elisa_kit-458490.html, Elisa Kit adiponektin (BT Lab) (mouse adiponectin, ADIPOQ ELISA Kit) https://www.elabscience.com/p-rat_adp_acrp30_adiponectin_elisa_kit-356315.html

Hewan Uji

Hewan yang digunakan menggunakan tikus jantan putih. Sebelum diberi perlakuan diajukan terlebih dahulu persetujuan kode etik kepada Komisi Etik Universitas Padjajaran Bandung. Surat persetujuan kode etik No. 1163/UN6.KEP/EC/2023 telah disetujui dan dinyatakan berhak untuk melakukan penelitian menggunakan hewan uji tikus terhadap resistensi insulin.

Prosedur Pengujian

Pengujian terhadap pemodelan hewan resistensi insulin dilakukan dengan uji secara in vivo menggunakan 12 ekor tikus Jantan Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar bobot 180-200 gram. Hewan diaklimatisasi selama 7 hari mendapatkan akses pakan normal dan air minum ad libitum. Setelah itu hewan dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing 6 ekor yaitu kelompok normal dan kelompok fruktosa 60% (menimbang

60 gram fruktosa dilarutkan dalam 100mL aquades) pemberian secara oral 2,5 mL/200 gran BB tikus selama 60 hari yang berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan terjadinya pemodelan hewan yang paling baik mengalami resistensi insulin (5,3,6). Hewan mendapat perlakuan selama 60 hari. Parameter yang diamati yang dapat menunjukkan sudah terjadinya resistensi insulin adalah penimbangan bobot badan, pengukuran kadar gula darah puasa, KTTI, kadar adiponektin, kadar TNF- α dan histologi sel adiposa. Penimbangan bobot badan dilakukan setiap hari, pemeriksaan kadar glukosa darah puasa pada hari ke-0, hari ke-15, hari ke-30, hari ke-45, dan hari ke-60. Setelah 60 hari dilakukan pengujian KTTI terhadap tikus kemudian darahnya diambil melalui vena retro orbital dan di sentrifugasi untuk memisahkan serumnya dengan kecepatan 4000 rpm selama 15 menit. Serum yang didapatkan kemudian diukur kadar Tnf- α dan kadar adiponektin menggunakan ELISA Reader (*Thermo scientific Multiskan FC 450 nm*). Setelah itu tikus dibedah dan diambil jaringan adiposa kemudian dilakukan histologi. Komposisi pakan yang digunakan pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

Tabel 1. Komposisi Pakan Normal (7)

Bahan	Pakan normal (g/1000g)
Tepung Terigu	172
Tepung Jagung	102
Tepung Ikan	370
Tepung Kacang Hijau	336
Minyak Sayur	20

Pengujian Kadar Tnf- α dan Kadar Adiponectin

Larutan standar dan sampel uji dimasukan ke dalam *wellplate*. Lalu ditambahkan antibodi spesifik adiponektin atau TNF- α kemudian dibilas menggunakan larutan *buffer* untuk menghilangkan antibodi. Substrat A dan B ditambahkan untuk memvisualisasikan reaksi enzimatik yang akan yang akan dikatalis oleh streptavidin peroxidase untuk menghasilkan produk berwarna biru. Plat diinkubasi kemudian ditambahkan larutan stop penghenti asam

sehingga larutan berubah menjadi warna kuning. Lalu dilakukan pengukuran desitas optik menggunakan *microplate reader* dengan panjang gelombang 450 nm.

Pengujian Resistensi Insulin Menggunakan Metode KTTI

Tikus dipuasakan selama 18 jam, setelah itu darah diambil melalui vena ekor dan diukur kadar glukosa darahnya (T0). Insulin 0,1 μ l/Kg BB diberikan secara intraperitoneal, setelah itu kadar glukosa darah diukur kembali setiap 15 menit selama 1 jam. Nilai KTTI merupakan nilai kemiringan atau gradien kurva dikalikan dengan 100 dari kurva regresi linier logaritma (8).

Histologi Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa visceral difiksasi dalam larutan formalin 10% *buffer* netral dan diposisikan pada paraffin. Jaringan adiposa dipotong dengan ketebalan 4 μ m lalu diwarnai dengan pewarna Hematoxylin dan Eosin (H&E). Jaringan yang sudah diwarnai kemudian diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 200x (9).

