

Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia

Sijani Prahastuti

*Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha
Jl. Prof. drg. Suria Sumantri MPH No. 65 Bandung 40164 Indonesia*

Abstrak

Fruktosa adalah gula sederhana yang memberikan rasa manis pada buah-buahan, sayuran dan madu. Kandungan fruktosa dalam buah-buahan sedikit dan manusia mengonsumsi buah-buahan antara 16-20 g per hari. Konsumsi buah-buahan secara teratur membantu melindungi tubuh terhadap kelainan kardiovaskuler, kanker maupun penyakit kronik lainnya. Fruktosa diabsorpsi oleh usus melalui GLUT5 dan GLUT2, 50-75% di metabolisme di dalam hepar. Fruktosa sangat efisien menginduksi *de novo lipogenesis* (DNL) dengan menyediakan atom karbon untuk membentuk trigliserida dan VLDL, meningkatkan penimbunan lemak dalam hepar yang menyebabkan resistensi insulin. Fruktosa menstimulasi pembentukan asam urat melalui senyawa antara katabolisme purin. Konsumsi fruktosa jangka panjang menstimulasi resistensi leptin sehingga menyebabkan obesitas. Sejak tahun 1970, fruktosa digunakan sebagai pemanis dalam *soft drink, pastries, cookies, gums, jelly, dessert* dalam bentuk *high fructose corn syrup* (HFCS), yang meningkatkan konsumsi fruktosa hingga 85-100 g per hari. Seiring dengan meningkatnya konsumsi fruktosa tersebut maka terjadi peningkatan gejala sindrom metabolik seperti dislipidemia, obesitas, hipertensi, hiperurikemia, dan resistensi insulin.

Kata kunci: fruktosa, dislipidemia, obesitas, hipertensi, hiperurikemia, resistensi insulin

Consuming Excessive Amount of Fructose may Affect Our Health

Abstract

This article explains the possible negative effects of consuming excessive fructose on human health. Fructose is simple sugar found in fruit, vegetable and honey. Fructose content in fruit is very low and human beings generally consume only about 16-20 g fructose per day. Fruit consumed regularly can protect human body against cardiovascular diseases, cancer and other chronic diseases. Fructose is absorbed in the intestine via specific transporters, GLUT5 and GLUT2, and it undergoes metabolism largely (50-75%) in the liver. Fructose is efficient in inducing de novo lipogenesis (DNL) by providing carbon atom to form triglyceride and VLDL synthesis. This inducing process leads to the accumulation of lipid in the liver, which increases insulin resistance. Fructose also induces uric acid through purin catabolic pathway. Consuming fructose for a long period will stimulate leptin resistancy, which will cause obesity. Since 1970, fructose in the form of high fructose corn syrup (HFCS) has been used as sweetener in soft drink, pastries, cookies, gums, jelly, and many kinds of dessert. This use increases human fructose consumption to 85-100 g per day. As a result, the increased fructose consumption will intensify the prevalence of metabolic syndrome such as dyslipidemia, obesity, hypertention, hyperuricemia and insulin resistance.

Keywords: *fructose, dyslipidemia, obesity, hypertention, hyperuricemia, insulin resistance.*

Pendahuluan

Fruktosa adalah gula sederhana yang memberikan rasa manis, terdapat pada makanan alami seperti buah-buahan, madu, sayuran dan biji-bijian. Sumber utama fruktosa adalah sukrosa, yang merupakan derivat gula tebu dan gula bit.¹

Sejak beribu-ribu tahun yang lalu, manusia mengonsumsi fruktosa dalam dietnya terutama dari buah-buahan segar dan sayuran antara 16-20 g per hari. Kandungan fruktosa dalam buah-buahan bervariasi antara 5-10% bobotnya dan manusia mengonsumsinya dalam jumlah sedikit. Menurut hasil penelitian konsumsi fruktosa yang terdapat dalam bahan alami tidak membahayakan kesehatan dan belum ada penelitian yang menunjukkan terjadi peningkatan berat badan yang signifikan pada individu yang mengonsumsi buah-buahan berlebihan.^{1,2,3}

Sejak tahun 1970 fruktosa digunakan sebagai pemanis oleh industri makanan dan minuman seperti *soft drink, pastries, cookies, gums, jelly, dessert* dalam bentuk *high fructose corn syrup* (HFCS). HFCS mengandung fruktosa dan glukosa dengan berbagai konsentrasi, pada umumnya perbandingan antara fruktosa dan glukosa yang digunakan adalah 55% : 45%. Fruktosa digunakan sebagai pemanis oleh industri makanan karena mempunyai rasa paling manis diantara jenis karbohidrat lainnya, bahkan 1,7 kali lebih manis bila dibandingkan sukrosa dengan harga yang relatif murah.^{1,2,3}

Dari tahun 1977 hingga dengan tahun 1997, konsumsi *soft drink* oleh orang dewasa di Amerika meningkat sebesar 61% yang mana pemanis fruktosa yang terkandung di dalamnya merupakan sumber kalori terbesar dalam diet mereka. Demikian juga

halnya pada anak-anak di Amerika, 25 % dari total kebutuhan energi per hari pada satu dari empat anak berasal dari pemanis makanan. Oleh karena itu, selama tiga dekade terakhir penggunaan fruktosa di Amerika meningkat sekitar 30%, yang secara signifikan meningkatkan konsumsi fruktosa antara 85-100 g per hari ^{4,5,6}

Konsumsi fruktosa dalam jumlah sedikit mempunyai efek positif yaitu menurunkan glukosa darah melalui peningkatan *uptake* glukosa oleh hepar, stimulasi enzim heksokinase serta peningkatan konsentrasi insulin. Oleh karena itu, pada tahun 1986, HFCS digunakan sebagai gula pemanis pada penderita diabetes. Pada awal observasi, pemanis tersebut dianggap aman oleh *Food and Drug Administration*, akan tetapi hasil penelitian berikutnya menunjukkan asupan fruktosa lebih dari 25% kebutuhan energi per hari (sekitar 85 g fruktosa) menyebabkan hipertrigliseridemia dan resistensi insulin, sehingga HFCS tidak digunakan lagi pada penderita diabetes.^{1,2}

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa seiring dengan peningkatan konsumsi makanan maupun minuman yang mengandung HFCS, terjadi peningkatan prevalensi berbagai gejala sindrom metabolik seperti dislipidemia, obesitas sentral, hipertensi, hiperurikemia, dan diabetes melitus tipe II.¹⁻¹⁰

Dengan demikian informasi tersebut perlu diketahui oleh masyarakat agar lebih waspada terhadap makanan dan minuman yang menggunakan fruktosa dalam bentuk HFCS, karena apabila dikonsumsi secara reguler dan jangka waktu lama dapat menimbulkan masalah kesehatan di kemudian hari.

