

Artikel Penelitian

# Pengaruh Konsumsi Fruktosa pada Minuman Kemasan terhadap Toleransi Glukosa Terganggu pada Kelompok Usia Muda di Perkotaan di Indonesia

## *Influence of Fructose Consumption in Softdrinks/Beverages on Impaired Glucose Tolerance in Young Adult in Indonesian Urban City*

Nicolaski Lumbuun<sup>a\*</sup>, Nasrin Kodim<sup>b</sup><sup>a</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan<sup>b</sup>Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

### ABSTRAK

Peningkatan konsumsi minuman kemasan (*soft drinks/beverages*) tampak nyata di dunia, termasuk Indonesia. Peningkatan ini terutama terjadi di kelompok usia muda. Konsumsi minuman tersebut berkaitan dengan gangguan metabolik, antara lain obesitas, toleransi glukosa terganggu (TGT) dan diabetes melitus. Hal ini disebabkan penggunaan pemanis tinggi fruktosa (*high fructose corn syrup*, HFCS). TGT terutama menjadi masalah kesehatan serius karena umumnya tidak menunjukkan gejala dan terlambat untuk dideteksi sehingga sering kali telah berprogresi menjadi diabetes mellitus. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan konsumsi tinggi fruktosa dengan kejadian TGT pada usia muda, serta prevalensi kekerapan mengkonsumsi minuman tinggi fruktosa, baik secara nasional maupun pada tiap provinsi. Desain penelitian adalah potong lintang yang menggunakan data riset kesehatan dasar (RISKESDAS 2007). Analisis memperlihatkan bahwa konsumsi minuman tinggi fruktosa berhubungan dengan kejadian TGT usia muda setelah mengendalikan kovariat (OR 1,24, p=0,00). Prevalensi TGT pada kelompok usia muda di Indonesia adalah 5,7% dan prevalensi pengonsumsi fruktosa tinggi sebesar 20,5%. Kontribusi konsumsi fruktosa tinggi terhadap kejadian TGT usia muda adalah 24,3%. Secara umum, prevalensi TGT pada usia muda di Indonesia cukup tinggi dan konsumsi minuman kemasan berpemanis tinggi fruktosa memiliki kontribusi yang signifikan dalam terjadinya TGT.

**Kata kunci** : konsumsi fruktosa, indeks fruktosa, TGT

### ABSTRACT

Increased consumption of soft drinks or beverages has been spreading worldwide, including Indonesia. This rise is especially observed in young adults and children. Consumption of these beverages has been linked to various metabolic disorders such as obesity, impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes mellitus. These metabolic disorders are attributed to the usage of high fructose corn syrup (HFCS). Specifically, IGT poses a significant problem as it is usually asymptomatic; mostly, detection was due to progression into diabetes mellitus. This study aims to observe the relationship between high fructose consumption and IGT incidence in young adults, and frequency of high fructose beverages consumption, both local and nationwide. This is a cross-sectional study, using data from *riset kesehatan dasar (RISKESDAS 2007)*. Data analysis revealed that high fructose consumption is related to IGT incidence in young adults, after controlling the covariate (OR: 1,24, p=0,00). IGT prevalence in young Indonesian population is 5.7%, with prevalence of high fructose consumption as high as 20.5%. High fructose consumption contributes to 24.3% of IGT cases in young Indonesian population. Generally, IGT prevalence in young Indonesian population is quite high, and softdrinks /beverages contains HFCS consumption has significant contribution on the incidence of IGT.

**Keywords** : fructose consumption, fructose index, IGT

### Pendahuluan

Di berbagai negara terutama di belahan barat dunia, kekerapan konsumsi rutin minuman kemasan berpemanis gula (*sugar sweetened soft-drinks/beverages*) berperan penting terhadap berbagai masalah kesehatan. Sebuah meta analisis menunjukkan bahwa terjadi peningkatan konsumsi minuman kemasan berpemanis gula secara global sebesar 17%/tahun dan hubungannya dengan berbagai gangguan metabolik seperti obesitas, TGT dan diabetes melitus (DM).<sup>1</sup> Secara umum, minuman kemasan ini menggunakan pemanis tinggi fruktosa (HFCS).<sup>2</sup> Konsumsi tinggi fruktosa dapat menyebabkan hipertrigliseridemia, hiperuricemia, peningkatan LDL dan penurunan HDL, hipertensi serta resistensi insulin yang berakibat terjadinya TGT.<sup>3,4,5,6,7,8</sup> TGT merupakan stadium peralihan tanpa gejala dari keadaan normal ke penyakit DM tipe-2, yang umumnya terdiagnosis melalui pemeriksaan gula darah puasa dan *post prandial*.<sup>9, 10, 11</sup>