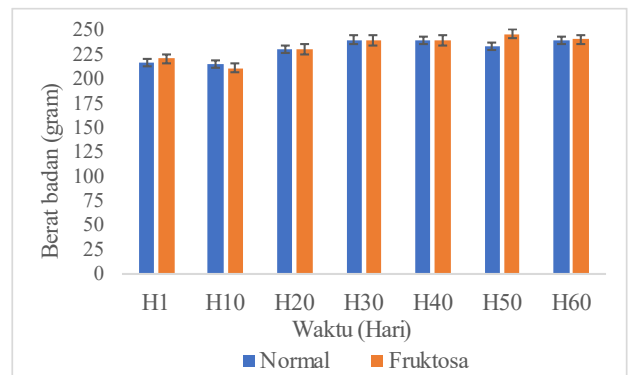
Uji Statistika

Data dianalisis menggunakan *software* IBM SPSS Tahun 2020 Statistic versi 26.0 metode *One-Way Anova* dengan uji lanjutan T-test.

Hasil dan Diskusi

Fruktosa terhadap berat badan

Gambaran pemberian fruktosa 60% secara oral dapat dilihat pada **Gambar 1**.



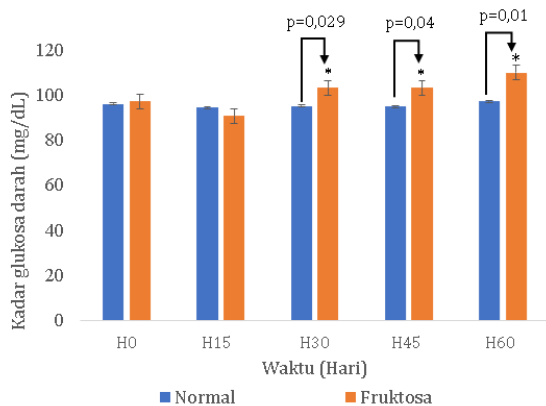
Gambar 1. Gambaran Bobot Badan

Berdasarkan **Gambar 1** menunjukkan bahwa sudah terjadi perbedaan kenaikan sedikit bobot

badan mulai hari 20-60 yaitu kelompok hewan normal ($240,00 \pm 23,64$) dan kelompok fruktosa 60% ($241,25 \pm 24,64$), hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pada hewan diet tinggi fruktosa dilaporkan dapat meningkatkan berat badan (8, 9, 10), hal yang sama juga ditunjukkan pada penelitian sebelumnya bahwa pemberian fruktosa memberikan pengaruh terhadap kenaikan bobot badan (10, 11).

Fruktosa Terhadap Kadar Glukosa Darah

Konsumsi tinggi fruktosa dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah puasa yang ditunjukkan pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Kadar Glukosa Darah Puasa

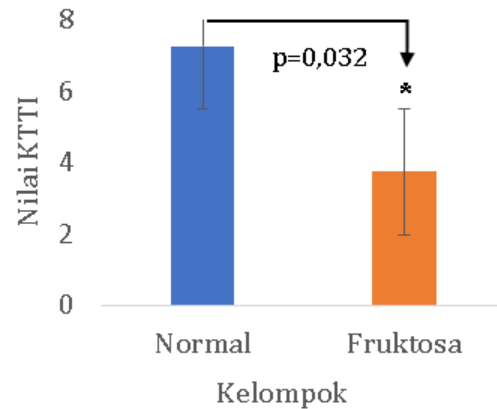
Berdasarkan **Gambar 2**, terjadi perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok normal dengan kelompok fruktosa dari mulai hari ke 30 sampai 60. Menurut penelitian sebelumnya bahwa pemberian fruktosa secara jangka panjang dapat menginduksi terjadinya hiperglikemia (14).

Pengukuran KTTI, kadar adiponektin dan TNF- α dilakukan pengukuran pada hari ke 60 dengan beberapa alasan diantaranya untuk melihat gambaran efek jangka panjang dari penggunaan fruktosa 60%, pada T0 belum menunjukkan perubahan yang signifikan yang dapat ditunjukkan dengan pemeriksaan hewan uji (bobot badan, usia dan kondisi kandang yang sama serta dilakukan aklimatisasi selama 7 hari sebelum dilakukan penelitian) dan efisiensi waktu dan sumber daya.

Fruktosa Terhadap Nilai KTTI

Pemberian fruktosa 60% selama 60 hari menyebabkan resistensi insulin yang ditunjukkan

pada **Gambar 3** terjadi perbedaan bermakna secara signifikan antara kelompok normal ($7,28 \pm 1,89$) dan kelompok fruktosa ($3,75 \pm 1,68$).