Fruktosa

Fruktosa merupakan mono-sakarida, terdiri atas 6 atom karbon (heksosa) yang merupakan isomer glukosa (C₆H₁₂O₆) dan mengandung gugus karbonil sebagai keton. Fruktosa dikonsumsi dalam bentuk sukrosa dan jarang dalam bentuk bebas. Di dalam usus, sukrosa dihidrolisis oleh enzim sukrase menjadi fruktosa dan glukosa. Setelah diabsorpsi oleh usus, fruktosa diangkut melalui vena porta menuju hepar untuk dimetabolisme menjadi lipid.¹¹

Sumber Fruktosa

Buah-buahan mengandung fruktosa dan glukosa dengan proporsi bervariasi. Kandungan fruktosa dalam buah-buahan antara 5-10% bobotnya. Makanan yang mengandung tinggi fruktosa adalah *peach, prune, pear, cherry, plum, apel, anggur* dan *dates*. Susu mengandung fruktosa lebih tinggi dibandingkan sayuran dan daging, sedangkan strawberi, raspberi, lemon, lime, nanas, alpukat, pisang, kiwi, melon, semangka dan jeruk mengandung sedikit fruktosa. Jus buah-buahan mengandung sejumlah besar fruktosa yang dapat diabsorpsi secara cepat, 16 ons jus buah-buahan mengandung sekitar 45 g fruktosa.¹²

Perbedaan Fruktosa dan Glukosa¹⁰

Fruktosa dan glukosa merupakan gula utama dalam diet karbohidrat manusia. Fruktosa diabsorpsi oleh intestinum melalui mekanisme yang berbeda dengan glukosa. Perbedaan antara fruktosa dan glukosa adalah:

- kecepatan absorpsi fruktosa lebih lambat

Tabel 1. Kandungan Fruktosa dalam Buah-buahan¹²

Buah-buahan	/100 g	/100 kcal
Apel	5,90 g	11,35 g
Pisang	4,85 g	5,45 g
<i>Blackberries</i>	2,40 g	5,58 g
<i>Blueberries</i>	4,97 g	8,72 g
<i>Cantaloupe</i>	1,87 g	5, 50 g
Anggur	8,13 g	11,78 g
Melon	2,96 g	8,22 g
Kiwi	4,35 g	7,13 g
Pear	6,23 g	10,74 g
Nenas	2,12 g	4,24 g
<i>Raspberries</i>	2,35 g	4,52 g
Stroberi	2,44 g	7,63 g
<i>Tangerines</i>	2,40 g	4,53 g
Semangka	3,36 g	11,20 g

- tidak seperti glukosa, fruktosa tidak menstimulasi pelepasan insulin
- fruktosa ditranspor ke dalam sel melalui transporter yang berbeda dengan glukosa
- setelah sampai di hepar, fruktosa diubah menjadi gliserol, dan pembentukan lipid, sedangkan glukosa disimpan dalam bentuk glikogen
- sebagian individu tidak dapat mengabsorpsi fruktosa secara sempurna jika diberikan dosis tinggi fruktosa sekitar 50 g
- konsumsi fruktosa dan glukosa pada saat yang sama meningkatkan absorpsi fruktosa. Ini merupakan alasan mengapa beberapa 'sport drink' maupun HFCS mengandung kedua jenis monosakarida tersebut

Absorpsi Monosakarida

Kapasitas absorpsi fruktosa bervariasi antara 5 g hingga di atas 50 g, tidak tergantung usia dan jenis kelamin, akan tetapi bergantung pada konsentrasi dan dosisnya. Sebagian orang tidak dapat mengabsorpsi fruktosa secara sempurna bila diberikan fruktosa 50 g

(sekitar 4 hingga 5 apel). Apabila fruktosa tidak diabsorpsi sempurna, maka fruktosa difermentasi oleh jamur atau bakteri, diubah menjadi etanol dan karbon dioksida sehingga dapat menimbulkan diare dan efek samping gastrointestinal lainnya.⁴

Epitel intestinal mempunyai tiga heksosa transporter yang membantu absorpsi glukosa, galaktosa dan fruktosa. Pada membran apikal epitel intestinal terdapat dua transporter yaitu *sodium-glucose transporter* (SGLUT1) merupakan transporter glukosa dan galaktosa serta *glucose transporter 5'* (GLUT5) merupakan transporter fruktosa dari lumen ke epitel intestinal. Pada basolateral plasma membran epitel intestinal terdapat GLUT2 yang merupakan transporter glukosa, galaktosa maupun fruktosa keluar dari sel epitel intestinal masuk ke cairan ekstraseluler.^{4,12,13}

Glukosa dan galaktosa ditranspor dari lumen intestinal ke sel epitel melalui proses transpor aktif oleh SGLUT1 yang membutuhkan sodium (ion Na⁺) sebagai kotranspor. Pergerakan Na⁺ dari konsentrasi tinggi ke rendah menyediakan energi untuk

mentranspor glukosa dan galaktosa melawan gradien kadar (dari konsentrasi rendah ke tinggi). Fruktosa ditranspor dari lumen intestinal ke sel epitel melalui GLUT5 secara pasif searah gradien kadar (dari konsentrasi tinggi ke rendah) dan tidak memerlukan ion Na^+ sebagai kotranspor.^{4,13,14}

