

4. PENGARUH RESVERATROL DALAM WINE TERHADAP CARDIOVASCULAR DISEASE

Polifenol yang terdapat dalam *wine* terbagi menjadi dua yaitu flavonoid dan non flavonoid. Resveratrol termasuk dalam golongan non flavonoid dan memiliki karakteristik sebagai komponen bioaktif yang dapat mencegah *cardiovascular disease* (Haseeb *et al.*, 2017). *Red wine* memiliki resveratrol 10 kali lebih tinggi dibandingkan dengan *white wine*, dikarenakan proses fermentasi pada *red wine* menggunakan kulit dan biji angguranya. Resveratrol banyak diteliti karena aktivitas biologinya yang memberikan banyak efek untuk kesehatan namun kemampuan resveratrol dalam mencegah *cardiovascular disease* masih banyak diperdebatkan. Sebagian peneliti menyatakan bahwa resveratrol dalam *wine* jika dikonsumsi secara rutin dapat mencegah *cardiovascular disease* namun sebagian lainnya kurang setuju karena polifenol lain dalam *wine* juga dapat memberikan efek kesehatan serta memiliki bioavailabilitas yang rendah sehingga efek protektif yang diberikan kurang terlihat. Orang di negara barat umumnya mendapatkan resveratrol hanya dari mengkonsumsi *red wine* karena tidak didapatkan dari makanan yang dikonsumsi oleh mereka sehari-hari (Bertelli, 2007).

4.1. Resveratrol dalam Wine dan Potensinya sebagai Cardioprotective

Resveratrol merupakan golongan *stilbene* yang muncul sebagai respon tanaman yang berada pada kondisi *stress* (Chan *et al.*, 2019). Resveratrol dapat berperan sebagai antioksidan, anti-inflamasi, *cardioprotective*. Resveratrol memiliki 2 isomer geometrik yaitu *cis-resveratrol* dan *trans-resveratrol*, dimana *trans-resveratrol* diduga memiliki aktivitas biologi yang lebih tinggi (Weiskirchen & Ralf, 2016). *Trans-resveratrol* dapat terisomerisasi menjadi *cis-resveratrol* ketika terpapar dengan cahaya atau sinar UV, sedangkan *cis-resveratrol* sifatnya tidak stabil sehingga jarang ditemukan. *Cis-resveratrol* stabil hanya pada pH mendekati netral (Trela & Waterhouse, 1996). Oleh karena itu, penggunaan kata resveratrol umumnya merujuk pada *trans-resveratrol* karena dalam makanan khususnya *red wine*, isomer yang banyak ditemukan adalah *trans-resveratrol*. Dalam *wine* juga ditemukan *cis-resveratrol* namun jumlahnya lebih sedikit dibandingkan *trans-resveratrol* (Chan *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2011).

Resveratrol yang terkandung di *red wine* diperkirakan sekitar 0,2-3,6 mg trans-resveratrol/L (Weiskirchen & Ralf, 2016). Resveratrol yang terkandung dalam *wine* berkaitan dengan istilah *French Paradox*. *French paradox* muncul karena orang Perancis yang umumnya mengkonsumsi makanan tinggi lemak menunjukkan tingkat kematian yang lebih rendah terhadap *cardiovascular disease* dibandingkan negara barat lainnya. Orang Perancis selalu mengkonsumsi *wine*, sehingga muncul dugaan bahwa terdapat hubungan antara tingkat kematian akibat *cardiovascular disease* dan konsumsi *wine* (Sun *et al.*, 2002). Hubungan antara *cardiovascular disease* dengan tingkat kematian disebabkan oleh trans-resveratrol dalam *wine* yang dapat menghambat penggumpalan darah. Efek anti penggumpalan darah telah diteliti dan salah satu aktivitas utamanya berhubungan dengan efek *cardioprotective* (Kim *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.*, 2011, menunjukkan bahwa cis-resveratrol juga memiliki kemampuan untuk menghambat penggumpalan darah namun efeknya tidak sekuat trans-resveratrol.

