

# Peran Alfamangostin dalam Minyak Jagung dalam Memperbaiki Profil Lipid pada Tikus yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak

Susy Tjahjani,\* Diana Krisanti Jasaputra,\*  
Andieni Fakhira Permadi,\*\* Ester Hidayat,\*\*  
Valerie Caroline Sitepu,\*\* Putu Audiva Radithya\*\*

\*Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat  
\*\*Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat

## Abstrak

**Pendahuluan:** Alfamangostin merupakan kandungan dari ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L*) yang berpotensi sebagai terapi dislipidemia. Namun, alfamangostin memiliki sifat kelarutan yang rendah sehingga bioavailabilitas rendah bila diberikan secara oral. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari potensi alfamangostin yang dilarutkan dalam minyak jagung terhadap profil lipid serum secara *in vivo*.

**Metode:** Uji dilakukan terhadap 24 ekor *Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan (NC, HFD, CO, D1, D2, dan Sim), masing-masing 4 ekor/kelompok secara acak. Setelah aklimatisasi 1 minggu, setiap kelompok diberi perlakuan: pakan standar selama 4 minggu (NC), pakan tinggi lemak + propiltiourasil (PTU) selama 4 minggu (HFD), HFD + minyak jagung (CO), HFD + alfamangostin dalam minyak jagung 7 mg/KgBB (D1), HFD + alfamangostin dalam minyak jagung 35 mg/KgBB (D2), serta HFD + simvastatin 3,6 mg/KgBB (Sim). Perlakuan pada CO, D1, D2, dan Sim diberikan selama 2 minggu. Kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida serum diperiksa sebelum dan sesudah perlakuan, dan selisihnya dianalisis secara statistik.

**Hasil:** Pemberian alfamangostin dosis 7 mg/KgBB (D1) dan minyak jagung (CO) menurunkan kadar kolesterol LDL secara bermakna ( $p < 0,05$ ), dan alfamangostin dosis 35 mg/KgBB (D2) menurunkan kadar trigliserida secara bermakna ( $p < 0,05$ ). Sementara itu, terdapat penurunan kadar kolesterol total dan peningkatan kadar HDL pada kelompok alfamangostin dan minyak jagung, namun tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Alfamangostin dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak.

**Kata kunci:** Alfamangostin, Minyak jagung, Dislipidemia.

### ***The Role of Alphamangostin in Corn Oil in Improving Lipid Profile in High-Fat Diet-Induced Rats***

Susy Tjahjani,\* Diana Krisanti Jasaputra,\* Andieni Faqhira Permadi,\*\*  
Ester Hidayat,\*\* Valerie Caroline Sitepu,\*\* Putu Audiva Radithya\*\*

\*Faculty of Medicine, Maranatha Christian University, Bandung, Jawa Barat

\*\*Medical Undergraduate Study Program, Faculty of Medicine, Maranatha Christian University, Bandung, Jawa Barat

#### **Abstract**

**Introduction:** *Alphamangostin is a component of the mangosteen peel extract (Garcinia mangostana L) that has potential as a therapy for dyslipidemia. However, alphamangostin has low solubility, resulting in low bioavailability when administered orally. This study aims to investigate the potential of alphamangostin dissolved in corn oil on serum lipid profiles in vivo.*

**Methods:** *The study was conducted on 24 Sprague Dawley strain Rattus norvegicus rats divided into 6 treatment groups (NC, HFD, CO, D1, D2, and Sim), with 4 rats each group randomly assigned. After a 1-week acclimatization period, each group received the following treatments: standard diet for 4 weeks (NC), high-fat diet + propylthiouracil (PTU) for 4 weeks (HFD), HFD + corn oil (CO), HFD + alphamangostin in corn oil at 7 mg/KgBW (D1), HFD + alphamangostin in corn oil at 35 mg/KgBW (D2), and HFD + simvastatin at 3.6 mg/KgBW (Sim). Treatments for CO, D1, D2, and Sim were administered for 2 weeks. Serum total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides were examined before and after treatment, and the differences were analyzed statistically.*

