



## The genetic variation of apolipoprotein A-I increases the risk of dyslipidemia in the Javanese population

### Variasi genetik apolipoprotein A-I meningkatkan risiko dislipidemia pada etnis Jawa

Dwi Eni Danarsih<sup>1</sup>, Pramudji Hastuti<sup>2</sup>, Ahmad Hamim Sadewa<sup>3</sup>

<sup>\*1</sup>Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta, Jl. Brawijaya Jl. Ringroad Barat, Gamping Kidul, Ambarketawang, Gamping, Sleman, DI Yogyakarta, Indonesia

<sup>2,3</sup>Universitas Gadjah Mada, Senolowo, Jl. Farmako, Sekip Utara, Depok, Sleman, DI Yogyakarta, Indonesia

#### INFO ARTIKEL

##### ARTICLE HISTORY:

Artikel diterima: 25 April 2025

Artikel direvisi: 28 April 2025

Artikel disetujui: 29 April 2025

##### KORESPONDEN

(Dwi Eni Danarsih,  
[dwieni.tbd@gmail.com](mailto:dwieni.tbd@gmail.com), Orcid ID: 0000-0001-8464-4679)

##### ORIGINAL ARTICLE

Halaman: 82 - 90

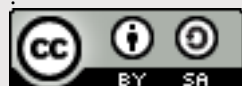
DOI:

<https://doi.org/10.30989/mik.v14i1.1627>

Penerbit:

Universitas Jenderal Achmad Yani  
Yogyakarta, Indonesia.

Artikel terbuka yang berlisensi CC-BY-SA



#### ABSTRACT

**Background:** Dyslipidemia, a risk factor for cardiovascular disease, is a public health concern in Indonesia due to its prevalence. Genetic variants in ApoA-I rs670 and rs5070 have been linked to cholesterol, insulin, and obesity levels. Research on genetic variation continues to yield diverse results in numerous populations, including the Javanese.

**Objective:** The purpose of this study is to find out if there is a correlation between Apolipoprotein A-I rs670 and rs5070 genetic variations and dyslipidemia.

**Methods:** This study included 60 patients with dyslipidemia and 60 Javanese ethnic controls. Cases and controls were matched according to gender and age. Patients with dyslipidemia are identified using the normal value limit for NCEP ATP III cholesterol. The genotype of the respondents was determined using the PCR-RFLP method.

**Results:** The CT/TT genotype rs5070 was more susceptible to dyslipidemia than the CC genotype (OR 4.466; 95% CI 1.451-13.751; p 0.009). The T allele increased the probability of developing dyslipidemia compared to the C allele (OR 4.186; 95% CI 1.452-12.068; p=0.008).

**Conclusion:** The genetic polymorphism rs5070 is linked to the prevalence of dyslipidemia. The AACC haplotype is a genetic protection against dyslipidemia.

**Keywords:** *APOA-I, Dyslipidemia, Genetic Variation, HDL, Rs5070*

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Dislipidemia, salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular, merupakan masalah kesehatan masyarakat di Indonesia karena prevalensinya yang tinggi. Varian genetik pada ApoA-I rs670 dan rs5070 telah dikaitkan dengan kadar kolesterol, insulin, dan obesitas. Penelitian tentang variasi genetik terus menghasilkan hasil yang beragam pada berbagai populasi, termasuk suku Jawa.

**Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada korelasi antara variasi genetik Apolipoprotein A-I rs670 dan rs5070 dengan dislipidemia.

**Metode:** Penelitian ini melibatkan 60 pasien dislipidemia dan 60 kontrol etnis Jawa. Kasus dan kontrol dicocokkan menurut jenis kelamin dan usia. Pasien dislipidemia diidentifikasi menggunakan batas nilai normal kolesterol NCEP ATP III. Genotipe responden ditentukan menggunakan metode PCR-RFLP.