Cardiovascular disease terjadi akibat adanya pembentukan plak di jantung yang dipercepat dengan adanya oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan dibantu oleh radikal bebas yang reaktif. Resveratrol yang ada di *red wine* dapat mengurangi sensitivitas LDL terhadap peroksidasi *lipid*. Hal ini ditunjukkan dari salah satu studi mengenai orang yang mengkonsumsi *red wine* dan *white wine* sebanyak 375 ml selama 2 minggu. Orang yang minum *red wine* menunjukkan adanya penurunan peroksida lemak dan senyawa reaktif asam tiobarbiturat sedangkan yang minum *white wine* menunjukkan adanya peningkatan senyawa reaktif asam tiobarbiturat (Das *et al.*, 2007). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa *red wine* lebih efektif untuk mencegah oksidasi lemak dibandingkan *white wine*.

Kemampuan antioksidan pada *white wine* dapat ditingkatkan supaya mirip dengan *red wine* dengan cara maserasi sari buah anggur bersama dengan kulit dan biji dan ditambahkan alkohol dengan konsentrasi antara 0-18% sebelum difermentasi selama rentang waktu 0-18 jam dengan interval 2 jam. Hasilnya adalah terdapat peningkatan polifenol dari 0,35 mmol/L menjadi 0,55 mmol/L dan menunjukkan adanya peningkatan kapasitas *wine* untuk menangkal radikal bebas dan menghambat oksidasi LDL. Melalui

metode tersebut, *white wine* dapat menghambat oksidasi LDL seperti *red wine* (Fuhrman *et al.*, 2001). Selain menghambat oksidasi LDL, polifenol juga dapat mengurangi stres oksidatif dengan menghambat NADPH oksidase, sitokrom P450. Resveratrol dapat mengurangi sintesis lemak di tubuh yang menyebabkan inflamasi dan aterosklerosis (Das *et al.*, 2007).

Konsumsi *red wine* dikatakan dapat meningkatkan HDL (*High Density Lipoprotein*); molekul yang dibutuhkan untuk mengangkut kolesterol dari arteri dan bagian tubuh lain menuju hati untuk di metabolisme dan dikeluarkan dari tubuh (Das *et al.*, 2007). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Toth *et al.*, 2014, sebanyak 39 relawan berusia 18-40 tahun yang tidak merokok, berjenis kelamin pria dibagi menjadi 2 kelompok dimana grup kontrol meminum air mineral, grup *red wine* meminum 200 mL setiap hari saat makan malam selama 3 minggu. Relawan tidak minum alkohol lain selama penelitian dilakukan. Hasilnya adalah orang yang mengkonsumsi *red wine* mengalami pengurangan penggumpalan sel darah merah dibandingkan grup kontrol. Konsumsi *wine* dalam dosis sedang dapat menghambat penggumpalan darah yang menjadi penyebab *cardiovascular disease*.

Penelitian lain dilakukan oleh Droste *et al.* (2013), kepada 108 pasien penderita aterosklerosis selama 2 tahun pada 2009-2011. Terdapat dua kelompok dalam penelitian ini dimana kelompok pertama disarankan untuk mengikuti *Mediterranean diet* dan berolahraga selama 30 menit setiap hari selama 20 minggu, sedangkan kelompok kedua tidak melakukan perubahan gaya hidup. Diantara dua kelompok tersebut, separuh pasien secara acak diperintahkan untuk tidak mengkonsumsi alkohol sama sekali dan separuh lainnya konsumsi *red wine* sebanyak 100 mL untuk wanita dan 200 mL untuk pria. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 9, partisipan yang melakukan olahraga mengalami penurunan LDL dibandingkan dengan yang tidak berolahraga. Mereka yang mengkonsumsi *red wine* juga mengalami penurunan LDL. Partisipan yang berolahraga dan minum *wine* memiliki penurunan LDL dibandingkan yang tidak berolahraga dan tidak konsumsi *wine*. Olahraga dapat mempengaruhi penurunan LDL sebanyak 8% sedangkan konsumsi *wine* mempengaruhi penurunan LDL sebanyak 13%. Olahraga diduga dapat mendukung manfaat dari *red wine* karena dengan berolahraga seluruh

jaringan tubuh aktif dan dapat mengubah lemak yang menumpuk di tubuh menjadi energi sehingga mengurangi faktor resiko penyebab *cardiovascular disease*.

