

Pengaruh Asupan Tinggi Fruktosa Terhadap Komplikasi Nefropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Mellitus

Hanifah Choirunnisa¹, Waluyo Rudiyanto², Sutarto³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Epidemiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan angka kejadian di dunia mencapai 415 juta kasus pada tahun 2015 yang mengalami peningkatan 4 kali lipat dibandingkan pada tahun 1980-an pada populasi orang dewasa. Peningkatan angka kejadian DM di dunia seiring dengan peningkatan angka kejadian DM di Indonesia pada tahun 2018 dibandingkan tahun 2013 yaitu sebesar 1,5%. Peningkatan angka kejadian DM secara global menyebabkan terjadinya peningkatan berbagai komplikasi DM tersebut, salah satunya komplikasi mikrovaskular nefropati diabetik dengan presentase kejadian mencapai 20-40%. Peningkatan komplikasi nefropati diabetik pada penderita DM disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya pola hidup yang tidak sehat dengan mengonsumsi asupan tinggi fruktosa yang terdapat pada berbagai minuman ringan berkarbonasi. Konsumsi fruktosa yang aman bagi tubuh yaitu tidak lebih dari 5% konsumsi per hari. Asupan tinggi fruktosa pada minuman ringan berkarbonasi dapat meningkatkan risiko yang lebih besar pada komplikasi nefropati diabetik akibat penggunaan ATP yang berlebih pada proses metabolisme fruktosa di dalam tubuh. Produk hasil metabolisme fruktosa di dalam tubuh yaitu fruktosa-1-fosfat dan asam urat. Peningkatan fruktosa-1-fosfat dan asam urat akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan hiperurisemia yang dapat menyebabkan stres oksidatif, disfungsi endotel, dan disfungsi glomerulus dengan cara mengaktifkan salah satu mediator inflamasi yaitu faktor transkripsi inflamasi (NF-κB), meningkatkan produksi *advanced glycation end products* (AGEs) dan aktivasi makrofag. Stres oksidatif, disfungsi endotel, dan disfungsi glomerulus tersebut akan menginduksi berbagai macam mediator inflamasi seperti sitokin (IL-1, IL-6, IL-18, JAK, STAT dan TNF), kemokin (CCL2), dan *adhesion molecules* (ICAM1, VCAM1) yang menyebabkan ginjal terinfiltrasi sel radang (monosit dan limfosit) yang berperan pada patogenesis nefropati diabetik.

Kata kunci: Diabetes mellitus, fruktosa, hiperglikemia, hiperurisemia, nefropati diabetik

The Effect High Intake of Fructose On Complication Diabetic Nephropathy In Patients Diabetes Mellitus

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a non-communicable disease with a global incidence of 415 million cases in 2015 which has increased 4 times compared to the 1980s in the adult population. The increase in the number of DM in the world in line with the increase in the number of DM in Indonesia in 2018 compared to 2013, which was 1.5%. The increase in the incidence of DM globally causes an increase in various DM complications, one of them is microvascular complications of nephropathy diabetic with an incidence of 20-40%. Increase complication of nephropathy diabetic in people with DM caused by various factors, one of which is an unhealthy lifestyle by consuming a high intake of fructose found in various carbonated soft drinks. Consumption of fructose that is safe for the body no more than 5% of consumption per day. High intake of fructose in carbonated soft drinks increased the greater risk of complications of nephropathy diabetic due to excessive use of ATP in the process of fructose metabolism in the body. The products of fructose metabolism in the body are fructose-1-phosphate and uric acid. Increased fructose-1-phosphate and uric acid will cause hyperglycemia and hyperuricemia which can cause oxidative stress, endothelial dysfunction, and glomerular dysfunction by activating one of the inflammatory mediators inflammatory transcription factors (NF-κB), increasing the production of advanced glycation end products (AGEs) and macrophage activation. Oxidative stress, endothelial dysfunction, and glomerular dysfunction will induce various inflammatory mediators such as cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, JAK, STAT and TNF), chemokines (CCL2), and adhesion molecules (ICAM1, VCAM1) which causes kidney infiltration of inflammatory cells (monocytes and lymphocytes) which play a role in the pathogenesis of nephropathy diabetic.

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, fructose, hyperglycemia, hyperuricemia.