**Results:** *The administration of alphamangostin at a dose of 7 mg/KgBW (D1) and corn oil (CO) significantly decreased LDL cholesterol levels ( $p < 0.05$ ), and alphamangostin at a dose of 35 mg/KgBW (D2) significantly decreased triglyceride levels ( $p < 0.05$ ). Meanwhile, there were decreases in total cholesterol levels and increases in HDL cholesterol levels in the alphamangostin and corn oil groups, but these changes were not statistically significant ( $p > 0.05$ ).*

**Conclusions:** *Alphamangostin can reduce LDL cholesterol and triglyceride levels in high-fat diet-induced rats.*

**Keywords:** *Alphamangostin, Corn oil, Dyslipidemia.*

## **Pendahuluan**

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular yang telah lama diketahui. Angka kejadian dislipidemia dilaporkan terus meningkat, baik akibat faktor primer (genetik), maupun sekunder seperti diabetes melitus, obesitas, dan pola hidup yang tidak sehat. Jenis dislipidemia yang paling sering dijumpai ialah peningkatan kadar *low-density lipoproteins* (LDL) yang berhubungan kuat dengan komplikasi kardiovaskular, serta hipertrigliseridemia yang berkaitan dengan kejadian perlemakan hati dan pankreatitis.<sup>1</sup>

Pemberian obat golongan statin telah menjadi standar pengobatan dislipidemia, khususnya dalam menurunkan kadar LDL dan terbukti bermanfaat mencegah komplikasi kardiovaskular. Akan tetapi, statin berpotensi menimbulkan berbagai efek samping, terutama pada individu berusia lanjut dan perempuan, serta meningkatkan risiko interaksi obat.<sup>2</sup> Selain dapat menyebabkan miopati, inflamasi pada hati, serta efek samping neurologik,<sup>2,3</sup> beberapa studi melaporkan adanya peningkatan risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 (DMT2) pada pemakaian statin jangka panjang, walaupun hal tersebut bergantung pada lama pemakaian dan dosis yang digunakan.<sup>4</sup> Be-

berapa teori menyebutkan bahwa statin dapat meningkatkan glukoneogenesis pada sel hati karena penghambatan HMG-CoA-reduktase dapat memicu peningkatan asam lemak bebas dan aktivasi berbagai enzim pada proses glukoneogenesis.<sup>4</sup> Oleh sebab itu, penelitian terhadap terapi baru dislipidemia terus dikembangkan hingga kini.

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L*) diketahui memiliki efek sebagai antioksidan,<sup>5</sup> antimikroba,<sup>6</sup> antimalaria,<sup>7,8</sup> serta dapat memperbaiki profil lipid dan memperlambat proses arteriosklerosis.<sup>9</sup> Ekstrak kulit manggis mengandung alfamangostin yang berperan sebagai antioksidan dan mampu menghambat *fatty acid-synthase* secara *in vitro* yang tidak dimiliki oleh obat golongan statin.<sup>10-12</sup> Namun, alfamangostin memiliki sifat kelarutannya yang sangat rendah dalam berbagai pelarut sehingga sulit untuk diberikan secara per oral.

Beberapa studi pendahulu telah menunjukkan bahwa alfamangostin memiliki bioavailabilitas dan kelarutan yang baik dalam pelarut minyak jagung. Namun, belum diketahui berapa kelarutan maksimal yang dapat dicapai oleh alfamangostin dalam minyak jagung.<sup>13</sup> Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mempelajari potensi alfamangostin dengan pelarut minyak jagung dalam memperbaiki profil lipid serum secara *in vivo*.

## Metode

Studi ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik *in vivo* pada tikus yang dilakukan di Pusat Penelitian Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat. Sampel menggunakan tikus jantan *Rattus norvegicus galur Sprague Dawley* dengan umur 8-10 minggu dan berat badan (BB) 190-200 gram yang diperoleh dari *iRATco Veterinary Laboratory*, Bogor, Jawa Barat. Tikus dipelihara dalam kandang di suatu ruangan dengan suhu, kelembaban, dan ventilasi yang memadai, serta dilakukan pemberian siklus terang-gelap masing-masing 12 jam. Sampel kemudian dibagi menjadi ke dalam 6 kelompok perlakuan secara acak, masing-masing 1 kandang, yaitu (i) kontrol negatif yang hanya diberi pakan standar (NC), (ii) kontrol dengan pakan tinggi lemak (HFD), (iii) minyak jagung (CO), (iv) alfamangostin dosis 7 mg/KgBB (D1), dan (v) alfamangostin dosis 35 mg/KgBB (D2), serta (vi) kontrol positif dengan simvastatin (Sim) dengan masing-masing 4 replikasi. Pemberian perlakuan dilakukan secara per-oral melalui sonde gaster.

