

## KAJIAN LITERATUR: HUBUNGAN ANTARA ATEROSKLEROSIS DAN KARBOHIDRAT MURNI (PANGAN TINGGI GULA) MELALUI TRIGLISERIDA

*Literature Review: The Relation between Atherosclerosis and Refined Carbohydrates (High  
Sucrose Food) via Triglycerides*

**Fathma Syahbanu<sup>1\*</sup> dan Setyaning Pawestri<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

<sup>2</sup>Program Studi Ilmu dan Teknologi Pangan, Fakultas Teknologi Pangan dan Agroindustri, Universitas  
Mataram

\*e-mail: fathma.syahbanu@fikes.unsika.ac.id

### ABSTRAK

Aterosklerosis adalah kondisi dimana arteri mengalami pengerasan dikarenakan timbunan plak kolesterol. Aterosklerosis dapat memicu berbagai penyakit degeneratif seperti penyakit jantung koroner (PJK). Aterosklerosis dapat terjadi karena tingginya kadar kolesterol dalam darah dan faktor risiko trigliserida yang dikaitkan dengan konsumsi karbohidrat berlebih. Kasus penyakit kardiovaskuler banyak terjadi pada populasi dengan konsumsi karbohidrat tinggi. Hal ini dikaitkan dengan sifat aterogenik dari karbohidrat. Kelebihan glukosa dari metabolisme karbohidrat akan disintesis oleh hati menjadi trigliserida dan disimpan dalam jaringan adiposa dan dapat memicu obesitas. Diet tinggi karbohidrat diasosiasikan dengan rendahnya kadar total kolesterol, LDL-C, HDL-C dan ApoA. Utamanya, karbohidrat murni seperti gula murni (refined sugar) yang terkandung pada produk makanan dan minuman ultra proses berkaitan erat dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner. Mempertimbangkan efek negatif dari diet tinggi karbohidrat, terutama karbohidrat murni, maka perlu adanya penekanan pentingnya pemilihan sumber karbohidrat, mengurangi asupan gula tambahan seperti sukrosa dan sirup jagung tinggi fruktosa, serta meningkatkan asupan pangan utuh, alami, dan nabati, seperti sayur-sayuran dan buah-buahan.

**Kata kunci :** *aterogenik, aterosklerosis, diet tinggi karbohidrat, nabati, pangan utuh*

### ABSTRACT

*Atherosclerosis is a condition in which the arteries harden due to the build-up of cholesterol plaques. Atherosclerosis can trigger various degenerative diseases such as coronary heart disease (CHD). Atherosclerosis can occur due to high levels of cholesterol in the blood and triglyceride risk factor associated with excessive carbohydrate consumption. Many cases of cardiovascular disease occur in populations with high carbohydrate consumption. This is attributed to the atherogenic nature of carbohydrates. Excess glucose from carbohydrate metabolism will be synthesized by the liver into triglycerides and stored in adipose tissue and can lead to obesity. High-carbohydrate diet is associated with lower levels of total cholesterol, LDL-C, HDL-C and ApoA. In particular, pure carbohydrates such as sugar contained in ultra-processed food and beverage products are associated with an increased risk of coronary heart disease. Considering the negative effects of high-carbohydrate diet, especially refined carbohydrates, it is necessary to emphasize the importance of choosing carbohydrate sources, reducing added sugars intake such as sucrose and high fructose corn syrup, and also consume whole food, natural, and plant-based, such as vegetables and fruits.*

**Keywords :** *atherogenic, atherosclerosis, high-carbohydrate diet, plant-based, whole food*

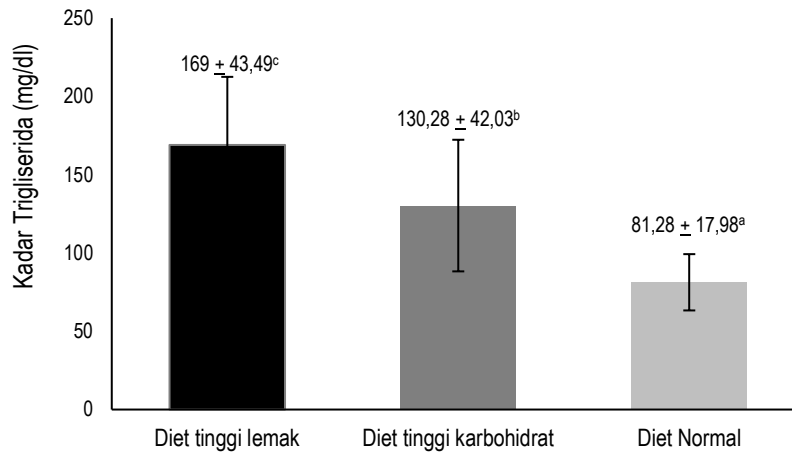
## PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan penyakit vaskuler kompleks yang diawali dengan oksidasi dan akumulasi LDL plasma pada subendotel pembuluh darah, diikuti dengan pengerahan monosit dan limfosit T akibat aktivasi sel endotel. Monosit yang terperangkap kemudian mengalami diferensiasi menjadi makrofag yang menangkap LDL dan akan teroksidasi membentuk sel busa. Kondisi ini menyebabkan aktivasi makrofag, limfosit T sel endotel, dan sel-sel otot halus mengalami proliferasi sehingga sel-sel yang teraktivasi tersebut bermigrasi dari tunika media menuju intima, serta selanjutnya terjadi pembentukan neointima. Aktivasi sel-sel ini menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi yang disertai dengan sekresi metaloproteinase dan ekspresi faktor-faktor prokoagulasi, sehingga mengakibatkan peradangan kronik pada instabilitas *plaque*. Kondisi ini selanjutnya menimbulkan *ruptur plaque* dan oklusi akut oleh proses trombosit sehingga dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis, seperti infark miokard dan stroke (National Heart, Lung, dan Blood Institute, 2016; American Heart Association News, 2015; American Heart Association, 2014).

Karbohidrat merupakan sumber kalori utama penduduk di negara Asia. Dalam proses metabolisme, karbohidrat dicerna menjadi glukosa. Glukosa ditransportasi ke dalam sel atau jaringan, selanjutnya mengalami proses metabolisme lanjutan. Glukosa akan disimpan di hati dalam

bentuk glikogen atau mengalami glikolisis menjadi piruvat dan apabila jaringan kekurangan oksigen maka selanjutnya glukosa tersebut mengalami reduksi menjadi asam laktat. Atau pun melalui asetil koenzim A, glukosa dilipogenesis menjadi lemak dalam bentuk trigliserida. Selanjutnya, trigliserida disimpan dalam jaringan adiposa (Tsalissavrina, *et al.*, 2006). Trigliserida merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis. Salah satu penyebab meningkatnya trigliserida dalam tubuh adalah diet tinggi karbohidrat (Merker, *et al.*, 2001; Tsalissavrina, *et al.*, 2006).

Karbohidrat sebagai komponen makro pangan dikonsumsi dalam prosentase yang tinggi karena dianggap aman bagi kesehatan. Namun, dewasa ini ahli mulai mengamati peranan karbohidrat terhadap terjadinya aterosklerosis. Banyak penelitian membandingkan dampak diet tinggi karbohidrat dan diet tinggi lemak pada manusia, mayoritas hasil penelitian tersebut menunjukkan diet tinggi karbohidrat memiliki persentase lebih tinggi dalam meningkatkan berat badan, meningkatkan kadar trigliserida dalam darah, serta menurunkan sensitivitas insulin dibandingkan dengan diet tinggi lemak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit kardiovaskuler cukup tinggi pada populasi yang menjadikan karbohidrat sumber makanan utama. Fenomena ini memperkuat hipotesis bahwa karbohidrat juga memiliki sifat aterogenik (American Heart Association News, 2015; Samaha, 2003; Tsalissavrina, *et al.*, 2006).



Gambar 1. Perbandingan rata-rata kadar trigliserida darah tikus antar masing-masing kelompok diet.

