



Pengaruh Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa Serta Pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Kadar *Prostate Specific Antigen* Pada Tikus

Clarissa Nathasia¹, Muh. Husni Cangara², Arif Santoso³, Marhaen Hardjo⁴, Liong Boy Kurniawan⁵

¹*) Konsentrasi Studi Aging and Regenerative Medicine, Program Magister Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, Email:

ClarissaSadikin@gmail.com

(Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin)

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

³Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

⁴Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan

⁵Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan

* Alamat korespondensi: ClarissaSadikin@gmail.com

Diterima: Maret 2021

Direview: Juni 2021

Dimuat: November 2021

ABSTRACT

The incidence of prostate cancer in Asia has been increasing over the past few years. It is known that lifestyles, such as Western Diet (High-Fat High-Fructose/HFHF), play a role in developing prostate cancer. Carbon Tetrachloride (CCl₄) is a compound previously found in cleaning fluids and is carcinogenic to humans. This study aimed to examine the effect of a high-fat high-fructose diet and the administration of carbon tetrachloride on the Prostate Specific Antigen (PSA) levels. This study used an experimental with a post-test control group design. Twenty-four male Ratus Norvegicus Wistar rats were divided into four groups. Group P1 was control group fed with a normal diet, group P2 given high-fat (40%) high-fructose (30%), group P3 given high-fat (40%), high-fructose (30%), and intraperitoneal injection of microdose CCl₄ (0.08 ml/kg), and group P4 given normal diet and intraperitoneal injection of microdose CCl₄ (0.08 ml/kg). The study was conducted for eight weeks. Bodyweight was measured at the beginning and end of the study. Serum Prostate-Specific Antigen (PSA) levels were measured using the ELISA method. The statistical test used paired T-test, ANOVA test, and Mann Whitney test. Based on this study, there was an increased body weight in the three treatment groups: the group with the standard diet and the HFHF group with or without CCl₄. Significant weight gain occurred in the control group (p=0.001), followed by HFHF with CCl₄ group (p=0.003) and HFHF group (p=0.006). While the group receiving CCl₄ experienced weight loss but not significant (p>0.05). There was a significant difference in changes in bodyweight in the treatment group (p=0.002). Serum PSA levels in the group with HFHF were higher than in the control group (mean 288.3 pg/ml versus

243.33 pg/ml). The statistical analysis showed no significant difference in serum PSA levels in the control group compared to HFHFD, CCl₄, and combination groups ($p > 0.05$). In summary, there is no difference in the administration of a high-fat high-fructose diet, the administration of carbon tetrachloride, and a combination of the two on serum levels of Prostate Specific Antigen (PSA).

Keywords: Prostate Cancer, High Fat High Fructose Diet, Carbon Tetrachloride

ABSTRAK

Angka kejadian kanker prostat di Asia meningkat beberapa tahun terakhir. Diketahui bahwa gaya hidup seperti Western Diet (Tinggi Lemak Tinggi Fruktosa/ HFHFD) berperan dalam terjadinya kanker prostat. Karbon Tetraklorida (CCl₄) merupakan senyawa yang dahulu ditemukan pada cairan pembersih dan bersifat karsinogenik pada manusia. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh diet tinggi lemak tinggi fruktosa serta pemberian karbon tetraklorida terhadap kadar Prostate Specific Antigen (PSA). Penelitian menggunakan desain eksperimental dengan post test with control group design. Subjek penelitian dilakukan kepada duapuluh empat tikus putih *Rattus Norvegicus* Wistar jantan yang dibagi kedalam empat kelompok. Kelompok P1 adalah kelompok kontrol dengan perlakuan diet standar, kelompok P2 dengan perlakuan perlakuan diet tinggi lemak (40%) tinggi fruktosa (30%), kelompok P3 dengan perlakuan diet tinggi lemak (40%) tinggi fruktosa (30%) dan injeksi intraperitoneal karbon tetraklorida dosis mikro 0,08 ml/kg dan kelompok P4 dengan perlakuan diet standar dan injeksi intraperitoneal CCl₄ dosis mikro 0,08 ml/kg. Penelitian dilakukan selama 8 minggu. Dilakukan penimbangan berat badan di awal dan akhir penelitian. Parameter penelitian menggunakan kadar PSA serum dengan metode ELISA. Uji statistik menggunakan Uji T-berpasangan, uji ANOVA dan uji Mann Whitney. Berdasarkan hasil penelitian, terdapat peningkatan berat badan pada ketiga kelompok perlakuan yaitu kelompok dengan diet standar, kelompok HFHFD dengan atau tanpa CCl₄. Peningkatan berat badan secara signifikan terjadi pada kelompok kontrol ($p = 0,001$) diikuti oleh kelompok kombinasi HFHFD dengan CCl₄ ($p = 0,003$) dan kelompok HFHFD ($p = 0,006$). Sedangkan kelompok dengan pemberian CCl₄ mengalami penurunan berat badan di akhir penelitian, namun tidak signifikan ($p > 0,05$). Secara signifikan terdapat perbedaan perubahan berat badan pada kelompok perlakuan ($p = 0,002$). Kadar PSA serum pada kelompok dengan HFHFD lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (mean 288,3 pg/ml versus 243,33 pg/ml). Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar PSA serum antara kelompok kontrol dengan kelompok HFHFD, CCl₄ dan kombinasi keduanya ($p > 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan dalam pemberian diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa, pemberian karbon tetraklorida dan kombinasi keduanya terhadap kadar Prostate Specific Antigen (PSA) serum.