Gambar 3. Nilai KTTI

Konstanta Tes Toleransi Insulin (KTTI) merupakan parameter dalam mengevaluasi respon tubuh terhadap insulin untuk mendeteksi gangguan metabolik seperti resistensi insulin (15).

Hasil analisis data menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok normal dan fruktosa. Semakin kecil nilai KTTI maka sensitivitas insulin semakin berkurang (8).

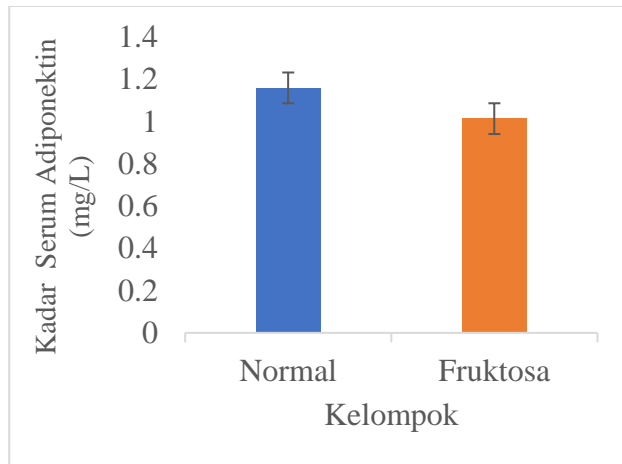
Fruktosa akan menginduksi lipogenesis di dalam hati dan fruktosa juga telah dikaitkan dengan peningkatan sintesis asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*) di hati, diasilgliserol, ceramide, dan asil-karnitin yang dikenal sebagai mediator resistensi insulin (16). Jumlah lemak yang tinggi dapat menyebabkan penurunan sensitivitas insulin karena peningkatan lipolisis dalam tubuh yang akan menghasilkan asam lemak bebas. Jumlah asam lemak bebas yang besar akan mempengaruhi reseptor insulin, sehingga reseptor insulin tidak dapat bekerja dengan baik (17). Resistensi insulin yang dipicu oleh fruktosa dapat terjadi tanpa bergantung pada penambahan berat badan atau perbedaan asupan energi (18).

Fruktosa Terhadap Kadar Adiponektin dan TNF- α

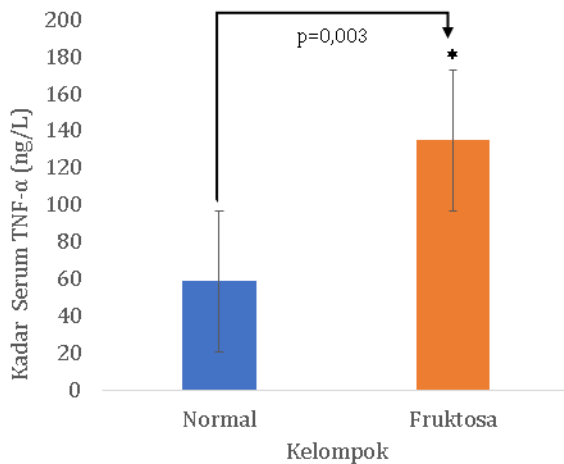
Pemberian fruktosa 60% terhadap kadar adiponektin menunjukkan perbedaan antara kelompok normal ($1,159 \pm 0,078$) dan kelompok fruktosa ($1,014 \pm 0,062$) pada **Gambar 4**.

Penurunan kadar adiponektin merupakan gejala kunci terjadinya sindrom metabolik penyebab berkembangnya diabetes melitus tipe 2 karena disfungsi endotel (19).

akan menyebabkan resistensi insulin yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa, insulin, dan intoleransi insulin. Hal ini disebabkan oleh terjadinya peradangan yang dibuktikan dengan peningkatan TNF- α dan penurunan kadar adiponektin yang ditunjukkan pada **Gambar 3** dan **Gambar 4** (14).



Gambar 4. Kadar Adiponektin



Gambar 5. Kadar TNF- α

Berdasarkan hasil analisis pada kadar TNF- α menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Fruktosa dimetabolisme di dalam hati dan menyediakan atom karbon untuk gliserol sehingga secara efisien meningkatkan lipogenesis de novo. Hal ini menyebabkan pengendapan triasilgliserol dalam organ seperti jaringan

adiposa, hati, jantung, ginjal, dan otot sehingga meningkatkan berat badan. Lemak tersebut yang melepaskan banyak mediator inflamasi termasuk TNF- α , IL-6, COX-2, MCP-1 yang dapat mengaktifkan inflamasi. TNF- α akan memfosforilasi IRS-1 pada residu serin sehingga secara negatif mengatur sinyal insulin (14).