Dari data epidemiologi, ditemukan bahwa secara global, distribusi penderita glukosa darah puasa terganggu (GPT) 23%, TGT 61% dan keduanya (GPT dan TGT) sebanyak 16%.<sup>12,13</sup> Prevalensi TGT tertinggi adalah kelompok usia muda (15-24 tahun dan 25-34 tahun), masing-masing berkisar pada angka 5,3% dan 6,9%.<sup>14,15</sup> Dalam dua tahun terakhir, terjadi peningkatan yang signifikan dalam jumlah penderita TGT, yang mana Indonesia sudah menjadi negara dengan penderita TGT terbanyak kelima setelah India, Cina, Rusia dan Amerika Serikat.<sup>16</sup> Terdapat banyak faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian TGT yaitu, faktor yang berasal dari dalam tubuh seperti genetik, usia dan indeks massa tubuh. Faktor lain adalah yang berasal dari lingkungan yaitu pola diet (misalnya tinggi karbohidrat dan lemak), aktivitas fisik serta merokok. Walaupun faktor-faktor yang berasal dari dalam tubuh berkontribusi dalam terjadinya TGT,<sup>17,18,19,20</sup> faktor

\*Korespondensi: Nicolaski Lumbuun, Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Jl. Boulevard Jendral Sudirman, Tangerang, 15811, Indonesia; Email: [nicolaski.lumbuun@gmail.com](mailto:nicolaski.lumbuun@gmail.com); HP: +62 816 713 647

lingkungan dipercaya memiliki peran yang lebih dominan.<sup>21,22,23,24,25,26,27</sup>

HFCS merupakan pemanis yang digunakan hampir seluruh minuman kemasan dengan pertimbangan karena rasa manis fruktosa yang lebih tinggi dibandingkan dengan sukrosa dan glukosa.<sup>28</sup> Indonesia adalah produsen terbesar HFCS di Asia Tenggara dengan estimasi produksi mencapai 90 juta kg/tahun.<sup>2</sup>

Walaupun merupakan salah satu sumber energi terbesar, fruktosa diketahui lebih cepat menyebabkan resistensi insulin.<sup>21,29</sup> Absorpsi fruktosa di saluran cerna difasilitasi oleh *transporter* GLUT 5 yang sangat responsif dan dapat meningkat dalam jumlahnya tanpa batas. Hal ini berbeda dibandingkan dengan absorpsi glukosa oleh *cotransporter* SGLT 1 yang jumlahnya terbatas sehingga dapat membatasi jumlah glukosa yang diabsorpsi.<sup>30</sup> Asupan tinggi glukosa segera memberikan efek rasa kenyang dan ingin berhenti makan yang tidak ditemukan pada asupan fruktosa.<sup>31,32,33,34</sup>

Kekerapan konsumsi minuman kemasan tinggi fruktosa dapat diukur menggunakan indeks fruktosa, yaitu suatu nilai yang didapat dari penjumlahan skor hasil pemeriksaan serum trigliserid, asam urat, LDL dan HDL kolesterol. Peningkatan dari konsumsi fruktosa dan hubungannya dengan kejadian dari berbagai gangguan metabolik menjadi masalah yang serius dan

perlu mendapatkan perhatian.

Penelitian ini bertujuan membuktikan hubungan kekerapan konsumsi minuman kemasan tinggi fruktosa yang diestimasi menggunakan indeks fruktosa dengan kejadian TGT pada usia muda di Indonesia. Selain itu juga untuk mendapatkan angka prevalensi indeks fruktosa tinggi pada kelompok usia muda secara nasional, maupun tingkat provinsi.

**Metode Penelitian**

Penelitian dilakukan dengan desain potong lintang yang menggunakan data riset kesehatan dasar (RISKESDAS 2007) yang dipublikasikan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia. Analisis data penelitian dimulai dari univariat, bivariat dan dilanjutkan dengan multivariat (termasuk di dalamnya adalah uji *confounding* dan interaksi). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan model Prediksi. Penelitian ini telah lulus kaji etik dengan surat keterangan No. 39/H2.F10/PPM.00/2012, yang dikeluarkan oleh Komisi Ahli Riset dan Etika Riset Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.