Sebelum pemberian intervensi, sampel diaklimatisasi terhadap suasana laboratorium selama 7 hari dengan pemberian pakan standar. Selanjutnya, diberikan perlakuan sebagai berikut. Kelompok NC diberikan pakan standar sampai akhir penelitian (minggu 2, 3, 4, dan 5) sedangkan kelompok-kelompok lainnya diberikan pakan tinggi lemak dan minum berisi propiltiourasil 0,01 % selama 4 minggu tersebut dan pada 2 minggu terakhir (minggu 4 dan 5) ditambahkan intervensi untuk masing-masing kelompok, yaitu minyak jagung 2 mL/hari (CO), alfamangostin 7 mg/KgBB/hari dalam minyak jagung 2 mL (D1), alfamangostin 35 mg/KgBB/hari dalam minyak jagung 2 mL (D2), simvastatin 3,6 mg/KgBB/hari dalam 2 mL akuades (Sim). Propiltiourasil diberikan untuk memudahkan terjadinya dislipidemia akibat penurunan fungsi tiroid. Pengambilan darah secara aseptik melalui vena pada ekor dilakukan pada akhir minggu ketiga, dan setelah akhir minggu kelima pada seluruh sampel menjalani pemeriksaan kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida serum. Setelah selesai eksperimen, hewan coba diterminasi melalui dislokasi tulang servikal setelah dianestesi, kemudian organ hati, ginjal, dan limpa disimpan, serta jasad sisanya dikubur.

Pemeriksaan profil lipid secara spektrofotometri dengan kit Roche® Chol2 Cholesterol Gen.2 cobas, Roche® HDLC4 HDL-Cholesterol Gen.4 cobas, Roche® LDLC3 LDL-Cholesterol Gen.3 cobas dan Roche® TRIGL Triglycerides cobas masing-masing untuk kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, dan trigliserida serum. Perubahan kadar sesudah perlakuan dibandingkan sebelum perlakuan dianalisis statistik memakai ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Duncan ( $\alpha=0,05$ ) bila distribusi data normal, atau analisis dengan *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan *Mann-Whitney* ( $\alpha=0,05$ ) bila distribusi tidak normal. Penelitian ini telah lolos uji kaji etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha (No: 196/KEP/IV/2021).

## Hasil

Kondisi pre- dan pascaintervensi seluruh kelompok dapat dilihat pada Tabel 1. Pemberian alfamangostin, baik dosis 7 mg/KgBB maupun 35 mg/KgBB, serta minyak jagung dapat menurunkan kadar kolesterol total dan meningkatkan kadar HDL pada tikus dengan pakan tinggi lemak, walaupun hasil tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik. Kendati demikian, pemberian minyak jagung dan alfamangostin dosis 7 mg/KgBB

dapat menurunkan kadar kolesterol LDL secara bermakna ( $p < 0,05$ ) dan alfamangostin dosis 35 mg/KgBB dapat menurunkan kadar trigliserida secara bermakna ( $p < 0,05$ ). Dibandingkan kelompok lainnya, pemberian simvastatin mempunyai efek yang paling baik dalam memperbaiki profil lipid secara bermakna.

dengan penelitian ini, yang diduga akibat (studi Choi YH vs Tjahjani S): perbedaan lama perlakuan (6 vs 2 minggu) dan penggunaan pelarut yang berbeda (PEG 400-akuades 6/4 v/v vs minyak jagung).<sup>17</sup> Alfamangostin termasuk dalam kelas 2 klasifikasi *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), yakni memiliki