**Hasil:** Genotipe CT/TT rs5070 lebih rentan terhadap dislipidemia daripada genotipe CC (OR 4,466; 95% CI 1,451-13,751; p 0,009). Alel T meningkatkan kemungkinan terjadinya dislipidemia dibandingkan dengan alel C (OR 4,186; 95% CI 1,452-12,068; p=0,008).

**Kesimpulan:** Polimorfisme genetik rs5070 dikaitkan dengan prevalensi dislipidemia. Haplotype AACC merupakan perlindungan genetik terhadap dislipidemia.

**Kata kunci:** ApoA-I, dislipidemia, HDL, rs5070, variasi genetik.

## PENDAHULUAN

Sindrom metabolik menjadi epidemi global akibat meningkatnya jumlah penderita obesitas. Jumlah penderita sindrom metabolik di perkirakan mencapai 12-37% pada populasi Asia dan 12-26% pada populasi Eropa. Prevalensi sindrom metabolik di Indonesia sebesar 28% pada pria dan 46% pada wanita.<sup>1</sup> Sindrom metabolik merupakan kumpulan faktor risiko serangan jantung yang meliputi obesitas, hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes, dan peningkatan glukosa darah puasa<sup>2</sup>. Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko atherosklerosis karena perubahan komposisi kolesterol yang tidak sehat (non-HDL) dapat memicu pembentukan plak di pembuluh darah. Pertumbuhan plak dapat mengganggu sirkulasi dan menyebabkan penyakit jantung<sup>3</sup>.

Dislipidemia dapat disebabkan karena kelainan genetik atau akibat menderita penyakit lain seperti hipotiroidisme, sindrom nefrotik, diabetes melitus, dan sindrom metabolik<sup>4</sup>. Kelainan genetik yang dapat menyebabkan rendahnya kadar kolesterol HDL antara lain, defisiensi atau variasi ApoA-I, defisiensi Lecithin Cholesterol Acyltransferase (LCAT), ABCA1, dan SCARB1<sup>5</sup>.

Menurut Dawar *et al*, peran variasi ApoA-I rs670 dan rs5070 terhadap dislipidemia belum dipastikan secara jelas. Beberapa penelitian menemukan bahwa rs670 dan rs5070 berperan pada proses transkripsi gen ApoA-I. Transisi nukleotida G ke A posisi -75 pada rs670 diketahui dapat

menurunkan afinitas ikatan protein penekan transkripsi gen ApoA-I. Penurunan represi gen ini memungkinkan peningkatan transkripsi ApoA-I. Substitusi sitosin oleh timin pada posisi +83 gen ApoA-I (rs5070) mempengaruhi demetilasi gen ini sehingga kemungkinan meningkatkan transkripsi gen ApoA-I<sup>6</sup>. Peningkatan transkripsi gen ApoA-I berhubungan dengan peningkatan HDL sehingga dapat menurunkan risiko dislipidemia<sup>7</sup>. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara variasi genetik ApoA-I rs670 dan rs5070 dengan dislipidemia.

## BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dislipidemia dan non-dislipidemia. Penentuan kelompok ditentukan melalui hasil pemeriksaan profil lipid. Subyek penelitian yang memiliki kadar kolesterol yang memenuhi satu saja kriteria tidak normal (LDL  $\geq 130$  mg/dL, kolesterol total  $\geq 200$  mg/dL, HDL  $< 40$  mg/dL, atau kadar trigliserida  $\geq 150$  mg/dL), akan dimasukkan ke dalam kelompok dislipidemia. Semua subyek penelitian merupakan etnis Jawa berusia 18-50 tahun yang diambil dari beberapa rumah sakit, puskesmas, dan masyarakat di wilayah Kota Yogyakarta, Kabupaten Bantul, dan Kabupaten Sleman. Subyek yang sedang hamil dan menyusui, serta mengonsumsi obat yang memengaruhi kadar kolesterol tidak diikutkan dalam penelitian. Jumlah total subyek penelitian sebesar 120 orang, 60 orang pada kelompok dislipidemia dan 60 orang pada kelompok non-dislipidemia.