Konsumsi pangan utuh, nabati, dan alami dapat mencegah terjadinya aterosklerosis seperti PJK. Hal ini disebabkan dalam pangan utuh, nabati, dan alami (seperti pada buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian) mengandung zat gizi yang kompleks, seperti adanya serat, vitamin, mineral, berbagai komponen bioaktif yang dapat mencegah terjadinya aterosklerosis, serta kondisi gula pangan yang masih terikat dengan komponen jaringan-jaringan tanaman, dengan demikian gula tersebut tidak secara langsung diserap oleh sel-sel tubuh, sehingga kadar gula darah dapat terkendalikan. Pada umumnya, pangan utuh tersebut rendah akan kandungan gula bebas dan lemak, sehingga baik untuk kesehatan tubuh. Berbeda dengan pangan olahan (seperti sereal sarapan instan, sayuran kaleng, keripik, biskuit, sosis, dan lainnya) dimana sebagian besar pangan olahan umumnya menambahkan garam dan gula murni (*refined sugar*) serta menggunakan *refined flour*. Selain itu,

proses pengolahan pangan dapat menyebabkan penurunan bahkan menghilangkan kadar vitamin, mineral, serta beragam komponen bioaktif yang penting bagi kesehatan tubuh. Tujuan dari kajian literatur ini adalah untuk mengkaji lebih lanjut peranan dan mekanisme karbohidrat sebagai pemicu terjadinya aterosklerosis melalui trigliserida, serta bagaimana peranan dari pangan utuh, nabati, dan alami sebagai pangan pencegah penyakit aterosklerosis.

#### **PENGARUH DIET TINGGI KARBOHIDRAT (*REFINED CARBOHYDRATE*) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA DARAH PADA *RATTUS NOVERGICUS GALUR WISTAR***

Diet tinggi karbohidrat dapat meningkatkan kadar trigliserida darah. Tsalissavrina, *et al.*, (2006) menunjukkan bahwa kadar trigliserida darah pada tikus meningkat ketika diberi perlakuan diet tinggi karbohidrat (Gambar 1., Tabel 1.). Sehingga dapat

diasumsikan bahwa diet tinggi karbohidrat memiliki sifat sebagai aterogenik. Diet tinggi karbohidrat dapat mengakibatkan peningkatan kadar fruktosa 2,6 bifosfat yang berdampak pada fosfofruktokinase-1 menjadi lebih aktif serta memicu terjadinya proses glikolisis. Peningkatan proses glikolisis meningkatkan konversi glukosa menjadi asam lemak, sehingga terjadi kenaikan kadar asam lemak. Selanjutnya, asam lemak bebas ini bersama-sama dengan gliserol membentuk triasilgliserol. Oleh karena itu, semakin tinggi asupan karbohidrat maka kadar triasilgliserol di dalam darah juga akan semakin tinggi (Marks, 2000).

Salah satu faktor penyebab aterosklerosis yaitu hiperlipidemia yang ditandai dengan terjadinya kondisi hipertriglisieridemia (Moneta, 2016; Mayo Clinic Staff, 2016; American Heart Association, 2015). Selanjutnya, kondisi hipertriglisieridemia ini merangsang peningkatan aktivitas CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*). CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) adalah glikoprotein (bersifat hidrofobik) yang disekresikan terutama dari hati dan beredar dalam plasma, serta terikat terutama pada HDL (*High Density Lipoprotein*) (Tall, 1993). CETP ini berperan dalam transportasi lipid plasma. CETP mempromosikan transfer dua arah kolesterol ester dan trigliserida antara lipoprotein plasma. Sebagian besar kolesterol ester dalam plasma berasal dari HDL dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) dalam reaksi yang dikatalisis oleh LCAT (*Lecithin Cholesterol AcylTransferase*), serta sebagian besar trigliserida

akan memasuki plasma sebagai komponen VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) dan IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) yang disekresikan baik dari hati (VLDL) ataupun usus (kilomikron).

Efek keseluruhan dari CETP adalah mempromosikan transfer massa bersih kolesterol ester dari HDL dan LDL ke VLDL dan IDL serta mempromosikan transfer massa bersih trigliserida dari VLDL dan IDL ke LDL dan HDL (Barter, *et al.*, 2003). Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida pada HDL dan LDL (atau dikenal sebagai lipoprotein kaya trigliserida), serta peningkatan kadar kolesterol pada VLDL dan IDL (Turtle, 1999). Proses hidrolisis yang terjadi pada trigliserida yang terkandung di dalam LDL (lipoprotein kaya trigliserida) oleh enzim lipase dapat mereduksi ukuran dari komponen LDL. Hal ini menyebabkan terbentuknya partikel kecil padat atau lebih dikenal dengan *small dense* LDL yang lebih bersifat aterogenik apabila dibandingkan dengan LDL yang berukuran normal.

Beberapa faktor yang menyebabkan *small dense* LDL lebih bersifat aterogenik diantaranya: 1) lebih mudah teroksidasi, 2) lebih mudah melakukan penetrasi terhadap dinding arteri, serta 3) ukuran yang kecil pada partikel *small dense* LDL menyebabkan partikel tersebut tidak dapat dikenali lagi oleh reseptornya. Oleh karena itu, semakin tinggi kadar trigliserida dalam darah (seperti yang terjadi pada kasus diet tinggi karbohidrat dan diet tinggi lemak), maka akan meningkatkan resiko

Tabel 1. Pengaruh Diet Tinggi Lemak dan Karbohidrat Terhadap Profil Lipid Darah Berdasarkan Uji In Vivo (Model: *Rattus novergicus* Galur Wistar)

Parameter	Diet tinggi lemak	Diet tinggi karbohidrat	Diet Normal	Referensi
Kadar trigliserida serum (mg/dl) <sup>a,b</sup>	169 ± 43,49	130.28 ± 42,03	81.28 ± 17,98	Tsalissavrina, <i>et al.</i> , (2006)
Rata-rata asupan energi (kal/hari) <sup>a</sup>	80,6 ± 13,28	55,90 ± 30,23	90.69 ± 12.47	
Penurunan kadar HDL serum (%) <sup>a</sup>	40,4	12,5	5,71	

<sup>a</sup> = Pengujian dilakukan setelah 12 minggu perlakuan  
<sup>b</sup> = Batas normal kadar trigliserida darah tikus: 26-145 mg/dl (Bresnahan, 2004)

terjadinya aterosklerosis (Sacks dan Campos, 2003, Turtle, 1999).

Diet tinggi karbohidrat dapat mengakibatkan peningkatan jumlah trigliserida yang tersimpan di jaringan adiposa pada bawah kulit dan rongga perut. Sementara itu, diet tinggi lemak jenuh dapat meningkatkan aktivitas lipogenesis. Asam lemak bebas yang terbentuk akan berikatan dengan gliserol membentuk triasilgliserol. Apabila jumlah lemak dan karbohidrat makanan berlebihan serta tidak langsung digunakan, maka akan dideposit pada jaringan adiposa dalam bentuk trigliserida. Bila lemak dan karbohidrat makanan dibutuhkan, enzim lipase akan menghidrolisis trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas. Selanjutnya, asam lemak bebas ini mengalami reaksi oksidasi untuk memproduksi energi (Faisal, 2003).

Secara umum, jumlah glukosa dari makanan yang dapat diubah dan disimpan sebagai trigliserida yaitu sebesar 30%, sebesar 3% disimpan sebagai glikogen di otot dan hati, serta sebesar 67% langsung digunakan untuk menghasilkan energi. Oleh karena itu, semakin

tinggi asupan karbohidrat dan asam lemak jenuh, maka kadar trigliserida dalam darah juga semakin meningkat (Faisal, 2003, Rahmawati dan Rahyuningsih, 2014). Kenaikan kadar trigliserida meningkatkan katabolisme pada HDL. Kadar HDL yang semakin rendah berdampak pada semakin meningkatnya kadar kolesterol yang beredar di darah yang tidak tertransportasikan ke hati, serta efek dari rendahnya kadar HDL ini juga menyebabkan peningkatan terjadinya resiko aterosklerosis.