Korespondensi: Hanifah Choirunnisa, alamat Jl. Kopi, No. 10 A, Kelurahan Gedung Meneng, Rajabasa, Kota Bandar Lampung, HP 085368190045, e-mail hanifahchoirunnisa777@gmail.com

Pendahuluan

Fruktosa merupakan monosakarida heksosa yang memiliki kemiripan dengan glukosa yang terkandung dalam buah-buahan, madu dan salah satu komposisi terbanyak dalam minuman ringan berkarbonasi. Fruktosa dan glukosa bergabung menjadi sebuah senyawa kimia yaitu sukrosa, yang lebih dikenal dengan gula (*table sugar*) dan sering dikonsumsi sehari-hari sebagai bahan pemanis. Fruktosa memiliki tingkat kemanisan 1,5 sampai 1,7 kali lebih kuat dibandingkan dengan sukrosa. Fruktosa dapat diserap secara langsung menuju aliran darah. Fruktosa dalam jumlah besar di dalam tubuh dapat menyebabkan hiperinsulinemia, hiperglikemia, dislipidemia, intoleransi glukosa, fruktosilasi non-enzimatik.¹⁻³ Peningkatan fruktosa dapat menyebabkan peningkatan *Acetyl-CoA* di hati, sehingga menginduksi peningkatan produksi lipoprotein densitas sangat rendah (*Very Low-Density Lipoprotein* atau VLDL) dan trigliserida yang berhubungan dengan DM.^{1,4,5}

Prevalensi DM di dunia terus mengalami peningkatan. Hal ini dapat dilihat dari peningkatan jumlah kejadian DM pada tahun 2015 mengalami peningkatan 4 kali lipat dibandingkan pada tahun 1980-an dengan jumlah sekitar 415 juta orang dewasa yang menderita DM. Diperkirakan jumlah tersebut akan terus meningkat hingga tahun 2040, yaitu mencapai 642 juta orang.⁶

Di Indonesia, prevalensi kejadian DM berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk ≥ 15 tahun dari hasil Riskesdas 2018 mengalami peningkatan sebesar 2% dibandingkan pada tahun 2013, dan prevalensi kejadian tertinggi sebesar 3,4% terjadi di Provinsi DKI Jakarta, sedangkan prevalensi kejadian DM di Provinsi Lampung sebesar 1,4%. Prevalensi peningkatan kejadian DM disemua umur pada Riskesdas 2018 sedikit lebih rendah dibandingkan dengan prevalensi kejadian DM pada usia ≥ 15 tahun, yaitu hanya sebesar 1,5%.⁷

Diabetes mellitus merupakan suatu keadaan dimana glukosa darah meningkat atau terjadinya hiperglikemia dalam tubuh. Diabetes mellitus yang tidak terkontrol memiliki beberapa risiko komplikasi. Salah

satu komplikasi DM adalah nefropati diabetik dengan presentase kejadian mencapai 20-40% dan menduduki urutan kedua (17,54%) setelah glomerulonefritis (39,87%) dari beberapa faktor yang dapat menyebabkan gagal ginjal terminal atau *end stage renal disease* (ESRD) yang menjalani terapi hemodialisa di Indonesia.⁸⁻¹⁰ Tanda terjadinya nefropati diabetik salah satunya yaitu ditemukannya albuminuria yang menetap.¹¹

Nefropatik diabetik terjadi karena beberapa faktor yang mendasar seperti faktor genetik, kelainan hemodinamik, hipertensi sistemik kurang ter kendalinya kadar gula darah ($>140-160$ mg/dL), peradangan, perubahan permeabilitas pembuluh darah, asupan protein berlebihan, gangguan metabolik (kelainan metabolisme *polyol*, pembentukan AGEs dan peningkatan produksi sitokin), pelepasan faktor pertumbuhan, kelainan metabolisme (karohidrat, lipid, atau protein), gangguan pompa ion, hiperlipidemia, kelainan struktural (hipertensi glumerulus, ekspansi mesangium dan penebalan membrana basalis glumerulus), aktivitas protein kinase C (PKC), dan sindrom resistensi insulin (sindrom metabolik).¹¹

Gangguan metabolisme seperti terjadinya karbohidrat, lipid dan protein dapat diinduksi oleh kadar fruktosa yang tinggi di dalam tubuh. Fruktosa tersebut dapat menyebabkan hiperurisemia dan hiperglikemia yang menginduksi kerusakan oksidatif pada ginjal dengan melibatkan beberapa mediator inflamasi yang terkait dan menjadi salah satu faktor risiko terjadinya gagal ginjal kronik (*chronic renal disease* atau CKD) berupa nefropati yang dapat berlanjut menjadi ESRD.¹²⁻¹⁴