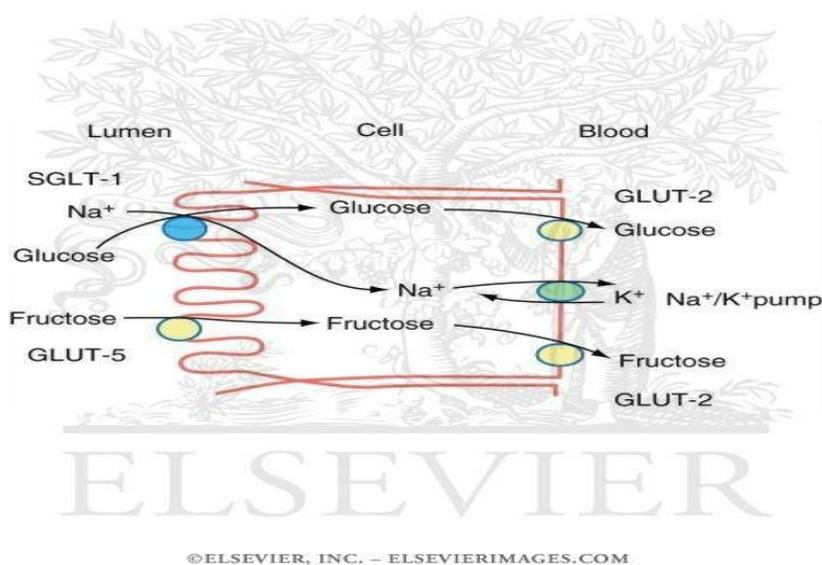
Selanjutnya GLUT2 mentranspor glukosa, galaktosa maupun fruktosa dari sel epitel intestinal masuk ke cairan ekstraseluler. Glukosa ditranspor dari konsentrasi tinggi sedangkan fruktosa sebaliknya dari konsentrasi rendah dan terjadi pompa Na^+/K^+ yang membutuhkan ATP. ATP sebagai energi untuk memindahkan Na^+ melawan gradien kadar, yang mana 3 ion Na^+ keluar sel dan 2 ion K^+ masuk sel untuk setiap perubahan ATP menjadi ADP dan P (Gambar1). Absorpsi fruktosa lebih lambat dibandingkan glukosa karena melawan gradien kadar, akan tetapi berhubung glukosa dan fruktosa ditranspor melalui GLUT2, maka dengan tersedianya energi tersebut, absorpsi glukosa akan membawa serta fruktosa. Seberapa besar glukosa meningkatkan absorpsi fruktosa tergantung proporsi relatif glukosa terhadap fruktosa dan diperlukan penelitian untuk menentukan proporsi tersebut.^{11,13,14}

Setiap transporter mempunyai afinitas yang berbeda terhadap berbagai jenis heksosa. GLUT1 mempunyai afinitas yang tinggi terhadap glukosa (Konstanta Michaelis-Menten/ $K_m=2,5$ mM) sehingga akan berfungsi pada kecepatan maksimal di bawah rata-rata konsentrasi fisiologik glukosa (~ 5 mM). GLUT5 mempunyai afinitas tinggi

terhadap fruktosa, transpor fruktosa merupakan difusi sederhana, *saturable* dan membutuhkan transporter, tidak mengikuti Konstanta Michaelis-Menten. GLUT2 mempunyai afinitas yang rendah terhadap glukosa ($K_m \sim 15$ mM), yang dapat mengubah kecepatan transpor glukosa bila konsentrasi glukosa tinggi (setelah makan karbohidrat).^{13,15}

Berbahayakah Mengonsumsi Buah-buahan?

Para peneliti menyimpulkan bahwa konsumsi fruktosa dari buah-buahan tidak berkontribusi terhadap kelainan metabolik. Keadaan tersebut disebabkan kandungan fruktosa di dalam buah-buahan kecil antara 1,87 hingga 8,13 g per 100 g bobotnya dan manusia mengonsumsi buah-buahan dan sayuran rata-rata 15-20 g per hari. Belum ada penelitian yang menunjukkan peningkatan serum fruktosa setelah makan buah-buahan, hal ini disebabkan kadar fruktosa dalam buah-buahan kecil dan absorpsinya relatif lambat, maka setelah dimetabolisme dalam hepar tidak ada fruktosa yang lolos ke sirkulasi. Selain itu buah-buahan mengandung nutrisi lain seperti serat yang menghambat penyerapan fruktosa dan mengandung antioksidan yang melindungi terhadap efek samping metabolisme fruktosa sehingga konsumsi buah-buahan dan sayuran secara teratur justru membantu melindungi terhadap risiko penyakit kardiovaskuler, kanker dan penyakit kronik lainnya.^{11,16}



Gambar 1. Absorpsi Glukosa dan Fruktosa pada Sel Epitel Intestinal¹³

Absorpsi glukosa dari lumen intestinal ke dalam sel epitel melalui SGLT1 yang membutuhkan ion Na⁺, sedangkan absorpsi fruktosa melalui GLUT5 secara difusi. Selanjutnya glukosa dan fruktosa di transpor oleh GLUT2 ke cairan ekstraseluler, dengan energi yang disediakan oleh proses pompa Na⁺/K⁺.

Keunikan Metabolisme Fruktosa

Sebanyak 80-90% fruktosa yang dimakan diabsorpsi oleh usus, hasil penelitian pada sukarelawan sehat menunjukkan kapasitas absorpsi fruktosa tersebut bervariasi. Fruktosa ditranspor melalui vena porta ke hepar, sebagian kecil fruktosa yang dimakan per oral diubah menjadi glukosa dan laktat selama transpor melalui dinding intestinal, namun fakta-fakta menunjukkan konversi tersebut masih diperdebatkan.⁴

Fruktosa sangat efisien menginduksi *de novo lipogenesis* (DNL), dengan menyediakan atom karbon untuk gliserol dan asil-KoA untuk sintesis trigliserida dan meningkatkan penimbunan lemak dalam hepar yang menyebabkan penurunan sensitivitas insulin.^{2,17,18}

Fruktosa tidak membutuhkan insulin untuk masuk ke dalam sel dan hanya sebagian kecil fruktosa yang ikut dalam metabolisme glukosa, akan tetapi bila timbul kelaparan dan diabetes yang tidak terkontrol, pembentukan glukosa dari fruktosa akan meningkat melalui proses glukoneogenesis.³

Fruktosa menstimulasi pembentukan asam urat melalui senyawa antara *purin catabolic pathway*. Berbeda dengan metabolisme glukosa yang mencegah pemakaian adenosin trifosfat (ATP) berlebihan, fosforilasi fruktosa oleh enzim ketoheksokinase (KHC) dengan cepat menghabiskan ATP. Penggunaan ATP yang berlebihan menyebabkan pembentukan asam urat melalui senyawa antara adenosin monofosfat (AMP) dan inosin monofosfat (IMP).^{1,19}

Mekanisme Fruktosa Menginduksi Overproduksi Lipoprotein

Setelah diabsorpsi oleh usus, 50-75% fruktosa dimetabolisme di hepar dan sisa metabolisemenya dikeluarkan melalui ginjal.^{1,2,13}