Tabel 9. Hubungan Konsumsi *Wine* dan Gaya Hidup terhadap Lipoprotein

| | <i>No LC, no wine</i> | <i>No LC, red wine</i> | <i>LC, no wine</i> | <i>LC, red wine</i> |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|---------------------|
| <i>Total cholesterol (%)</i> | 7,2 | 0,5 | -2,5 | -2,3 |
| <i>LDL (%)</i> | 11,7 | -2,0 | -1,5 | -4,6 |
| <i>HDL (%)</i> | -1,5 | 5,3 | 0,9 | 3,0 |

**No LC (No Lifestyle Change)* = Tidak berolahraga

**No wine* = Tidak konsumsi *wine*

(Sumber: Droste *et al.*, 2013)

Penelitian yang dilakukan oleh Whelan *et al.* (2004) terhadap 14 pria berusia 30-70 tahun yang mengidap *cardiovascular disease* mengkonsumsi *red wine* dan *white wine* 4 mL/kg BB bersamaan dengan makanan yang sudah dikontrol selama 30 menit, kemudian dilakukan pengujian terhadap fungsi endotelium, profil lemak, dan level polifenol dalam plasma darah sesaat setelah minum, 1 jam, dan 6 jam setelah konsumsi *wine*. Hasilnya adalah sesaat setelah minum, relawan memiliki hasil keseluruhan parameter mirip antara *red wine* dan *white wine*. Setelah 1 jam minum, terdapat peningkatan level polifenol dalam plasma namun setelah 6 jam minum, tidak ditemukan perubahan polifenol dalam plasma darah pada kedua jenis *wine*.

Efek *cardioprotective wine* menimbulkan perdebatan bagi sebagian peneliti seperti Haseeb *et al.* (2017); Fernández-Solà (2015); Smoliga *et al.* (2011). Menurut Fernández-Solà (2015), konsumsi jenis alkohol apapun dapat menambah beban penyakit kronis secara global karena dapat menyebabkan serangan jantung, hipertensi sedangkan menurut Haseeb *et al.* (2017) konsumsi alkohol jika dilakukan dalam dosis sedikit hingga sedang dapat mengurangi kematian akibat *cardiovascular disease*. Namun, konsumsi alkohol secara akut dan berkelanjutan dapat menyebabkan aritmia serta kematian mendadak. Menurut Smoliga *et al.* (2011), potensi resveratrol terhadap *cardiovascular disease* diperdebatkan karena aktivitas biologi dari resveratrol baru dapat terlihat jika terserap oleh tubuh dan dapat dideteksi pada plasma darah sedangkan bioavailabilitas resveratrol dalam tubuh manusia yang tergolong rendah. Jika

bioavailabilitas rendah sedangkan metabolisme dalam tubuh manusia cepat maka efek *cardioprotective* sulit untuk dicapai. Menurut *Kumar et al.*, 2009, resveratrol mudah dimetabolisme di tubuh manusia sehingga hanya sedikit yang dapat ditemukan di plasma namun akumulasi resveratrol di sel epitelium pencernaan masih berpotensi untuk memberikan efek *cardioprotective*.