Isi

Nefropati diabetik adalah sindrom klinis yang terkait dengan gejala yang meliputi albuminuria yang menetap (>300 mg/24 jam atau >200 μ g/menit) dalam 3 sampai 6 bulan dengan minimal dua kali pemeriksaan, terjadi baik peningkatan ataupun penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR), dan terdapatnya manifestasi klinis hipertensi arteri.^{11,15-17} Menurut Mogensen perjalanan

penyakit nefropati diabetik terbagi dalam 5 tahapan (Tabel 1).¹¹

Patogenesis nefropati diabetik bersifat multifaktorial dengan berbagai faktor yang berperan, baik faktor genetik maupun lingkungan. Terdapat tiga jalur patogenesis nefropati diabetik yang disebabkan oleh hiperglikemia, yaitu: (1) metabolisme intraselular dengan aktivasi metabolisme *polyol* dan PKC; (2) proses glikasi dan stres oksidatif yang meningkatkan produksi *reactive oxygen species* atau ROS dan AGEs; (3) hipertensi dan hiperfiltrasi glomerulus (Gambar 1).¹⁸

Hiperglikemia merupakan peningkatan kadar gula darah dalam tubuh. Salah satu monosakarida heksosa yang berperan yaitu fruktosa. Fruktosa merupakan salah satu komposisi bahan minuman ringan berkarbonasi, *Coca-cola*[®] dengan kadar sekitar 45,79-59,41%.¹⁹ Asupan fruktosa meningkat setiap tahunnya akibat banyak beredarnya jenis minuman di dunia dengan kandungan fruktosa yang beragam. Meskipun rata-rata asupan fruktosa setiap orang di dunia sekitar 74 g/hari, namun banyak remaja dan orang dewasa di Afrika dan Amerika menambahkan asupan gula (sukrosa) sebesar 30% yang dimana terdapat kandungan fruktosa 50% dan glukosa 50%. Kandungan fruktosa pada buah memiliki kadar yang lebih kecil dibandingkan dengan kandungan pada minuman ringan dengan *high fructose corn syrup* (HFCS). Kadar mengonsumsi fruktosa yang dianjurkan yaitu sebesar $\leq 5\%$.²⁰⁻²³

Metabolisme fruktosa dalam tubuh membutuhkan transporter GLUT 5 pada usus, yang dimana mampu menyerap fruktosa sebesar 60-70% dan melalui transporter GLUT 2, fruktosa mampu diserap sebesar 30-40% di hati, ginjal, jaringan adiposa dan organ lain. Sebagian besar metabolisme fruktosa dimetabolisme oleh fruktokinase (ketohexokinase atau KHK) yang memfosforilasi fruktosa menjadi fruktosa-1-fosfat. Berbeda dengan fosforilasi glukosa yang teratur, ATP yang digunakan tidak akan pernah habis, sedangkan fosforilasi fruktosa mengakibatkan penipisan ATP yang dapat menghambat sintesis protein. Dalam metabolisme fruktosa, adenosin difosfat (ADP)

dihasilkan dari pemecahan ATP. Adenosin difosfat menghasilkan adenosin monofosfat (AMP) yang selanjutnya dipecah oleh *adenosine monophosphate deaminase* menghasilkan inosin monofosfat (IMP) dan pada akhirnya terbentuk asam urat (Gambar 2). Asam urat yang terbentuk melalui metabolisme KHK akan meningkat sebesar 1-2 mg/dL di dalam sirkulasi seiring dengan meningkatnya kadar fruktosa yang tinggi di dalam tubuh. Fruktosa-1-fosfat yang terbentuk selanjutnya akan dimetabolisme oleh aldolase B dan enzim lain sehingga menghasilkan *acyl glycerol* dan *diacylglycerol* dan membentuk glikogen dan trigliserida (Gambar 3).¹ Apabila glikogen dan trigliserida yang terbentuk berlebihan dapat menjadi faktor risiko terjadinya obesitas yang berlanjut pada diabetes mellitus.^{24,25}

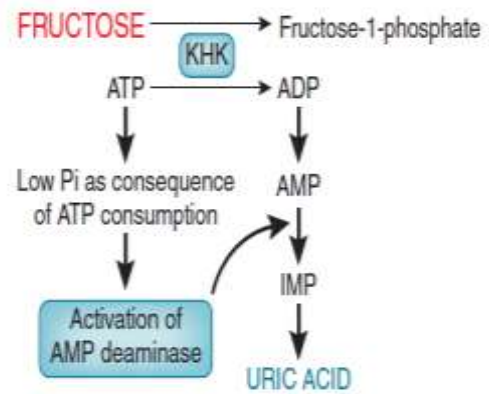
Fruktosa yang berlebihan di dalam tubuh dapat menyebabkan beberapa masalah di dalam tubuh, seperti pada endotelium pembuluh darah, sel hepatosit, sel β pankreas, dan tubulus proksimal ginjal. Secara spesifik hal tersebut dapat menyebabkan hipertensi, sindrom metabolik (resistensi insulin, hipertrigliseridemia, obesitas), DM, dan CKD (Gambar 4).²⁵