Enzim pertama yang berperan dalam metabolisme fruktosa adalah fruktokinase atau ketoheksokinase/KHK-C yang menggunakan ATP untuk memfosforilasi fruktosa menjadi fruktosa-1fosfat. Ekspresi KHK-C terutama pada hepar, epitel intestinal, sel adiposit dan endotelium vaskuler. Fruktosa-1fosfat diubah menjadi dihidroksiaseton fosfat dan gliseraldehid 3-fosfat yang merupakan bahan untuk membentuk gliserol-3fosfat dan asetil-KoA. Selanjutnya asetil-KoA diubah menjadi asil-KoA, berikatan dengan gliserol-3fosfat membentuk trigliserida. Stimulasi pembentukan trigliserida selain menyebabkan peningkatan resistensi insulin juga menyebabkan peningkatan stabilitas apo B dan *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) sehingga pembentukan VLDL meningkat.^{1,17,20}

Berlawanan dengan glukosa, diet tinggi fruktosa tidak menstimulasi insulin atau leptin (dua faktor penting yang berperan dalam mengatur asupan energi dan penimbunan lemak tubuh). Insulin merupakan mediator pelepasan nitrit oksida (NO) endotelial sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke otot skeletal dan peningkatan serapan glukosa oleh sel. Sedangkan leptin berfungsi untuk menurunkan asupan makanan dan pengeluaran kelebihan energi. Oleh karena itu, subjek yang diberi fruktosa mengeluh lebih cepat lapar dan makan lebih banyak kalori sepanjang hari dibandingkan yang hanya diberi makan pati sehingga diet tinggi fruktosa cepat meningkatkan berat badan. Bukti lain menunjukkan bahwa program mengurangi konsumsi *soft drink*

dapat menyebabkan kehilangan berat badan dan mengurangi resistensi insulin.^{2,5}

Isolasi hepatosit hamster yang diberi fruktosa secara signifikan meningkatkan LXR α , dan *sterol receptor element binding protein 1-C* (SREBP-1), merupakan faktor yang mempunyai peranan dalam mengaktifkan DNL. Bukti lain menunjukkan pemberian fruktosa 60% dalam diet mencit selama 7 hari menginduksi SREBP-1 dan ekspresi gen lipogenik seperti *fatty acid sintase* (FAS), *acetyl-CoA carboxylase* (ACC), dan *stearoyl-CoA desaturase* (SCD). SREBP-1 merupakan faktor transkripsi yang meregulasi biosintesis asam lemak dan kolesterol. SREBP-1 berikatan dengan *sterol responsive elements* (SRE) dan mengaktifkan serangkaian enzim yang terlibat dalam biosintesis kolesterol seperti HMG-CoA reduktase dan *fatty acid sintase*. Sebaliknya, hepatosit tikus yang diberi fruktosa menunjukkan penurunan ekspresi PPAR α sehingga oksidasi lipid menurun sehingga menimbulkan akumulasi lipid.^{2,5}

Fruktosa menstimulasi lipogenesis dengan menyediakan atom karbon gliserol-3fosfat dan asil-KoA membentuk trigliserida. Akumulasi trigliserida dalam hepar menyebabkan resistensi insulin dan meningkatkan pembentukan VLDL (Gambar 2).

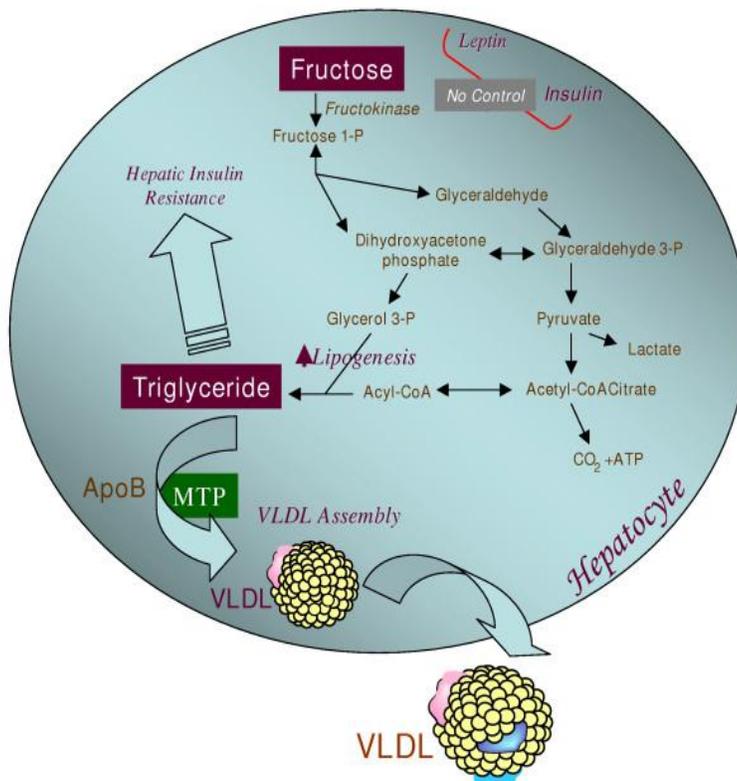
Mekanisme Fruktosa Menginduksi Pembentukan Asam Urat

Fosforilasi fruktosa menjadi fruktosa-1fosfat oleh enzim KHK dengan cepat menghabiskan ATP yang diubah menjadi ADP dan Pi, selanjutnya ADP diubah AMP. Sebagai akibat peningkatan penggunaan ATP tersebut, terjadi penurunan Pi yang memicu aktivasi enzim AMP deaminase, yang mengubah AMP menjadi IMP (Gambar 3). IMP diubah menjadi hiposantin

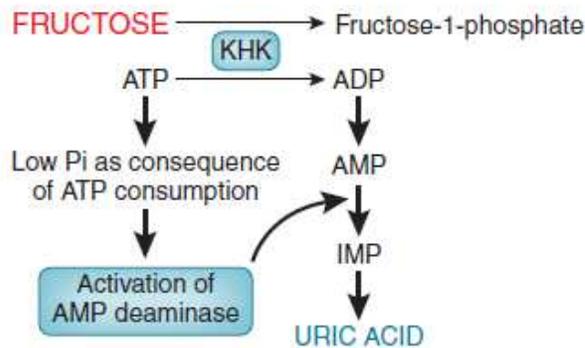
selanjutnya diubah menjadi asam urat oleh enzim *santin oksidase*.^{1,19}