Penelitian mengenai bioavailabilitas dilakukan oleh Goldberg *et al.*, 2003, yang dilakukan terhadap 12 pria sehat berusia 25-45 tahun dan termasuk *moderate drinkers*. Polifenol seperti resveratrol, *quercetin*, katekin dilarutkan dalam minuman yang sudah disediakan yaitu jus sayur, *wine*, sari buah anggur masing-masing sebanyak 100 mL dan diberikan kepada partisipan secara acak, kemudian sampel darah dan urin dikumpulkan dan di cek hasilnya 24 jam setelah konsumsi. Hasilnya adalah konsentrasi resveratrol ditemukan tinggi 5 menit setelah konsumsi. Penyerapan resveratrol dibandingkan polifenol lainnya memiliki nilai paling tinggi. Penelitian yang dilakukan Haseeb *et al.* (2017) juga menunjukkan bahwa konsentrasi resveratrol dalam tubuh ditemukan mencapai puncak pada menit ke-30 setelah konsumsi *wine* bersamaan dengan makan siang. Absorpsi resveratrol diketahui 20 kali lebih efisien dibandingkan penyerapan polifenol lainnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Pignatelli *et al.* (2006) kepada 20 relawan yang sehat dan tidak memiliki faktor resiko penyebab *cardiovascular disease* serta mengkonsumsi makanan yang dianjurkan. Relawan secara acak akan diberi *red wine* atau *white wine* sebanyak 300 mL per hari saat makan malam selama 15 hari. Kemudian sampel darah diambil pada hari pertama dan terakhir, jarak minum terakhir dengan pengambilan darah 12 jam. Grup kontrol yaitu relawan berjumlah 10 orang yang mengikuti prosedur namun tidak mengkonsumsi minuman alkohol. Hasilnya adalah resveratrol dan polifenol lainnya meningkat secara signifikan dalam plasma dan konsentrasi polifenol di plasma darah pada orang yang mengkonsumsi *red wine* lebih tinggi dibandingkan dengan yang minum *white wine*. Konsumsi *wine* secara kronis dan dalam dosis sedang dapat menunjukkan bahwa resveratrol dapat terdeteksi di plasma.

Untuk menguji apakah polifenol yang ditemukan dalam plasma darah dapat menghambat oksidasi LDL maka dilakukan pengujian *in vitro* dimana sampel LDL diinkubasi dengan masing-masing polifenol dan campuran dari beberapa polifenol. Hasilnya adalah oksidasi LDL tidak dipengaruhi oleh satu macam polifenol saja dan efek penghambatnya muncul pada gabungan beberapa polifenol. Hal tersebut dapat terjadi diduga karena konsentrasi resveratrol dalam *wine* rendah sehingga membutuhkan senyawa lain yang dapat mendukung kinerja dari resveratrol (bersinergi). Konsentrasi plasma darah jika menggunakan satu macam polifenol yaitu $<1\mu\text{M}$, sedangkan konsentrasi plasma jika menggunakan beberapa polifenol yaitu $>1\mu\text{M}$.

Studi dilakukan dengan inkubasi beberapa polifenol dan LDL dengan konsentrasi $<1\mu\text{M}$ dibandingkan dengan inkubasi satu polifenol dan LDL menggunakan konsentrasi hampir $1\mu\text{M}$. Hasilnya adalah penggunaan beberapa polifenol dapat menghambat oksidasi LDL dan yang menggunakan satu polifenol saja tidak berpengaruh, butuh konsentrasi $>1\mu\text{M}$ untuk memberikan efek. Konsentrasi resveratrol dalam plasma darah manusia setelah konsumsi kronis yang dapat memberi efek adalah $1,72\ \mu\text{M}$ dan konsentrasi tersebut ditemukan dalam plasma darah 1 minggu setelah konsumsi *wine* dengan asumsi relawan tidak konsumsi makanan lain yang kandungan resveratrolnya tinggi sehingga dianggap bahwa resveratrol yang ditemukan berasal dari konsumsi *wine* sebelumnya (Pignatelli *et al.*, 2006).

Aktivitas biologi yang dihasilkan resveratrol terhadap aterosklerosis yang diuji secara *in vitro* memiliki hasil yang lebih berpotensi dibandingkan polifenol lain, namun secara *in vivo* belum sebaik secara *in vitro* (Goldberg *et al.*, 2003). Publikasi mengenai potensi resveratrol terhadap *cardiovascular disease* secara individu masih terlalu berlebihan hasilnya karena kebanyakan para peneliti melakukan uji secara *in vitro*, walaupun sebagian lainnya sudah melakukan pengujian secara *in vivo*. Beberapa publikasi dapat membuktikan kemampuan resveratrol dalam mencegah *cardiovascular disease* dan beberapa tidak menunjukkan keefektifan resveratrol.