**Tabel 1. Kadar Kolesterol Total, Kolesterol HDL, Kolesterol LDL, dan Trigliserida Sebelum dan Sesudah Perlakuan (dalam mg/dL) Serta Selisih Antara Keduanya**

Profil Lipid (mg/dL)	NC	HFD	CO	D1	D2	Sim	<i>p</i>
Kolesterol Total							
Pre	60,25	90,75	87,5	88,25	88	89,5	
Post	59	84,75	81,5	75,25	75	62,75	
Selisih	1,25	6,25	6	13	13	26,75*	0,004 <sup>†</sup>
Kolesterol HDL							
Pre	25,5	27,75	29	27	27	25,25	
Post	29,75	30	30,25	30,5	30,5	32	
Selisih	4,25	2,25	1,25*	3,5	3,5	6,75	0,172 <sup>‡</sup>
Kolesterol LDL							
Pre	44,25	21,75	47,25	49,75	49,75	52	
Post	45	19,75	33,75	34,5	38,75	25,25	
Selisih	-0,75	2	13,5*	15,25*	11	26,75*	0,013 <sup>‡</sup>
Trigliserida							
Pre	53,75	77,75	76,5	73	76,75	77,25	
Post	47	74	71,5	62,75	58,75	43,25	
Selisih	6,75	3,75	5	10,25	18*	34*	0,001 <sup>†</sup>

**Keterangan:** NC, normal control (kontrol negatif); HDL, high density lipoprotein; HFD, high fat diet (pakan tinggi lemak); CO, corn oil (minyak jagung 2 mL/hari); D1, alfamangostin dosis 7 mg/KgBB/hari; D2, alfamangostin dosis 35 mg/KgBB/hari; LDL, low density lipoprotein; Sim, simvastatin dosis 3,6 mg/KgBB/hari.

\*Berbeda bermakna secara statistik bila dibandingkan dengan kelompok HFD ( $p < 0,05$ ) <sup>†</sup>Uji Kruskal Wallis, <sup>‡</sup>Uji ANOVA.

## Diskusi

Potensi alfamangostin sebagai terapi dislipidemia telah diteliti sebelumnya, namun hasil yang diperoleh masih bervariasi. Penelitian oleh Kim HM, et al<sup>14</sup> yang menggunakan alfamangostin dosis 50 mg/KgBB (setara dengan dosis 35 mg/KgBB tikus) selama 12 minggu menemukan bahwa tidak terdapat pengaruh alfamangostin terhadap kadar kolesterol total. Sebaliknya, studi lain pada mencit yang memberikan ekstrak kulit manggis dengan pelarut PEG 400 dalam akuades selama 7 minggu menunjukkan efek positif terhadap penurunan kadar kolesterol total. Perbedaan tersebut diduga karena adanya perbedaan dosis, pelarut, dan protokol penelitian.<sup>15,16</sup>

Studi oleh Choi YH, et al<sup>17</sup> yang menggunakan alfamangostin dengan dosis yang setara dengan penelitian ini menemukan adanya penurunan kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida pada mencit pakan tinggi lemak yang bermakna secara statistik. Temuan penurunan kolesterol total dan HDL berbeda

sifat kelarutan rendah (*low solubility*), namun permeabilitas yang tinggi (*high permeability*) sehingga yang perlu ditingkatkan adalah solubilitasnya untuk mencapai bioavailabilitas yang lebih tinggi. Di lain pihak, pelarut minyak jagung (*vegetable oil*) memiliki potensi yang lebih baik dalam meningkatkan solubilitas, sementara PEG 400 lebih baik dalam meningkatkan permeabilitas.<sup>18</sup> Intervensi pada penelitian ini dilakukan selama 2 minggu karena penelitian terdahulu yang juga menggunakan pelarut minyak jagung telah menemukan bahwa alfamangostin sudah mampu menghambat kerusakan *photoreceptor* mata hanya dalam 7 hari.<sup>13</sup>