**Hasil**

Subjek penelitian mewakili populasi Nasional pada tahun 2007 berdasarkan Riskesdas 2007 berjumlah 6220 subjek (lihat tabel 1). Dari 3185 orang subjek yang berada pada kelompok usia dewasa muda

Tabel 1. Deskripsi Subjek serta Faktor Risiko dan Pola Kebiasaan

Karakteristik Populasi serta Faktor Risiko dan Kebiasaan	Jumlah	%
Usia 25-34 tahun	3.185	51,2
Penderita TGT	353	5,7
Indeks Fruktosa tinggi	1.275	20,5
Prevalens TGT pada Indeks Fruktosa tinggi	89	7
Prevalens TGT pada Indeks Fruktosa rendah	264	5,3
Konsumsi tinggi lemak	2.207	35,5
Konsumsi tinggi jeroan	485	7,8
Konsumsi tinggi makanan diawetkan	1.466	23,6
Biasa merokok	1.718	27,6
Minum Alkohol	149	2,4
Aktivitas fisik kurang	1.752	28,2
IMT $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	983	15,8

Tabel 2. Prevalens TGT dan Indeks Fruktosa Tinggi berdasar Provinsi

Provinsi	TGT (%)	Indeks FruktosaTinggi (%)	OR	Provinsi	TGT (%)	Indeks FruktosaTinggi (%)	OR
Sulawesi Utara	27.8	44.4	3,20	Kalimantan Tengah	5.0	23.0	1,12
Kalimantan Barat	12.4	20.1	1,48	Kalimantan Selatan	4.7	24.1	2,59
Banten	8.7	19.9	1,54	Kepulauan Riau	4.3	29.8	0,92
DI Aceh	7.7	30.7	1,82	Jambi	4.0	17.8	1,5
DKI Jakarta	7.5	19.8	3,05	Sumatra Selatan	4.0	14.7	0,92
Kalimantan Timur	7.3	19.4	1,72	Sumatra Barat	3.8	16.3	1,26
Maluku Utara	7.0	9.3	1,37	Bali	3.6	21.4	1,05
DI Yogyakarta	6.7	19.0	0,95	Lampung	3.0	8.0	0,92
Sulawesi Tengah	6.7	16.7	0,99	Nusa Tenggara Barat	2.8	24.2	1,10
Gorontalo	6.5	12.9	1,03	Jawa Barat	2.7	18.3	1,51
Sulawesi Selatan	6.3	25.8	1,62	Maluku	2.6	11.1	2,24
Jawa Tengah	6.2	18.8	1,17	Sulawesi Tenggara	2.1	24.0	0,99
Jawa Timur	6.0	18.8	1,72	Sulawesi Barat	2.0	20.0	1,10
Bangka Belitung	5.8	21.6	2,29	Papua	2.0	15.6	1,01
Sumatra Utara	5.6	20.4	0,92	Papua Barat	1.9	20.0	0,97
Bengkulu	5.6	12.3	2,05	Nusa Tenggara Timur	1.7	13.6	1,35
Riau	5.1	15.2	1,52	<b>Rerata</b>	<b>5,7</b>	<b>20,5</b>	<b>1,24 (p=0,00)</b>

(25-34 tahun), ditemukan 353 (5,7%) orang mengalami TGT dan 1.275 (20,5%) orang subjek memiliki indeks fruktosa yang tinggi. Prevalensi TGT pada subjek dengan Indeks Fruktosa Tinggi yaitu 7%, dibandingkan pada kelompok dengan Indeks Fruktosa Rendah yaitu 5,3%.

Prevalens TGT pada kelompok usia dewasa muda tertinggi adalah Provinsi Sulawesi Utara (27,8%) dan paling terendah Provinsi Nusa Tenggara Timur (1,7%). Provinsi yang memiliki populasi dengan Indeks

Fruktosa tinggi terbanyak, Sulawesi Utara (44,4%). (lihat tabel 2)

Analisis bivariat memperlihatkan, indeks fruktosa, IMT, aktivitas fisik, kebiasaan merokok dan umur berhubungan dengan TGT ( $p < 0,05$ ). (lihat tabel 3)

Analisis multivariat memperlihatkan, indeks fruktosa berhubungan dengan kejadian TGT usia muda setelah mengendalikan kovariat (OR 1,24,  $p = 0,00$ ). (lihat tabel 4)