Berdasar Tsalissavrina, *et al.*, (2006), kadar insulin plasma dapat mempengaruhi kadar trigliserida di dalam darah. Hal ini ditunjukkan dengan adanya kondisi resistensi insulin sebagai akibat kondisi hiperglikemia berkepanjangan. Pada kelompok hewan percobaan yang diberi perlakuan diet tinggi karbohidrat mengalami peningkatan kadar glukosa darah yang paling tinggi. Secara normal, hormon insulin melalui aktivasi PI3K mendorong terjadinya proses degradasi apoB, namun apabila terjadi kondisi resistensi insulin maka dapat mengganggu kerja degradasi apoB tersebut (Semenkovich, 2006, Haas, *et al.*, 2013).

Kombinasi kondisi yang dapat terjadi apabila tubuh seseorang mengalami resistensi insulin antara lain: 1) kelebihan asam lemak yang tersedia, (2) degradasi apoB yang terbatas, dan (3) stabilisasi apoB yang lebih besar serta diikuti dengan terjadinya peningkatan sintesis VLDL (Verges, 2015, Ormazabal, *et al.*, 2018).

Kelompok hewan coba yang diberi perlakuan diet tinggi karbohidrat mengalami kenaikan kadar glukosa yang lebih cepat jika dibandingkan dengan kelompok diet tinggi lemak. Hal ini menyebabkan kelompok diet tinggi karbohidrat mengalami kondisi hiperglikemia yang dapat menimbulkan kondisi hiperinsulinemia. Resistensi insulin akan terjadi apabila kondisi hiperinsulinemia berlangsung dalam waktu yang lama. Efek yang ditimbulkan dari resistensi insulin yaitu penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase, sehingga berdampak pada peningkatan kadar trigliserida dalam darah.

Penelitian Tsalissavrina, *et al.*, (2006) menunjukkan bahwa perlakuan diet tinggi karbohidrat sebesar >80% total kalori akan menyebabkan kenaikan kadar trigliserida. Efek perlakuan diet tinggi karbohidrat terhadap kenaikan kadar trigliserida ini berlangsung lebih lambat jika dibandingkan dengan perlakuan diet lemak. Hal ini dikarenakan kelompok hewan coba yang diberi perlakuan diet tinggi karbohidrat mengalami proses hiperglikemia terlebih dahulu. Oleh karena itu, diet tinggi karbohidrat juga dapat bersifat aterogenik apabila dikonsumsi dalam jumlah yang berlebihan.

## **PENGARUH DIET TINGGI KARBOHIDRAT TERHADAP KADAR HDL DARAH *RATTUS NOVERGICUS* GALUR WISTAR**

Kolesterol yang dibutuhkan oleh jaringan perifer (termasuk sel-sel vaskular) disediakan melalui sintesis baru di dalam sel maupun melalui pengangkutan dari LDL. Apabila kadar LDL tinggi, maka LDL tersebut berakumulasi pada dinding arteri di mana partikel-partikel LDL akan dioksidasi dan diambil oleh sel busa, sehingga proses ini mengarah pada pembentukan dan perkembangan aterosklerosis. HDL (atau dikenal dengan kolesterol baik) melawan aterosklerosis secara langsung dengan cara: 1) menghilangkan kolesterol dari sel busa, 2) menghambat oksidasi LDL, serta 3) membatasi proses inflamasi yang mengarah pada terjadinya resiko aterosklerosis. HDL ini juga memiliki sifat antitrombotik (Barter, 2005). Dengan demikian, HDL dapat mengganggu proses aterogenesis pada beberapa tahap utama.

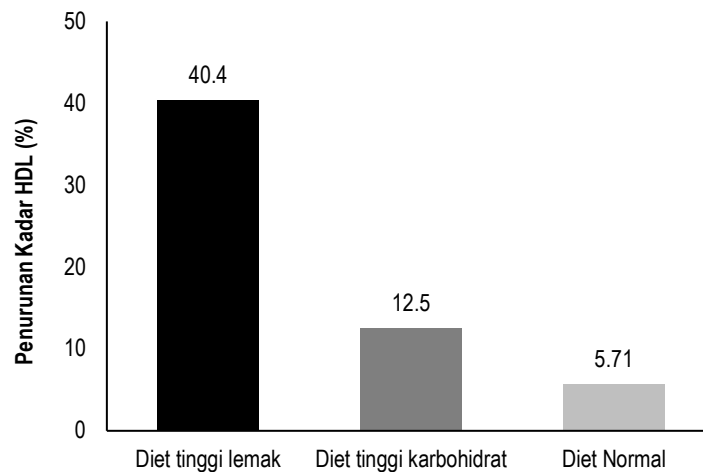
*High Density Lipoprotein* (HDL) juga berperan mengangkut kolesterol bebas dari jaringan perifer menuju hati. Selanjutnya, kolesterol bebas ini diubah menjadi kolesterol ester. Pada manusia, HDL-kolesterol (HDL-C) dapat dikembalikan ke hati melalui dua jalur: 1) penyerapan langsung oleh hati melalui reseptor *scavenger* B1 (SR-B1); atau 2) melalui peranan enzim CETP yang memindahkan kolesterol ester ke VLDL dan ditransportasi kembali menuju hati oleh LDL dan IDL, kemudian hati akan mengubah kolesterol ini menjadi garam empedu dan atau

langsung mengsekresikan ke dalam empedu (Fisher, *et al.*, 2013, Mayo Clinic Staff, 2014).

Penelitian Tsalissavrina, *et al.*, (2006) menunjukkan bahwa rata-rata kadar HDL paling kecil (akibat terjadinya penurunan kadar HDL) terdapat pada kelompok diet tinggi lemak (Gambar 2.). Sementara, pada kelompok diet tinggi karbohidrat memiliki rata-rata kadar HDL yang masih cukup tinggi (Gambar 2.). Proses penurunan kadar HDL pada kelompok diet tinggi karbohidrat berlangsung lebih lama dibandingkan dengan kelompok diet tinggi lemak. Hal ini disebabkan oleh diet tinggi lemak dapat menurunkan sensitivitas hormon leptin yang menyebabkan penurunan kadar hormon leptin (Izadi, *et al.*, 2014).

Kadar leptin yang rendah berdampak pada peningkatan nafsu makan pada kelompok diet tinggi lemak sehingga proses penurunan kadar HDL menjadi lebih cepat dibandingkan dengan

kelompok diet tinggi karbohidrat. Sebaliknya, peningkatan kadar leptin terjadi pada kelompok diet tinggi karbohidrat sehingga pada kelompok tersebut mengalami penurunan nafsu makan akibat asupan glukosa yang tinggi pada komposisi dietnya (Izadi, *et al.*, 2014). Hal ini selaras dengan penelitian yang dilaporkan oleh Badan International Resource Centre, Hormone Health Network, (2016); Klok, *et al.*, (2007); Pastore, (2003); Zhao, *et al.*, (2005), memaparkan bahwa peningkatan nafsu makan terjadi akibat efek dari diet tinggi lemak. Diet tinggi lemak ini dapat menyebabkan penurunan kadar leptin yang lebih banyak jika dibandingkan dengan diet tinggi karbohidrat. Meskipun begitu, hal ini telah membuktikan bahwa, baik pemberian diet tinggi lemak jenuh maupun diet tinggi karbohidrat, dapat menyebabkan penurunan kadar HDL kolesterol (Tabel 1; Tsalissavrina, *et al.*, 2006, Pastore, 2003).



Gambar 2. Perbandingan penurunan kadar HDL darah tikus antar masing-masing kelompok diet.