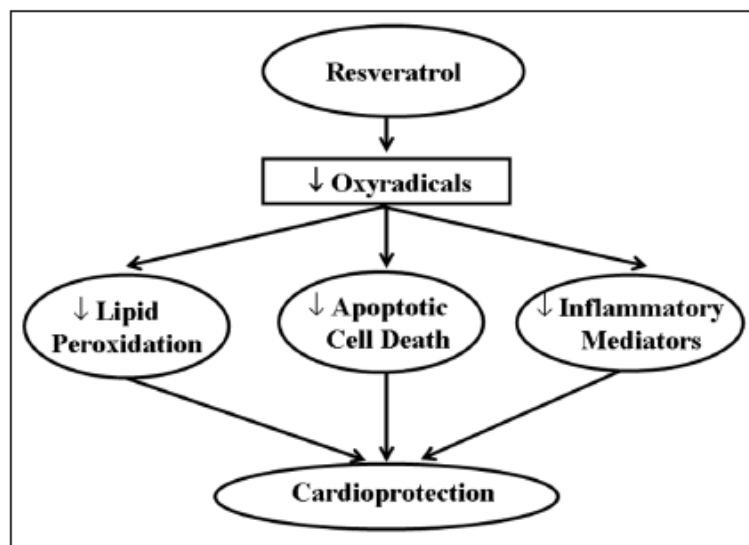
Perbedaan efek *cardioprotective* yang ditimbulkan diduga karena jenis *wine* yang digunakan berbeda sehingga kandungan resveratrol juga dapat berbeda, kemampuan tubuh seseorang untuk menyerap resveratrol juga berbeda karena metabolisme yang terjadi di setiap tubuh dapat berbeda. Variabilitas kandungan resveratrol dapat disebabkan dari perbedaan buah anggur yang digunakan, proses budidaya, iklim, dan negara penghasil *wine*. Pada penelitian yang menunjukkan bahwa konsumsi *wine* dapat menurunkan LDL penyebab aterosklerosis, dapat dilihat bahwa konsumsi *wine* dalam dosis sedang dilakukan secara rutin dan terus menerus baru dapat terlihat efeknya, jika hanya mengkonsumsi sesekali maka efeknya tidak terasa. Oleh karena itu, diduga bahwa efek *cardioprotective* dari *wine* tidak terjadi secara instan melainkan butuh waktu dan dalam dosis sedang supaya tidak menimbulkan penyakit lain. *Wine* yang dikonsumsi dalam waktu singkat dan dosis tinggi tidak memberi efek terhadap kesehatan karena bukan resveratrol saja yang terserap melainkan etanol akan terserap dan menumpuk di tubuh serta menyebabkan kerusakan organ lain.

Berdasarkan penelitian yang ada dapat dilihat bahwa resveratrol bukan menjadi satu-satunya senyawa yang memiliki sifat *cardioprotective* walaupun memang senyawa tersebut menjadi poin penting dalam mencegah *cardiovascular disease* namun efeknya menjadi lebih maksimal jika didukung oleh senyawa lain dalam *wine* yang bersifat antioksidan. Hal lain yang mendukung pernyataan ini adalah ketika konsumsi *wine*, senyawa yang terserap bukan hanya resveratrol saja melainkan seluruh senyawa polifenol juga dapat terserap sehingga hal ini menjadi sulit untuk dibuktikan apakah resveratrol menjadi satu-satunya senyawa yang dapat mencegah *cardiovascular disease* karena diduga senyawa lain dalam *wine* juga dapat memberikan reaksi di dalam tubuh.