Tabel 3. Analisis Bivariat Faktor Risiko TGT Usia Muda Indonesia

No	TGT Usia Muda di Indonesia	Odd Ratio	P Value
1	Indeks Fruktosa	1,33	0,026
2	Konsumsi tinggi Lemak	0,97	0,756
3	Konsumsi tinggi Jeroan	0,89	0,528
4	Konsumsi tinggi Makanan awetan	0,95	0,700
5	Konsumsi Alkohol	0,93	0,655
6	Aktivitas Fisik	1,39	0,027
7	Kebiasaan merokok	0,64	0,012
8	Indeks Massa Tubuh	1,62	0,000
9	Umur	1,40	0,003

Tabel 4. Analisis Multivariat Faktor Risiko TGT Usia Muda Indonesia

No	TGT Usia Muda di Indonesia	Coef.	OR	95% CI	Z	P Value
1	Indeks Fruktosa	0,211	1,24	1,09;1,38	3,56	0,000
2	Kebiasaan Merokok	-0,512	0,59	0,45;0,79	-3,6	0,000
3	Indeks Massa Tubuh $\geq 25\text{kg/m}^2$	0,264	1,30	0,99;1,72	1,87	0,061
4	Umur $\geq 25$ tahun	0,289	1,34	1,06;1,68	2,46	0,014
5	Constanta	-4,16		-4,85;-4,5	-11,7	0,000

## Diskusi

Berdasarkan hasil analisis multivariat tersebut, maka dikembangkan suatu model skoring prediksi kejadian TGT usia muda, sebagai berikut:

**Skor Prediksi TGT usia muda = (19 x Nilai skor indeks fruktosa) + (13 x skor IMT) + (10\*skor umur) - (19 x kebiasaan merokok).**

Dari data Riskesdas 2007 diketahui prevalens TGT usia muda di Indonesia adalah 5,7% dan prevalens peng-konsumsi fruktosa tinggi sebesar 20,5%. Kelompok usia muda yang banyak dan sering mengonsumsi fruktosa tinggi berisiko 1,24 ( $p = 0,000$ ) lebih besar untuk menjadi TGT daripada yang jarang atau tidak tidak mengonsumsi. Kontribusi konsumsi fruktosa tinggi terhadap kejadian TGT usia muda adalah 24,3%.

Penelitian membuktikan hubungan dan kontribusi konsumsi fruktosa tinggi terhadap kejadian TGT pada kelompok usia muda di Indonesia. Besar hubungan (OR, *odd ratio*) terlihat bervariasi di setiap provinsi. (tabel. 2) Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan besar faktor risiko di tiap provinsi. Namun terdapat factor-faktor lain yang mungkin mempengaruhi hasil dari data Riskesdas tersebut. Faktor itu adalah suhu tempat penyimpanan sampel darah

sebelum diperiksa. Jika tidak segera diperiksa, sampel harus disimpan dalam lemari pendingin (suhu 2-4°C). Pada suhu ruang (25°C), kadar glukosa akan turun 1-2% per jam. Suhu ruang akan menjadikan bakteri yang mengkontaminasi tabung penyimpanan, bertumbuh dan memetabolisme glukosa dan berakibat pada kadar serum glukosa yang lebih rendah dari seharusnya.

Peneliti juga tidak menganalisis penderita DM tipe-2 sebagai *outcome* penelitian, yang mana penyakit ini merupakan kelanjutan dari TGT, serta diperburuk prognosinya oleh konsumsi fruktosa tinggi. Kedua faktor di atas menjadikan hubungan konsumsi fruktosa dan kejadian TGT usia muda terlihat kecil; pada faktanya sangat mungkin jauh lebih besar.

Penelitian ini mendapatkan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian TGT pada kelompok usia muda yaitu indeks fruktosa, indeks massa tubuh, usia dan kebiasaan merokok. Berdasarkan analisis, merokok terlihat memproteksi kejadian TGT pada usia muda. Hal ini dapat dikarenakan semenjak awal peneliti hanya menilai kebiasaan merokok yang dikategorikan menjadi perokok atau bukan perokok, tanpa menilai banyak dan lama waktu dari saat mulai merokok. Dampak buruk merokok terhadap kejadian TGT sangat berhubungan dengan jumlah batang yang dihisap, lama serta pola diet harian, yang tidak dianalisis peneliti.