Diet tinggi lemak jenuh dan karbohidrat mampu menginduksi perubahan metabolisme yang mengakibatkan peningkatan kadar partikel *small dense* LDL (Chiu, *et al.*, 2017). Diet tinggi lemak jenuh dan karbohidrat diperkirakan dapat meningkatkan LDL terutama melalui *down-regulation* dari aktivitas reseptor LDL di hati, yang menyebabkan penurunan proses penghilangan partikel LDL (Bennet, *et al.*, 1995, Woollett, *et al.*, 1992). Sementara itu, partikel *small dense* LDL kurang bergantung pada penyerapan yang dimediasi oleh reseptor LDL daripada LDL normal (Berneis dan Krauss, 2002). Hal ini disebabkan karena partikel *small dense* LDL memiliki ukuran partikel yang jauh lebih kecil daripada LDL normal sehingga partikel tersebut tidak dapat dikenali lagi oleh reseptornya. Di samping itu, efek dari diet tinggi lemak jenuh dan karbohidrat mampu menekan jalur reseptor non-LDL yang juga bertanggung jawab untuk menghilangkan partikel *small dense* LDL.

Pastore, (2003) melaporkan bahwa kadar apolipoprotein A-1 (komponen utama penyusun HDL) dapat mengalami penurunan akibat diet tinggi lemak maupun diet tinggi karbohidrat. Peningkatan kadar Apolipoprotein A-1 dapat dilakukan dengan mengonsumsi diet tinggi asam lemak tidak jenuh tunggal (MUFA). Apolipoprotein A-1 ini berperan dalam menurunkan pembentukan LDL teroksidasi sehingga dapat mencegah terjadinya resiko aterosklerosis. Manfaat dari pengonsumsian pangan kaya MUFA untuk meningkatkan profil lipid darah telah dilaporkan oleh Miller, *et al.*, (2016).

Bukti klinis menunjukkan bahwa mengonsumsi pangan tinggi MUFA dapat menurunkan kadar LDL (Berglund, *et al.*, 2007), meningkatkan kadar HDL, menurunkan rasio TC (total kolesterol), HDL, serta berpotensi menurunkan apolipoprotein B yang merupakan apolipoprotein utama dalam LDL (Mensink, *et al.*, 2003). MUFA juga dapat membantu meningkatkan fungsi pembuluh darah.

Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa MUFA mampu meningkatkan kadar hormon insulin dan kontrol gula darah, sehingga pangan kaya MUFA ini sangat bermanfaat bagi para penderita diabetes tipe 2 (Qian, *et al.*, 2016). Makanan sumber MUFA banyak terkandung di dalam minyak zaitun, minyak kanola, alpukat, serta kacang-kacangan seperti almond dan mete. Dengan demikian, diet tinggi MUFA dapat meningkatkan kadar HDL sehingga dapat melindungi komponen LDL dari reaksi oksidasi akibat radikal bebas.

#### **PENGARUH DIET TINGGI KARBOHIDRAT MURNI (*REFINED CARBOHYDRATE*) TERHADAP PROFIL LIPID DARAH PADA OBJEK MANUSIA**

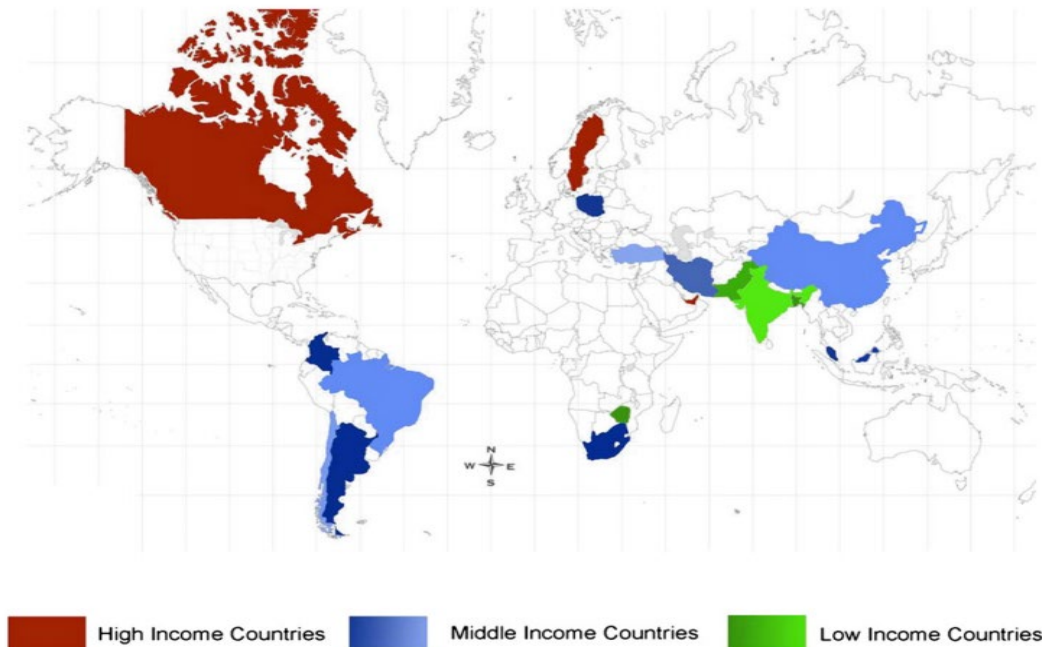
Data studi *Prospective Urban Rural Epidemiological* (PURE) dipaparkan pada World Health Federation's World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health 2016 (WCC, 2016) di Meksiko, secara radikal mengubah perspektif para peneliti mengenai "Bagaimana peranan karbohidrat dan perbedaan jenis lemak mempengaruhi kolesterol darah dan *biomarker* lipid lainnya". Para



peneliti dari Universitas McMaster, Hamilton, Canada tersebut memaparkan pengaruh asupan karbohidrat dan lemak pada profil lipid darah dari 145000 responden dengan range penghasilan rendah hingga tinggi dari 19 negara (Gambar 3.). Studi ini mengindikasikan bahwa mengurangi asupan lemak jenuh untuk menurunkan kadar kolesterol dan risiko kardiovaskuler merupakan persepsi yang salah (*misleading*) (Sigurdsson, 2016).

Pada dekade ini, kolesterol darah diasumsikan sebagai penanda yang tepat atau bersifat *robust* untuk memprediksi risiko penyakit jantung. Pada awalnya, pengurangan asupan

lemak jenuh direkomendasikan untuk mengurangi kadar kolesterol, serta karbohidrat diposisikan pada bagian bawah dalam piramida makanan, karena karbohidrat cenderung menurunkan kadar kolesterol darah. Kebijakan dari kesehatan publik juga telah merekomendasikan bahwa sekitar 60% dari kalori harian berasal dari karbohidrat (Sigurdsson, 2016). PURE melakukan studi tersebut untuk memperoleh data gizi dan lipid, mendeskripsikan asosiasi atau keterkaitan antara asupan gizi dan profil lipid darah, serta menguji efek penggantian iso-kalori dari gizi terhadap profil lipid darah.



Gambar 3. Negara-negara yang terlibat dalam studi PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiological*).

Penelitian PURE secara prospektif diukur menggunakan kuesioner frekuensi makanan yang telah tervalidasi. Biomarker lipid yang dipelajari dalam pada penelitian ini : Total Kolesterol (TC), LDL Kolesterol (LDL-C), HDL Kolesterol (HDL-C), Trigliserida (TG), Apolipoprotein A (ApoA), serta Apolipoprotein B (ApoB). Makronutrisi yang dipelajari dalam studi ini antara lain: karbohidrat, asam lemak jenuh (SFA), asam lemak tidak jenuh tunggal (MUFA), dan asam lemak tidak jenuh jamak (PUFA) (Teo, *et al.*, 2009).