Salah satu dampak negatif dari fruktosa yang tinggi dalam tubuh yaitu terjadinya resistensi insulin yang dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Efek langsung dari hiperglikemia adalah merangsang terjadinya hipertrofi sel, sintesis matriks ekstraseluler atau ECM, serta produksi *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) yang diperantarai oleh aktivasi PKC yang termasuk dalam *serine-threonin kinase* yang memiliki fungsi dalam terjadinya hiperglikemia. Efek langsung dari hiperglikemia yaitu merangsang ECM yang mengatur kontraktilitas, aliran darah, proliferasi sel dan glikemia kronik yang terjadi juga dapat menyebabkan terjadinya reaksi Mallard dan Browning (proses glikasi non-enzimatik asam amino dan protein) dengan mekanisme awal, glukosa akan mengikat selanjutnya terjadi residu amino secara non-enzimatik menjadi basa Schiff glikasi, penyusunan ulang sehingga tercapai

Tabel 1. Tahapan Nefropati Diabetik oleh Mogensen.¹¹

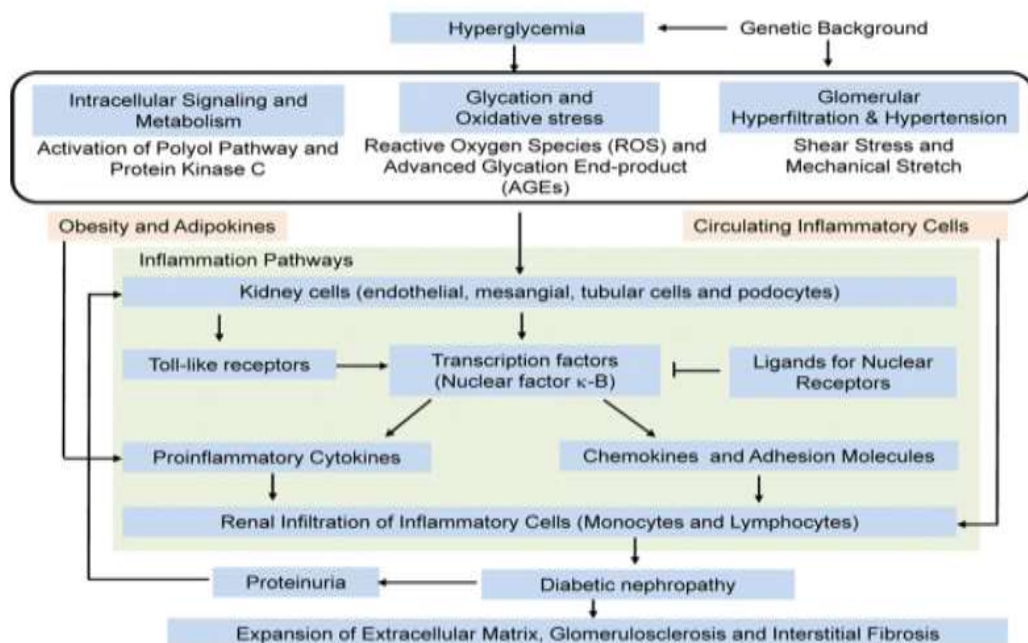
Tahap	Kondisi Ginjal	AER	LFG	TD	Prognosis
1	Hipertrofi Hiperfungsi	N	↑	N	Reversibel
2	Kelainan Struktur	N	↑	↑/N	Mungkin reversibel
3	Mikroalbuminuria Persisten	20-200 mg/menit	↑/N	↑	Mungkin reversibel
4	Makroalbuminuria Proteinuria	>200 mg/menit	Renah	Hipertensi	Mungkin bisa stabilisasi
5	Uremia	Tinggi Rendah	<10 ml/menit	Hipertensi	Kesintasan 2 tahun + 50%

AER = Albumin Excretion Rate, LFG = Laju Filtrasi Glomerulus (GFR), N = Normal, TD = Tekanan Darah