Penelitian ini menemukan bahwa alfamangostin dosis 7 mg/KgBB dapat menurunkan kadar LDL secara bermakna pada tikus yang diinduksi dengan pakan tinggi lemak. Mekanisme kerja alfamangostin terhadap penurunan kadar LDL belum sepenuhnya dipahami, namun diduga melalui efek peningkatan reseptor LDL.<sup>19</sup> Hipotesis lain ialah melalui efek menyerupai insulin, yaitu alfamangostin

mampu meningkatkan aktivitas sel beta pankreas sehingga produksi insulin akan meningkat dan sekresi protein ApoB akan menurun, yang kemudian akan menurunkan kadar LDL serum.<sup>20,21</sup> Pada studi lain didapatkan bahwa alfamangostin dapat menurunkan kadar glukosa puasa dan kadar insulin karena peningkatan kadar reseptor GLUT2 dan GLUT4 pada hati dan jaringan lemak yang meningkatkan tingkat sensitivitas insulin dan menurunkan sekresi protein ApoB.<sup>14,20</sup>

Mengapa pada kelompok alfamangostin dosis yang lebih tinggi (35 mg/KgBB) tidak terjadi penurunan kadar LDL? Hal tersebut diduga akibat peningkatan kolesterol intraseluler pada sel beta pankreas secara berlebihan yang kemudian berdampak terhadap fungsi sel beta pankreas itu. Alfamangostin mampu meningkatkan reseptor LDL pada sel beta pankreas sehingga ambilan kolesterol intraseluler juga akan meningkat. Apabila terjadi pengambilan secara berlebihan (pada alfamangostin dosis tinggi), maka fungsi sekresi insulin pada sel beta pankreas akan terganggu sehingga kadar LDL di dalam darah akan meningkat.<sup>19,20,22,23</sup>

Penelitian ini juga menemukan efek bermakna alfamangostin terhadap penurunan kadar trigliserida. Hal tersebut disebabkan oleh efek alfamangostin yang menyerupai insulin, yakni menghambat produksi ANGPTL3 (*the angiopoietin-like protein family 3*) sehingga aktivitas lipoprotein lipase yang berkurang dan proses lipolisis intravaskular pada trigliserida juga menurun.<sup>24</sup> Mekanisme lain yang diduga berperan ialah melalui supresi ekspresi *faty-acid synthase* (FAS) dan penghambatan aktivitas FAS intraseluler.<sup>12</sup> Kim HM, et al<sup>14</sup> juga mendapatkan efek penurunan kadar trigliserida ini walaupun menggunakan dosis yang tinggi 50 mg/KgBB (setara 35 mg/KgBB tikus) selama 12 minggu. Penelitian ini memberikan informasi baru bahwa kadar trigliserida sudah dapat menurun dalam 2 minggu pemberian apabila menggunakan pelarut minyak jagung.

Studi ini masih merupakan penelitian awal sehingga memiliki beberapa keterbatasan. Penelitian ini hanya menguji dua jenis dosis alfamangostin sehingga belum diketahui dengan pasti dosis optimal yang dapat memperbaiki kadar semua jenis lipid. Selain itu, diperlukan uji terhadap formulasi sediaan alfamangostin lainnya dengan menggunakan pelarut yang lebih baik, termasuk sediaan enkapsulasi dan penggunaan *drug carrier*, untuk meningkatkan profil bioavailabilitas. Di lain sisi, masih diperlukan uji toksisitas pada pemberian alfamangostin secara subkronik atau kronik karena terapi penurunan kadar lipid

umumnya dilakukan dalam jangka waktu yang panjang.

## Kesimpulan

Alfamangostin yang dilarutkan dalam minyak jagung dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida serum pada tikus *Rattus norvegicus galur Sprague Dawley* yang diinduksi pakan tinggi lemak.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Allen Albert Pelapelapon, M.Biomed sebagai Kepala Laboratorium Hewan Fakultas kedokteran Universitas Kristen Maranatha yang telah memberikan bantuan secara teknis.