Kedua kelompok sudah dilakukan matching jenis kelamin dan usia.

Subyek penelitian diukur tinggi badan dan berat badannya, selanjutnya sampel darah diambil dari vena untuk pemeriksaan profil lipid dan isolasi DNA. Pemeriksaan profil lipid meliputi pemeriksaan kadar kolestrol total, HDL, LDL, dan trigliserida menggunakan alat Cobas c111 analyzer. Isolasi DNA menggunakan reagensia *Favorgen Kit*. Penentuan variasi genetik ApoA-I rs670 dan rs5070 menggunakan metode PCR-RFLP. Sampel DNA kemudian diamplifikasi menggunakan primer untuk gen ApoA-I (*forward*: 5'-AGGGACAGAGCTGATCCTTGAAGCTCTTAA G-3', *reverse*: 5'-TTAGGGGAC ACCTAGCCCTCAGGAAGAGCA-3') dengan suhu *initial* denaturasi 94°C selama 5 menit, denaturasi pada suhu 94°C selama 30 detik, *annealing* pada suhu 57°C selama 30 detik, ekstensi pada suhu 72°C selama 30 detik, dan ekstensi final 72°C selama 5 menit, dalam 35 cycles<sup>6</sup>. Produk PCR kemudian dilakukan elektroforesis dengan agarose 2%.

Produk PCR sebesar 435 bp kemudian dipotong menggunakan enzim *MspI* dengan inkubasi pada suhu 37°C selama satu malam (*overnight*). Setelah inkubasi, hasil digesti dilakukan elektroforesis menggunakan agarose 3%. Hasil digesti terbentuk 4 fragmen yaitu 66 bp, 114 bp, 46 bp, dan 209 bp. Genotip AACC terlihat pada 46, 180, dan 209 bp; GGCT terlihat pada 46, 66, 114, 209, 255 bp; GACT pada 46, 66, 114, 180, 209, 255bp; GGCC pada 46, 66, 114, dan 209 bp; serta GACC pada 46, 66, 114, 180, dan 209bp<sup>6</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelompok dislipidemia memiliki rata-rata kadar kolesterol HDL lebih rendah daripada kontrol. Rata-rata kadar kolesterol LDL, trigliserida, dan kolesterol total kelompok dislipidemia lebih tinggi daripada kontrol. Jumlah laki-laki dan perempuan pada kedua kelompok sama. Rata-rata usia subyek penelitian pada kedua kelompok adalah 46 tahun dan secara statistik tidak berbeda (Tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian**

| Karakteristik                           | Dislipidemia (n=60) | Kontrol (n=60)      | Nilai <i>p</i> |
|-----------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| Laki-laki                               |                     |                     |                |
| Perempuan                               | 14 (23,3%)          | 14 (23,3%)          | 1,000          |
|                                         | 46 (76,7%)          | 46 (76,7%)          |                |
| Usia (tahun)                            | 46 ± 11             | 47 ± 13             | 0,720          |
| Obesitas                                | 35 (58,3%)          | 26 (43,3%)          | 0,144          |
| Tidak                                   | 25 (41,7%)          | 34 (56,7%)          |                |
| Tekanan darah sistolik (mmHg)           | 117,5 (100-180)     | 115 (90 – 190)      | 0,512*         |
| Tekanan darah diastolik (mmHg)          | 80(60-100)          | 80(60 -145)         | 0,870*         |
| Kadar HDL plasma puasa (mg/dL)          | 36,77 ± 7,11        | 49,36 ± 7,98        | 0,001          |
| Kadar LDL plasma puasa (mg/dL)          | 104,79 ± 26,79      | 92,47 ± 21,21       | 0,006          |
| Kadar Trigliserida plasma puasa (mg/dL) | 139,54 (34,88-530)  | 90,35(48,96-137,92) | <0,001*        |
| Kadar kolesterol total (mg/dL)          | 173,30 ± 33,11      | 159,89 ± 24,35      | 0,013          |
| Resistensi Insulin                      |                     |                     |                |
| Ya                                      | 16                  | 10                  | 0,268          |