Kata kunci: kanker prostat, diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa, karbon tetraklorida

PENDAHULUAN

Angka morbiditas dan mortalitas kanker prostat diketahui meningkat pesat dalam beberapa tahun terakhir (1). Berdasarkan GLOBOCAN tahun 2020, negara Asia berkontribusi terhadap kasus kanker di seluruh dunia. Di Indonesia, kanker prostat menempati peringkat kelima dalam kasus baru kelompok pria dan peringkat kesebelas

dalam kasus baru (2). Faktor risiko terjadinya kanker prostat bersifat

multifaktorial. Diketahui bahwa gaya hidup dan faktor lingkungan mempengaruhi perkembangan terjadinya kanker prostat (3).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Western Diet* berperan dalam proses awal terjadinya kanker prostat (4). *Western Diet* merupakan diet dengan tinggi lemak dan tinggi gula. Diet tinggi lemak memainkan peran penting dalam proses

karsinogenesis prostat. Studi pada manusia menunjukkan bahwa jenis lemak SFA (*Saturated Fatty Acid*) bersifat lebih onkogenik daripada PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acid*) (5). Penelitian terhadap tikus yang menerima minyak lemak babi dilaporkan terjadi peningkatan TLR (*Toll-like Receptor*), inflamasi pada jaringan adiposa, berkurangnya sensitivitas insulin dibandingkan dengan tikus yang menerima minyak ikan, hal ini menunjukkan bahwa diet tinggi lemak SFA akan mempercepat metabolisme peradangan (6). Bukti epidemiologis menunjukkan diet dan obesitas berpotensi menyebabkan proses inisiasi, promosi dan progresi kanker prostat (7). Sejak pertengahan abad ke-19, fruktosa digunakan secara komersial sebagai pengganti pemanis dan dikonsumsi hingga saat ini. Diet fruktosa dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker pankreas dan usus kecil (8). Sebuah penelitian prospektif menunjukkan bahwa konsumsi gula dari minuman manis dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker prostat (9).

Karbon Tetraklorida (CCl₄) sebelumnya digunakan dalam cairan pembersih dan bersifat karsinogenik pada manusia. CCl₄ dapat ditemukan di udara, air dan tanah dalam kadar yang rendah. CCl₄ juga ditemukan di air minum. Orang yang tinggal di daerah limbah memiliki risiko tinggi untuk terkena paparan CCl₄ (10). Namun data studi epidemiologi hubungan karbon tetraklorida dengan kanker pada manusia masih sangat terbatas (11). *The International Agency for Research on Cancer* (IARC) mengklasifikasikan