Asupan diet tinggi karbohidrat diasosiasikan dengan tingginya kadar TC dan LDL-C serta rendahnya kadar HDL-C dan ApoA. Hal ini mengakibatkan: 1) rasio TC dengan HDL-C (TC/HDL-C) menjadi lebih tinggi, 2) terjadinya peningkatan rasio ApoB dengan ApoA (ApoB/ApoA), serta 3) meningkatkan kadar trigliserida (TG). Rasio ApoB dengan ApoA (ApoB/ApoA) telah berulang kali terbukti menjadi penanda (*biomarker*) risiko terjadinya kardiovaskuler yang bersifat *robust* apabila dibandingkan dengan rasio lipoprotein dengan lipid. Asupan asam lemak jenuh (SFA) yang tinggi diasosiasikan dengan kadar LDL-C yang lebih tinggi dan kadar TG yang lebih rendah. Asupan asam lemak tidak jenuh tunggal (MUFA) yang lebih tinggi diasosiasikan dengan kadar TC dan LDL-C yang rendah serta kadar ApoA yang lebih tinggi. Asupan asam lemak tidak jenuh jamak (PUFA) yang lebih tinggi diasosiasikan dengan kadar TC dan LDL-C yang lebih rendah serta secara

paradoks diasosiasikan dengan kadar ApoB yang lebih tinggi (Teo, *et al.*, 2009).

Pengganti iso-kalori dari karbohidrat dengan SFA dapat meningkatkan kadar TC sebesar 3%, kadar LDL-C sebesar 5%, dan kadar HDL-C sebesar 1%, serta menurunkan kadar TG sebesar 5%. Penggantian dari karbohidrat dengan MUFA dapat menurunkan kadar LDL-C sebesar 2%, menurunkan rasio total kolesterol (TC) dengan HDL-C (TC/HDL-C) sebesar 3%, dan juga menurunkan rasio ApoB dengan ApoA (ApoB/ApoA) sebesar 1%. Penggantian karbohidrat dengan PUFA diasosiasikan dengan sedikitnya perubahan dalam penanda lipid-lipid (Teo, *et al.*, 2009). Hal tersebut dapat disimpulkan oleh para peneliti (Teo, *et al.*, 2009) bahwa diet tinggi karbohidrat (terutama *refined carbohydrate*) memiliki efek negatif terhadap profil lipid darah. Teo, *et al.*, (2009) juga melaporkan bahwa data-data tersebut diperoleh dari studi global yang luas serta mengindikasikan bahwa *guideline* dari diet lemak dan karbohidrat membutuhkan re-evaluasi.

Kebijakan kesehatan publik, termasuk American Heart Association (AHA) dan World Health Organization (WHO) merekomendasikan sebesar 60% kalori berasal dari karbohidrat dan hanya 5 - 6% kalori berasal dari lemak jenuh. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Teo, *et al.* (2009), bersama dengan tim investigator PURE menunjukkan bahwa diet tinggi karbohidrat akan meningkatkan kadar TC dan LDL-C. Bagaimanapun, efek dari biomarker lipid yang lain seperti HDL-C, kadar trigliserida (TG), dan rasio

ApoB dengan ApoA (ApoB/ApoA) juga harus diperhatikan karena sangat berpengaruh penting dalam penentuan resiko terjadinya kardiovaskuler.

Diet kaya SFA dapat meningkatkan kadar TC dan LDL-C tetapi dapat menurunkan kadar TG, sementara diet kaya MUFA dapat meningkatkan seluruh biomarker lipid. Diet tinggi PUFA memiliki efek campuran terhadap biomarker lipid. Pada dewasa ini, banyak para ahli yang setuju terhadap diet tinggi asam lemak jenuh (SFA) dan diet tinggi karbohidrat murni (*refined carbohydrate*) tidak direkomendasikan untuk mencegah penyakit jantung. Bagaimanapun, karbohidrat dapat menyebabkan kerusakan metabolik yang lebih besar daripada asam lemak jenuh (SFA) dalam populasi yang mengalami pertumbuhan yang cepat dari orang-orang dengan metabolik abnormal yang diasosiasikan dengan obesitas dan resistensi insulin (Theo, *et al.*, 2009).

#### **FAKTA-FAKTA MENGENAI KARBOHIDRAT MURNI (GULA) LEBIH BERELASI DENGAN PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK)**

Ketika lemak jenuh diganti dengan *refined carbohydrate* dan secara spesifik dengan penambahan gula (seperti sukrosa ataupun *High Fructose Corn Syrup*), maka hasil akhir yang diperoleh yaitu timbulnya efek yang tidak diinginkan untuk kesehatan jantung. Penggantian lemak jenuh dengan karbohidrat murni dapat menyebabkan perubahan LDL, HDL, dan TG yang cenderung dapat meningkatkan terjadinya risiko penyakit jantung koroner. Selain itu, diet tinggi gula dapat

menginduksi banyak abnormalitas lainnya yang diasosiasikan dengan meningkatnya resiko penyakit jantung koroner, termasuk meningkatnya kadar glukosa, insulin, dan asam urat, ketidakseimbangan toleransi glukosa, terjadinya resistensi insulin dan leptin, terjadinya *fatty liver non-alcoholic*, dan terjadinya gangguan fungsi platelet (Szanto dan Yudkin, 1969; Reiser, *et al.*, 1979). Diet tinggi *refined carbohydrate* (gula) dapat menyebabkan terjadinya peningkatan resiko kematian akibat penyakit kardiovaskuler sebesar 3 kali lipat. Menurut Szanto dan Yudkin, (1970), gula secara aktual lebih berelasi atau lebih diasosiasikan dengan kejadian penyakit jantung koroner dan kematian.

Sama halnya seperti lemak jenuh, gula juga memiliki berbagai jenis kelas senyawa. Monosakarida seperti fruktosa dan pemanis yang mengandung fruktosa (seperti sukrosa) menyebabkan peningkatan derajat kelainan metabolik yang lebih besar daripada glukosa (baik dalam bentuk terisolasi sebagai monomer atau dalam rantai sebagai pati) dan juga menyebabkan resiko terkena penyakit jantung koroner yang lebih besar (DiNicolantonio, *et al.*, 2015). *Guideline* dari *dietary* seharusnya menggeserkan fokus dari mengurangi lemak jenuh dan dari mengganti lemak jenuh dengan karbohidrat, khususnya ketika karbohidrat-karbohidrat tersebut adalah *refined product*. Untuk mengurangi terjadinya resiko penyakit jantung koroner (PJK), *guideline* seharusnya fokus secara khusus untuk mengurangi

asupan gula, khususnya gula yang mengandung fruktosa seperti sukrosa dan *high-fructose corn syrup* dalam bentuk makanan dan minuman ultraproses (DiNicolantonio, *et al.*, 2015).

#### **GULA DAN FAKTOR-FAKTOR TERJADINYA RESIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK) SERTA PERANAN PANGAN UTUH, NABATI, DAN ALAMI UNTUK KESEHATAN TUBUH**

Apabila diet karbohidrat (khususnya *refined carbohydrate* seperti gula) menggantikan diet lemak jenuh, maka akan menimbulkan efek yang tidak diinginkan untuk profil lipid darah, antara lain: TC serum cenderung meningkat (Akinyanju, *et al.*, 1968; Naismith, *et al.*, 1974), kadar HDL-C menurun (Mensink, *et al.*, 2003; Vorster, *et al.*, 2014; Yudkin, *et al.*, 1980), serta cenderung meningkatkan kadar TG yang selalu diasosiasikan dengan penyakit jantung koroner (PJK) (Mensink, *et al.*, 2003; Taubes, 2007; Albrink, *et al.*, 1961). Szanto dan Yudkin, (1969), Szanto dan Yudkin, (1970), dan Te Morenga, *et al.*, (2014) membuktikan bahwa mengonsumsi gula dalam jumlah yang moderat mampu meningkatkan kadar TC, TG, dan LDL-C, sehingga dapat meningkatkan rasio antara TC dan HDL-C (TC/HDL-C).