| Karakteristik            | Dislipidemia (n=60) | Kontrol (n=60) | Nilai <i>p</i> |
|--------------------------|---------------------|----------------|----------------|
| Tidak                    | 44                  | 50             |                |
| Riwayat Dislipidemia     |                     |                |                |
| Ya                       | 9 (15%)             | 10 (16,7%)     | 0,803          |
| Tidak                    | 51 (85%)            | 50 (83,3%)     |                |
| Riwayat Diabetes Melitus |                     |                |                |
| Ya                       | 4 (6,7%)            | 0              | 0,059**        |
| Tidak                    | 56 (93,3%)          | 60 (100%)      |                |

\*Menggunakan Uji Statistik non parametrik, *Mann Whitney U Test*, \*\**Fisher Exact Test*. Nilai *p* signifikan bila  $< 0,05$ .

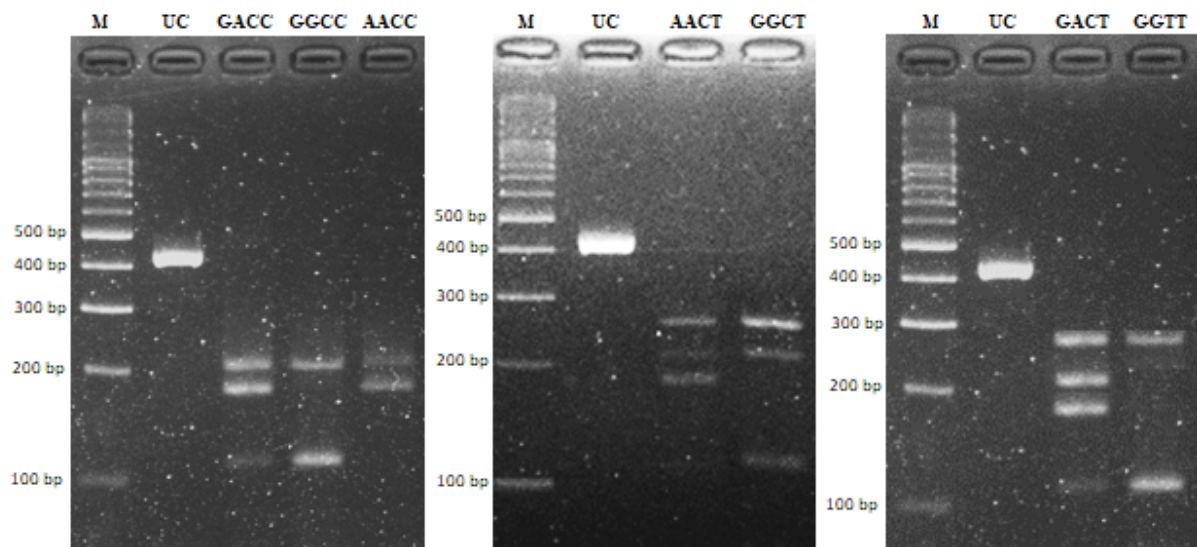
Hasil PCR-RFLP ditunjukkan pada gambar 1. Pada penelitian ini, genotip GA rs670 ditemukan paling banyak (50,8%) daripada genotip GG (37,5%) dan AA (11,7%). Minor Allele Frequency (alel A) pada populasi ini adalah 0,371. Distribusi genotip rs670 pada populasi penelitian ini tidak menyimpang dari kesetimbangan Hardy Weinberg ( $\chi^2 = 0,884$ ;  $p > 0,05$ ). Persentase genotip CC (83,3%) rs5070 paling banyak ditemukan daripada genotip CT (15,8%) dan TT (0,8%). Nilai MAF (alel T) pada populasi ini sebesar 0,088. Distribusi genotip rs5070 pada populasi penelitian ini sesuai dengan kesetimbangan Hardy Weinberg ( $p > 0,05$ ).