CCl₄ ke dalam kategori 2B, yang merupakan senyawa karsinogenik pada manusia (12). CCl₄ pada manusia memiliki efek terutama pada organ hati, ginjal dan sistem saraf pusat. Data toksisitas CCl₄ terhadap organ reproduktif masih terbatas (13).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa serta pemberian karbon tetraklorida terhadap kadar *Prostate Specific Antigen* serum pada tikus.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan *post test with control group design*. Sampel merupakan duapuluh empat tikus putih *Rattus Norvegicus* strain wistar jantan usia 8-12 minggu dan berat badan 200-250 gram. Kriteria eksklusi berupa tikus sakit selama masa aklimatisasi 7 hari dan tikus mati selama penelitian berlangsung. Penelitian ini terbagi menjadi empat kelompok secara random yaitu, Kelompok P1 merupakan kontrol (n=6) dengan perlakuan diet standar, kelompok P2 (n=6) dengan perlakuan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa (*High-Fat High-Fructose Diet/HFHFD*), kelompok P3 (n=6) dengan perlakuan HFHFD serta pemberian CCl₄, dan kelompok P4 (n=6) dengan perlakuan diet standar serta pemberian CCl₄. Penelitian dilakukan selama 8 minggu. Sebelum penelitian dimulai, dilakukan aklimatisasi selama 7 hari dan diberikan diet standar dan minum secukupnya Untuk menjaga suasana lingkungan yang stabil, tikus ditempatkan dalam ruangan dengan sirkulasi udara yang cukup dan dipertahankan sesuai suhu ruangan pada suhu standar (28±2⁰C) dengan kelembaban 50%±10% dan lampu

ruangan diatur dalam siklus gelap 12 jam dan terang 12 jam. Kandang dibersihkan dua kali seminggu

Diet pakan standar dengan kandungan lemak 7%, protein 20%, serat 15,9%, abu dan mineral 5,1%, fosfor 0,8% dan kalsium 1%. HFHFD dengan kandungan lemak 40% dan fruktosa 30%. Komposisi diet tinggi lemak terdiri dari jagung, dedak, tepung rese, bungkil kelapa, tallow, minyak kelapa, tepung terigu dan biji kedelai. Makanan diberikan dalam bentuk pelet. Fruktosa 30% menggunakan sirup jagung yang dicampur dalam air minum. Pemberian Karbon Tetraklorida dengan konsentrasi mikro 0,08 ml/kg dicampur dalam minyak jagung diberikan secara intraperitoneal selama dua kali seminggu (14). Selama penelitian, dilakukan penimbangan berat badan di awal dan akhir penelitian. Setelah 8 minggu, dilakukan pemeriksaan kadar *Prostate Specific Antigen* (PSA) serum dengan metode ELISA menggunakan merk BT-LAB

(*Bioassay Laboratory Technology*) dengan rentang kurva standar 10-3000 pg/ml dan sensitivitas 5,02 pg/ml. Serum darah diambil dari ekor dan sinus orbita pada semua kelompok sebanyak 1-1,5 ml. Setelah itu hasil pembacaan dilakukan di mesin ELISA Multiskan FC dengan menggunakan panjang gelombang 450 nm.

Hasil pengukuran dianalisis menggunakan program SPSS. Dilakukan analisis statistik uji T-berpasangan untuk melihat perbedaan berat badan di awal dan akhir penelitian setiap kelompok perlakuan. Lalu dilanjutkan uji ANOVA (*Analysis Of Variance*) untuk melihat perbedaan perubahan berat badan antar kelompok. Uji *Mann Whitney* dilakukan untuk melihat perbedaan kadar PSA serum kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan lainnya.

Semua tindakan sudah mendapatkan rekomendasi persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (Nomor: UH21010041).