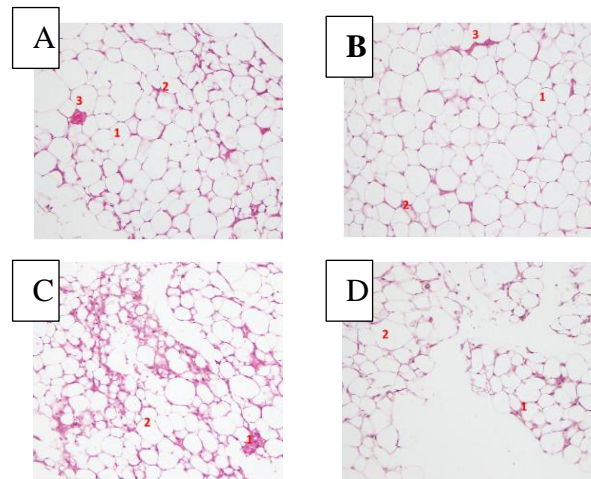
Fruktosa Terhadap Jaringan Adiposa

Pemberian fruktosa 60% menyebabkan perbedaan diameter sel adiposa, dimana sel adiposa putih lebih besar dan sel adiposa lebih kecil pada kelompok fruktosa diandingkan kelompok normal (**Tabel 2, Gambar 6**).

Tabel 2. Diameter Sel Adiposa

Kelompok	Diameter Sel Adiposa (Rata-rata \pm SD) mm, HE x200	
	Putih	Cokelat
Normal	70,78 \pm 4,94	44,68 \pm 11,77
Fruktosa	76,26 \pm 6,88	33,50 \pm 8,48

Histologi jaringan adiposa menggunakan pewarnaan Hex200



Gambar 6. Histologi Jaringan Adiposa

- A. Kelompok normal adiposa putih
- B. Kelompok fruktosa adiposa putih,
- C. Kelompok normal adiposa cokelat
- D. Kelompok fruktosa adiposa cokelat.

A dan B: 1. Sel adiposa putih tanpa inti sel, 2. Sel adiposa coklat ditandai dengan keberadaan inti sel, dan 3. Pembuluh darah

C dan D: 1. Sel adiposa coklat ditandai dengan keberadaan inti sel, dan 2. Sel adiposa putih tanpa inti sel

Morfologi adiposa sebagai distribusi jumlah dan ukuran adiposit (sel lemak) dalam jaringan adiposa. Oleh karena itu, mengidentifikasi morfologi adiposa dapat membantu memprediksi, mencegah, dan memperbaiki penyakit metabolik. Dalam studi yang sama, ketika tikus jantan yang diberi fruktosa mengalami akumulasi jaringan adiposa terutama di daerah perut (20).

Kesimpulan

Asupan tinggi fruktosa dapat menyebabkan resistensi insulin yang ditandai dengan penurunan nilai KTTI, penurunan kadar adiponektin dan peningkatan kadar TNF- α serta terjadinya perubahan histologi jaringan adiposa.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Padjadjaran melalui Direktorat Riset dan Pengabdian kepada Masyarakat yang telah mendanai biaya publikasi (Hibah Riset Unpad Academic-Leadership Grant) dan LPPM UBK.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan.

Referensi

1. S. Kovačević, J. Nestorov, G. Matić, and I. Elaković, "Fructose-enriched diet induces inflammation and reduces antioxidative defense in visceral adipose tissue of young female rats," *Eur. J. Nutr.*, vol. 56, no. 1, pp. 151–160, 2017, doi: 10.1007/s00394-015-1065-0.
2. J. Ai, N. Wang, M. Yang, Z. M. Du, Y. C. Zhang, and B. F. Yang, "Development of Wistar rat model of insulin resistance," *World J. Gastroenterol.*, vol. 11, no. 24, pp. 3675–3679, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i24.3675.
3. W. C. Dornas, W. G. De Lima, M. L. Pedrosa,

and M. E. Silva, "Health Implications of High-Fructose Intake," vol. 1, 2015, doi: 10.3945/an.114.008144.These.