Frekuensi genotip GA dan GG rs670 lebih tinggi pada kelompok dislipidemia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Genotip AA lebih banyak ditemukan pada kelompok kontrol. Genotip AA merupakan faktor pelindung dari dislipidemia, tetapi secara statistik tidak signifikan (OR 0,350; CI 95% 0,095-1,283;  $p > 0,05$ ).

Frekuensi genotip CC rs5070 lebih tinggi pada kelompok kontrol daripada kelompok dislipidemia, sedangkan genotip CT lebih banyak ditemukan pada kelompok

dislipidemia (Tabel 2). Genotip TT hanya ditemukan pada kelompok dislipidemia. Alel C lebih banyak ditemukan pada kelompok kontrol, sedangkan alel T lebih banyak pada kelompok dislipidemia. Individu yang memiliki genotip CT memiliki risiko 3,422 kali menderita dislipidemia daripada individu dengan genotip CC ( $p < 0,05$ ). Alel T merupakan faktor risiko dislipidemia (OR 3,538; CI 95% 1,252-9,997;  $p < 0,05$ ). Hasil uji regresi logistik dengan modifier riwayat DM dan obesitas menunjukkan alel T berkontribusi dalam penyakit dislipidemia (*Adjusted* OR 4,186; CI 95% 1,452-12,068;  $p < 0,05$ ).

Terdapat 9 model haplotipe yang digunakan yaitu GGCC, GGCT, GGTT, GACC, GACT, GATT, AACC, AACT, dan AATT. Namun dalam penelitian ini, hanya 7 model haplotipe yang ditemukan. Haplotipe yang paling banyak ditemukan pada kelompok dislipidemia dan kelompok kontrol adalah GACC. Haplotipe AACC lebih banyak ditemukan pada individu yang tidak menderita dislipidemia. Haplotipe AACC merupakan faktor proteksi dari dislipidemia dan secara statistik bermakna (OR 0,190; CI 95% 0,037-0,982;  $p < 0,05$ ) (Tabel 3).



Gambar 1. Hasil PCR-RFLP variasi genetik APOA-I rs670 dan rs5070; M merupakan marker 100 base pair dan UC (Uncut) sebagai kontrol. Enzim *MspI* memotong produk PCR menjadi beberapa fragmen yang menunjukkan genotip berikut: GACC (46, 66, 114, 180, 209), GGCC (46, 66, 114, 209), AACC (46, 180, 209), AACT (46, 180, 209, dan 255 bp), GGCT (46, 66, 114, 209, 255), GACT (46, 66, 114, 180, 209, 255), GGTT (66, 114, 255). Potongan di bawah 100 bp tidak terlihat.

Penelitian ini menemukan bahwa genotip CT dan alel T rs5070 Apolipoprotein A-I merupakan faktor risiko dislipidemia, sedangkan genotip pada rs670 tidak memiliki hubungan. Apolipoprotein A-1 memegang peranan penting dalam mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler. Protein ini merupakan prekursor HDL yang berperan dalam transportasi kolesterol dari sel perifer ke hati. Pengurangan kolesterol pada jaringan perifer menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis melalui pencegahan terjadinya sel busa<sup>8</sup>.

Variasi genetik ApoA-I diketahui memiliki frekuensi yang berbeda di beberapa populasi. Pada rs670, frekuensi alel minor (A) pada etnis Jawa pada penelitian ini ditemukan cukup tinggi dibandingkan pada populasi lain dengan nilai 0,371. Nilai MAF SNP ini pada populasi hiperlipidemia di Iran sebesar 0,29,

pada populasi Spanyol sebesar 0,17, di Cina sebesar 0,16, dan di Thailand sebesar 0,28<sup>9</sup>. Nilai MAF variasi rs5070 adalah 0,088 pada alel T, lebih tinggi daripada populasi Meksiko (0,081)<sup>10</sup>.