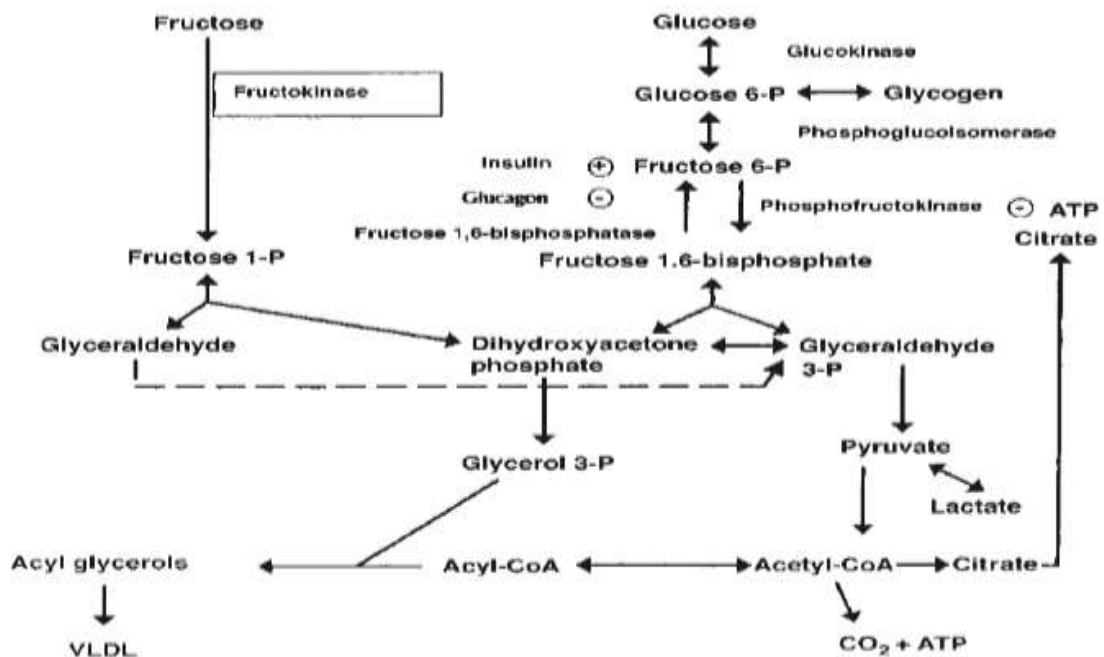


Gambar 2. Metabolisme fruktosa, ketohexokinase (KHK).²⁵

bentuk yang lebih stabil, tetapi tetap reversibel yang disebut sebagai amadori. Apabila proses ini terus berlanjut, maka akan terbentuk AGEs yang irreversibel. *Advanced glycation end products* tersebut akan menjadi perantara ekspresi *adhesion molecules* yang berperan dalam penarikan sel-sel sampai pada hipertrofi sel, sintesis *nitric oxide (NO)*. Proses



Gambar 1. Patogenesis inflamasi nefropati diabetik.¹⁸

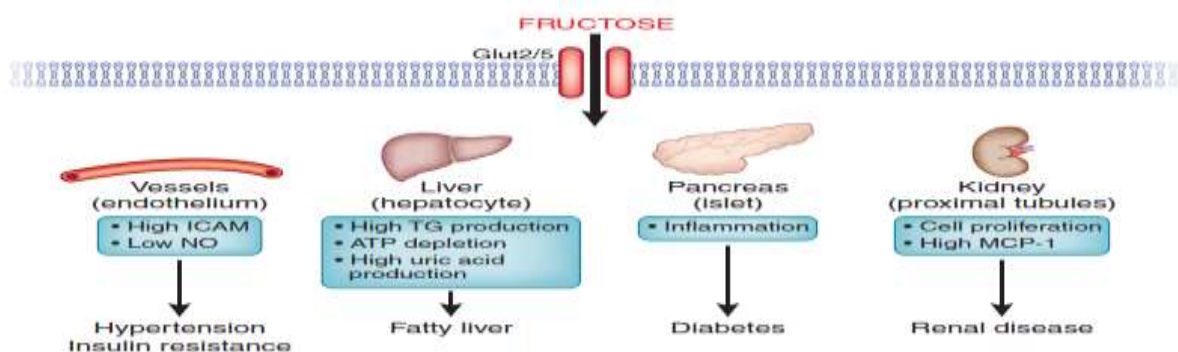


Gambar 3. Metabolisme fruktosa di hati.¹

ini akan terus berlanjut sampai ekspansi mesangium dan mononuklear dan terbentuknya nodul serta fibrosis tubulointerstisialis sesuai dengan tahap-tahap yang terdapat dalam patogenesis nefropati diabetik menurut Mogensen. Bertambahnya kerusakan ginjal secara bersamaan menimbulkan hipertensi dan juga mendorong terjadinya sklerosis pada ginjal. Hipertensi yang timbul disebabkan oleh spasme arteriol

eferen internal atau intraglomerulus akibat kelainan sistem renin angiotensin yang ditunjukkan dengan adanya vasokonstriksi arteriol yang diamati pada hewan coba.^{18,25}