## Simpulan dan Saran

Dari data dan hasil analisis statistik disimpulkan, didapatkan bahwa prevalens TGT dan pengkonsumsi tinggi fruktosa pada usia muda di Indonesia tergolong cukup tinggi, yaitu lebih dari setengah prevalens Nasional untuk semua golongan umur. Kecepatan konsumsi minuman kemasan berpemanis fruktosa memiliki kontribusi cukup besar terhadap prevalensi TGT yang tinggi. Melalui studi ini, indeks fruktosa cocok dan tepat digunakan untuk mendapatkan gambaran kecepatan konsumsi fruktosa tinggi secara kuantitatif. Hubungan merokok terhadap kejadian TGT sampai saat ini belum memberikan hasil yang konsisten, sehingga perlu dilakukan penelitian lain dengan menganalisis jumlah batang yang dihisap/hari dan lama mulai saat pertama merokok serta pola diet harian khususnya pada masyarakat Indonesia.

## Referensi

1. Basu S, McKee M, Galea G, Stuckler D. Relationship of Soft Drink Consumption to Global Overweight, Obesity, and Diabetes: A Cross-National Analysis of 75 Countries. *Am J Public Health*. 2013;103(11):2071–7.
2. Vuilleumier S. Worldwide production high-fructose syrup and crystalline fructose. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:S733–736.
3. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and The Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. *Circulation*. 2007;116:480–8.
4. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effect of Dietary Fructose on Plasma Lipids in Healthy Subjects. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1128–34.
5. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-Sweetened Soft Drinks, Diet Soft Drinks, and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008;58:109–16.
6. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr*. 2009;154:807–13.
7. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, IFeig D, Kang D. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:899–906.
8. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani J. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294:R730–737.
9. World Health Organization. Definition & Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. World Health Organization; 2006.
10. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. World Diabetes Foundation; 2006. p. 1–381.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:S5–10.
12. The Expert Committee on The Diagnosis and Classification Of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160–7.
13. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19:708–23.
14. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar RISKESDAS Indonesia – Tahun 2007. 2008.
15. Mihardja L, Delima, Siswoyo H, Ghani L, Soegondo S. Prevalence and Determinants of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Indonesia (A Part of Basic Health Research/Riskesdas). *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2009;41:169–74.
16. International Diabetes Foundation. The Global Burden of Diabetes. In: *Diabetes Atlas*. 2nd ed. 2003. p. 15–107.
17. Doria A. Genetics of Type-2 Diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Jolin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2005AD. p. 371–97.
18. Larsen MO, Juhl CB, Pørksen N, Gottfredsen CF, Carr RD, Ribel U, et al.  $\beta$ -Cell function and islet morphology in normal, obese, and obese  $\beta$ -cell mass-reduced Gottingen minipigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E412–421.
19. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet  $\beta$ -cell function as explanation for metabolic diversity. *J Nutr*. 2001;131:S354–360.
20. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC.  $\beta$ -Cell Deficit and Increase  $\beta$ -Cell Apoptosis in Human With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102–10.
21. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:911–22.
22. Jones JM. Dietary Sweeteners Containing Fructose: Overview of a Workshop on the State of the Science. *J Nutr*. 2009;139:S1210–1213.
23. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of Soft Drink Consumption on Nutrition and Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Heal*. 2007;97:667–75.
24. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased Consumption of Refined Carbohydrates and the Epidemic of Type 2 Diabetes in the United States: an Ecologic Assessment. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:774–9.
25. Yates T, Khunti K, Bull F, Gorely T, Davies MJ. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia*. 2007;50:1116–26.
26. Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette Smoking, Environmental Tobacco Smoke Exposure and Insulin Sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol*. 1999;9:290–6.
27. Sakai Y, Yamaji T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Mineshita M, et al. Relation of alcohol use and smoking to glucose tolerance status in Japanese men. *Diabetes Res Clin Pr*. 2006;73:83–8.

28. Parker K, Salas M, Nwosu VC. High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns. *Biotech Mol Biol Rev.* 2010;5:71–8.
29. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab.* 2005;2:5–19.
30. Shu R, David ES, Ferraris RP. Luminal fructose modulates fructose transport and GLUT-5 expression in small intestine of weaning rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1998;274:G232-239.
31. Lee BM, Wolever TMS. Effect of glucose, sucrose and fructose on plasma glucose and insulin responses in normal humans: comparison with white bread. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:924–8.
32. Wolfgang MJ, Cha SH, Sidhaye A, Chohnan S, Cline G, Shulman GI, et al. Regulation of hypothalamic malonyl-CoA by central glucose and leptin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:19285–90.
33. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Meta.* 2004;89:2963–72.
34. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng K, 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;295:R1370-1375.