Penemuan peran asam urat dalam sindrom metabolik mengejutkan karena asam urat merupakan salah satu antioksidan sistemik. Pemberian asam urat kadar rendah pada tikus yang diberi diet tinggi fruktosa menimbulkan perbaikan gejala sindrom metabolik diantaranya hipertensi, hipertrigliseridemia, hiperinsulinemia, resistensi insulin, vasokonstriksi renal, hipertensi glomerulus, dan penyakit mikrovaskuler ginjal. Sedangkan hiperurikemia menyebabkan keadaan

yang sebaliknya yaitu menstimulasi lipogenesis, obesitas, maupun diabetes tipe II. Hasil penelitian menunjukkan pemberian *allupurinol* selain menurunkan kadar asam urat juga menurunkan kadar trigliserida, walaupun peran asam urat terhadap trigliserida masih belum diketahui, namun asam urat terlibat dalam produksi berlebihan dan penurunan *clearance* trigliserida yang disebabkan penurunan aktivitas lipoprotein lipase pada sel endotelial.^{1,6}



Gambar 2. Metabolisme Fruktosa Hepatik²



Gambar 3. Pembentukan Asam Urat dari Fruktosa⁶

Perubahan fruktosa menjadi fruktosa-1-fosfat oleh enzim KHK, disertai perubahan ATP menjadi ADP dan Pi. ADP diubah menjadi AMP kemudian menjadi IMP oleh enzim AMP deaminase yang teraktivasi Pi, selanjutnya menjadi asam urat.

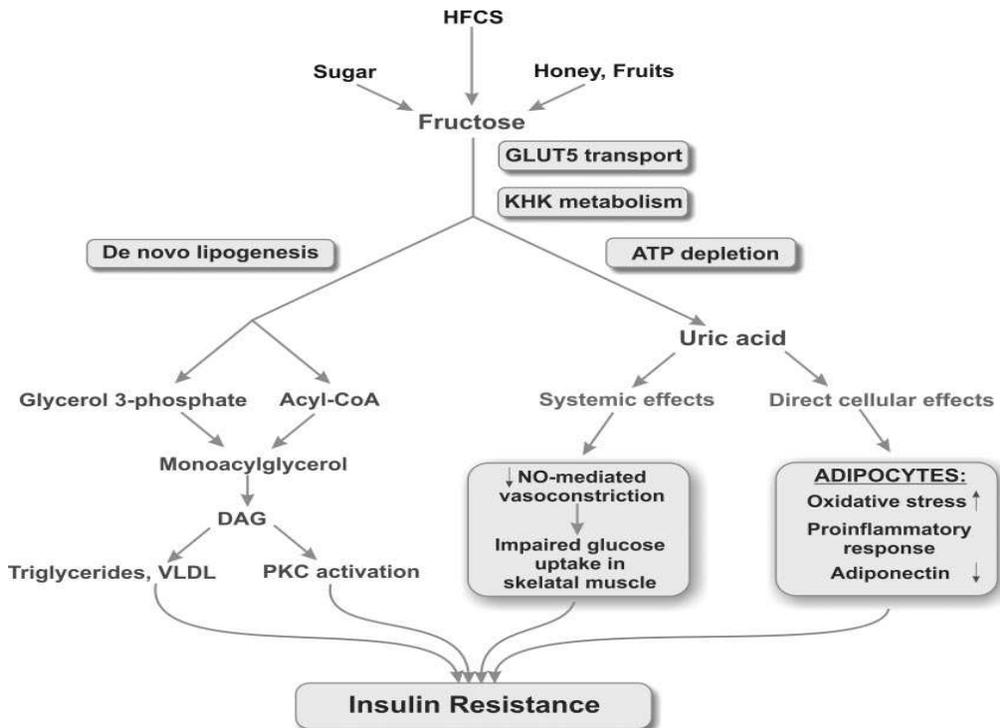
Mekanisme Fruktosa Menginduksi Resistensi Insulin

Penelitian terhadap hewan coba dan jangka pendek pada manusia menunjukkan bahwa asupan tinggi fruktosa berkontribusi terhadap kegagalan toleransi glukosa, resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Fruktosa menginduksi resistensi insulin melalui dua mekanisme yaitu melalui pembentukan asam urat dan DNL.¹

Fruktosa mengalami fosforilasi oleh enzim KHK yang menghabiskan ATP sehingga dibentuk asam urat menimbulkan efek sistemik dengan menurunkan nitrik oksida (NO) sehingga terjadi vasokonstriksi dan

penurunan serapan glukosa oleh otot skeletal. Selain efek sistemik, asam urat juga menimbulkan efek seluler terhadap sel adiposit melalui peningkatan stres oksidatif dan penurunan adinopektin sehingga terjadi penurunan oksidasi lipid hepatic. Akibat efek sistemik dan efek seluler asam urat tersebut memicu timbulnya resistensi insulin.^{1,6,21}

Fruktosa juga menginduksi DNL dengan menyediakan atom karbon (gliserol-3-fosfat dan asil-KoA) yang diubah menjadi monoasilgliserol dan diasilgliserol (DAG). Selanjutnya DAG diubah menjadi trigliserida dan VLDL yang mengakibatkan resistensi insulin (Gambar 4).^{1,2}



Gambar 4. Mekanisme Fruktosa Menginduksi Resistensi Insulin¹

Fruktosa menginduksi resistensi insulin melalui pembentukan asam urat yang berefek sistemik maupun efek seluler terhadap sel adiposit serta melalui *de novo lipogenesis* dengan menyediakan atom karbon untuk pembentukan trigliserida, VLDL, aktivasi PKC.

Penelitian Fruktosa pada Hewan Coba

Pada tahun 1950, pertama kali dilakukan penelitian efek pemberian diet tinggi sukrosa pada tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus menderita sindrom metabolik, yang meliputi hiperglikemia, resistensi insulin, hiperlipidemia, hipertensi, obesitas dan hiperurikemia. Akan tetapi hasil penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa kelainan tersebut ternyata bukan disebabkan oleh sukrosa melainkan disebabkan oleh efek metabolisme fruktosa.^{22,23,24}

Berbagai penelitian menunjukkan fruktosa relatif konsisten menginduksi hipertrigliseridemia pada tikus, tetapi

tidak demikian halnya terhadap peningkatan berat badan yang menunjukkan hasil lebih bervariasi.²²

Pemberian fruktosa 60% dalam diet pada tikus selama 8 minggu menimbulkan hipertensi, hiperurikemia, hipertrigliseridemia dan peningkatan apo B yang mengandung VLDL. Kelainan tersebut disertai gangguan ginjal seperti penyimpangan efek hemodinamik renal dan morfologinya berupa kerusakan arteriol renal, hipertensi glomerular dan vasokonstriksi kortikal.²⁵