Kondisi hiperglicemia dapat menyebabkan LDL terglikasi, yang ditunjukkan pada aktivasi platelet dan menginduksi inflamasi vaskular, serta hiperinsulinemia dapat meningkatkan terjadinya resiko penyakit jantung koroner melalui berbagai mekanisme, seperti menstimulasi proliferasi sel otot halus, meningkatkan lipogenesis, atau

menginduksi dislipidemia, menginduksi terjadinya inflamasi, stres oksidatif, dan menginduksi keadhesian platelet (Lustig, 2010; Bhatt dan Dransfield, 2013; Kersten, 2001; Ferretti, *et al.*, 2002; Daub, *et al.*, 2010). Gula yang mengandung fruktosa menjadi salah satu penyebab dalam peningkatan kadar insulin (DiNicolantonio, *et al.*, 2015), menurunkan sensitivitas insulin, meningkatkan kadar glukosa puasa, dan meningkatkan glukosa dan respon insulin menjadi beban sukrosa (Reiser, *et al.*, 1979). Pemberian suplementasi fruktosa cair dalam bentuk tipe diet *western* pada mencit ternyata dapat meningkatkan beban lipid dan terjadinya aterosklerosis walaupun dengan asupan kalori yang sama (*iso-caloric*).

Fruktosa dapat meningkatkan LDL teroksidasi dan efek dari LDL teroksidasi pada sel vaskular sehingga menyebabkan aterosklerosis dan penyakit arteri koroner (*Coronary Artery Disease* (CAD)), seperti terjadinya disfungsi sel endotelial atau apoptosis, pembentukan sel busa, kelainan vaskular dan terjadi kelainan pada aliran darah, inflamasi, peningkatan ekspresi molekul adhesi sel, pro-pembekuan, peningkatan kebutuhan oksigen miokardial, serta meningkatnya stres oksidatif selular (Stanhope, *et al.*, 2009, Jenkins, *et al.*, 2004). Fruktosa juga dapat meningkatkan kadar produk akhir glikasi lanjut sehingga dapat menyebabkan makrofag yang telah mengalami disfungsi (sel busa) masuk ke dinding arteri dan berkontribusi menyebabkan aterosklerosis. Stres oksidatif, ROS (*Reactive Oxygen Species*) terbentuk di jantung dan aorta,

serta peroksidasi lipid juga berperan dalam terjadinya efek kardiak akibat diinduksi oleh fruktosa, dan juga mungkin dapat meningkatkan aktivitas saraf sympathetic (Seneff, *et al.*, 2011; Lopes, *et al.*, 2014; Delbosc, *et al.*, 2005; Lanter, *et al.*, 2014).

Kelebihan fruktosa atau pemanis berfruktosa dapat meningkatkan risiko terjadinya *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), penyakit yang banyak terjadi di U.S, dan juga merupakan faktor risiko tinggi pemicu PJK (karena terasosiasi dengan inflamasi sistemik). Asosiasi antara PJK dan NAFLD lebih kuat daripada keterkaitan antara PJK dan merokok, hipertensi, gender pria, diabetes, kolesterol tinggi, atau sindrom metabolik. Secara nyata, penurunan asupan gula, khususnya sukrosa dan *high-fructose corn syrup* (HFCS) dapat menyebabkan terjadinya regresi NAFLD dan penurunan terjadinya risiko PJK (Chhabra, *et al.*, 2013; Lim, *et al.*, 2010; Schwarz, *et al.*, 2015).

Gula-gula yang secara alami terkandung di dalam pangan utuh seperti buah-buahan dan sayur-sayuran, diasosiasikan dengan risiko rendah PJK, kardiovaskular dan penyakit degeneratif. Pangan utuh mengandung gula pada kadar rendah, juga mengandung serat, air, dan konstituen sehat lainnya (seperti komponen bioaktif). Masalah utama terletak pada karbohidrat murni seperti gula murni. Produk dengan proses pemurnian (*minimally refined products*) seperti jus buah, dan produk ultra proses dianggap berkontribusi meningkatkan risiko PJK.

Diperkirakan sekitar 75% dari seluruh pangan kemasan dan minuman di U.S mengandung gula tambahan (Hansen, *et al.*, 2010; Wang, *et al.*, 2014; Ng SW, *et al.*, 2012). Oleh karena itu, untuk menghindari aterosklerosis, sebaiknya meningkatkan konsumsi karbohidrat kompleks dan mengurangi asupan karbohidrat murni. Contoh dari karbohidrat kompleks antara lain: ubi rebus, jagung rebus, biji-bijian utuh, buah-buahan, dan bentuk bahan pangan lainnya yang mengalami proses pengolahan secara minimal. Sementara, contoh dari karbohidrat murni berupa biskuit, roti putih, mi, dan produk makanan pabrikan lainnya.

Pangan olahan seperti roti, keripik, sereal instan, dan biskuit, umumnya memiliki dampak negatif bagi kesehatan, sehingga kadar asupannya harus dibatasi. Bahan-bahan seperti garam, gula, dan lemak terkadang ditambahkan ke makanan olahan untuk membuat rasanya lebih menarik dan memperpanjang umur simpannya, atau dalam beberapa kasus berkontribusi pada struktur makanan, seperti garam dalam roti atau gula dalam kue. Berbeda halnya dengan pangan utuh, nabati, dan alami yang kaya akan kandungan zat gizi seperti serat, vitamin dan mineral, serta beragam komponen bioaktif yang berkontribusi terhadap pencegahan penyakit degeneratif/penyakit tidak menular. Komponen bioaktif, seperti flavonoid, polifenol, asam lemak tidak jenuh (DHA dan EPA), antosianin, beta karoten, dan lainnya, yang terkandung dalam pangan utuh tersebut dapat

bertindak sebagai antioksidan alami, antihipertensi, antidiabetes, hingga antikanker. Oleh karena itu, komponen bioaktif yang terkandung dalam pangan utuh dapat bertindak sebagai anti-aterosklerosis sebab memiliki kemampuan sebagai antioksidan dan antihipertensi.

## KESIMPULAN

Asupan makanan dari karbohidrat perlu diperhatikan dikarenakan adanya sifat aterogenik pada diet tinggi karbohidrat yang dapat menaikkan kadar trigliserida darah. Diet tinggi karbohidrat, khususnya karbohidrat murni (seperti gula) meningkatkan risiko resistensi insulin dan diabetes dimana penderita diabetes lebih berisiko mengalami penyakit *coronary atherosclerosis* dibandingkan dengan orang yang tidak menderita diabetes. Asupan tinggi karbohidrat murni selain dapat meningkatkan terjadinya risiko PJK juga dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan metabolik seperti obesitas dan diabetes. Dikarenakan meningkatnya kadar glukosa darah, insulin, dan asam urat; terjadinya resistensi insulin dan leptin; terjadi ketidakseimbangan toleransi glukosa; serta terjadinya gangguan fungsi platelet. Untuk mengurangi terjadinya risiko (PJK), *guideline* dan rekomendasi kesehatan perlu menekankan pentingnya mengurangi asupan gula, khususnya gula yang mengandung fruktosa seperti sukrosa dan *high-fructose corn syrup* dalam bentuk makanan dan minuman, serta meningkatkan asupan pangan utuh, nabati, dan alami, seperti sayur-sayuran dan buah-buahan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akinyanju, P.A., Qureshi, R.U., Salter, A.J., and Yudkin, J. (1968). Effect of an "atherogenic" diet containing starch or sucrose on the blood lipids of young men. *Nature*, 218: 975-977. doi: 10.1038/218975a0.
- Albrink, M.J., Meigs, J.W., and Man, E.B. (1961). Serum lipids, hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*, 31:4-23.
- American Heart Association News. (2015). Carbohydrate and Atherosclerosis. [https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Atherosclerosis\\_UCM\\_305564\\_Article.jsp#.W Gh-6IOLTIU](https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Atherosclerosis_UCM_305564_Article.jsp#.W Gh-6IOLTIU). Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- American Heart Association. (2014). Cholesterol and Atherosclerosis. [https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Good-vs-Bad-Cholesterol\\_UCM\\_305561\\_Article.jsp#.WG h\\_cFOLTIU](https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Good-vs-Bad-Cholesterol_UCM_305561_Article.jsp#.WG h_cFOLTIU). Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- American Heart Association. (2015). Hyperlipidemia and Atherosclerosis. [https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Hyperlipidemia\\_UCM\\_434965\\_Article.jsp#.WGh9\\_IOLTIU](https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Hyperlipidemia_UCM_434965_Article.jsp#.WGh9_IOLTIU). Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- Barter, P. (2005). The Role Of HDL-Cholesterol In Preventing Atherosclerotic Disease. *Eur Heart J Suppl*, 7:F4-F8.
- Barter, P.J., Brewer, H.B., Chapman, J.M.J., Hennekens, C.H., Rader, D.J., and Tall, A.R. (2003). Cholesteryl Ester Transfer Protein: A Novel Target for Raising HDL and Inhibiting Atherosclerosis. *J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 23(2):160-167. doi: 10.1161/01.ATV.0000054658.91146.64.