## Daftar Pustaka

1. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(10):689–700.
2. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). Statin side effects: weigh the benefits and risks. *Mayo Clinic*; 27 Mei 2023. Diunduh dari: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/statin-side-effects/art-20046013>
3. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. *Circ Res.* 2019;124(2):328–50.
4. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):1–25.
5. Tjahjani S, Widowati W, Khiong K, Suhendra A, Tjokropranoto R. Antioxidant properties of *Garcinia mangostana* L (Mangosteen) rind. *Procedia Chem.* 2014;13(2009):198–203.
6. Janardhan S, Mahendra J, Girija ASS, Mahendra L, Priyadharsini V. Antimicrobial effects of *Garcinia mangostana* on cariogenic microorganisms. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(1):ZC19–22.
7. Tjahjani S. Antimalarial activity of *Garcinia mangostana* L rind and its synergistic effect with artemisinin in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1).
8. Tjahjani S, Biantoro Y, Tjokropranoto R. Ethyl acetate fraction of *Garcinia mangostana* L rind study as antimalaria and

- antioxidant in *Plasmodium berghei* inoculated mice. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(12):1935–9.
9. Tousian Shandiz H, Razavi BM, Hosseinza-deh H. Review of *Garcinia mangostana* and its xanthenes in metabolic syndrome and related complications. *Phyther Res*. 2017;31(8):1173–82.
  10. Wang MH, Zhang KJ, Gu QL, Bi XL, Wang JX. Pharmacology of mangostins and their derivatives: A comprehensive review. *Chin J Nat Med*. 2017;15(2):81–93.
  11. Tjahjani S, Widowati W. Potensi beberapa senyawa xanthone sebagai antioksidan dan anti-malaria serta sinergisme dengan artemisinin in vitro. *J Indon Med Assoc*. 2013;63(3):95–9.
  12. Li P, Tian W, Ma X. Alpha-mangostin inhibits intracellular fatty acid synthase and induces apoptosis in breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2014;13(1):1–11.
  13. Fang Y, Su T, Qiu X, Mao P, Xu Y, Hu Z, et al. Protective effect of alpha-mangostin against oxidative stress induced-retinal cell death. *Sci Rep*. 2016;6(February):1–15.
  14. Kim HM, Kim YM, Huh JH, Lee ES, Kwon MH, Lee BR, et al.  $\alpha$ -mangostin ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance by inhibition C-C chemokine receptor 2. *PLoS One*. 2017;12(6):1–16.
  15. Paget G, Barnes J. Toxicity test. Dalam: Laurence DR, Bacharach AL, penyunting. *Evaluation of drug activities*. New York: Academic Press; 1964. h.135–66.
  16. Chae HS, Kim YM, Bae JK, Sorchhann S, Yim S, Han L, et al. Mangosteen extract attenuates the metabolic disorders of high-fat-fed mice by activating AMPK. *J Med Food*. 2016;19(2):148–54.
  17. Choi YH, Bae JK, Chae HS, Kim YM, Sreymom Y, Han L, et al.  $\alpha$ -mangostin regulates hepatic steatosis and obesity through SirT1-AMPK and PPAR $\gamma$  pathways in high-fat diet-induced obese mice. *J Agric Food Chem*. 2015;63(38):8399–406.
  18. Fajeriyati N, Muchtaridi M, Sopyan I. Methods for improving alpha-mangostin solubilit: a review. *Int J App Pharm*. 2021;13(4):47-54.
  19. Yao L, Gu X, Song Q, Wang X, Huang M, Hu M, et al. Nanoformulated alpha-mangostin ameliorates Alzheimer's disease neuropathology by elevating LDLR expression and accelerating amyloid-beta clearance. *J Control Release*. 2016;226:1–14.
  20. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia - causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):965–71.
  21. Nain P, Saini V, Sharma S, Nain J. Antidiabetic and antioxidant potential of *Embllica officinalis* Gaertn. leaves extract in streptozotocin-induced type-2 diabetes mellitus (T2DM) rats. *J Ethnopharmacol*. 2012;142(1):65–71.
  22. Oram JF, Lawn RM. ABCA1: The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res*. 2001;42(8):1173–9.
  23. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, VasANJI Z, et al.  $\beta$ -cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med*. 2007;13(3):340–7.
  24. Tarugi P, Bertolini S, Calandra S. Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) deficiency and familial combined hypolipidemia. *J Biomed Res*. 2019;33(2):73–81.