Peningkatan fruktosa dalam tubuh seiring dengan terbentuknya asam urat akibat penggunaan ATP dalam metabolisme fruktosa di dalam tubuh. Peningkatan tersebut akan menyebabkan stres oksidatif dan disfungsi endotel. Asam urat juga dapat mengaktifkan



Gambar 4. Efek fruktosa berlebih di dalam tubuh.²⁵

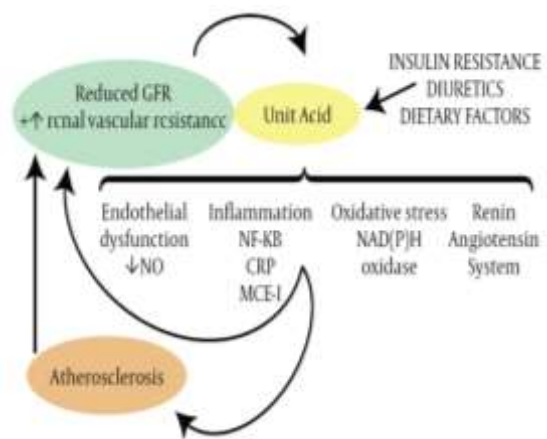
Tabel 2. Mediator inflamasi nefropati diabetik.^{18,26}

Kategori	Mediator
Faktor transkripsi	NF-κB
Sitokin Pro-inflamasi dan signalling molecules	IL-6 IL-8 IL-1 TNF
Chemokines	JAK2 dan STAT-1, -3 dan -5 CCL2 (MCP-1) dan CCR2 CXCL12 (<i>stromal-cell-derived factor-1</i>) CX3CL1 (<i>fractalkine</i>) dan CX3CR1
Adhesion molecules	Intracellular adhesion molecule 1 (ICAM 1) Vascular cell adhesion protein 1 (VCAM 1)

cytoplasmic phospholipase A2 dan faktor transkripsi inflamasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) yang dapat menghambat proliferasi sel tubulus proksimal ginjal (gambar 5).²⁴

Nuclear factor-κB merupakan salah satu mediator yang sangat berperan dalam patogenesis nefropati diabetik dan berikut beberapa mediator inflamasi yang berperan aktif lainnya (tabel 2).^{18,26} *Nuclear factor-κB* dapat diaktifkan oleh berbagai macam rangsangan seperti sitokin, oksigen radikal, partikel yang dihirup, radiasi ultraviolet dan bakteri atau virus. Proteinuria juga menjadi salah satu aktivator penting NF-κB yang berperan dalam stimulus mediator proinflamasi yang penting untuk sel tubular. Pada patogenesis nefropati diabetik, sitokin inflamasi yang berperan diantaranya IL-1, IL-6, IL-18 dan TNF. Peningkatan ekspresi IL-1 dikaitkan dengan peningkatan ekspresi ICAM1, VCAM1 dan SELE. Sedangkan, sitokin IL-6 berkorelasi erat dengan massa lemak tubuh dan resistensi insulin baik dengan dan tanpa nefropati diabetik.^{18,27}

Pembentukan AGEs oleh hiperglikemia menyebabkan disfungsi sel glomerulus dan aktivasi makrofag. Makrofag M1 dapat memperburuk kerusakan sel ginjal. Infiltrasi makrofag berperan dalam perkembangan aterosklerosis dan nefropati diabetik melalui produksi ROS, sitokin dan berbagai protease.



CCL2 adalah salah satu kemokin yang diinduksi makrofag dan berperan dalam menarik

Gambar 5. Efek asam urat pada ginjal.²⁶

monosit ke bagian tubuh yang mengalami peradangan. CCL2 berpotensi dalam menyebabkan glomerulosklerosis. Salah satu sitokin pro-inflamasi multifungsi yang dikeluarkan terutama dari monosit dan makrofag adalah TNF yang berfungsi dalam metabolisme lipid, koagulasi, dan resistensi insulin. TNF juga diproduksi dalam sel adiposit dan makrofag yang berhubungan erat dengan peradangan dan resistensi insulin pada kegemukan.^{18,27}