- Bennett, A.J., Billett, M.A., Salter, A.M., Mangiapane, E.H., Bruce, J.S., Anderton, K.L., Marenah, C.B., Lawson, N., and White, D.A. (1995). Modulation Of Hepatic Apolipoprotein B, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coa Reductase And Low-Density Lipoprotein Receptor mRNA and Plasma Lipoprotein Concentrations By Defined Dietary Fats. Comparison Of Trimyristin, Tripalmitin, Tristearin And Triolein. *Biochem J*, 311:167–173. Epub 1995/10/01. eng.
- Berglund, L., Lefevre, M., Ginsberg, H.N., Kris-Etherton, P.M., Elmer, P.J., Stewart, P.W., Ershow, A., Pearson, T.A., Dennis, B.H., Roheim, P.S., Ramakrishnan, R., Reed, R., Stewart, K., Phillips, K.M., DELTA Investigators. (2007). Comparison of Monounsaturated Fat With Carbohydrates As A Replacement For Saturated Fat In Subjects With A High Metabolic Risk Profile: Studies In The Fasting and Postprandial States. *Am J Clin Nutr*, 86:1611–1620.
- Berneis, K.K., Krauss, R.M. (2002). Metabolic Origins And Clinical Significance of LDL Heterogeneity. *J Lipid Res*, 43(9):1363–79. Epub 2002/09/18. eng. pmid:12235168.
- Bhatt, S.P., and Dransfield, M.T. (2013). Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*, 162:237-251. doi: 10.1164/rccm.200903-0347PP.
- Bresnahan, J. (2004). Biological and Physiological Data on Laboratory Animal. USA: Kansas State University.
- Bruckdorfer, K.R., Worcester, N.A., and Yudkin, J. (1977). Influence of diet on rat platelet aggregation. *Nutr Metab* 1977;21 Suppl 1:196-8. doi: 10.1159/000176160.
- Chhabra, R., O'Keefe, J.H., Patil, H., O'keefe, E., Thompson, R.C., Ansari, S, Kennedy, K.F, Lee, L.W., and Helzberg, J.H. (2013). Association of coronary artery calcification with hepatic steatosis in asymptomatic individuals. *Mayo Clin Proc*, 88:1259-1265. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.025.
- Chiu, S., Williams, P.T., Krauss, R.M. (2017). Effects Of A Very High Saturated Fat Diet On LDL Particles In Adults With Atherogenic Dyslipidemia: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 12(2):e0170664. doi:10.1371/journal.pone.0170664.
- Daub, K., Seizer, P., Stellos, K., Kramer, B.F.M Bigalke, B., Schaller, M., Fateh-Moghadam, S., Gawaz, M., and Lindemann, S. (2010) Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation. *Semin Thromb Hemost*, 36:146-56. doi: 10.1055/s-0030-1251498.
- Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J.P, Cros, G., and Azay, J. (2005). Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis*, 179:43-49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.10.018>.
- DiNicolantonio, J.J., O'Keefe, J.H., and Lucan, S.C. (2015). Added Fructose: A Principal Driver of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Consequences. *Mayo Clin Proc*, 90:372-381. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.019.
- DiNicolantonio, J.J., O'Keefe, J.H., and Lucan, S.C. (2015). The evidence for saturated fat and for sugar related to coronary heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(5):464-472. doi: 10.1016/j.pcad.2015.11.006.
- Faisal, B. (2003). Mencegah Serangan Penyakit Jantung dengan menekan kolesterol. Kardia Iqratama. Jakarta.

- Ferretti, G., Rabini, R.A., Bacchetti, T., Vignini, A., Salvolini, E., Ravaglia, F., Curatola, G., and Mazzanti, L. (2002). Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:2180-2184.
- Fisher, E.A., Feig, J.E., Hewing, B., Hazen, S.L., and Smith, J.D. (2012). HDL Function, Dysfunction, and Reverse Cholesterol Transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(12): 2813–2820.. doi:10.1161/ATVBAHA.112.30013
- Haas, M.E., Attie, A.D., Biddinger, S.B. (2013). The Regulation Of Apob Metabolism By Insulin. *Trends Endocrinol Metab*, 24(8):391–397. doi:10.1016/j.tem.2013.04.001.
- Hansen, L., Dragsted, L.O., Olsen, A., Christensen, J., Tjonneland, A., Schmidt, E.B., and Overvad, K. (2010). Fruit and vegetable intake and risk of acute coronary syndrome. *Br J Nutr*, 104:248-255. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114510000462>
- International Resource Centre, Hormone Health Network. (2016). Leptin Hormone. <https://www.hormone.org/hormones-and-health/what-do-hormones-do/cortisol/Leptin>. Diakses pada tanggal 1 Januari 2017.
- Izadi, V., Bank, S.S., Azadbakht, L. (2014). Dietary Intakes And Leptin Concentrations. *ARYA Atheroscler*, 10(5):266-272.
- Jenkins, A.J., Best, J.D., Klein, R.L, and Lyons, T.J. (2004). Lipoproteins, glycoxidation and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 20:349-368. <https://doi.org/10.1002/dmrr.491>.
- Kersten, S. (2001). Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO reports*, 2:282-286.. doi: 10.1093/embo-reports/kve071.
- Klok, M.D., Jakobsdottir S., and Drent, M.L. (2007). The role of Leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans : a review. *Obesity reviews*, 8(1):21-34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x.
- Lanter, B.B., Sauer, K., and Davies, D.G. (2014). Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *mBio* 5:e01206-14. doi: 10.1128/mBio.01206-14.
- Lim, J.S., Mietus-Snyder, M., Valente, A., Schwarz, J.M, and Lustig, R.H. (2010). The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2010;7:251-264.. doi:10.1038/nrgastro.2010.41.
- Lopes, A., Vilela, T.C., Taschetto, L., Petronilho, F., Dal-Pizzol, F., Streck, E.L., Ferreira, G.C., and Schuck, P.F. (2014). Evaluation of the Effects of Fructose on Oxidative Stress and Inflammatory Parameters in Rat Brain. *Mol Neurobiol*, 50(3):1124-1130. doi: 10.1007/s12035-014-8676-y.
- Lustig, R.H. (2010). Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc*, 110(9):1307-1321.doi: 10.1016/j.jada.2010.06.008.
- Marks, D.B. 2000. Biokimia Kedokteran Dasar. EGC. Jakarta.
- Mayo Clinic Staff. 2014. HDL. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/hdl-cholesterol/art-20046388>. Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- Mayo Clinic Staff. 2016. Hyperlipidemia. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/home/ovc-20181871>. Diakses pada tanggal 1 Januari 2017.