Genotip AACC memiliki risiko lebih rendah mengalami dislipidemia daripada GGCC (OR= 0,190; CI 95%= 0,037-0,982;  $p=0,034$ ). Hasil analisis menunjukkan tidak ada hubungan antara rs670 dan dislipidemia ( $p>0,05$ ).

Hasil analisis menunjukkan terdapat hubungan antara variasi genetik rs5070 dengan dislipidemia. Individu dengan genotip CT memiliki risiko menderita dislipidemia sebesar 3,422 kali dibandingkan genotip CC. Alel T memiliki risiko terkena dislipidemia sebesar 3,538 kali daripada alel C.

**Tabel 2. Frekuensi Genotip dan Alel rs670 dan rs5070 ApoA-I pada Kelompok Dislipidemia dan Kontrol**

| Variasi Genetik ApoA-I | Dislipidemia (n=60) | Kontrol (n=60) | Nilai $p^*$ | OR (95%)             |
|------------------------|---------------------|----------------|-------------|----------------------|
| rs670                  |                     |                |             |                      |
| Genotip                |                     |                |             |                      |
| GG                     | 24 (40%)            | 21 (35%)       |             |                      |
| GA                     | 32 (53,3%)          | 29 (48,3%)     | 0,929       | 0,966 (0,446-2,089)  |
| AA                     | 4 (6,7%)            | 10 (16,7%)     | 0,105       | 0,350 (0,095-1,283)  |
| Alel                   |                     |                |             |                      |
| G                      | 80 (66,7%)          | 70 (58,3%)     |             |                      |
| A                      | 40 (33,3%)          | 50 (41,7%)     | 0,182       | 0,7 (0,414-1,183)    |
| rs5070                 |                     |                |             |                      |
| Genotip                |                     |                |             |                      |
| CC                     | 45 (75%)            | 55 (91,7%)     |             |                      |
| CT                     | 14 (23,3%)          | 5 (8,3%)       | 0,022       | 3,422 (1,145-10,224) |
| TT                     | 1 (1,7%)            | 0              | 0,455*      |                      |
| Alel                   |                     |                |             |                      |
| C                      | 104 (86,7%)         | 115 (95,8%)    |             |                      |
| T                      | 16 (13,3%)          | 5 (4,2%)       | 0,012       | 3,538 (1,252-9,997)  |

\*Uji Fisher Exact

Penelitian yang dilakukan di India pada penderita Infark Miokard menunjukkan hasil yang serupa dengan penelitian ini. Alel T lebih banyak ditemukan pada penderita Infark Miokard (0,36) daripada kelompok kontrol (0,13) dan secara statistik bermakna ( $p=0,006$ ). Hal ini menunjukkan alel T sebagai alel risiko terhadap kejadian Infark Miokard dengan mempengaruhi kadar kolesterol HDL dan ApoA-I <sup>11</sup>.

Variasi genetik rs5070 pada posisi +83 gen ApoA-I terletak pada intron dan mengandung dinukleotida CpG. Pada sel yang tidak mengekspresikan ApoA-I, daerah ini akan termetilasi. Penggantian basa C oleh T memengaruhi demetilasi DNA gen tersebut, sehingga penghambatan transkripsi gen ApoA-I berkurang. Keadaan tersebut memungkinkan lebih banyak sel akan

mengekspresikan ApoA-I <sup>9</sup>. Kenaikan kadar ApoA-I berhubungan dengan kadar kolesterol HDL yang tinggi <sup>10</sup>.