Aktivasi NF-κB dan sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1, IL-6 dan TNF menginduksi ICAM1 dan mempromosikan adhesi leukosit pada sel-sel endotel vaskular. Pengaturan atas ICAM1 dimediasi oleh aktivasi jalur jalur PKC atau NF-κB pada sel mesangial. Pada pasien dengan nefropati diabetik, VCAM1 dan ICAM1 meningkat selama perkembangan nefropati diabetik dari tahap mikroalbuminuria. Selain itu, sitokin JAK2 dan STAT meningkat oleh berbagai rangsangan, seperti hiperglikemia, pembentukan AGEs dan Angiotensin II, dan berbagai kemokin. Akumulasi ECM pada nefropati diabetik bergantung pada STAT dan berhubungan dengan proliferasi sel.^{18,27}

Hal tersebut menjelaskan bahwa kadar fruktosa yang tinggi di dalam tubuh dapat mengubah gambaran histopatologi ginjal. Gambaran histopatologi ginjal pada nefropati diabetik berupa penebalan membran basalis, terdapat ekspansi mesangium akibat akumulasi

matriks ekstra seluler dan bertumpuknya zat kolagen tipe IV, laminin, *fibronectin* yang kemudian menimbulkan glomeruloklerosis noduler dan/atau difus, hialinasi arteri aferen dan eferen, serta fibrosis pada tubulointerstitialis.¹¹

Tatalaksana nefropati diabetik memiliki beberapa prinsip pendekatan diantaranya: (1) pengendalian gula darah melalui rutin berolahraga, diet, dan mengkonsumsi obat anti diabetes secara teratur; (2) pengendalian tekanan darah melalui diet rendah garam dan mengkonsumsi obat antihipertensi secara teratur; (3) perbaikan fungsi ginjal melalui diet rendah protein dan pemberian obat *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) dan atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB); (4) pengendalian faktor-faktor komorbiditas lain melalui pengendalian kadar lemak, mengurangi obesitas dan lain-lain.¹¹

Aktivitas olahraga yang dianjurkan ADA yaitu berjalan sejauh 3-5 km/hari dengan kecepatan 10-12 menit/km yang dilakukan sebanyak 4 sampai 5 kali dalam seminggu. Pembatasan asupan seperti asupan protein, lemak, dan garam. Asupan garam yang dianjurkan yaitu sebesar 4-5 g/hari atau 68-85 mcq/hari dan asupan protein hingga 0,8 g/kg berat badan ideal/hari.¹¹

Tatalaksana nefropati diabetik juga dapat dilakukan sesuai dengan jalur patogenesisnya. Salah satu contohnya, terapi pada jalur metabolisme *polyol*. Target terapi yang dilakukan yaitu dapat mengurangi aktivitas *aldose reductase* (AR) pembentuk AGEs dan ROS, serta mengaktifkan enzim antioksidan. Terapi yang dilakukan berupa pemberian vitamin C, vitamin E, vitamin K1 dan lebih menganjurkan mengkonsumsi teh hijau.²⁸

Ringkasan

Fruktosa merupakan salah satu monosakarida heksosa yang banyak dikonsumsi setiap harinya dalam bentuk minuman dengan pemanis, contohnya minuman ringan berkarbonasi yang memiliki kadar fruktosa tinggi dan melebihi tingkat standar konsumsi fruktosa seharusnya yaitu 5% konsumsi per hari. Kadar fruktosa yang tinggi akibat hal tersebut meningkatkan

metabolisme fruktosa di dalam tubuh. Fruktosa dimetabolisme oleh fruktokinase (KHK) yang kemudian menghasilkan beberapa komponen zat seperti, asam urat, glikogen dan trigliserida yang apabila produksi zat tersebut berlebihan akan menjadi faktor risiko dari berbagai penyakit, salah satunya resistensi insulin yang menjadi patogenesis DM. Resistensi insulin menyebabkan hiperglikemia dalam tubuh yang dapat mengaktifkan mediator inflamasi seperti faktor transkripsi inflamasi NF- κ B, sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, JAK2 dan STAT), kemokin (CCL2 atau MCP-1) dan *adhesion molecules* (ICAM1 dan VCAM1) yang berperan dalam patogenesis nefropati diabetik yang ditandai dengan proteinuria. Hiperglikemia dapat memproduksi AGEs yang dapat menyebabkan disfungsi sel glomerulus dan aktivasi sel makrofag yang akan memproduksi ROS dan sitokin (TNF) yang berfungsi pada metabolisme lipid, koagulasi, produksi sel adiposit, dan kemokin (CCL2) yang menyebabkan ginjal terinfiltrasi oleh sel monosit dan limfosit sebagai patogenesis nefropati diabetik yang menimbulkan proteinuria (albuminuria). Apabila pengendalian nefropati diabetik tidak terlaksana dengan baik, akan menyebabkan gagal ginjal terminal yang berakhir pada kematian.