- Mensink, R.P., and Katan, M.B. (1992). Effect Of Dietary Fatty Acids On Serum Lipids And Lipoproteins: A Meta-Analysis Of 27 Trials. *Arterioscler Thromb*, 12: 911–919.
- Mensink, R.P., Zock, P.L., Kester, A.D., and Katan, M.B. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 77(5):1146-1155. doi: 10.1093/ajcn/77.5.1146.
- Merker, M., Valez-Carrasco, W., Hudgins, L.C., and Breslow, J.L. (2001). Compare with saturated fatty acids, dietary monounsaturated fatty acids and carbohydrates increase atherosclerosis and VLDL cholesterol levels in LDL receptor-deficient, but not apolipoprotein E-deficient, mice. *PNAS. J. Med Sci.*, 98 (23) 13294-13299. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.231490498>.
- Miller, M., Sorkin, J.D., Mastella, L., Sutherland, A., Rhyne, J., Donnelly, P., Simpson, K., Goldberg, A.P. (2016). Poly is More Effective Than Monounsaturated Fat For Dietary Management In The Metabolic Syndrome: The Muffin Study. *J Clin Lipid*, 10: 996–1003.
- Moneta. 2016. Society for Vascular Surgery. <https://vascular.org/patient-resources/vascular-conditions/hyperlipidemia>. Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- Moyer. 2010. Carbs Against Cardio : More Evidence That Refined Carbohydrates, Not Fats, Threaten The Heart. <https://www.google.co.id/search?q=Myers.+Interrelationship+between+Carbohydrate+and+lipid+Metabolism%E2%80%9DBiological+Chemistry%2C+California+State+University%2C+Long+Beach%3B+2003&aq=chrome..69i57.1059j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF8#q=Carbs+against+Cardio:+More+Evidence+that+Refined+Carbohydrate+s%2C+not+Fats%2C+Threaten+the+Heart>. Diakses pada tanggal 1 Januari 2017.
- Naismith, D.J., Stock, A.L., and Yudki, J. (1974). Effect of changes in the proportions of the dietary carbohydrates and in energy intake on the plasma lipid concentrations in healthy young men. *Nutr Metab*, 16(5):295-304. doi: 10.1159/000175501.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2016). Atherosclerosis. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis>. Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- Ng, S.W., Slining, M.M., and Popkin, B.M. (2012). Use of caloric and noncaloric sweeteners in US consumer packaged foods, 2005-2009. *J Acad Nutr Diet*, (11):1828-34.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.07.009>
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O. Aguayo, C., Salomon, C., Zuñiga, F.A. (2018). Association Between Insulin Resistance And The Development of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Diabetol*, 17:122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>.
- Pastore, R. (2003). Getting to the heart of the matter. <https://metabolism.com/healthbytes>. Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- Qian, F., Korat, A.A., Malik, V, and Hu, F.B. (2016). Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid–Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid–Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 39:1448–1457. DOI: 10.2337/dc16-0513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457635/>

- Rahmawati, F.C., dan Rahayuningsih, H.M. (2014). Pengaruh Pemberian Sup Jamur Tiram Putih (*Pleurotus Ostreatus*) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Subjek Obesitas. *J Coll Nutr*, 3(4): 943-950.
- Reiser, S., Handler, H.B., Gardner, L.B., Hallfrisch, J.G., Michaelis 4th, O.E., and Prather, E.S. (1979). Isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans. II. Effect on fasting blood insulin, glucose, and glucagon and on insulin and glucose response to a sucrose load. *Am J Clin Nutr*, 32(11):2206-16. doi: 10.1093/ajcn/32.11.2206.
- Sacks, F.M., and Campos, H. (2003). Low-Density Lipoprotein Size and Cardiovascular Disease: A Reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(10):4525-4532. doi: 10.1210/jc.2003-030636.
- Samaha, F.F., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K.L., Daily, D.A., McGrory, J., Williams, T., Williams, M., Gracely, E.J., and Stern, L. (2003). A low carbohydrate as compared with a low fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*, 348(21):2074-81. doi: 10.1056/NEJMoa022637.
- Schwarz, J.M., Noworolski, S.M., Wen, M.J., Dyachenko, A., Prior, J.L., Weinberg, M.E., Herraiz, L.A., Tai, V.W., Bergeron, N., Bersot, T.P., Rao, M.N., Schambelan, M., and Mulligan, K. (2015). Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(6):2434-42. doi:10.1210/jc.2014-3678.
- Semenkovich, C.F. (2006). Insulin Resistance And Atherosclerosis. *J Clin Investig*, 116(7):1813-1822.
- Seneff, S., Wainwright, G., and Mascitelli, L. (2011). Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Arch Med Sci*, 7(1):8-20. doi: 10.5114/aoms.2011.20598.
- Sigurdsson, A.F. (2016). High carbohydrate intake worse than high fat for blood lipids. <https://www.docsopinion.com/2016/08/01/c-arbohydrate-fat-and-lipids/>. Diakses pada tanggal 31 Desember 2016.
- Stanhope, K.L., Schwarz, J.M., Keim, N.L., Griffen, S.C., Bremer, A.A., Graham, J.L., Hatcher, B., Cox, C.L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J.P., Seibert, A., Krauss, R.M., Chiu, S., Schaefer, E.J., Ai, M., Otokoza, S., Nakajima, K., Nakano, T., Beyesen, C., Hellerstein, M.K., Berglund, L., and Havelet, P.J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*, 119(5):1322-34. doi: 10.1172/JCI37385.
- Szanto, S., and Yudkin, J. (1969). Plasma lipids, glucose tolerance, insulin levels and body-weight in men after diets rich in sucrose. *Proc Nutr Soc*, 28:11a-2a.
- Szanto, S., and Yudkin, J. (1969). The effect of dietary sucrose on blood lipids, serum insulin, platelet adhesiveness and body weight in human volunteers. *Postgrad Med J*, 45:602-607.
- Szanto, S., and Yudkin, J. (1970). Dietary sucrose and platelet behaviour. *Nature*, 225:467-468.
- Tall, A.R. (1993). Plasma Cholesteryl Ester Transfer Protein. *J Lipid Res*, 34:1255-1274.
- Taubes, G. 2007. Good calories, Bad Calories. Knopf. New York.
- Te Morenga, L.A., Howatson, A.J., Jones, R.M., and Mann, J. 2014. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr.*, 100(1):65-79. doi: 10.3945/ajcn.113.081521.

- Teo, K., Chow, C.K., Vaz, M., Rangarajan, S., Yusuf, S., PURE Investigators-Writing group. (2009). The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*, 158(1):1-7.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2009.04.019.
- Tsalissavrina, I., Wahono, D., dan Handayani, D. (2006). Pengaruh pemberian diet tinggi karbohidrat dibandingkan diet tinggi lemak terhadap kadar trigliserida dan HDL darah pada *Rattus norvegicus* galur Wistar. *J. Kedokteran*, 22(2):80-89.
- Turtle J. Diabetes in the Millenium: Lipid Metabolism in Diabetes (Chapter 32), Sydney, Australia 1999; 317-327.
- Vasselli, J.R., Scarpace, P.J., Harris, R.B., and Banks, W.A. (2013). Dietary components in the development of leptin resistance. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)* 4(2):164-75. doi: 10.3945/an.112.003152.
- Verges, B. (2015). Pathophysiology Of Diabetic Dyslipidaemia: Where Are We? *Diabetologia*, 58(5):886-99.
- Vorster, H.H., Kruger, A., Wentzel-Viljoen, E., Kruger, H.S., and Margetts, B.M. (2014). Added sugar intake in South Africa: findings from the Adult Prospective Urban and Rural Epidemiology cohort study. *Am J Clin Nutr*, 99(6):1479-86. doi: 10.3945/ajcn.113.069005.
- Wang, X., Ouyang, Y., Liu, J., Zhu, M., Zhao, G., Bao, W., and Hu, F.B. (2014). Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 349:g4490. doi: 10.1136/bmj.g4490.
- Woollett, L.A., Spady, D.K., Dietschy, J.M. (1992). Saturated And Unsaturated Fatty Acids Independently Regulate Low Density Lipoprotein Receptor Activity And Production Rate. *J Lipid Res*, 33(1):77-88. Epub 1992/01/01. eng. pmid:1552235.
- Yudkin, J., Kakkar, V.V., and Szanto, S. (1969). Sugar intake, serum insulin and platelet adhesiveness in men with and without peripheral vascular disease. *Postgrad Med J*, 45:608-611.
- Yudkin, J., Kang, S.S., and Bruckdorfer, K.R. (1980). Effects of high dietary sugar. *BMJ*, 281:1396.
- Zhao, S., Kusminski, C.M., Elmquist, J.K., and Schere, P.E. (2020). Leptin: Less is more. *Diabetes*, 69(5):823-829. doi: 10.2337/dbi19-0018.