P1 (kontrol); P2 (HFHFD); P3 (HFHFD+CCl4); P4 (CCl4)

Kelompok	Awal	Akhir	Perubahan	p value*
P1	211,33±8,6	328,67±38,9	117,33±38,5	0,001
P2	262,17±46,8	328,67±38,9	66,50±35,1	0,006
P3	243,67±4,0	314,67±45,6	71,00±33,3	0,003
P4	240,00±17,8	23,50±25,5	-5,50±15,1	0,414
p value**			0,002	

*Uji T-Berpasangan **Uji ANOVA

Tabel 1. Analisis berat badan di awal dan akhir penelitian (Mean±SD)

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh data berat badan awal dan

akhir penelitian pada tikus yang diamati selama 8 minggu (Tabel 1.) Terdapat peningkatan berat badan pada ketiga kelompok perlakuan yaitu, kelompok

kontrol dan kelompok dengan asupan HFHFD dengan/tanpa CCl₄. Peningkatan berat badan secara signifikan terjadi di kelompok kontrol ($p=0,001$) diikuti oleh kelompok dengan kombinasi HFHFD dengan CCl₄ ($p=0,003$) dan kelompok dengan HFHFD ($p=0,006$). Sedangkan kelompok P4 dengan pemberian CCl₄ mengalami penurunan berat badan di akhir penelitian, namun tidak signifikan ($p>0,005$). Secara signifikan terdapat perbedaan perubahan berat badan di semua kelompok perlakuan ($p=0,002$).

Berdasarkan hasil kadar serum PSA pada gambar 1, menunjukkan adanya perbedaan kadar PSA serum pada masing-masing kelompok perlakuan. Kadar PSA serum tertinggi terdapat pada kelompok P2 (288,33 pg/ml), diikuti oleh kelompok P4 (283,33 pg/ml), P3 (282,16 pg/ml) dan terendah pada kelompok P1 kontrol (243,33 pg/ml).

Tabel 2. Dilakukan uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan kadar PSA serum kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan. Diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p>0,05$.

Kelompok	Mean \pm SD PSA (pg/ml)	p value*
P1	243,33 \pm 80,961	
P2	288,33 \pm 82,691	0,423*
P3	282,17 \pm 96,787	0,522*
P4	283,33 \pm 138,392	0,631*

P1 (kontrol); P2 (HFHFD); P3 (HFHFD+CCl₄); P4 (CCl₄)

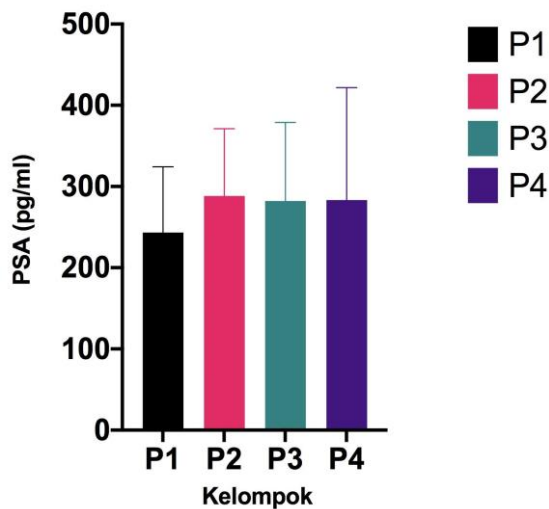
*Uji *Mann Whitney* (P1 dengan P2 ; P1 dengan P3; P1 dengan P4)

Tabel 2. Analisis kadar PSA serum dengan kelompok intervensi

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat peningkatan berat badan pada ketiga kelompok perlakuan. Peningkatan berat badan terjadi pada kelompok kontrol dan semua kelompok dengan pemberian asupan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa (HFHFD). Telah diketahui bahwa HFHFD menyebabkan peningkatan berat badan, resistensi insulin dan hiperglikemia (15). Penelitian oleh Kohli dkk, menunjukkan bahwa diet

tinggi lemak dan tinggi fruktosa berpengaruh terhadap peningkatan berat badan (16). Penelitian oleh Chheda dkk, terhadap tikus wistar jantan yang diberikan asupan HFHFD dan CCl₄. Hasil menunjukkan bahwa kelompok dengan asupan HFHFD dan/tanpa CCl₄ mengalami peningkatan berat badan >10% dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan diet standar (17).



Gambar 1. Kadar PSA (pg/ml) serum kelompok intervensi (Error Bars +/- 2 SE)

Hormon leptin merupakan hormon yang mengatur metabolisme dan nafsu makan. Leptin disintesis oleh jaringan adiposa dan diet tinggi lemak diketahui mengurangi sekresi leptin di jaringan adiposa sehingga berkontribusi dalam menaikkan berat badan (18). Pada penelitian ini, terjadi penurunan berat badan pada kelompok yang hanya diberikan CCl₄. Hal serupa juga dilaporkan pada penelitian Scholten dkk. Penelitian menunjukkan bahwa tikus yang diberikan CCl₄ menunjukkan adanya penurunan berat badan dan asupan makan berkurang (19).