4.2. Mekanisme Resveratrol dalam Mencegah *Cardiovascular Disease*

Inflamasi merupakan respon alami yang diberikan tubuh akibat adanya luka atau infeksi dan terbagi menjadi dua jenis yaitu inflamasi kronis dan akut. Inflamasi dapat menyebabkan koagulasi darah sehingga terjadi penyumbatan pembuluh darah vaskuler sehingga dapat dikontrol dengan *chemical mediators* seperti sitokin, histamin, *eicosanoids*. (Uivarosi *et al.*, 2018). Penggumpalan darah menjadi faktor mendasar terbentuknya plak di pembuluh darah. Penggumpalan darah terjadi akibat adanya respon terhadap ADP dan *thrombin* di tubuh manusia. Resveratrol dapat mencegah penggumpalan darah dengan dibantu oleh NO (Nitrat Oksida) yang diproduksi oleh *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), meningkatkan hidrolisis ATP, ADP, AMP, menghambat *pathway cyclo-oxygenase* (Schmatz *et al.*, 2013; Cordova *et al.*, 2005). NO berperan dalam homeostasis vaskuler dan jika jumlahnya berkurang maka dapat memicu disfungsi vaskuler, gagal jantung, dan penggumpalan darah. Resveratrol dapat memicu sinyal untuk membentuk NO (Nitrat Oksida) sehingga dapat meningkatkan fungsi metabolisme, mengurangi hambatan yang ada di jantung, mengurangi permintaan oksigen yang berlebihan di jantung (Vidavalur *et al.*, 2006).

Aterosklerosis disebabkan oleh pembentukan plak yang berasal dari lemak yang terakumulasi di dinding arteri dan penyempitan pembuluh darah. Dalam kondisi *stress*, *cellular oxygenase* menghasilkan senyawa nitrogen dan oksigen reaktif yang mendukung oksidasi LDL. LDL yang teroksidasi kemudian membentuk *foam cells* dan membentuk plak. Oksidasi LDL jika terjadi terus menerus menyebabkan pembentukan plak akan semakin banyak dan terjadi penyempitan pembuluh darah (Cordova *et al.*, 2005). Resveratrol dalam *wine* memberikan efek *cardioprotection* dengan meningkatkan aktivitas antioksidan dalam serum, meningkatkan alipoprotein A-1, mengurangi LDL. Mekanisme *cardioprotection* yang dilakukan oleh resveratrol adalah mekanisme redoks, menghambat peroksidasi *lipid*, menghambat apoptosis sel mati, dan melepaskan atau membentuk *inflammatory mediators* seperti yang dapat dilihat pada Gambar 6. (Das *et al.*, 2007).



Gambar 6. Mekanisme *cardioprotective* resveratrol (Sumber: Das *et al.*, 2007).

Mekanisme redoks yang dilakukan resveratrol adalah sebagai agen pereduksi dengan mendonorkan atom hidrogen untuk menangkal radikal bebas. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan ion tembaga reaktif merupakan radikal bebas yang ditemukan di plak. Ion tembaga reaktif dapat menyebabkan oksidasi LDL sehingga peran resveratrol adalah melindungi LDL dengan melakukan *chelation* terhadap ion tembaga reaktif untuk mencegah ion tembaga tersebut membentuk senyawa radikal (Das *et al.*, 2007; Vidavalur *et al.*, 2006). Meningkatnya ROS dalam pembuluh darah dapat menyebabkan kerusakan fungsi endothelium karena dapat bereaksi dengan Nitrat Oksida (NO) membentuk peroksinitrit. Selain itu, ROS dapat menyebabkan berkurangnya bioavailabilitas NO karena dapat mengoksidasi *tetrahydrobiopterin* yang merupakan kofaktor untuk NOS. Resveratrol dapat berperan sebagai antioksidan dengan menangkal pembentukan peroksinitrit (Vidavalur *et al.*, 2006).