Hasil berbagai penelitian menunjukkan pemberian fruktosa pada tikus juga dapat menyebabkan berbagai

kelainan yang berhubungan dengan sindrom metabolik seperti disfungsi endotel, stres oksidatif, aktivasi sistem nervus simpatik, aktivasi sistem renin angiotensin, inflamasi sistemik, *fatty liver*, peningkatan akumulasi lemak intra abdominal, resistensi leptin, proteinuria, kelebihan berat badan, dan kegagalan toleransi glukosa.^{1,25,26}

Suatu penelitian membandingkan efek fruktosa terhadap leptin pada dua kelompok tikus yang diberi diet 60% fruktosa dan tanpa fruktosa selama 6 bulan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan pemberian fruktosa jangka panjang menyebabkan resistensi leptin, dan bila kelompok tersebut diberi makanan bergaya '*western*' (tinggi lemak dan tinggi karbohidrat), berat badannya lebih cepat meningkat dibandingkan kelompok tanpa fruktosa. Hormon leptin berfungsi mengatur keseimbangan energi dan berat badan melalui interaksi dengan nukleus hipotalamus sehingga terjadi penurunan asupan makanan dan pengeluaran kelebihan energi. Akan tetapi mekanisme fruktosa menginduksi resistensi leptin belum diketahui.²⁶

Fakta-fakta menunjukkan bahwa sukrosa dan fruktosa mempunyai efek neuropsikiatrik. Gula dapat menimbulkan efek adiksi seperti '*additive drug*' pada umumnya. Tikus yang diberi karbohidrat memperlihatkan '*sugar bingeing* dan *craving*', keadaan tersebut disebabkan gula berikatan dengan reseptor dopamin dan opioid, terekspresinya mRNA enkefalin, disertai pelepasan dopamin dan asetilkolin pada nukleus akumben.¹

Penelitian pada tikus *Wistar-Kyoto* (WKY) berusia 7 minggu, sebanyak 18 ekor dibagi menjadi 3 grup masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus. Grup kontrol hanya diberikan makanan hewan dan minum air, grup fruktosa diberi makanan hewan dan fruktosa 4%

dalam air minumnya, dan grup fruktosa + *N-acetyl cystein* (NAC) dalam diet (4% fruktosa + NAC 1,5%) selama 11 minggu. Hasil penelitian menunjukkan terjadi peningkatan tekanan sistolik dari minggu pertama hingga minggu ke-lima secara signifikan bila dibandingkan group kontrol dan group fruktosa + NAC, selanjutnya tekanan darah menetap. Pengukuran tekanan darah menggunakan '*tail-cuff methods*'. Mekanisme fruktosa menimbulkan hipertensi pada tikus melalui pembentukan *aldehyde conjugate level* yang merupakan hasil metabolisme fruktosa. Aldehid berikatan dengan membran protein grup sulfhidril menimbulkan gangguan *channels Ca⁺* sehingga meningkatkan kadar kalsium bebas, resistensi perifer dan peningkatan tekanan darah.²⁷

Yang menarik, hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk menginduksi pembentukan asam urat pada tikus dibutuhkan diet tinggi fruktosa. Alasan pertama mengapa tikus relatif lebih resisten terhadap fruktosa adalah karena tikus mempunyai enzim urikase yang pada mamalia selain primata derajat tinggi akan memecah asam urat membentuk produk akhir allantoin. Oleh karena itu, bila enzim urikase diinhibisi, maka tikus memberi respons pembentukan asam urat 10 kali lebih tinggi bila diberi fruktosa.¹

Kedua, tikus dapat membentuk askorbat yang dapat menghambat efek fruktosa baik *in vivo* maupun *in vitro* terutama terhadap tekanan darah. Keadaan tersebut disebabkan askorbat memperbaiki metabolisme fruktosa sehingga pembentukan aldehid menurun akibatnya terjadi perbaikan *vascular Ca⁺ handling*, penurunan kalsium sitosol dan tekanan darah.^{1,28}

Ketiga, pada umumnya pemberian fruktosa tanpa disertai glukosa, yang mana efek glukosa adalah meningkatkan

absorpsi fruktosa. Keadaan tersebut kemungkinan berhubungan dengan transporter GLUT2 dan ATP, glukosa dan fruktosa membutuhkan GLUT2 sebagai transporter yang membawa keduanya dari sel epitel intestinal ke dalam cairan ekstra intestinal. Glukosa ditranspor searah dengan gradien kadar sedangkan fruktosa sebaliknya melawan gradien kadar sehingga transpor glukosa oleh GLUT2 akan membawa serta fruktosa dengan energi yang disediakan oleh proses pompa Na^+/K^+ . Keadaan tersebut juga didukung oleh hasil penelitian pada tikus, pemberian diet yang mengandung fruktosa 30% sudah dapat menginduksi sindrom metabolik bila diberikan bersama-sama glukosa dengan konsentrasi yang sama.^{1,13}

Penelitian Fruktosa pada Manusia

Berbagai hasil penelitian mengenai efek HFCS dalam *soft drink* terhadap prevalensi berbagai gejala sindrom metabolik antara lain sebagai berikut: penelitian antara tahun 1909 hingga 1997 di Amerika, peningkatan penggunaan HFCS dalam *soft drink* berkorelasi positif dengan diabetes tipe II. Hasil penelitian lain menunjukkan terjadinya peningkatan obesitas pada *adolescent* dan diabetes tipe II baik pada wanita usia muda maupun wanita paruh baya. Sedangkan hasil survei oleh *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES-III) di USA dari tahun 1988 hingga 1994 terhadap 14.761 partisipan usia di atas 20 tahun yang mengonsumsi *soft drink* menunjukkan peningkatan asam urat.^{7,10}

Hasil penelitian pemberian fruktosa 17-20% diet (60-70 g fruktosa setiap hari) pada pria selama 4 minggu menunjukkan peningkatan kadar trigliserida, sedangkan penelitian lain yang membandingkan efek metabolik

pemanis dalam minuman yang mengandung fruktosa dan glukosa (25% dari kebutuhan energi per hari) selama 10 minggu pada pria dan wanita *overweight* maupun obesitas usia 50-72 tahun. Hasil penelitian menunjukkan, pemberian fruktosa memicu timbulnya tiga gejala sindrom metabolik yaitu dislipidemia (peningkatan trigliserida, *low density lipoprotein* /LDL dan kolesterol), resistensi insulin serta peningkatan lemak visceral.^{10,18}