Prostate Specific Antigen (PSA) merupakan protein yang diproduksi oleh sel kelenjar prostat dan bersifat organ spesifik. PSA diproduksi terutama oleh sel epitel yang melapisi asini dan duktus kelenjar prostat. PSA dapat meningkat pada semua kelainan prostat seperti kanker prostat, prostatitis, dan hiperplasia prostat jinak, trauma perineal (20). Sehingga peningkatan kadar PSA dapat dihubungkan dengan risiko terjadinya

kanker prostat. Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa diet dan obesitas merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya kanker prostat (7). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar PSA serum antara kelompok kontrol dengan kelompok pemberian HFHFD, CCl₄ dan kombinasi keduanya. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar PSA serum tertinggi pada kelompok HFHFD dan terendah pada kelompok kontrol. Diketahui bahwa diet tinggi lemak sebagai faktor risiko terjadinya kanker prostat. Sejumlah studi menunjukkan bahwa seberapa sering konsumsi dan komposisi lemak memainkan peranan penting terjadinya kanker prostat. Kandungan lemak memiliki efek fisiologis yang berbeda sesuai dengan jenis dan komponen setiap makanan. Sehingga perlu dipertimbangkan komposisi jenis lemak dengan hubungan perkembangan kanker prostat yang mungkin terlewatkan hanya dengan mengevaluasi efek dari asupan diet tinggi lemak tersebut (21). Penelitian sebelumnya mengusulkan mekanisme seperti pensinyalan faktor pertumbuhan, akumulasi lipid, inflamasi dan modulasi endokrin telah dihipotesiskan terkait dengan perkembangan kanker prostat yang diinduksi diet tinggi lemak (5). Selain itu, diketahui bahwa onkogen c-MYC (MYC) berperan dalam proses inisiasi dan perkembangan kanker prostat. Diet tinggi lemak dikaitkan dengan adanya ekspresi MYC yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya kanker prostat. Adanya ekspresi MYC secara berlebihan mengarah kepada prognosis buruk dan metastasis (22). Diet tinggi fruktosa

diketahui berperan dalam terjadinya proliferasi sel kanker prostat. Fruktosa terutama dimetabolisme di hepar. Adanya asupan fruktosa secara berlebihan akan mengaktivasi hepatik *De Novo Lipogenesis* (DNL). DNL diketahui menjadi salah satu jalur dalam proses inisiasi, pertumbuhan dan perkembangan kanker prostat (23). Studi pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa hati, ginjal, dan sistem saraf pusat merupakan target utama toksisitas CCl₄. Studi menunjukkan bahwa toksisitas pada organ reproduksi yang mungkin terjadi merupakan sekunder akibat paparan dosis tinggi CCl₄ di hepar (11). Penelitian karbon tetraklorida pada organ reproduksi masih sangat terbatas, yang menunjukkan bahwa karbon tetraklorida mungkin saja tidak memberikan pengaruh toksisitas terhadap organ prostat. Kemungkinan adanya potensi toksisitas organ reproduksi dapat diinduksi dengan dosis karbon tetraklorida yang jauh lebih tinggi daripada toksisitas hepar (13). Namun demikian, penelitian ini masih memiliki keterbatasan. Pertama, kurangnya waktu penelitian hanya 8 minggu sehingga belum cukup menilai pengaruh pemberian diet tinggi lemak tinggi fruktosa serta pemberian karbon tetraklorida (CCl₄) terhadap kadar *Prostate Specific Antigen* (PSA). Kedua, pemeriksaan kadar PSA serum hanya dilakukan satu kali di akhir penelitian.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dalam pemberian diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa,

pemberian karbon tetraklorida dan kombinasi keduanya terhadap kadar *Prostate Specific Antigen* (PSA) serum