Hasil penelitian pada etnis Jawa ini menunjukkan hasil yang berbeda dengan teori tersebut. Individu dengan genotip CT dan alel T justru memiliki risiko menderita yang dislipidemia yang lebih tinggi daripada genotip CC dan alel C. Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor lingkungan seperti diet dan obat-obatan yang dapat memengaruhi sintesis ApoA-I. Bahan makanan dan cara pengolahannya dapat menurunkan pengaruh positif variasi genetik terhadap suatu penyakit. Asupan makanan tinggi lemak dapat memengaruhi pensinyalan sintesis ApoA-I <sup>9</sup>.

**Tabel 3. Haplotipe rs670 dan rs5070 Apolipoprotein A-I**

| Haplotipe | Dislipidemia (n=60) | Kontrol (n=60) | Nilai p | OR (CI 95%)          |
|-----------|---------------------|----------------|---------|----------------------|
| GGCC      | 20 (33,3%)          | 19 (31,7%)     |         |                      |
| GGCT      | 3 (5%)              | 2 (3,3%)       | 0,545   | 1,425(0,214-9,491)   |
| GGTT      | 1 (1,7%)            | 0 (0%)         | 0,525   |                      |
| GACC      | 23 (38,3%)          | 26 (43,3%)     | 0,686   | 0,840 (0,362-1,951)  |
| GA CT     | 9 (15%)             | 3 (5%)         | 0,147   | 2,850 (0,669-12,146) |
| AACC      | 2 (3,3%)            | 10 (16,7%)     | 0,034*  | 0,190 (0,037-0,982)  |
| AACT      | 2 (3,3%)            | 0              | 0,282   |                      |

\*Fisher Exact Test, nilai p signifikan <0,05.

Penduduk etnis Jawa, khususnya di DIY memiliki pola konsumsi makanan yang tidak baik (93%). Sebanyak 59,6% mengonsumsi lemak jenuh yang tidak baik<sup>12,13</sup>. Orang yang mengonsumsi gorengan  $\geq 67$  gram per hari berisiko mengalami hiperkolesterolemia daripada orang yang memakan gorengan <67 gram per hari<sup>14</sup>. Minyak goreng mengandung asam lemak tak jenuh yang rentan dengan pemanasan dan dapat berubah menjadi asam lemak trans yang dapat meningkatkan LDL<sup>15</sup>.

## KESIMPULAN

Variasi genetik rs5070 Apolipoprotein A-I pada populasi Jawa berhubungan dengan dislipidemia, sedangkan variasi rs670 tidak berhubungan. Frekuensi genotip CT dan alel T rs5070 lebih tinggi pada kelompok penderita dislipidemia daripada kelompok kontrol dan merupakan faktor risiko dislipidemia. Individu pembawa haplotipe AACC pada rs670 dan rs5070 gen ApoA-I memiliki risiko lebih rendah mengalami dislipidemia daripada haplotipe GGCC.

## TERIMA KASIH

Kami berterimakasih kepada Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada yang memberikan dana Program “Rekognisi Tugas Akhir”. Kami juga berterima kasih kepada laboratorium Biokimia yang memberikan ijin untuk melakukan uji laboratorium.

## KEPUSTAKAAN

1. Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, Sartono E, Willems Van Dijk K, Rosendaal FR, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: A cross-sectional analysis of two population-based studies. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0503-1>
2. Dhondge RH, Agrawal S, Patil R, Kadu A, Kothari M. A Comprehensive Review of Metabolic Syndrome and Its Role in Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms, Risk Factors, and Management. *Cureus* [Internet]. 2024 Aug 22 [cited 2025 Apr 28]; Available from: DOI: 10.7759/cureus.67428
3. Raja V, Aguiar C, Alsayed N, Chibber YS, ElBadawi H, Ezhov M, et al. Non-

- HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook [Internet]. Vol. 383, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2023 [cited 2025 Apr 28]. Available from: DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312
4. Aman AM, Soewondo P, Soelistijo SA, Arsana PM, Wismandari, Zufry H, et al. Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2021 [Internet]. PERKENI; 2021 [cited 2025 Apr 28]. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2022/02/23-11-21-Website-Panduan-Dislipidemia-2021-Ebook.pdf>
  5. Alves AC, Miranda B, Moldovan O, Santo RE, Gouveia Silva R, Soares Cardoso S, et al. Rare primary dyslipidaemias associated with low LDL and HDL cholesterol values in Portugal. *Front Genet* [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 28];13. Available from: DOI: 10.3389/fgene.2022.1088040
  6. Magray JA, Pandith AA, Qasim I, Khateeb M, Hamid A, Koul A, et al. Significant implications of APOA1 gene sequence variations and its protein expression in bladder cancer. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Apr 28];9(8). Available from: DOI: 10.3390/biomedicines9080938
  7. Bhale AS, Venkataraman K. Leveraging knowledge of HDLs major protein ApoA1: Structure, function, mutations, and potential therapeutics [Internet]. Vol. 154, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022 [cited 2025 Apr 28]. Available from: DOI: 10.3389/fgene.2022.1088040
  8. Li B, Liu Y, Yuan Q, Lin Q, Shi WQ, Zhu PW, et al. Apolipoprotein A1 and Low-Density Lipoprotein as Risk Factors for Intraocular Metastases in Postmenopausal Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 28];20. Available from: DOI: 10.1177/1533033820984180
  9. Dionys Rodrigues da Costa M, Ribeiro Duque B, Maria Lima Pinheiro N, Maria Martins Teixeira I, Paula Magalhães E, Ramon Cunha da Silva F, et al. Single-nucleotide polymorphism rs670 in the promoter region of the apolipoprotein A-I gene. *Gene & Protein in Disease* [Internet]. 2024 Dec 13 [cited 2025 Apr 28];4(1):4354. Available from: <https://accscience.com/journal/GPD/4/1/10.36922/gpd.4354>, DOI: 10.36922/gpd.4354
  10. Casillas FA, Fernández DEM, Valle Y, Ramírez MA, Parra-Reyna B, Pulido SS, et al. APOA1 (-75 G>A and 83 C>T) and APOB (2488 C>T) polymorphisms and their association with myocardial infarction, lipids and apolipoproteins in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Medical Science* [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 28];18(6):1438–45. Available from: DOI: 10.5114/aoms/108674
  11. Kumari GU, Preethi A, Talikoti P, Balasubramanian A, Devi CA, Vinodha J, et al. Association of Single Nucleotide Polymorphism of Apo A-1 Gene and Lipid Variables in Patients with Myocardial Infarction: A Case-control Study. *National Journal Of Laboratory Medicine* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 28]; Available from: DOI: 10.7860/njlm/2023/62197.2768
  12. Epidemiologi Kesehatan Indonesia J, Surveilans dan Kekarantinaan Kesehatan D, Kesehatan KR, Azzahra V, Ronoatmodjo S, Kunci K, et al. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Stroke pada Penduduk Usia >15 Tahun di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (Analisis Risesdas 2018) Factors Associated with Stroke in Population Aged >15 Years in Special Region of Yogyakarta (Analysis of Basic Health Research 2018). 2022 Dec.
  13. Melati FDP, Widiyanti FL, Inayah. Asupan Lemak Jenuh dengan Kadar Kolesterol Low Density Lipoprotein pada Lanjut Usia. *Jurnal Nutrisia* [Internet]. 2021 Mar [cited 2025 Apr 28];23(1):44–51. Available from: <http://www.nutrisiajournal.com>, DOI: 10.29238/jnutri.v23i1.205
  14. Yuningrum H, Rahmuniyati ME, Sumiratsi NNR. Consumption of Fried Foods as A Risk Factor for Hypercholesterolemia: Study of Eating

- Habits in Public Health Students. *J Health Educ* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2025 Apr 28];5(2):78–85. Available from: DOI: 10.15294/jhe.v5i2.38683
15. Neelakantan N, Seah JYH, Van Dam RM. The Effect of Coconut Oil Consumption on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Circulation* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2025 Apr 28];141(10):803–14. Available from: DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043052