Hasil penelitian pemberian pemanis fruktosa dalam minuman 12 wanita usia 19 sampai 33 tahun dengan berat badan normal menunjukkan terjadi penurunan konsentrasi insulin dan leptin disertai peningkatan ghrelin dan trigliserida di dalam darah. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa insulin, leptin dan kemungkinan ghrelin berfungsi memberi impuls terhadap sistem saraf pusat untuk mengatur keseimbangan energi jangka panjang. Penggunaan energi dari diet tinggi fruktosa jangka panjang meningkatkan asupan kalori dan berkontribusi terhadap kelebihan berat badan dan obesitas. Konsumsi tinggi fruktosa jangka panjang meningkatkan kadar trigliserida dalam plasma, oleh karena itu diperkirakan konsumsi fruktosa jangka panjang berkontribusi terhadap aterosclerosis dan penyakit kardiovaskuler.²⁹

Penelitian efek fruktosa terhadap respons akut kardiovaskuler pada 15 sukarelawan usia 21-33 tahun yang diberi minuman 500 ml mengandung fruktosa 60 g dan glukosa 60 g dibandingkan dengan subjek yang hanya diberi air minum. Hasil penelitian menunjukkan setelah dua jam diberi minuman yang mengandung fruktosa terjadi peningkatan tekanan darah, secara gradual terjadi peningkatan frekuensi jantung dan kardiak *output*, sedangkan keadaan tersebut tidak terjadi pada subjek yang diberi

minuman mengandung glukosa maupun yang hanya diberi air minum.

Hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil penelitian pada tikus yang diberi fruktosa 4% timbul hipertensi sistolik. Mekanisme hipertensi esensial pada manusia diperkirakan akibat peningkatan kalsium bebas dalam sitosol otot polos vaskuler yang menyebabkan hiperaktivitas vaskuler, vasokonstriksi dan peningkatan resistensi perifer. Oleh karena itu, kemungkinan mekanisme timbulnya hipertensi pada manusia setelah pemberian fruktosa juga akibat pembentukan *aldehyde conjugate level* yang merupakan hasil metabolisme fruktosa yang mengakibatkan peningkatan kadar kalsium bebas.^{27,30}

Hasil penelitian efek fruktosa dengan berbagai konsentrasi terhadap resistensi insulin sebagai berikut: pemberian fruktosa 250 g/d selama satu minggu menyebabkan resistensi insulin, bila fruktosa diberikan lebih rendah yaitu 216 g/d selama empat minggu hanya menginduksi resistensi insulin di tempat dimana fruktokinase terekspresi tinggi seperti hepar dan jaringan lemak, dan apabila hanya diberi 100 g/d tidak terjadi resistensi insulin.

Keadaan tersebut kemungkinan disebabkan fruktosa ditranspor secara difusi oleh GLUT5, makin tinggi kadar fruktosa maka makin banyak fruktosa yang dapat diserap, selain dibawa ke sel hepar atau sel adiposit tempat dimana fosfofruktokinase terekspresi tinggi, fruktosa juga dibawa sel tubuh lainnya. Bila kadar fruktosa lebih rendah maka fruktosa terutama dibawa ke sel hepar dan sel adiposit tempat dimana enzim fosfofruktokinase terekspresi tinggi, oleh karena itu pemberian fruktosa 216 g/d hanya menimbulkan resistensi insulin pada sel hepar dan sel adiposit. Bila kadar fruktosa diturunkan setengahnya yaitu 100 g/d ternyata tidak menimbulkan resistensi insulin.

Dengan demikian dapat disimpulkan semakin tinggi dosis fruktosa maka timbulnya resistensi insulin juga semakin tinggi. Perlu penelitian lanjutan yang berkaitan dengan lama pemberian fruktosa terhadap resistensi insulin, karena pada penelitian tersebut lama pemberian fruktosa ketiga dosis berbeda, dan mencari faktor lain yang mungkin ikut terlibat dalam menimbulkan resistensi insulin misalkan reseptor insulin.^{2,11,13}

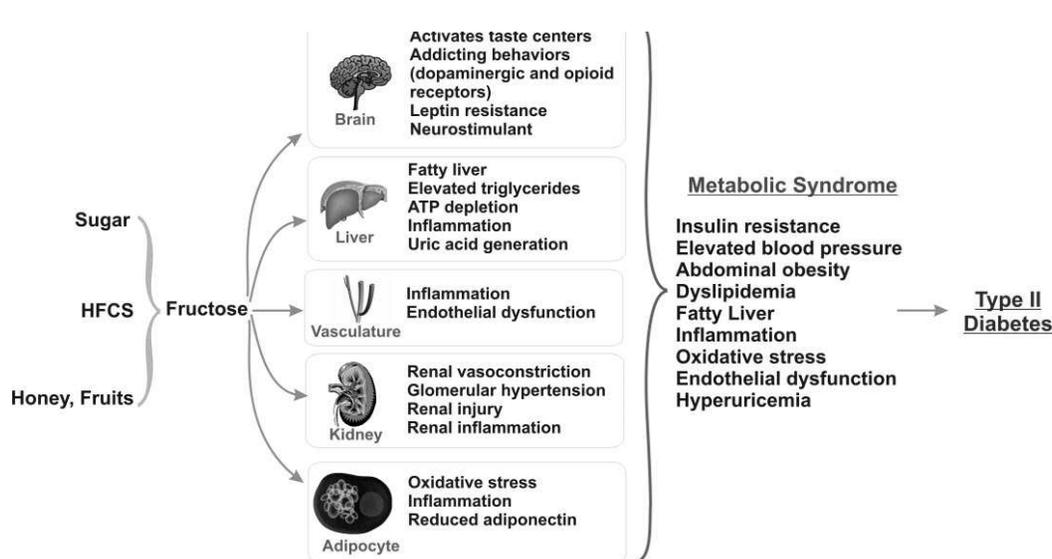
Fruktosa Berpengaruh terhadap Berbagai Organ

Dari hasil berbagai penelitian pada hewan coba dan manusia, dapat disimpulkan bahwa *intake* fruktosa berlebihan berpengaruh terhadap berbagai organ tubuh yaitu terhadap otak, hepar, pembuluh darah, ginjal dan sel adiposit.¹

Pengaruh fruktosa terhadap otak menimbulkan efek adiksi dan resistensi leptin sehingga konsumsi fruktosa jangka panjang meningkatkan asupan kalori akibat hilangnya signal 'kenyang' di otak sehingga menyebabkan kelebihan berat badan dan obesitas.^{26,29}