DAFTAR PUSTAKA

1. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol*. 2018;25(6):524–31.
2. GLOBOCAN 2020. Population Fact Sheets : Indonesia. Vol. 858. 2020.
3. Wekesa A, Harrison M, Watson RW. Physical activity and its mechanistic effects on prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2015;18(3):197–207. Available from: <https://doi.org/10.1038/pcan.2015.9>
4. Chang SN, Han J, Abdelkader TS, Kim TH, Lee JM, Song J, et al. High animal fat intake enhances prostate cancer progression and reduces glutathione peroxidase 3 expression in early stages of TRAMP mice. *Prostate*. 2014;74(13):1266–77.
5. Narita S, Nara T, Sato H, Koizumi A, Huang M, Inoue T, et al. Research Evidence on High-Fat Diet-Induced Prostate Cancer Development and Progression. *J Clin Med*. 2019;8(5):597.
6. Heber D, Kritchevsky D. Dietary Fats, Lipids, Hormones, and Tumorigenesis. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1996.
7. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800–9.
8. Port AM, Ruth MR, Istfan NW. Fructose consumption and cancer:

- Is there a connection? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):367–74.
9. Miles FL, Neuhouser ML, Zhang ZF. Concentrated sugars and incidence of prostate cancer in a prospective cohort. *Proc Int Astron Union.* 2018;120(6):703–10.
 10. ATSDR/CDC. Case Studies in Environmental Medicine: Radon Toxicity. *Case Stud Environ Med.* 2017;1–79.
 11. National Toxicology Program D of H and HS. Carbon Tetrachloride, Report on Carcinogens, Fourteenth Edition. 2016;1–3. Available from: http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_208.pdf
 12. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 17-24 February 1998. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1999;71 Pt 1:1–315.
 13. United States Environmental Protection Agency. Risk Evaluation for Carbon Tetrachloride. United States Environmental Prot Agency [Internet]. 2018;(October). Available from: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-evaluation-carbon-tetrachloride>
 14. Zhang G, Wang X, Chung TY, Ye W, Hodge L, Zhang L, et al. Carbon tetrachloride (CCl₄) accelerated development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/steatohepatitis (NASH) in MS-NASH mice fed western diet supplemented with fructose (WDF). *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):1–13.
 15. López-Rodríguez G, Osuna SK, García MG, Dieguez TS. Effects of dietary high fructose corn syrup on regulation of energy intake and leptin gene expression in rats. *Rev Nutr [Internet].* 2015 Dec [cited 2021 Jun 22];28(6):597–605. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732015000600597&lng=en&tln g=en
 16. Kořínková L, Pražienková V, Černá L, Karnošová A, Železná B, Kuneš J, et al. Pathophysiology of NAFLD and NASH in Experimental Models: The Role of Food Intake Regulating Peptides. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(November):1–19.
 17. Chheda TK, Shivakumar P, Sadasivan SK, Chandrasekharan H, Moolemath Y, Oommen AM, et al. Fast food diet with CCl₄ micro-dose induced hepatic-fibrosis -a novel animal model. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):1–9.
 18. Marques C, Meireles M, Norberto S, Leite J, Freitas J, Pestana D, et al. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte.* 2016;5(1):11–21.
 19. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim.* 2015 Apr;49(1 Suppl):4–11.
 20. M. Grammatikopoulou, K. Gkiouras, S. Myrogiannis, I Mykoniatis, T.Goulis DBGD. Men with Prostate Cancer and Increased Cancer Risk: An Evidence Analysis Review Based on

- Randomized. 2020;1–37.
21. di Sebastiano KM, Mourtzakis M. The role of dietary fat throughout the prostate cancer trajectory. *Nutrients*. 2014;6(12):6095–109.
 22. Labbé DP, Zadra G, Yang M, Reyes JM, Lin CY, Cacciatore S, et al. High-fat diet fuels prostate cancer progression by rewiring the metabolome and amplifying the MYC program. *Nat Commun*. 2019 Sep;10(1):4358.
 23. Carreño D, Corro N, Torres-Estay V, Véliz LP, Jaimovich R, Cisternas P, et al. Fructose and prostate cancer: toward an integrated view of cancer cell metabolism. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 Mar;22(1):49–58.