Resveratrol dapat menghambat pembentukan *inflammatory mediators* seperti sitokin yang bersifat pro-inflamasi (mendukung proses inflamasi) dan melepaskan sitokin yang bersifat anti-inflamasi. Beberapa biomarker yang berkaitan dengan proses inflamasi yaitu Interleukin (IL)-6, IL-8, *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1), Tumor Necrosis Factor (TNF)- α , *P selectin*, dan *E selectin*. IL-6 dan IL-8 merupakan biomarker utama yang digunakan sebagai penunjuk efek negatif akibat adanya inflamasi. Inflamasi

yang dilakukan oleh IL-6 dan IL-8 terjadi pada endotelium yang aliran darahnya terganggu dan produksi NO rendah kemudian sel otot halus menghasilkan proteoglikan yang menempel ke lipoprotein dan menyebabkan oksidasi. Sitokin yang bersifat pro-inflamasi membantu sel otot halus di endotelium membentuk matriks ekstraseluler yang tebal dan menstimulasi terjadinya peradangan. Resveratrol dapat mengurangi inflamasi yang terjadi dengan menekan pembentukan sitokin yang bersifat pro-inflamasi dan meningkatkan aktivitas SIRT1 (*Silent Information Regulator Factor 2 Related Enzyme 1*) serta menghasilkan sitokin yang bersifat anti-inflamasi seperti IL-1, IL-4, IL-10, IL-11, dan IL-13. IL-10 merupakan biomarker utama yang sering digunakan sebagai penunjuk efek positif akibat terkontrolnya proses inflamasi. (Dyck *et al.*, 2019; Zhang & Jianxiong, 2009).

Resveratrol dapat mengurangi peroksidasi *lipid* dengan mempercepat metabolisme *Low Density Lipoprotein* (LDL) di hati supaya tidak teroksidasi dan meningkatkan HDL (*High Density Lipoprotein*). Oksidasi LDL lebih berbahaya dibandingkan LDL itu sendiri karena dapat menyebabkan akumulasi kolesterol dan *lipid* yang teroksidasi di dalam sel (Vidavalur *et al.*, 2006). Mekanisme resveratrol dalam mengurangi oksidasi LDL adalah menghambat *cellular oxygenase* seperti NADPH oksidase, 15-*lipooxygenase*, sitokrom P450, mengaktifkan antioksidan seluler seperti sistem *glutathione*. Resveratrol yang telah terserap di tubuh akan berikatan dengan LDL dan mencegah terjadinya peroksidasi akibat berkurangnya oksidasi LDL (Cordova *et al.*, 2005).

Resveratrol dapat meningkatkan HDL yang berperan untuk mengangkut kolesterol bebas menuju hati sebanyak 0,004 mmol/L dengan cara mengatur komposisi HDL, faktor metabolik yang mempengaruhi HDL, dan fungsi HDL. Pengaturan komposisi HDL dilakukan resveratrol dengan meningkatkan jumlah dan persentase partikel HDL yang besar, meningkatkan konsentrasi apolipoprotein utama HDL seperti apolipoprotein A-1 dan apolipoprotein A-2. Mekanisme resveratrol dalam meningkatkan HDL adalah menghidrolisis *lipid* peroksidase, meningkatkan kapasitas penerimaan kolesterol dalam tubuh, mengesterifikasi kolesterol dari bentuk yang tidak teresterifikasi, dan mengangkut *cholesteryl ester* dari HDL menuju hati (Matsumoto *et al.*, 2014; Cordova

et al., 2005). Mekanisme yang dijelaskan ini belum bisa disamaratakan untuk semua orang karena efek yang didapat dari hubungan antara LDL dan konsumsi alkohol bervariasi tergantung dari karakteristik populasi.

Pada studi yang dilakukan terhadap orang Jepang dan Belanda, konsumsi *wine* dapat menurunkan LDL sedangkan studi yang dilakukan di orang Italia dan Turki, konsumsi *wine* dapat meningkatkan LDL (Matsumoto *et al.*, 2014). Penjelasan paling mungkin untuk kasus tersebut adalah setiap populasi memiliki alel DNA yang berbeda sehingga efek untuk setiap alel secara spesifik akan berbeda serta kondisi setiap orang ketika dilakukan pengukuran juga dapat berbeda. Efek *cardioprotective* yang dirasakan juga dapat berbeda setiap individu karena faktor genetik tersebut.