Pengaruh fruktosa terhadap hepar, memicu DNL dengan meningkatkan pembentukan trigliserida dan VLDL sehingga terjadi penimbunan lemak dalam hepar serta pembentukan asam urat sebagai akibat penggunaan ATP berlebihan pada saat fosforilasi fruktosa yang memicu resistensi insulin.^{5,20,22,24}

Pengaruh fruktosa terhadap pembuluh darah menimbulkan inflamasi dan disfungsi endotel dan terhadap ginjal menyebabkan hipertensi glomerular dan inflamasi, sedangkan pengaruhnya terhadap sel adiposit menyebabkan stres oksidatif dan penurunan adiponektin yang menyebabkan penurunan oksidasi lipid.^{25,29,30}



Gambar 5. Efek Fruktosa terhadap Otak, Hepar, Pembuluh Darah, Ginjal dan Sel Adiposit Memicu Timbulnya Berbagai Gejala Sindrom Metabolik¹

Pengaruh fruktosa terhadap berbagai organ tersebut akan memicu timbulnya berbagai gejala sindrom metabolik antara lain resistensi insulin, peningkatan tekanan darah, obesitas sentral, dislipidemia, perlemakan hati, inflamasi, stres oksidatif, disfungsi endotel, hiperurikemia dan diabetes melitus tipe II.¹

Simpulan

Sebagian besar masyarakat mengasosiasikan fruktosa dengan buah-buahan, akan tetapi sekarang sumber utama fruktosa dalam menu makanan sehari-hari terutama berasal dari makanan yang mengandung HFCS.

Konsumsi fruktosa yang berasal dari buah-buahan secara teratur membantu melindungi tubuh terhadap risiko penyakit kardiovaskuler, kanker

dan penyakit kronik lainnya, karena selain kadar fruktosanya sedikit, buah-buahan juga mengandung serat dan

antioksidan yang melindungi tubuh dari dampak metabolisme fruktosa yang merugikan kesehatan.

Konsumsi fruktosa dalam bentuk HFCS lebih dari 25% kebutuhan energi per hari (sekitar 85g fruktosa/hari) secara reguler dan jangka panjang dapat memicu timbulnya dislipidemia, obesitas, hiperurikemia, hipertensi, maupun resistensi insulin.

Sebagian kecil mekanisme metabolisme fruktosa dapat menimbulkan kelainan-kelainan sudah terungkap, namun masih membutuhkan penelitian lanjutan untuk mengetahui lebih lanjut dampak mekanisme molekuler fruktosa terhadap kesehatan manusia.

Daftar Pustaka

1. Johnson RJ, Perez-Posa SE, Sautin YY, Manitius J, Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009; 30(1):96-16.

2. Basciano H, Federico L and Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr & Metab.* 2005; 2(5):1-14.
3. Bantle JP. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *J Nutr.* 2008; 1263S-67S.
4. Skoog SM & Bharuca AE. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:2046-60.
5. Swarbrick MM, Stanhope K, Elliott SS, Graham JL, Krauss RM, Christiansen MP, et al. Consumption of fructose sweetened beverages for 10 weeks increase postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *Br J Nutr.* 2008; 100:947-52.
6. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol.* 2006; 29:F625-F31.
7. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drink, diet soft drink, and serum uric acid level. The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum.* 2007; 59:109-16.
8. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diab Care.* 2004; 27:2444-49.
9. Chen HK, Curhan G. Soft drink, fructose consumption, and the risk gout in men:prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336:309-2.
10. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* 2009; 119(5):1322-34.
11. Wasserman L. Fructose is a 'simple' sugar. [cited 2010 October 5]. Available from [http://bodybasicsbootcamps.homestead.com/bonuses/Fructose vs Glucose.pdf](http://bodybasicsbootcamps.homestead.com/bonuses/Fructose%20vs%20Glucose.pdf).
12. Johan. Fructose and fruits. Calorie restriction food and health. 2009 [cited 2009 Jan 25]. Available from <http://cr4life.blogspot.com/2009/01/fructose-and-fruits.html>.
13. Herbert TJ. Cell membrane transport. [cited September 18]. Available from: http://www.bio.miami.edu/tom/courses/bil255/bil255goods/14_transport.html.
14. Crouzoulon G & Korieh A. Fructose transport by Rat intestinal brush border membrane vesicles. Effect of high fructose diet followed by return to standart diet. *Compe Biochem and Physiol Part A.* 1991; 1:175-82.
15. Shahib MN. Transpor glukosa pada usus halus. Dalam: *Biologi Molekuler Medik I.* 2005.
16. Gord Kerr. can fructose from eating too much fruits harm you? 2011. [cited 2011 Aug 11]. Available from <http://www.livestrong.com/article/293906>.
17. Le KA, Faeh D, Stettler R, Ith M, Kreis R, Vermathen Boesch C, Ravussin E, et al. A 4-wk high diets alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:1374-79.
18. Stanhope KL and Havel PJ. Fructose consumption: Potential mechanism for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr opin in Lipidiol.* 2008; 19:16-4.
19. Van den Berghe. Fructose metabolism and short-term effects on carbohydrate and purine metabolism pathways. *Prog Biochem Pharmaco;* 1986; 21:1-32.
20. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Inderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, et al. Mechanism of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular apoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *Biol Chem.* 2000:8416-25.

21. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino D, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008; 26:269-75.
22. Porttman OW, Lawry EY, Bruno D. Effect of dietary carbohydrate on experimentally induced hypercholesterolemia and hyperbetalipoproteinemia in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1969; 91:321-23.
23. Al-naggly S, Miller DS, Yudkin J. Changes in body composition and metabolism induced by sucrose in the rat. *Nutr Metab.* 1970; 12:193-19.
24. Sieder J, Chen YD, Cully MD, Reaven GM. Hyperinsulinemia in fructose-induced hypertriglyceridemia in rat. *Metab.* 1980; 29:303-05.
25. Sanchez Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Ctistobal M, Nipomuceno P. Fructose induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rat. *Am J Physiol.* 2007; 292:F423-F29.
26. Shapiro A, Mu W, Roncal CA, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; R1370-75.
27. Vasdev S, Ford CA, Longerich L, Gadag V and Wadhawan S. Role of aldehydes in fructose induced hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 1998; 181:1-9.
28. Vasdev V, Gill V, Longerich L, Gadag V. Dietary vitamin E and C supplementation prevents fructose induced hypertension in rats. *Mol Cell Biochem.* 2002; 241:107-21.
29. Teff KL, Keim NL, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates post prandial suppression of ghrelin and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2963-72.
30. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol.* 2008; 294:R730-37.