Simpulan

Konsumsi fruktosa yang berlebih dapat meningkatkan hasil metabolik fruktosa dalam tubuh berupa glikogen, trigliserida dan asam urat. Peningkatan hasil metabolisme tersebut menyebabkan hiperglikemia dan hiperurisemia pada tubuh. Peningkatan tersebut berpengaruh pada terjadinya stress oksidatif, disfungsi sel endotel, dan disfungsi sel glomerulus akibat dari aktivasi mediator inflamasi, produksi AGEs dan aktivasi makrofag yang merupakan patogenesis terjadinya nefropati diabetik. Hal tersebut menunjukkan bahwa asupan tinggi fruktosa secara langsung berpengaruh terhadap komplikasi nefropati diabetik pada pasien DM.

Daftar Pustaka

1. Ruiza G Ang B dan Yu GF. The Role of Fructose in Type 2 Diabetes and Other Metabolic Diseases. *Journal of Nutrition & Food Sciences*. 2018;08(01):1-4.
2. Chandramohan R dan Pari L. Protective effect of umbelliferone on high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Biomedicine and Aging Pathology*. 2014;4(1):23-8.
3. Sanghavi M, Vajir M, Kumar S, Tikoo K. NFAT inhibitor tributylhexadecylphosphoniumbromide, ameliorates high fructose induced insulin resistance and nephropathy. *Chemico-Biological Interactions*. 2015;240:268–77.
4. Steinman B, Gitzelmann R, Berghe VG, et al. Essential fructosuria, hereditary fructose intolerance, and fructose- 1, 6-diphosphatase deficiency. The online metabolic and molecular bases of inherited disease. 2015:118-40.
5. Teff KL, Grudziak J, Townsend R, et al. Endocrine and Metabolic Effects of Consuming Fructose- and Glucose-Sweetened Beverages with Meals in Obese Men and Women: Influence of Insulin Resistance on Plasma Triglyceride Responses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1562–9.
6. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas Sixth Edition. *Jurnal online*. 2015. [diunduh 23 Agustus 2019]. Tersedia dari: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update2014>.
7. Kementerian kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama Riskesdas 2019. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2018.
8. Arora MK dan Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: An update. *Vascular Pharmacology*. 2013;58(4):256-71.
9. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(8):444–52.
10. Prodjosudjadi W. Incidence, prevalence, treatment and cost of end stage renal disease in Indonesia. *Ethn Dis*. 2006;16(2):S2-14-6.
11. Hendromartono. Nefropati Diabetik. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi V. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbit FKUI; 2009. hal.1942-4.
12. Kelley GL, Allan G, Azhar S. High Dietary Fructose Induces a Hepatic Stress Response Resulting in Cholesterol and Lipid Dysregulation. *Endocrinology*. 2004;145(2):548–55.
13. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2004;292(1):F423–F9.
14. Fan C-Y, Wang M-X, Ge C-X, et al. Betaine supplementation protects against high-fructose-induced renal injury in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014;25(3):353–62.
15. Rossing P. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. *Diabetologia*. 2006;49(1):11-9.
16. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *American journal of kidney diseases*. 2014;64(4):510-33.
17. Derakhshanian H, Abolghassem D, Mohammad HJ, et al. The effect of vitamin D on cellular pathways of diabetic nephropathy. *Rep Biochem Mol Biol*. 2019;7(2):217-22.
18. Wada J dan Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical Science*. 2013;124(3):139-52.
19. Walker RW, Kelly AD, Michael IG, et al. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition*. 2014;30:928–935.
20. Neilson EG. The Fructose Nation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(10):2619–21.

21. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(4):537–43.
22. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased Fructose Associates with Elevated Blood Pressure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(9):1543–9.
23. Pepin A, Kimber LS, Pascal I. Are Fruit Juices Healthier Than Sugar-Sweetened Beverages? A Review. *Nutrients*. 2019;11(1006):1-16
24. Van DBG. Inborn Errors of Fructose Metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 1994;14(1):41-58.
25. Johnson RJ, L Gabriela Sanchez-Lozada, dan Takahiko N. The Effect of Fructose on Renal Biology and Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2036-9.
26. Sah OSP dan Qing YX. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephro Urol*. 2015;7(3):11-5.
27. Toyoda K, Suzuki Y, Muta K, et al. High fructose diet feeding accelerates diabetic nephropathy in Spontaneously Diabetic Torii (SDT) rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2018;43(1):45–58.
28. Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update. *European Journal of Pharmacology*. 2016;791:8-24.