4. J. J. DiNicolantonio, V. Mehta, N. Onkaramurthy, and J. H. O'Keefe, "Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 61, no. 1, pp. 3–9, 2018, doi: 10.1016/j.pcad.2017.12.001.
5. J. C. Fraulob, R. Ogg-Diamantino, C. Fernandes-Santos, M. B. Aguila, and C. A. Mandarim-de-Lacerda, "A mouse model of metabolic syndrome: Insulin resistance, fatty liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet," *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 46, no. 3, pp. 212–223, 2010, doi: 10.3164/jcbrn.09-83.
6. T. Nakagawa *et al.*, "A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome," *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.*, vol. 290, no. 3, pp. 625–631, 2006, doi: 10.1152/ajprenal.00140.2005.
7. E. Y. Sukandar, N. F. Kurniati, and A. N. Nurdianti, "Antiobesity effect of ethanol extract of *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis leaves on obese male wistar rats induced by high-carbohydrate diet," *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 8, no. 4, pp. 171–173, 2016.
8. E. Susilawati, N. Selifiana, W. Aligita, E. Fionna, S. Tinggi, and F. Bandung, "AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN KEREHAU (*Callicarpa longifolia* Lamk.) Indonesia negara yang yang dapat bermanfaat bagi pengobatan. (*Callicarpa longifolia* Lamk.) yang berasal dari Kalimantan Timur yang daunnya biasa tinggi salah satunya ial," vol. 18, 2018.
9. S. J. Kim, C. Y. Bang, Y. R. Guo, and S. Y. Choung, "Anti-Obesity Effects of *Aster spathulifolius* Extract in High-Fat Diet-Induced Obese Rats," *J. Med. Food*, vol. 19, no. 4, pp. 353–364, 2016, doi: 10.1089/jmf.2015.3566.
10. M. Giussani, G. Lieti, A. Orlando, G. Parati, and S. Genovesi, "Fructose Intake, Hypertension and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: From Pathophysiology to

- Clinical Aspects. A Narrative Review,” *Front. Med.*, vol. 9, no. April, pp. 1–19, 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.792949.
11. K. Le, “Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity,” vol. 90, pp. 23–46, 2010, doi: 10.1152/physrev.00019.2009.
 12. A. M. L. Chan *et al.*, “Recent developments in rodent models of high-fructose diet-induced metabolic syndrome: A systematic review,” *Nutrients*, vol. 13, no. 8, pp. 1–21, 2021, doi: 10.3390/nu13082497.
 13. E. J. Tillman, D. A. Morgan, K. Rahmouni, and S. J. Swoap, “Three Months of High-Fructose Feeding Fails to Induce Excessive Weight Gain or Leptin Resistance in Mice,” vol. 9, no. 9, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0107206.
 14. S. P. Sah, B. Singh, S. Choudhary, and A. Kumar, “Animal models of insulin resistance: A review,” *Pharmacological Reports*, vol. 68, no. 6. Elsevier B.V., pp. 1165–1177, Dec. 01, 2016. doi: 10.1016/j.pharep.2016.07.010.
 15. M. A. Abdul-Ghani, M. Matsuda, B. Balas, and R. A. DeFronzo, “Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 1, pp. 89–94, 2007, doi: 10.2337/dc06-1519.
 16. S. Softic *et al.*, “Fructose and hepatic insulin resistance,” *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 57, no. 5, pp. 308–322, 2020, doi: 10.1080/10408363.2019.1711360.
 17. W. Aligita *et al.*, “Antidiabetic activity of okra (*Abelmoschus esculentus* L.) fruit extract,” *Rasayan J. Chem.*, vol. 12, no. 1, pp. 157–167, 2019, doi: 10.31788/RJC.2019.1215059.
 18. N. T. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiu M, Segal M, Glasscock RJ, Shimada M, Roncal C, “Hypothesis Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes,” *Endocr. Rev.*, pp. 96–116, 2009, doi: 0.1210/er.2008-0033.
 19. I. Lozano *et al.*, “High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: Impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications,” *Nutr. Metab.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–13, 2016, doi: 10.1186/s12986-016-0074-1.
 20. R. M. Pereira *et al.*, “Fructose consumption in the development of obesity and the effects of different protocols of physical exercise on the hepatic metabolism,” *Nutrients*, vol. 9, no. 4, pp. 1–21, 2017, doi: 10.3390/nu9040405.